

il **m**edicop **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

Tutti i bambini... in un unico stivale!

Tra fare e non fare:
una questione di appropriatezza

Pericoli della rete

Diagnosi precoce di ictus

Distrofia muscolare
di Duchenne

Tosse nel bambino

Mometasone furato
nelle patologie cutanee

Ceroidolipofuscinosi neuronale tipo 2

Oli essenziali, risorse naturali ricchi di
potenzialità e opportunità applicative

*Tutti i bambini...
un unico stivale!*



in questo numero

3
2018



PACINI
EDITORE
MEDICINA

DIRETTORE ESECUTIVO

Paolo Biasci

DIRETTORE RESPONSABILE

Valdo Flori

COMITATO DIRETTIVO

Paolo Biasci
Luigi Nigri
Antonio D'Avino
Costantino Gobbi
Domenico Careddu
Mattia Doria
Paolo Felice
Luciano Basile
Martino Barretta

COMITATO DI REDAZIONE

Mario Marranzini
Michele Fiore
Valdo Flori
Adima Lamborghini

CONTATTI

ilmedicopediatra@fimp.pro

© COPYRIGHT BY

Federazione Italiana Medici Pediatri
Via Parigi 11, 00161 Roma

EDIZIONE

Pacini Editore Srl, Via A. Gherardesca 1
56121 Pisa • www.pacinieditore.it

DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA

Andrea Tognelli
Medical Projects and Publishing Director
Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini, Sales Manager
Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato, Junior Sales Manager
Tel. 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori, Advertising
and New Media Manager
Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

REDAZIONE

Lucia Castelli
Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

GRAFICA E IMPAGINAZIONE

Massimo Arcidiacono
Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

STAMPA

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



Accedi all'edizione
digitale (pdf)

www.fimp.pro

editoriale

- 1 Tutti i bambini... in un unico stivale!**
P. Biasci

attualità

- 3 Tra fare e non fare: una questione di appropriatezza**
M. Doria
- 13 I pericoli della rete**
L. Filippi

attività professionale

- 15 Il ruolo del Pediatra di famiglia nella diagnosi precoce di ictus**
A. La Valle, G. Piccolo, M. Malova, S. Signa, G. Prato,
M. Severino, M. Bertamino e il Gaslini Pediatric Stroke Group

approfondimenti e notizie

- 23 Presa in carico del bambino con distrofia muscolare di Duchenne: diagnosi e gestione multidisciplinare**
M. Pane
- 32 La tosse nel bambino: razionale e opportunità di impiego del glicerolo**
P. Salari
- 37 Mometasone furoato per uso topico nelle patologie cutanee in età pediatrica**
G. Ruggiero
- 43 Ceroidolipofuscinosi neuronale tipo 2 (CLN2)**
Intervista a N. Specchio
- 46 Oli essenziali, risorse naturali ricchi di potenzialità e opportunità applicative in Pediatria**
Intervista a M. Valussi e F. Nalin
- 55 ricordo di Franco**



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa). Finito di stampare nel mese di settembre 2018 presso le IGP, Pisa.

Paolo Biasci
Presidente FIMP



Tutti i bambini... un unico stivale!

Oggi nel nostro paese ci troviamo di fronte a grandi differenze regionali nelle scelte e nell'organizzazione sanitaria che creano opportunità diverse di diagnosi, presa in carico e cura a bambini e adolescenti. Tutti i bambini hanno necessità di poter godere della stessa assistenza con un'erogazione delle cure omogenea in tutta Italia con l'obiettivo di ridurre al minimo le differenze oggi esistenti.

"Tutti i bambini... un unico stivale" non è soltanto il titolo del programma del Congresso Nazionale FIMP 2018, ma rappresenta anche un obiettivo politico della FIMP.

A breve inizieranno le trattative per concludere l'iter di rinnovo della Convenzione e l'uniformità di accesso e di erogazione dell'assistenza territoriale a tutta la popolazione infantile, dal neonato all'adolescente, in tutto lo "stivale", rappresenterà per la FIMP il punto di riferimento per l'impianto della Nuova Convenzione.

Dobbiamo garantire maggiori e uniformi tutele per la salute di tutti i bambini e gli adolescenti italiani, soprattutto dei soggetti più fragili, in tutti i campi assistenziali: dalle vaccinazioni, all'accesso alle consulenze specialistiche di area pediatrica, alla garanzia di usufruire del Pediatra di famiglia in tutte le realtà, non solo nelle grandi città, ma anche nelle zone periferiche, in particolare quelle più disagiate.

Sembra facile, perché per noi Pediatri si tratta di argomenti scontati, ma in realtà non è così e per realizzarli serve impegno di tutti. Alla base delle difficoltà c'è sempre un finanziamento sottostimato per l'assistenza sanitaria, come hanno concordato anche i maggiori sindacati rappresentativi dell'assistenza sanitaria territoriale (Medicina Generale, Pediatria di Famiglia e Specialisti ambulatoriali), non è più rinviabile che il Governo del Paese non abbia tra gli obiettivi prioritari soluzioni per la Sanità.

Investimenti e responsabilità di governo per la sanità e per il futuro produttivo del Paese non possono più attendere e in questo senso non va sottovalutato il ruolo che dovranno avere nel prossimo futuro i rinnovi contrattuali, sia dei medici convenzionati che dei medici dipendenti, per continuare a garantire ai cittadini italiani un'offerta assistenziale considerata tra le migliori al mondo e che, con una programmazione adeguata, potranno diventare un volano per ridurre le disuguaglianze presenti sui differenti territori regionali. Pochi investimenti sono essenziali se vogliamo ottenere risultati migliori per la popolazione, in particolare quella infantile, dove maggiormente, attraverso programmi specifici di prevenzione, si decide la salute delle future generazioni di adulti.

Sembra ovvio, ma evidentemente non lo è per la classe politica, che per raggiungere gli obiettivi di migiora-

mento della Salute dei cittadini di oggi e delle prossime generazioni, il finanziamento del Fondo Sanitario Nazionale deve essere necessariamente aumentato. Il Pediatra di famiglia ha oramai acquisito una identificazione professionale sempre più importante nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale e nell'ambito dell'assistenza sanitaria ai bambini e agli adolescenti.

I documenti prodotti dalle istituzioni sanitarie del paese riconoscono nel Pediatra di famiglia il professionista specificamente formato per soddisfare i bisogni sanitari specifici della fascia di età di competenza e per offrire una tutela della salute completa e coordinata, con compiti di prevenzione individuale, diagnosi,

cura ed educazione sanitaria in un contesto di qualità dell'atto professionale.

Per crescere ulteriormente, offrire maggiore qualità di assistenza, garantire il raggiungimento degli obiettivi di salute, anche nel nostro ambito professionale dobbiamo impegnarci a utilizzare un linguaggio univoco almeno per quanto riguarda i grandi temi dell'infanzia: dall'alimentazione al neurosviluppo, dalle vaccinazioni alla declinazione delle linee guida in buone pratiche cliniche e all'appropriatezza prescrittiva.

Il programma del Congresso Nazionale FIMP del 2018 è stato sviluppato su queste basi, per una crescita scientifica e professionale del Pediatra di famiglia.

Tra fare e non fare: una questione di appropriatezza

Indagine conoscitiva tra i Pediatri di Famiglia italiani sul progetto “Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italia” e sulle pratiche a rischio di inappropriata cura nell’ambito delle cure primarie pediatriche in Italia (ottobre-novembre 2017)



Mattia Doria

Segretario Nazionale FIMP alle attività Scientifiche ed Etiche

La Federazione Italiana Medici Pediatri aderisce, nell’ambito delle attività a supporto dell’appropriatezza clinica e prescrittiva e allo sviluppo delle buone pratiche cliniche, al Progetto “**Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy**” di Slow Medicine.

Il progetto ha l’obiettivo di favorire il dialogo dei medici e degli altri professionisti della salute con i pazienti e i cittadini su esami diagnostici, trattamenti e procedure a rischio di inappropriata cura in Italia, per giungere a scelte informate e condivise.

Esso si sviluppa attraverso l’individuazione di esami/test diagnostici, trattamenti sanitari medici o chirurgici, relativi all’ambito professionale di competenza (la pediatria del territorio nel nostro caso), che soddisfino i seguenti criteri:

- sono effettuati comunemente in Italia;
- non apportano benefici significativi alle principali categorie di pazienti ai quali vengono generalmente prescritti;
- possono esporre i pazienti al rischio di subire effetti dannosi.

Tra i criteri di scelta **non** è incluso quello dei costi poiché il progetto non rappresenta un’attività né uno strumento per il “razionamento” delle risorse.

Le raccomandazioni del Progetto Choosing Wisely hanno la caratteristica di non essere prescrittive ma devono essere poste al centro del dialogo tra professionisti e pazienti al fine di prendere decisioni di salute condivise: per tale motivo è importante che per la loro individuazione si tenga conto che esse dovrebbero riguardare tutti gli argomenti su cui è possibile promuovere il coinvolgimento di pazienti e cittadini.

Così come molte altre Società Scientifiche hanno già fatto, **la FIMP ha iniziato un percorso teso a identificare le prime 5 pratiche della nostra professione a rischio inappropriata cura** e che potrebbero anche rivelarsi dannose per il paziente.

A tal fine la presidenza nazionale ha favorito la costituzione di un **Gruppo di studio per le Buone Pratiche Cliniche** composto da 7 Pediatri di famiglia: Mattia Doria (coordinatore), Domenico Careddu, Teresa Cazzato, Adima Lamborghini, Milena Lo Giudice, Donella Prospero e Valter Spanevello. Il Gruppo si è costituito a Roma il 7 giugno 2017 e il Progetto di lavoro Choosing Wisely FIMP (CW-FIMP) è stato presentato all’interno del Congresso Scientifico Nazionale FIMP di Roma (28-30 settembre 2017).

Il Gruppo ha analizzato le raccomandazioni pediatriche già individuate in Italia da altre società scientifiche pediatriche e ha sviluppato una riflessione tesa all'individuazione delle pratiche a rischio di inappropriately specifiche del setting professionale delle cure primarie pediatriche.

L'INDAGINE CONOSCITIVA

A conclusione della prima fase dei lavori è stato identificato un elenco di **16 pratiche cliniche a rischio di inappropriately** e ne sono state elaborate le relative raccomandazioni. Al fine di individuare le 5 pratiche a maggior rischio di inappropriately nel modo più ampiamente condiviso possibile, tale elenco è stato inviato, sotto forma di questionario/indagine conoscitiva, a una lista di 5300 indirizzi elettronici appartenenti ad altrettanti Pediatri di famiglia iscritti alla FIMP.

È stato chiesto a ciascun pediatra di esprimere per ciascuna raccomandazione il proprio parere utilizzando una scala di valutazione da 1 a 10 dove con 1 si esprimeva il totale disaccordo e con 10 la piena condivisione della raccomandazione.

L'indagine è stata condotta tra il 18 ottobre e il 9 novembre 2017.

Vi hanno partecipato **1046** Pediatri di famiglia dell'intero territorio nazionale rappresentativi del **20%** del campione.

PARTECIPANTI ALL'INDAGINE

Nelle Figure 1 e 2 è rappresentata la distribuzione dei pediatri che hanno partecipato all'indagine per regione di appartenenza.

Il 59% dei partecipanti erano femmine e il 41% maschi.

L'età maggiormente rappresentata è stata quella della fascia 60-64 anni con il 40%; il 30% sono stati i pediatri della fascia di età 55-59 anni, mentre il 13% quelli della fascia 65-69 anni e l'11% quelli della fascia 50-54 anni. A seguire tutte le altre.

CONOSCENZA DEL PROGETTO

Dopo questa prima parte anagrafica sono state poste alcune domande finalizzate a comprendere quanto sia conosciuto il Progetto Choosing Wisely.

Il 47% dichiara di conoscere la campagna Choosing Wisely nata negli USA (Fig. 3) e il 42% dichiara di conoscere il progetto "Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy" in Italia (Fig. 4).

Figura 1.

PLS partecipanti all'indagine (numeri assoluti per Regione).

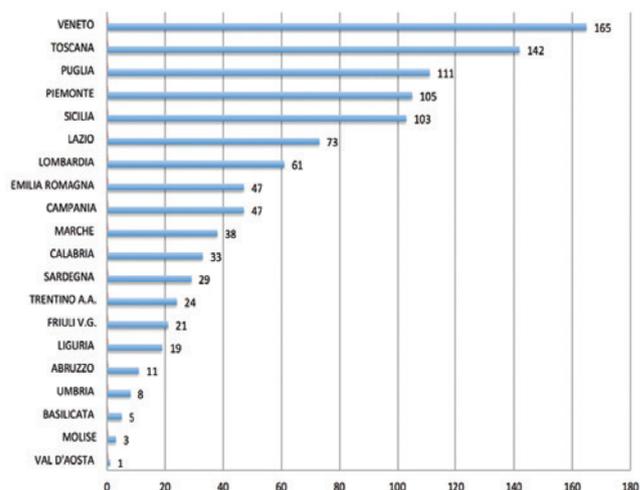
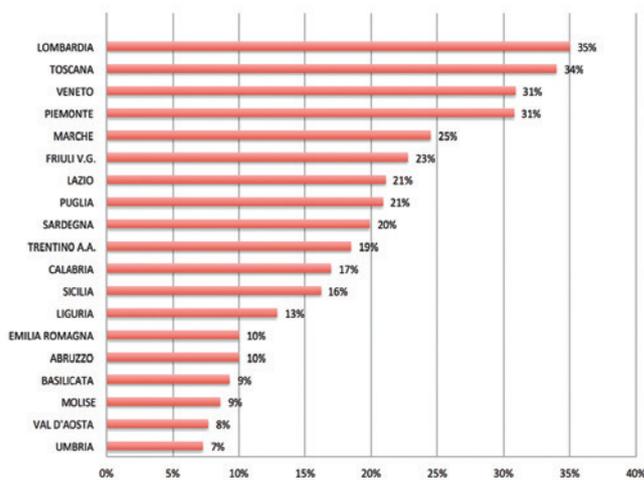


Figura 2.

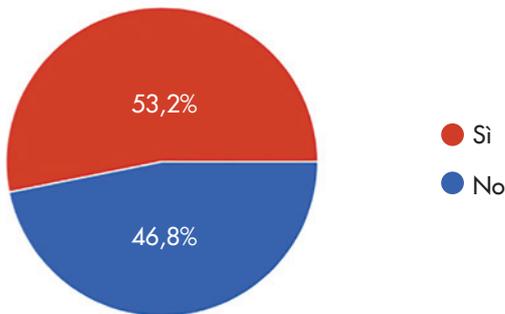
PLS partecipanti all'indagine (% sui pediatri FIMP di ciascuna Regione).



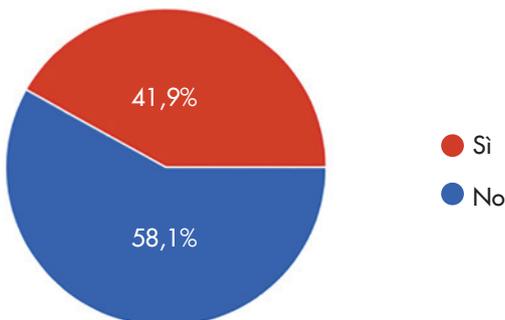
Alla richiesta se si ritenga utile che la FIMP abbia aderito al Progetto "Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy" il 77% esprime parere favorevole (punteggi 8-9-10), il 21% esprime un giudizio intermedio (punteggi 4-5-6-7), mentre poco più dell'1% manifesta un parere negativo (Figura 5). Tuttavia il 94% dichiara di essere interessato a conoscere le iniziative di Choosing Wisely Italy e del Progetto Choosing Wisely di FIMP.

Figura 3.

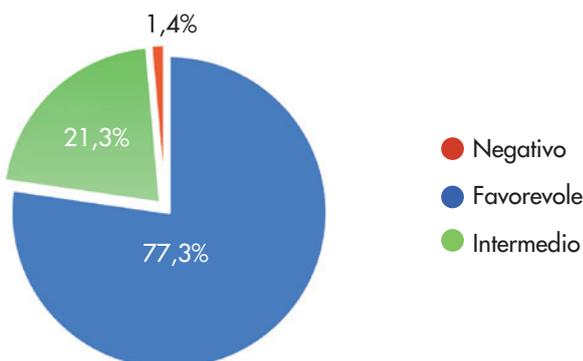
Hai già letto o sentito parlare della campagna Choosing Wisely nata negli Stati Uniti?

**Figura 4.**

Hai già letto o sentito parlare del Progetto "Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy" in Italia?

**Figura 5.**

Ritieni utile che FIMP abbia aderito al Progetto "Fare di più non significa fare meglio - Choosing Wisely Italy"?



LE RACCOMANDAZIONI

La parte più corposa dell'indagine è stata rappresentata dalla lista delle raccomandazioni per le quali, lo ricordiamo, ciascun pediatra poteva esprimere il proprio parere utilizzando una scala di valutazione da 1 a 10, dove con 1 si esprimeva il totale disaccordo e con 10 la piena condivisione della raccomandazione.

1. Non prescrivere la radiografia del cranio per la diagnosi di rinosinusite batterica acuta (Fig. 6).
2. Non prescrivere terapia antibiotica al bambino > 6 mesi di età con otite media acuta (OMA) senza prima aver valutato l'opzione della Vigile Attesa (Fig. 7).
3. Non eseguire il tampone faringeo "di controllo" dopo una faringotonsillite acuta da streptococco beta-emolitico (Fig. 8).
4. Non eseguire di routine la radiografia del ginocchio per la diagnosi di sindrome di Osgood-Schlatter (Fig. 9).
5. Non inviare a consulenza ortopedica i bambini con piede lasso infantile (Fig. 10).
6. Non eseguire la mappatura dei nevi in età pediatrica (Fig. 11).
7. Non suggerire il controllo settimanale del peso in un neonato sano nato a termine (Fig. 12).
8. Non eseguire manovre di riduzione cruenta del prepuzio nel bambino con fimosi (Fig. 13).
9. Non utilizzare terapia nasale topica attraverso doccia nasale micronizzata con farmaci non specificamente autorizzati per questa via di somministrazione (Fig. 14).
10. Non utilizzare farmaci steroidei per os per il trattamento della febbre (Fig. 15).
11. Non fare diagnosi di infezione delle vie urinarie in base al solo esame colturale delle urine (Fig. 16).
12. Non prescrivere farmaci (per aerosol e/o sistemici) in caso di bronchiolite (Fig. 17).
13. Non utilizzare farmaci per la gestione delle coliche gassose del lattante (Fig. 18).
14. Non prescrivere l'utilizzo combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene per la gestione della febbre (Fig. 19).
15. Non prescrivere la somministrazione di fluoro medicinale per via sistemica nel neonato e nel lattante (Fig. 20).
16. Non prescrivere un regime alimentare restrittivo in caso di diarrea acuta (Fig. 21).

Figura 6.

Non prescrivere la radiografia del cranio per la diagnosi di rinosinusite batterica acuta.

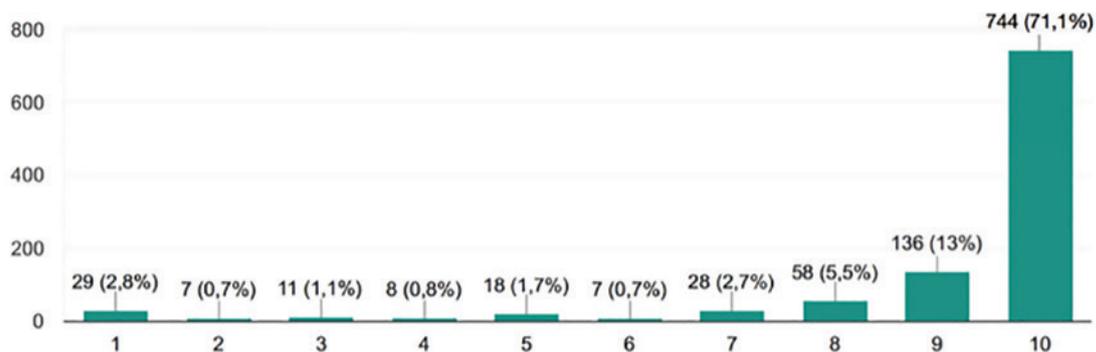


Figura 7.

Non prescrivere terapia antibiotica al bambino > 6 mesi di età con otite media acuta (OMA) senza prima aver valutato l'opzione della Vigile Attesa.

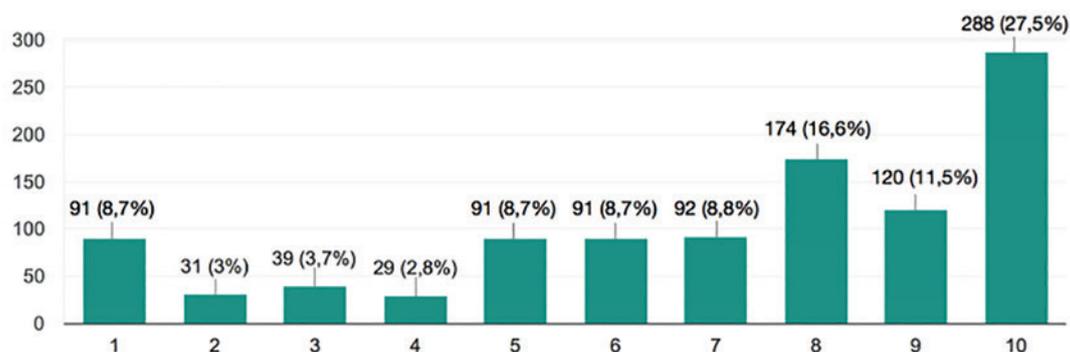
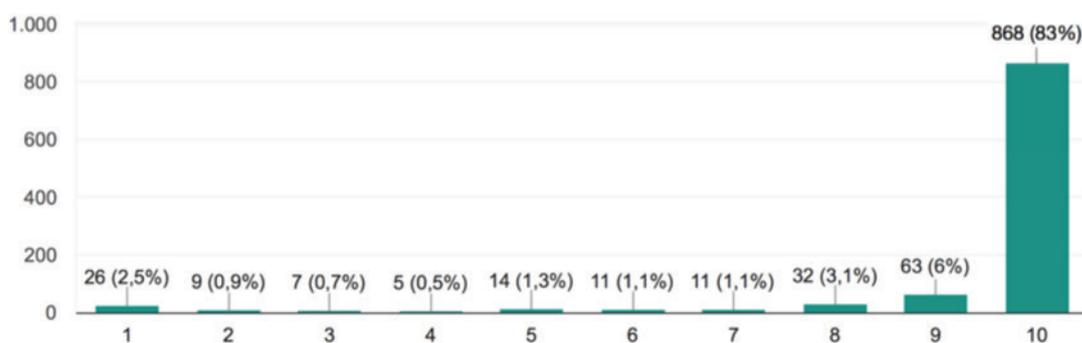


Figura 8.

Non eseguire il tampone faringeo "di controllo" dopo una faringotonsillite acuta da streptococco beta-emolitico.



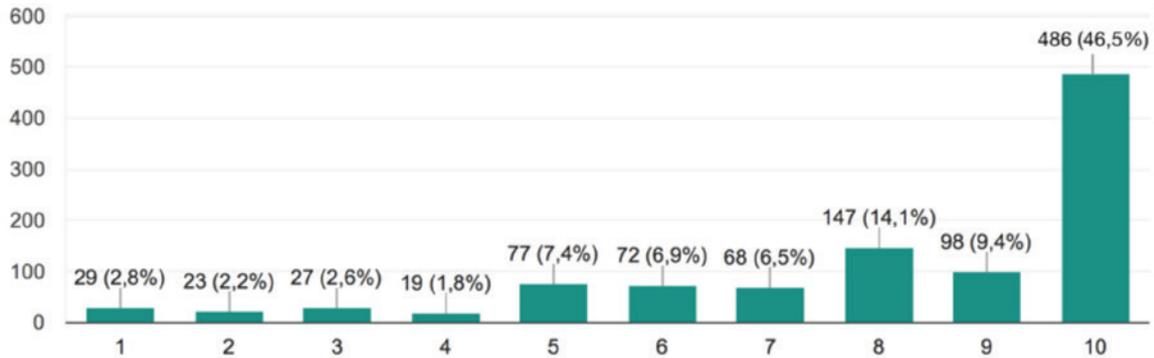
CONCLUSIONI

L'indagine mette in evidenza che il Progetto Choosing Wisely internazionale è conosciuto da poco meno del 50% dei Pediatri di famiglia e che il Progetto "Fare di più non significa fare meglio" Choosing Wisely Italy

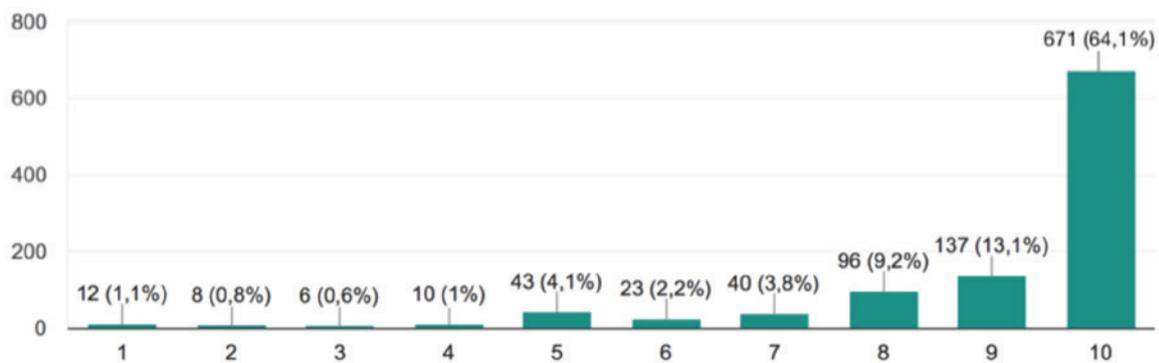
(CW-It) è conosciuto dal poco più del 40%. Tuttavia un robusto 87% ha dichiarato di condividere la scelta della Federazione Italiana Medici Pediatri di aderire all'iniziativa e di aver costituito un gruppo di lavoro per le Buone Pratiche Cliniche. A ulteriore conferma

Figura 9.

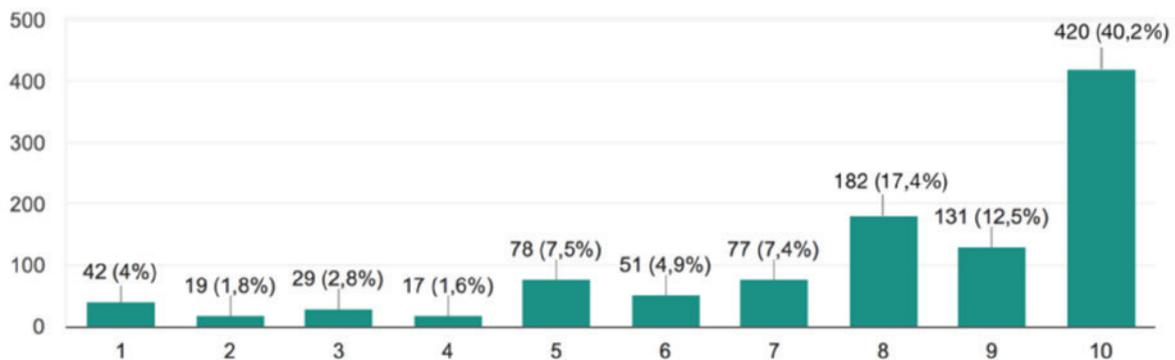
Non eseguire di routine la radiografia del ginocchio per la diagnosi di sindrome di Osgood-Schlatter.

**Figura 10.**

Non inviare a consulenza ortopedica i bambini con piede lasso infantile.

**Figura 11.**

Non eseguire la mappatura dei nevi in età pediatrica.



dell'interesse è testimone il dato che il 94% degli intervistati dichiara di essere interessato a conoscere le iniziative connesse allo sviluppo del progetto.

Il gruppo di lavoro per le Buone Pratiche Cliniche ha analizzato i risultati connessi alla valutazione delle 16

pratiche cliniche proposte e le ha catalogate considerando il livello di accordo circa le raccomandazioni, considerando un buon livello di condivisione i punteggi 9 e 10 (Tab. I).

In tal modo è stato evidenziato che 5 raccomandazio-

Figura 12.

Non suggerire il controllo settimanale del peso in un neonato sano nato a termine.

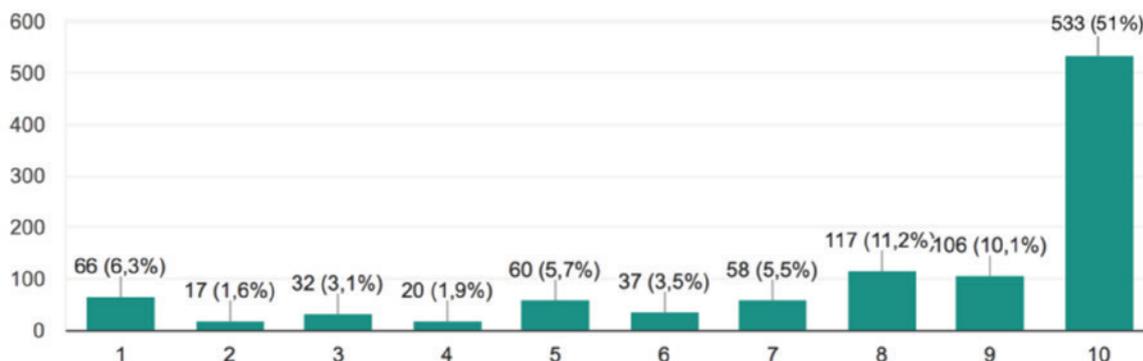


Figura 13.

Non eseguire manovre di riduzione cruenta del prepuzio nel bambino con fimosi.

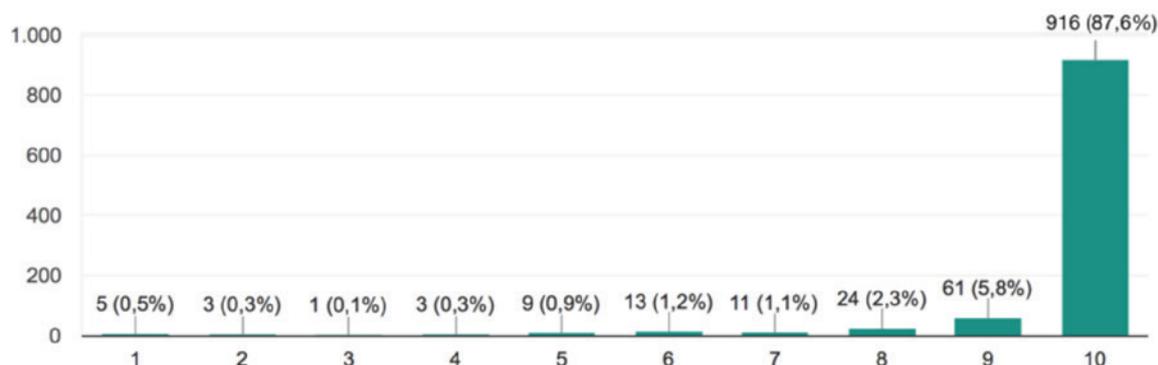
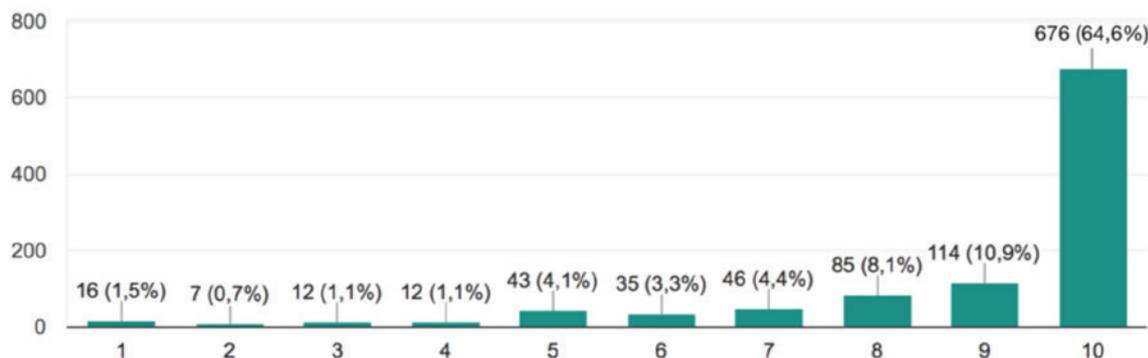


Figura 14.

Non utilizzare terapia nasale topica attraverso doccia nasale micronizzata con farmaci non specificamente autorizzati per questa via di somministrazione.



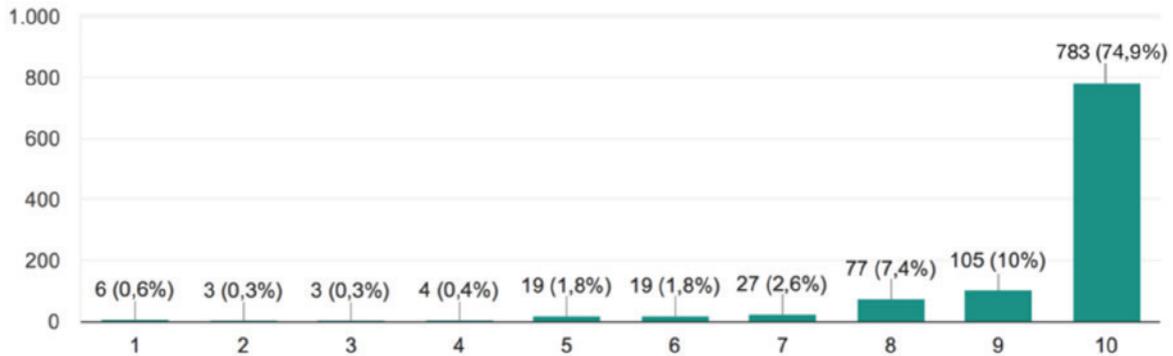
ni hanno raccolto maggiori elementi di disomogeneità di giudizio (grado di omogeneità basso: punteggio 9 + 10 < 60%); 7 raccomandazioni ha raccolto un livello di omogeneità medio (grado di omogeneità medio: punteggio 9 + 10 tra 60 e 80%), 4 racco-

mandazioni hanno raccolto un buon livello di omogeneità di giudizio (grado di omogeneità alto: punteggio 9 + 10 > 80%).

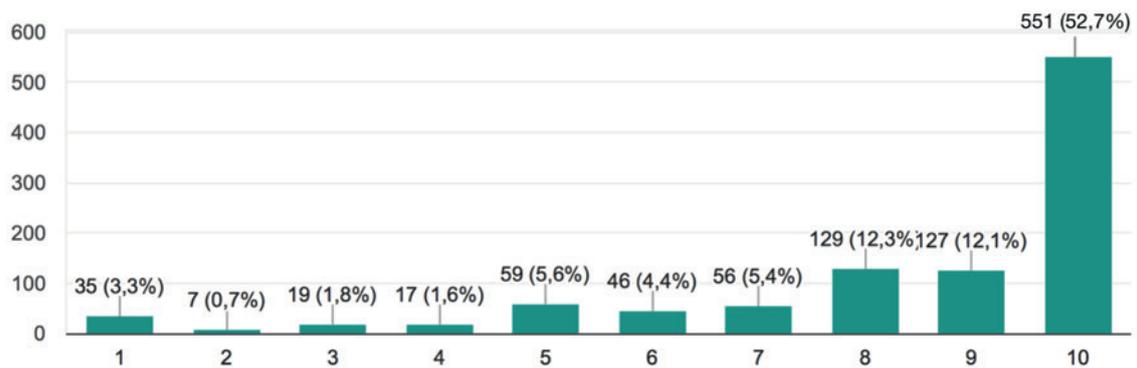
Il livello di accordo disomogeneo rispetto alla formulazione delle raccomandazioni prese in esame è stato

Figura 15.

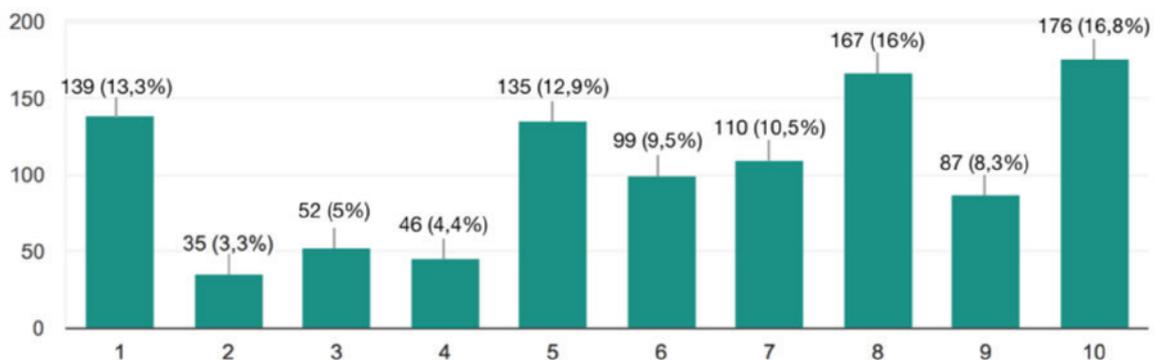
Non utilizzare farmaci steroidei per os per il trattamento della febbre.

**Figura 16.**

Non fare diagnosi di infezione delle vie urinarie in base al solo esame colturale delle urine.

**Figura 17.**

Non prescrivere farmaci (per aerosol e/o sistemici) in caso di bronchiolite.



utilizzato come parametro (proxi) di inappropriatezza delle pratiche cliniche.

Le TOP 5 identificate dal gruppo di lavoro per le buone pratiche cliniche FIMP sono:

- non prescrivere farmaci (per aerosol e/o sistemici) in caso di bronchiolite;
- non fare diagnosi di infezione delle vie urinarie in base al solo esame colturale delle urine;

Figura 18.

Non utilizzare farmaci per la gestione delle coliche gassose del lattante.

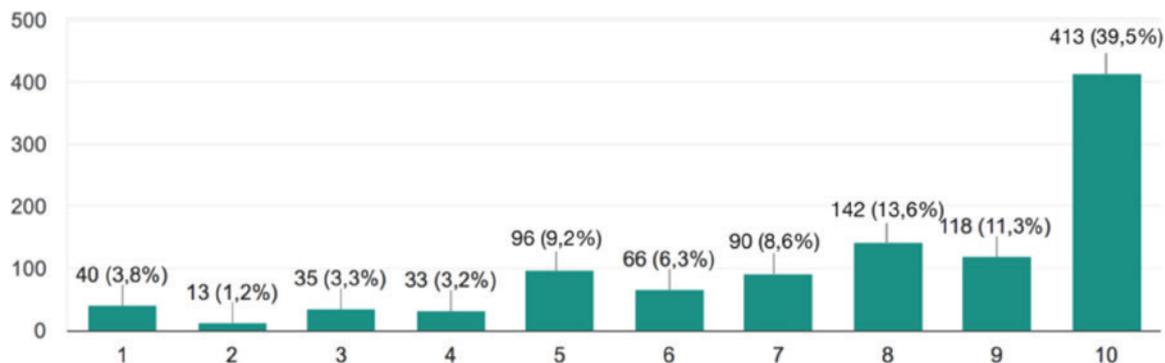


Figura 19.

Non prescrivere l'uso combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene per la gestione della febbre.

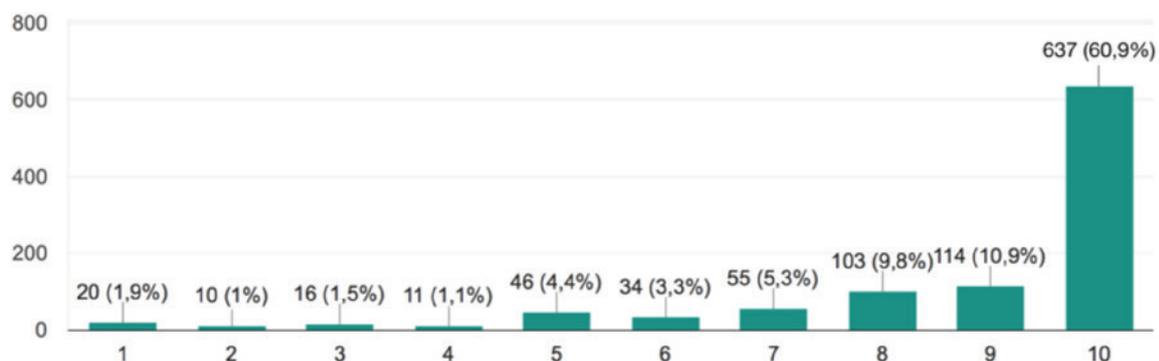
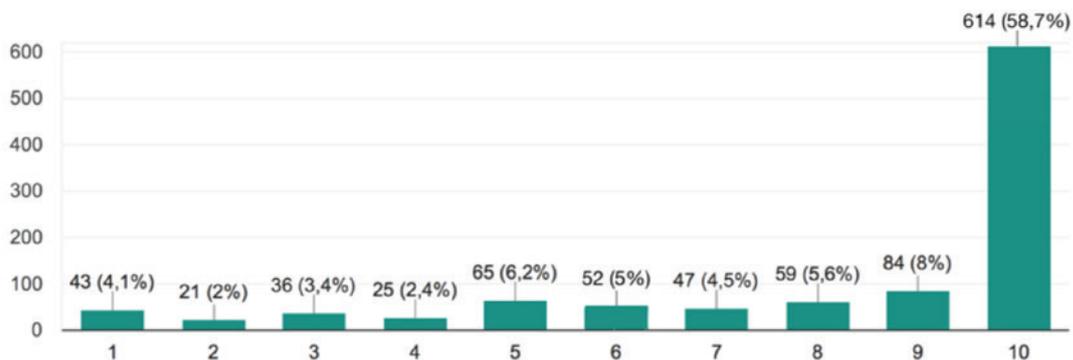


Figura 20.

Non prescrivere la somministrazione di fluoro medicinale per via sistemica nel neonato e nel lattante.

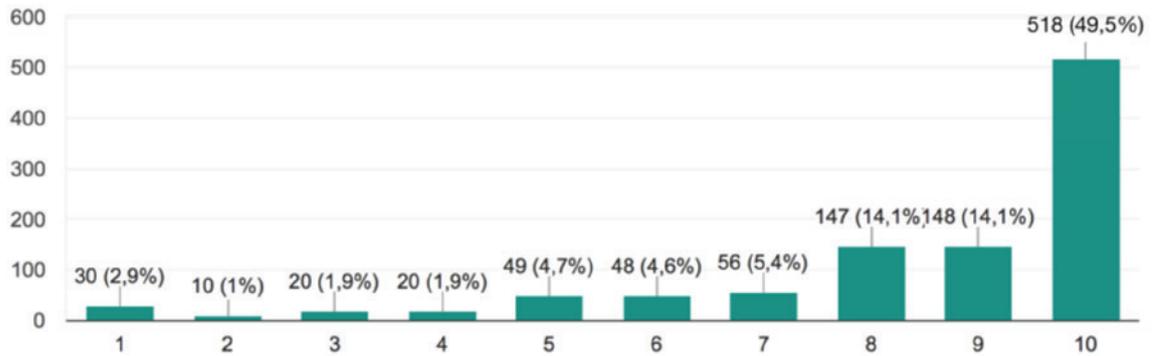


- non prescrivere l'uso combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene per la gestione della febbre;
- non utilizzare terapia nasale topica attraverso doccia nasale micronizzata con farmaci non spe-

- cificamente autorizzati per questa via di somministrazione;
 - non utilizzare farmaci steroidei per os per il trattamento della febbre.
- Per l'identificazione delle prime 5 pratiche a rischio

Figura 21.

Non prescrivere un regime alimentare restrittivo in caso di diarrea acuta.

**TABELLA I.**

	RACCOMANDAZIONE	Punteggi 9-10	Grado di omogeneità
12	Non prescrivere farmaci (per aerosol e/o sistemici) in caso di bronchiolite	25.1	Basso
2	Non prescrivere terapia antibiotica al bambino > 6 mesi di età con otite media acuta (OMA) senza prima aver valutato l'opzione della Vigile Attesa	39.0	Basso
13	Non utilizzare farmaci per la gestione delle coliche gassose del lattante	50.8	Basso
6	Non eseguire la mappatura dei nevi in età pediatrica	52.7	Basso
4	Non eseguire di routine la radiografia del ginocchio per la diagnosi di sindrome di Osgood-Schlatter	55.9	Basso
7	Non suggerire il controllo settimanale del peso in un neonato sano nato a termine	61.1	Medio
16	Non prescrivere un regime alimentare restrittivo in caso di diarrea acuta	63.6	Medio
11	Non fare diagnosi di Infezione delle vie urinarie in base al solo esame colturale delle urine	64.8	Medio
15	Non prescrivere la somministrazione di fluoro medicinale per via sistemica nel neonato e nel lattante	66.7	Medio
14	Non prescrivere l'utilizzo combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene per la gestione della febbre	71.8	Medio
9	Non utilizzare terapia nasale topica attraverso doccia nasale micronizzata con farmaci non specificamente autorizzati per questa via di somministrazione.	75.5	Medio
5	Non inviare a consulenza ortopedica i bambini con piede lasso infantile	77.2	Medio
1	Non prescrivere la radiografia del cranio per la diagnosi di rinosinusite batterica acuta	84.1	Alto
10	Non utilizzare farmaci steroidei per os per il trattamento della febbre	84.9	Alto
3	Non eseguire il tampone faringeo "di controllo" dopo una faringotonsillite acuta da streptococco beta-emolitico	89.0	Alto
8	Non eseguire manovre di riduzione cruenta del prepuzio nel bambino con fimosi	93.4	Alto

di inappropriatezza nell'ambito delle cure primarie pediatriche il gruppo di lavoro ha tenuto conto del livello di disaccordo tra i professionisti che hanno risposto al questionario (indice di inappropriatezza) individuando tra di esse quelle più comunemente utilizzate in Italia, che non apportano benefici significativi ai bambini e possono esporli al rischio di subire effetti dannosi. Si è ritenuto di inserire la raccomandazione n. 3 (non prescrivere l'utilizzo combinato/alternato di paracetamolo e ibuprofene per la gestione della febbre) sebbene il livello di omogeneità fosse di grado medio poiché è stato ritenuto

particolarmente rilevante per la pratica professionale quotidiana e per i rischi a cui sono potenzialmente sottoposti i bambini.

Dopo aver corredato le raccomandazioni delle relative prove basate sulle evidenze, si è proceduto a sottoporle al Gruppo di Regia del Progetto Choosing Wisely Italy per poi essere pubblicate e renderle occasione di confronto all'interno della nostra categoria professionale, a cui sono principalmente dirette, ma anche a tutta la pediatria italiana, e di dialogo con le famiglie.

Lorena Filippi

Pediatra di Famiglia, Trento

I pericoli della rete

Negli ultimi anni l'utilizzo del web attraverso computer, tablet o smartphone è diventato sempre più un mezzo di aggregazione, di scambio e di comunicazione fra gli adolescenti. Ma diventa anche un argomento di conversazione che ha il potere di accrescere il prestigio sociale all'interno del gruppo. Coloro che non si uniformano alla tendenza della maggioranza, potrebbero sentirsi dei disadattati e potrebbero rischiare di venire emarginati dal gruppo.

Spesso i ragazzi che per loro natura sono quelli più timidi e introversi, riescono a trovare nella rete quella propria competenza sociale che non riescono a ottenere nella vita reale e quotidiana; di conseguenza, trascorrere il tempo online diventa più gratificante e più allettante che frequentare persone reali.

Da ciò si capisce che l'eccessiva frequentazione della rete, qualora non supervisionata da un adulto, oltre a rischiare di diventare una forma di disagio psicosociale in cui si preferisce la realtà virtuale, può trasformarsi in un pericolo concreto che può sfociare in spiacevoli incontri.

Uno dei questi è il **grooming** o adescamento online. La parola *grooming* deriva dal verbo "to groom" che significa curare e rappresenta la tecnica usata dai pedofili per entrare in contatto con i propri interlocutori. Si tratta di una manipolazione psicologica utilizzata da adulti potenziali abusanti che, attraverso strumenti come social network, giochi online e chat, cercano di mettersi in contatto con i minori, estorcere la loro fiducia e stabilire un rapporto emozionale, con il proposito di realizzare attività di natura intima e/o sessualizzata. Il fenomeno è sempre più diffuso: una recente ricerca condotta da Telefono Azzurro mostra come i casi siano triplicati in 3 anni, dal 4,4 al 14,2% (contatti al 114 di Telefono Azzurro, 2012-14). Anche se dalla stessa

ricerca emerge come un genitore su due ritenga improbabile che il proprio bambino, chattando, possa incontrare un pedofilo, considera impossibile che possa essere esposto a immagini esplicite e quasi la totalità (88,9%) esclude che il figlio possa spogliarsi e mettere propri video o immagini esplicite online.

Negli ultimi anni emerge anche un altro fenomeno, il **sexting**: il termine deriva dall'unione delle parole inglesi "sex" (sesso) e "texting" (pubblicare testo) e definisce l'invio, la ricezione, la condivisione di testi, video o immagini sessualmente esplicite/inerenti la sessualità. Scattarsi una foto nudi e inviarla sono per lo più messi in atto seguendo l'impulso e senza pensare: il fatto di essere nella solitudine della propria camera, fa sentire i ragazzi/le ragazze protetti/e rispetto all'esplorazione della propria sessualità, che avviene quindi in modo disinibito. Spesso tali immagini o video, anche se inviate a una stretta cerchia di persone, si diffondono in modo incontrollabile e possono creare seri problemi, sia personali che legali, alla persona ritratta.

L'invio di foto che ritraggono minorenni al di sotto dei 18 anni in pose sessualmente esplicite configura infatti il reato di distribuzione di materiale pedopornografico e troppo spesso gli adolescenti non si rendono conto di essere loro stessi a produrre i materiali che girano sul web.

Dal canto loro gli adulti tendono a ignorare l'esistenza del fenomeno o a sottostimarne la pervasività, mostrandosi inconsapevoli del fatto che esso coinvolge molti adolescenti. È importante che i genitori affrontino l'argomento del *sexting* con i loro figli in un contesto adeguato. I ragazzi sono scarsamente consapevoli della possibilità di perdere il controllo della foto/del video che inviano e questo li porta a sottovalutare i rischi.

Ma quanto è diffuso il fenomeno? Il 35,9% dei ragazzi conosce qualcuno che ha fatto *sexting* (Telefono Azzurro e Doxa, 2016)

Le conseguenze del *sexting* possono essere gravi: diminuzione dell'autostima, insorgenza di episodi depressivi o di sintomi ansiosi, paura, frustrazione, problemi scolastici e/o familiari, fino ad arrivare a idee suicide, con notevoli ripercussioni sullo sviluppo psicofisico di bambini e adolescenti.

Per i giovani che stanno crescendo a contatto con le nuove tecnologie, la distinzione tra vita online e vita offline è davvero minima. Ecco quindi che le attività che i ragazzi svolgono online hanno spesso conseguenze anche nella loro vita reale e viceversa le vite online influenzano anche il modo di comportarsi dei ragazzi offline: gli episodi di bullismo a scuola o nei luoghi di aggregazione dei ragazzi, possono infatti evolvere nel *cyberbullismo*, fenomeno recente tramite il quale le nuove tecnologie vengono utilizzate per intimorire, molestare, mettere in imbarazzo, far sentire a disagio o escludere altre persone, ritenute più deboli. Le prepotenze (attuate in modo intenzionale e ripetuto) hanno la capacità sul web di propagarsi all'istante, con un'assenza di limiti spazio-temporali con conseguenze più gravi, meno controllabili sulle vittime. Pettegolezzi diffusi attraverso messaggi sui cellulari, mail, social network, immagini o video imbarazzanti (inclusi quelli falsi), costruzione di falsi profili al fine di mettere in imbarazzo o danneggiare la reputazione della vittima sono modi di mettere in atto il fenomeno, che in Italia ha un'alta diffusione: una ricerca di Telefono Azzurro del 2013 mostra come il 15,9% dei ragazzi (12-18 anni) sia vittima di bullismo online e offline.

Il bullo solitamente ha un'età compresa tra i 10 e i 16 anni, gode di un'immagine di bravo studente, ha una competenza informatica superiore alla media, solitamente ha problemi familiari. Caratteristica è l'incapacità di valutare la gravità delle azioni compiute online, usando internet per realizzare quello che magari non riesce a vendicare nella vita normale.

Personal computer, smartphone e tablet stanno agevolando e accelerando l'accesso al *gambling*, ossia il gioco d'azzardo online da parte dei più giovani.

Spesso il gioco d'azzardo viene promosso, direttamente o indirettamente, nei social media (Facebook, Twitter e YouTube) o nei giochi online, con numerose possibilità da parte dei minori di venirci attirati, di eludere i divieti legati alla minore età e incorrere così in gravi rischi per la loro salute, quali la perdita della spontaneità tipica dell'adolescenza, sentendosi obbligati a tentare e ritentare il gioco fino a sfiorare disturbi d'ansia in caso di perdita. Il *gambling* può trasfigurare la personalità dei ragazzini portandoli a rinchiudersi all'interno di uno smartphone, lasciando fuori dalla loro portata la realtà. La partecipazione di un minore a giochi online con vincite in denaro è ovviamente vietata dalla legge (Legge n. 111, art. 24, del 15/07/2011).

Nel 2013 le parole "sesso" e "porno" sono state tra le prime 5 ricercate sul web dai minori di 18 anni, la parola "porn" è addirittura al 4° posto nella classifica delle parole più cercate dai minori di 7 anni. A rivelarlo è uno studio di Symantec basato su circa 15 milioni di interrogazioni con sistema di monitoraggio Online Family Norton.

Il 25% dei giovani tra i 14 e i 16 anni passa troppo tempo collegato ai siti porno vietati ai minori di 18 anni, con il rischio di sviluppare disfunzioni sessuali (dati elaborati dalla Società di Andrologia Medica della Sessualità (Siams) nel 2014).

Appare evidente che il dialogo tra adulti (genitori) e adolescenti deve rappresentare lo strumento più efficace di prevenzione: i ragazzi devono poter parlare di tutto ciò che accade e raccontare ai genitori le loro esperienze online, senza la paura di essere bloccati o di ricevere punizioni restrittive. Aiutare i figli a navigare in rete in modo sicuro significa adottare regole chiare e condivise e, quando i ragazzi arrivano a un'età in cui viene meno la presenza costante genitoriale, è necessario che essi siano già stati aiutati a raggiungere quelle competenze cognitive, affettive e ad avere acquisito una scala di valori che permetta loro di navigare online in maniera sicura e responsabile e siano in grado di capire anche da soli in che modo possano essere adescati e come comportarsi di conseguenza.

Il ruolo del Pediatra di famiglia nella diagnosi precoce di ictus

A. La Valle¹, G. Piccolo¹, M. Malova¹, S. Signa¹, G. Prato², M. Severino³, M. Bertamino⁴

¹ Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Scuola di Specializzazione in Pediatria, Genova; ² UOC Neuropsichiatria Infantile, Istituto G. Gaslini, Genova; ³ UOC Neuroradiologia, Istituto G. Gaslini, Genova; ⁴ UOSD Emostasi e Trombosi, I.G. Gaslini, Genova;

e il Gaslini Pediatric Stroke Group*

* L. Banov, V. Capra, I. Ceccherini, M. Di Rocco, T. Giacomini, A. Grossi, P. Lanteri, A.C. Molinari, P. Moretti, A. Moscatelli, A. Palmieri, M. Pavanello, G. Prato, L.A. Ramenghi, A. Rimini, A. Ronchetti, D. Tortora, A. Rossi, M. Rusmini, S. Signa, S. Uccella

INTRODUZIONE

L'ictus o infarto del sistema nervoso centrale (spesso indicato con il termine anglosassone stroke, "colpo"), è una condizione caratterizzata da improvvisa alterazione della funzione neurologica con sintomatologia della durata superiore alle 24 ore e dimostrazione radiologica o patologica di infarto focale con chiara distribuzione vascolare a livello cerebrale e/o spinale e/o retinico.

Si distinguono due principali forme di infarto cerebrale:

- le forme di natura ischemica: a sua volta distinte in stroke arterioso ischemico (SAI), più comune, e infarto venoso da trombosi venosa intracranica (dei seni durali e/o delle vene cerebrali), meno comune;
- le forme di natura emorragica (o emorragia cerebrale): possono essere distinte in emorragia intraparenchimale, intraventricolare e subaracnoidea.

È un'evenienza considerata rara in età pediatrica (fascia di età compresa tra 1 mese e 18 anni) con incidenza variabile da 2 a 13 su 100.000 all'anno sebbene abbia un'incidenza paragonabile a quella dei tumori cerebrali e rappresenti una delle prime 10 cause di morte in questo range di età. Negli ultimi vent'anni, inoltre, si è verificato un aumento dell'incidenza di questa patologia, presumibilmente dovuto alla maggiore attenzione nei confronti degli accidenti cerebrovascolari in età pediatrica, alla disponibilità di tecniche neuroradiologiche più sensibili e alla maggior

sopravvivenza dei bambini con patologie primitive che predispongono allo stroke. Si ritiene tuttavia che la reale incidenza dello stroke pediatrico sia ancora sottostimata, principalmente a causa della difficoltà nel riconoscere clinicamente questa patologia nei bambini. Poiché l'affinamento delle metodiche diagnostiche e la razionalizzazione dell'approccio terapeutico hanno consentito di migliorare notevolmente l'evoluzione e la prognosi dell'ictus pediatrico, è fondamentale che venga disseminata nella comunità pediatrica un'adeguata informazione sulle caratteristiche cliniche e le cause di questa patologia, al fine di facilitare il suo riconoscimento precoce e l'invio tempestivo del paziente presso un centro ospedaliero di terzo livello. Porre precocemente il sospetto clinico di stroke, indirizzando il paziente in un centro di riferimento, permetterebbe infatti di migliorare la gestione del paziente nonché l'outcome neurologico a lungo termine. Tale "compito" è complicato dal fatto che, in età pediatrica ancor più di quanto non succeda nell'adulto, la presentazione clinica e la patogenesi dello stroke sono estremamente variabili e vi sia una maggior incidenza di condizioni neurologiche che possano in acuto mimare lo stroke ("stroke-mimics").

Ci proponiamo con questo articolo di illustrare le caratteristiche cliniche principali dello stroke in età pediatrica per aiutare il pediatra, che opera sul territorio, a conoscere i soggetti "a rischio" e riconoscerne, quanto prima, i segnali d'allarme.

TROMBOSI DEI SENI VENOSI, STROKE ARTERIOSO ISCHEMICO E STROKE EMORRAGICO. FACCIAMO UN PO' DI CHIAREZZA

Trombosi venosa cerebrale (TVC): “Quando un'emorragia nasconde la trombosi”

Colpisce circa 1 bambino su 150.000 ogni anno, e rappresenta circa lo 0,5-1% di tutti gli stroke. Si caratterizza per trombosi delle grosse vene intracraniche e/o dei seni della dura madre con maggior prevalenza nel seno trasverso (86% dei casi). È importante sottolineare che il 30-40% dei pazienti con TVC presenta un'emorragia intracranica.

Il principale fattore di rischio, da indagare in anamnesi, è una condizione pro-trombotica sottostante (trombofilie plasmatiche o molecolari), presente in circa il 40% dei casi. Vanno inoltre indagate altre condizioni predisponenti di tipo medico (malattie infiammatorie), stati transitori (disidratazione, infezione, gravidanza), trattamenti farmacologici (contraccettivi orali e sostanze da abuso), ed eventi acuti, tipo traumi cranici.

Le modalità di esordio sono estremamente variabili, dalle forme improvvise a forme in cui i sintomi compaiono in modo progressivo nell'arco di settimane (potendo mimare altre condizioni associate a ipertensione endocranica progressiva quali tumori cerebrali). I sintomi sono legati principalmente a due meccanismi: quelli correlati al ridotto drenaggio venoso e alla conseguente ipertensione endocranica, e quelli correlati al danno focale cerebrale da ischemia o emorragia.

La TVC si presenta tipicamente con:

- cefalea, presente nel 90% dei casi di TVSC, a insorgenza rapida oppure subacuta, tipicamente diffusa e continua, scarsamente responsiva alla terapia antalgica, soventemente associata a vomito e caratterizzata da progressivo aumento d'intensità nel corso dei giorni;
- convulsioni, sino al 40% dei casi, divise equamente tra focali e generalizzate talvolta con evoluzione verso uno stato di male epilettico);
- deficit neurologici focali dovuti all'ischemia venosa o all'emorragia cerebrale, riferibili alla regione cerebrale coinvolta: più frequentemente emiparesi e afasia, ma altri sintomi corticali e sensitivi possono comunque manifestarsi. Nel caso specifico di coinvolgimento del seno cavernoso prevarranno i segni oculari da paralisi dei nervi oculomotorio (III),

trocleare (IV) e abducente (VI), associati a edema periorbitario, proptosi e chemosi (edema congiuntiva bulbare);

- alterazioni dello stato di coscienza, specie in caso di coinvolgimento talamico bilaterale per trombosi delle vene cerebrali interne;
- papilledema, secondario all'ipertensione endocranica (l'esame del fundus oculi è pertanto fondamentale in questi casi);
- diplopia, sintomo non comune nella trombosi dei seni venosi cerebrali, può indicare una estensione del trombo a livello del seno petroso inferiore. In caso di ipertensione endocranica può associarsi una paralisi del VI nervo cranico;
- psicosi, tipicamente associata a sintomi neurologici focali.

Stroke ischemico arterioso:

“Il cattivo si chiama paresi, ma diffidate delle convulsioni e della cefalea quando non arriva da sola”

È la forma di stroke più comune. Colpisce 1,2-2 bambini su 100.000 ogni anno.

I fattori di rischio per le forme a insorgenza in età pediatrica differiscono da quelli tradizionalmente conosciuti per l'adulto (iperlipidemie, fumo, aritmie, ipertensione, ecc.). Nel bambino, infatti, i principali fattori di rischio sono le cardiopatie (congenite o acquisite), le arteriopatie (infiammatorie o non infiammatorie), l'anemia falciforme, mentre le trombofilie ereditarie svolgono un ruolo non ancora perfettamente definito e rappresentano verosimilmente un co-fattore. Circa un terzo degli stroke ischemici arteriosi ancor oggi ha causa sconosciuta, e viene pertanto definito idiopatico.

L'ictus ischemico può interessare sia le grosse arterie del circolo cerebrale medio, anteriore e posteriore, sia le piccole arterie che da questi rami principali si diramano (ad es. arterie perforanti). La sintomatologia neurologica dipende dall'arteria coinvolta e dal relativo territorio d'irrorazione.

Nel bambino la diagnosi è complessa poiché numerose e più comuni patologie [vedi paragrafo diagnosi differenziale] mimano la presentazione dell'ictus ischemico (tra le più comuni: epilessia, la paralisi del facciale e l'emigrania).

La difficoltà diagnostica è inoltre incrementata dalle differenti presentazioni nelle diverse fasce d'età: ad

esempio il lattante può presentare una sintomatologia focale molto sfumata o presentare come unico segno di infarto cerebrale le convulsioni, o altresì un quadro clinico aspecifico con irritabilità, pianto inconsolabile, distonie, alterazione del sensorio.

Segni sospetti per Ictus pediatrico (RED FLAG) sono:

- paresi arto superiore;
- paresi dell'emivolto, ma solamente nella sua metà inferiore (paresi centrale);
- disturbo della deambulazione;
- cefalea; è un sintomo di presentazione molto più frequente nell'ictus de bambino rispetto all'adulto, (riportato in circa il 50% dei bimbi sopra i 3 anni con stroke acuto, la percentuale arriva a 70% nei casi dovuti a dissecazione di un vaso o ad arteriopatia focale). Pertanto l'ischemia cerebrale deve essere considerata nella diagnosi differenziale del bambino con mal di testa associato a sintomi quali ipostenia (nel volto, arto superiore /o inferiore) difficoltà nella deambulazione, nella parola, disturbi visivi. Per distinguere un primo episodio di emicrania con aura da un ictus è sovente necessario il neuroimaging urgente;
- disartria (meno comune rispetto all'adulto);
- alterazioni del sensorio (rare);

Una nota a parte meritano le convulsioni, segno comune di stroke (si stima fino al 50% dei casi, all'esordio), ma che non consentono diagnosi di certezza poiché sono molto comuni nel bambino come manifestazioni epilettiche o di natura benigna (p.e. convulsioni febbrili).

Ulteriori elementi clinici, che nel bambino pongono seri problemi di diagnosi differenziale, sono i sintomi visivi come fosfeni e scotomi. Si tratta di comuni manifestazioni cliniche dell'aura che può precedere l'emicrania, ma potrebbero essere presenti anche in caso di ischemia in sede occipitale.

Il sospetto di stroke ischemico è avvalorato se in anamnesi personale sono presenti:

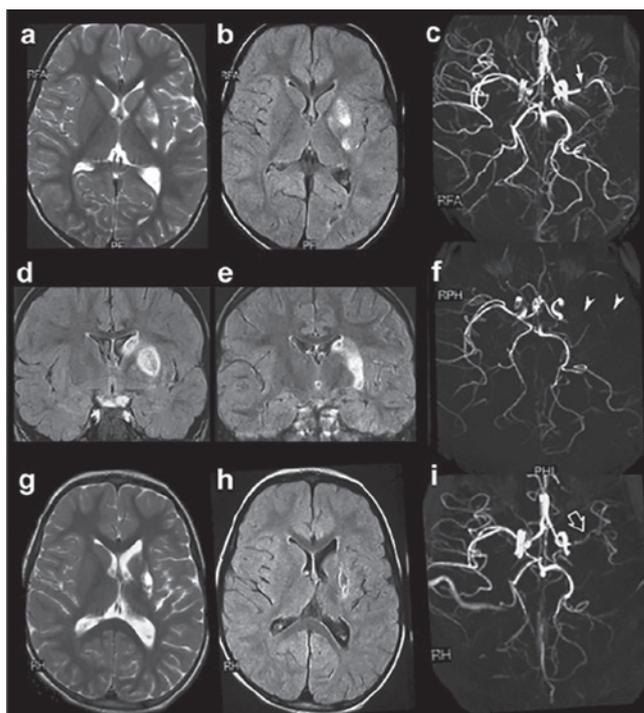
- note cardiopatie congenite (DIV; anomalie valvolari, cardiomiopatie); il ruolo del forame ovale pervio (PFO) in età pediatrica è invece assai dibattuto, essendo presente in circa 30% dei bambini sani;
- noti stati trombofilici (iperfibrinogenemia, deficit ATIII, deficit proteina C ed S, patologica APC-resistance, mutazione fattore V Leiden e fattore II G20210A, soprattutto se in omozigosi o doppia

eterozigosi). La mutazione dell'MTHFR, soprattutto se non associata a un aumento dell'omocisteina sierica, non è a oggi considerato un fattore di rischio trombotico significativo;

- anemia falciforme;
- pregressi episodi di stroke o TIA (marker predittivo di futuro stroke, ben noto nella popolazione adulta);
- malattie del metabolismo mitocondriale, omocistinuria e difetti del ciclo dell'urea;
- infezioni recenti (in particolare un'anamnesi positiva per infezione da varicella zoster nei 18 mesi precedenti è associata a un incremento del rischio di ictus ischemico nel bambino, con OR 17,5) (Fig. 1);
- traumi cranici maggiori e minori (in particolare i

Figura 1.

Infarto ischemico in paziente con arteriopatia cerebrale focale post-Varicella. RM cerebrale e angio-RM all'esordio (a-c), dopo 6 giorni (d-f) e dopo 6 mesi (g-i). Le immagini RM dimostrano un infarto ischemico acuto dei nuclei della base (putamen e caudato) a sinistra in territorio di arterie perforanti dell'arteria cerebrale media sn. L'angio-RM rivela una settoriale assenza di segnale di flusso nel tratto M1 dell'arteria cerebrale media sn (freccia, c) in relazione ad arteriopatia focale post-Varicella. Dopo sei giorni, si osserva scomparsa del segnale di flusso a carico dell'intera arteria cerebrale media sn (teste di freccia, f). L'angio-RM dopo 6 mesi rivela parziale ricanalizzazione dell'arteria cerebrale media sn (freccia vuota, i).



traumi cranici sono noti fattori di rischio per dissecazioni arteriose dei vasi del collo).

La difficoltà diagnostica:

“Un ritardo che non consente a oggi la trombolisi”

Nell'adulto la prognosi dei pazienti colpiti da ictus arterioso ischemico è migliorata drasticamente dal sistematico utilizzo di mezzi di trombolisi o trombectomia meccanica, volti a ristabilire il flusso ematico cerebrale tempestivamente, nonché dalla diffusione sul territorio di Stroke Unit dedicate.

Numerose campagne di sensibilizzazione sul territorio hanno permesso di ridurre drasticamente i tempi della diagnosi, aumentando così la percentuale di soggetti candidabili ai trattamenti suddetti (circa 6-9 ore dall'esordio dei sintomi).

Nel bambino, come sottolineano le linee guida SPREAD, la trombolisi (endovenosa ed endoarteriosa) non è al momento approvata nel trattamento dell'ischemia cerebrale. Peraltro, numerosi case report sul trattamento trombolitico precoce dell'ictus sono stati pubblicati, soprattutto in età adolescenziale, con risultati in gran parte favorevoli e diversi centri di terzo livello sul piano internazionale hanno creato protocolli interni per valutare la possibilità di identificare pazienti eleggibili a tali procedure.

In questo contesto, il tempestivo riconoscimento dei sintomi sospetti, l'immediato invio alla struttura ospedaliera e la precocità della diagnosi diventano essenziali. I dati presenti in letteratura ci indicano come i tempi per una diagnosi di ischemia cerebrale nel bambino, a oggi, siano in media di 18 ore; questo ritardo diagnostico è dovuto a fattori intraospedalieri, ma soprattutto extraospedalieri: alla base di questo vi è la difficoltà nel riconoscimento della sintomatologia di stroke o la mancata conoscenza della patologia da parte del pediatra sul territorio, dei genitori, della comunità. Al fine di favorire la diagnosi precoce di stroke pediatrico si sta cercando di elaborare degli score diagnostici sfruttando quelli già esistenti per l'adulto.

Nell'adulto, per una tempestiva diagnosi precoce di stroke, vengono utilizzati due score validati da circa 20 anni, FAST e ROSIER. Questi punteggi permettono una diagnosi molto accurata, ma non sono ancora validati nel bambino. Nell'adulto la presentazione clinica di stroke è essenzialmente caratterizzata da

emiparesi del volto, dell'arto superiore ed inferiore e disartria. Nel bambino bisogna aggiungere le convulsioni, presenti nel 50% dei casi di stroke ischemico pediatrico, mentre sono assai rare nell'adulto. Di conseguenza, le convulsioni non sono incluse nel FAST e addirittura nello score ROSIER generano un punteggio negativo che riduce la probabilità a priori di stroke.

Facciamo un po' di diagnosi differenziale: “Stroke o qualcosa che lo imita?”

Molte condizioni cliniche possono mimare lo stroke cerebrale in età pediatrica. Vediamone brevemente alcune, con le principali caratteristiche.

Emicrania con aura

L'emicrania è un evento comune nei bambini. Colpisce dall'8 al 24% degli adolescenti e dal 5 al 10% dei bambini in età prescolare e scolare. Di questi circa un quarto presenta emicrania con aura. La forma tipica si presenta con sintomi visivi, sensoriali e disturbi del linguaggio per circa 5-20 minuti prima di risolversi e lasciare posto entro un'ora all'emicrania vera e propria. La cefalea che segue l'aura può essere omolaterale o controlaterale alla sede dell'aura. L'aura più comune è di tipo visivo, seguita dalla sensoriale e quella disfasica. Nell'aura sensoriale, il paziente riferisce classicamente parestesie (tipicamente un “formicolio”) a un emilato, con peggioramento progressivo dei sintomi, diversamente dalla forma ischemica che raramente si presenta con sola componente sensitiva e comunque solitamente è ad insorgenza improvvisa. Nell'emicrania, le parestesie lasciano poi il posto alla perdita di sensibilità. È possibile inoltre la “caratteristica” migrazione del sintomo (marcia jacksoniana) come nell'epilessia. I deficit neurologici dell'aura si risolvono in 20-60 minuti anche se questo non permette la distinzione con un eventuale TIA. Nota bene, non tutte le forme di aura sono seguite dalla cefalea.

Emicrania emiplegica

Rara varietà di emicrania con aura caratterizzata da sintomi motori come debolezza o paralisi transitoria durante la fase d'aura. Successivamente all'aura si accompagna sempre cefalea.

La paresi colpisce il braccio due volte più frequentemente che la gamba. Insorge in pochi minuti, può durare da ore a giorni, ma solitamente si risolve entro

un'ora. Si distinguono una forma sporadica e una forma familiare (con parenti di 1° o 2° grado affetti); le mutazioni del gene CACNA1A sono responsabili del 50% delle forme familiari.

Paralisi di Bell

Detta anche paralisi idiopatica del facciale, o paralisi "a frigore", ha un'incidenza di 6/100.000 nei bambini tra 1 e 15 anni d'età. Si tratta di una paralisi periferica del nervo facciale (VII nervo cranico): pertanto sono coinvolti tutti i muscoli pelliccioli inferiori e superiori da un solo lato del volto. La metà del volto interessata presenterà: lagofalmo (dato dall'ampia rima palpebrale aperta), epifora (cioè lacrimazione dall'occhio aperto), scomparsa di solchi e rughe nel lato lesa (tipicamente del solco labio-genieno), rima buccale deviata in basso verso il lato lesa con perdita di saliva. Se si chiede al paziente di mostrare i denti, la bocca appare "stirata" solamente dal lato "sano". Si assocerà impossibilità di fischiare, soffiare e succhiare. Nel lattante caratteristica sarà l'incapacità di chiudere la bocca durante il pianto e la difficoltà di suzione. Segni minori sono dati da disturbi del gusto (2/3 anteriori lingua), disturbi dell'udito con iperacusia (il VII n.c. innerva lo stapedio) e deficit della secrezione lacrimale/salivare nel lato coinvolto. Queste caratteristiche ci consentono di distinguere la paralisi periferica da una lesione centrale ischemica dove è presente solamente la paralisi della metà inferiore del volto controlaterale all'area ischemica.

Tra le cause della paralisi di Bell sono da annoverare numerosi virus (ad es. HSV) e, nelle aree endemiche, non bisogna mai trascurare la possibilità di una neuroborreliosi: questa riguarda il 15% dei casi di infezione da *Borrelia*. Si manifesta con meningoradicolite caratterizzata da: coinvolgimento dei nervi cranici (80% facciale), dolore neuropatico, cefalea, paresi (60% casi). La diagnosi è clinica, con presenza di tipico rash, eritema migrante, febbre, astenia, artalgie e mialgie.

Nella paralisi del facciale a esordio precoce, vanno sempre tenute in considerazione le forme congenite legate a malformazioni genetiche, sindromi (ad es. Goldenhar) o traumi da parto. Inoltre non deve mai essere trascurata la possibilità che si tratti di tumori che comprimono il VII n.c.

Emiplegia alternante

Rara malattia genetica (ca. 1/100.000) dello sviluppo neurologico caratterizzata da episodi ricorrenti di emiplegia e disturbi parossistici associati a ritardo mentale e dello sviluppo. In alcuni casi sono state identificate mutazioni nei geni CACNA1A, SLC1A3 e ATP1A2. Compare prima dei 18 mesi di vita. Le anomalie parossistiche del movimento dei bulbi oculari (nistagmo episodico o deviazione) sono comuni e insorgono precocemente nei primi 3 mesi di vita.

Encefalite

Si tratta di un processo infiammatorio focale o diffuso a livello dell'encefalo, spesso conseguente ad un'infezione virale. Alcune forme sono tipicamente focali come quella da *Herpes Simplex* (più grave e più frequente nei soggetti immunocompromessi). La presentazione clinica è molto varia e può essere preceduta da prodromi di infezioni virali o simil influenzali. In caso di infezione da enterovirus è tipico l'andamento della febbre con "due gobbe", con recrudescenze in relazione alla prima e seconda viremia. Clinicamente può presentare un esordio subdolo con alterazioni del sensorio, cognitive e della coordinazione motoria a cui si possono associare febbre, malessere e astenia, nausea, vomito, tremori, rigidità nucale e altri segni meningei (meningo-encefalite) quali fontanella bombata, ROT ipoelicitabili, flaccidità o paralisi/paresi spastica.

I RED FLAG più comuni per sospettare l'encefalite, sono l'età d'insorgenza nel neonato-lattante, infezione nota da HSV, immunodepressione nota.

Convulsioni febbrili

Molto comuni; colpiscono dal 2 al 5% dei bambini di età compresa tra 3 mesi e 5 anni. Importante indagare la presenza di familiarità. Sono convulsioni in corso di rialzo febbrile della durata di circa 2-3 minuti. La diagnosi di convulsione febbrile è solitamente esclusa se presente nota affezione neurologica sottostante o se il bambino ha già avuto pregresse convulsioni in apiressia.

Crisi semplici: età 6 mesi-5 anni. Tónico-cloniche o cloniche generalizzate. Durata < 15 minuti senza paralisi post critica alla risoluzione.

Crisi complesse: focali e/o lateralizzate o generalizzate > 15 minuti. Paralisi post critica di Todd dopo la convulsione.

Tabella I.**Fattori di rischio per stroke arterioso ischemico nel bambino.**

53-86% – arteriopatia cerebrale: arteriopatia cerebrale focale idiopatica; dissezione delle arterie cervicali ed encefaliche; Moya-Moya (Fig. 2), vasculiti, arteriopatia da anemia falciforme, angiopatia post varicella

20-50% – trombofilia: la mutazione del fattore V di Leiden, mutazione del gene della protrombina G20210A, deficit di proteina C, proteina S e antitrombina III, resistenza alla proteina C attivata, sindrome anticorpi antifosfolipidi considerate concause

30% – fattori sconosciuti

19% – difetti cardiaci congeniti o acquisiti:

infezioni sistemiche gravi (sepsi, meningiti)
 anemia falciforme: principale causa di stroke pediatrico al mondo (escludendo paesi occidentali dove viene effettuata la profilassi)
 malattie metaboliche: mitocondriali come la MELAS e la Kearn-Sayre omocistinuria, difetti ciclo urea
 mutazioni genetiche: ADA2, COL4A1, ACTA2, pericentrina solamente per citarne alcune
 sindromi: neurofibromatosi tipo 1, sindrome di Williams, PHACES, trisomia 21, sindrome di Alagille

Negli ultimi anni è aumentato l'interesse della comunità scientifica internazionale verso l'ictus da causa genetica nel giovane adulto e nel bambino. L'identificazione di questi fattori genetici, infatti, permette di attuare una migliore sorveglianza ed una prevenzione di ricorrenza dell'infarto cerebrale nel bambino. Sul piano nazionale, all'interno del gruppo multidisciplinare dedicato allo stroke dell'Istituto Giannina Gaslini, l'UOC di Genetica Medica da anni opera nel campo della diagnostica e della ricerca sull'ictus perinatale e pediatrico. Lo studio genetico consiste nello screening di mutazione in diversi geni responsabili di vasculopatie o di patologie predisponenti allo stroke, sfruttando la tecnologia del sequenziamento parallelo massivo nota come "Next Generation Sequencing" per la costruzione di pannelli dedicati. In casi selezionati lo studio viene esteso all'intero esoma (WES) o addirittura genoma (WGS).

Paralisi di Todd

Emiplegia coinvolgente gli arti, successiva a convulsioni epilettiche parziali o generalizzate. L'entità della paralisi può essere variabile, da completa a semplice debolezza, e può avere durata compresa tra poche ore sino a 36 ore. Si può presentare in contemporanea ad afasia o neglect. La diagnosi differenziale con l'ischemia cerebrale è effettuabile solamente attraverso imaging cerebrale. Da considerare il rischio di possibile rara evoluzione verso lo stroke, poiché alcuni studi mostrano ipoperfusione da vasospasmo nelle aree cerebrali interessate in corso di paralisi di Todd.

Tabella II.**Fattori di rischio per stroke emorragico nel bambino.**

1. Malformazioni vascolari congenite (45-50%): sono la principale causa di emorragia intracranica nel bambino

a. malformazioni artero-venose e fistole artero-venose

b. aneurismi intracranici: si distinguono in intracranici spontanei e su base infettiva post-embolica. Ci sono inoltre delle condizioni note predisponenti alla formazione di aneurismi intracranici:

la coartazione dell'aorta

rene policistico AD

miofibrodisplasia: 30-50% dei pazienti hanno aneurisma intracranico, manifestazioni cliniche in età adulta
 sindrome di Ehlers-Danlos tipo 4: interessa il collagene di tipo III, principale costituente dei vasi
 sindrome di Marfan: raramente aneurismi

c. malformazioni cerebrali venose (cavernomi)

d. teleangectasie capillari

2. Al secondo posto in ordine di frequenza, circa il 10-25% troviamo le emorragie intracraniche da causa sconosciuta

3. Deficit dei fattori della coagulazione, ma solamente in caso di carenze gravi, tra cui: emofilia (FVIII e FIX), deficit F XIII

4. Trombocitopenie di varia natura, circa il 12% del totale. In generale il rischio è comunque basso in assenza di traumi fino a 20.000 plt

5. Anemia falciforme (emorragia da fragilità delle pareti vascolari)

6. Tumori intracranici con alto grado di malignità 2,5%

7. Trombosi dei seni venosi cerebrali associata ad emorragia sub aracnoidea

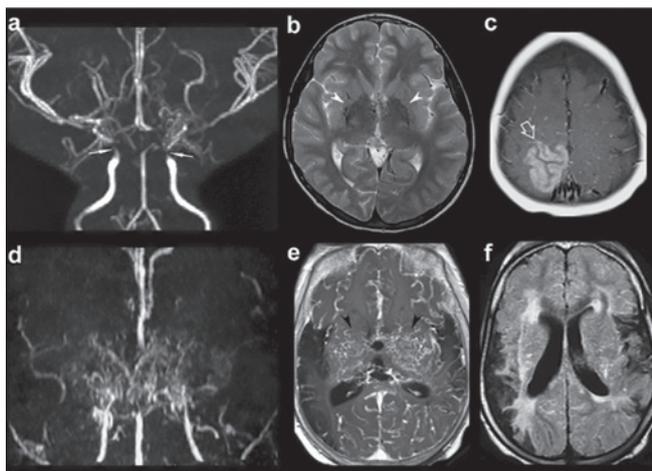
**STROKE EMORRAGICO:
"PIÙ MALFORMAZIONE CHE IPERTENSIONE"**

L'incidenza è simile a quella riportata per lo stroke ischemico (1,5 casi all'anno ogni 100.000 pazienti). Il fattore di rischio principale è costituito da malformazioni vascolari individuate nel 45% degli stroke emorragici pediatrici. Tra gli altri fattori di rischio (Tabb. I, II) si ritrovano disordini della coagulazione e neoplasie; circa il 30% rimane ad eziologia sconosciuta. Una peculiarità in ambito pediatrico è che, a differenza dell'adulto, l'ipertensione non rientra tra i fattori di rischio maggiori.

Nel caso dello stroke emorragico la presentazione clinica non si discosta di molto da quella riportata nell'adulto, sebbene manchino studi sistematici sull'argomento: cefalea acuta, vomito, rapida perdita delle

Figura 2.

Stroke ischemici in Moya-Moya. a-c. Angio-RM e RM cerebrale a 2 anni di vita. d-f. Angio-RM e RM cerebrale a 6 anni di vita. a. Angio-RM 3D TOF arteriosa; b. Assiale T2-pesata; c. Assiale FLAIR; d. Angio-RM 3D TOF arteriosa; e. Assiale T1-pesata dopo somministrazione di mezzo di contrasto; f. Assiale FLAIR. Paziente con infarto ischemico in fase acuta in sede parietale destra (freccia vuota, c). L'angio-RM all'esordio dimostra stenosi bilaterale dei tratti terminali delle arterie carotidi interne (freccie, a) con formazione di sottili arterie collaterali alla base cranica (moya-moya), apprezzabili anche nelle sequenze anatomiche di base (teste di freccia, b). Dopo 4 anni, si osservano esiti di multipli infarti ischemici bi emisferici. La patologia vascolare è progredita con quasi completa scomparsa del segnale di flusso a livello delle arterie cerebrali medie e marcato incremento del circolo collaterale arterioso a livello dei nuclei della base (teste di freccia, e) e leptomeningeo biemisferico ("segno dell'edera"). Quadri angiografici simili alla sindrome moya-moya sono stati descritti anche in altre condizioni cliniche, quali anossia neonatale, leptospirosi, anemia a cellule falciformi, pregressa meningite della base, sclerosi tuberosa, neurofibromatosi, displasia fibromuscolare, poliarterite nodosa, coartazione aortica, sindromi di Marfan e di Down e trattamenti radioterapici intracranici.



funzioni cerebrali. I sintomi possono insorgere in forma acuta o subacuta, con predominanza della prima forma qualora la causa sottostante sia da ricondurre a rottura di vaso (ad es. aneurisma).

Si possono schematizzare i seguenti sintomi di presentazione in ordine di frequenza:

- vomito;
- cefalea;
- alterazione dello stato di coscienza;
- convulsioni focali o generalizzate;
- emiparesi;
- irritabilità;
- coma.

Da considerare come nei primi 3 anni di vita, anche nelle forme emorragiche, la sintomatologia possa essere sfumata e non specifica (sonnolenza, irritabilità, pianto inconsolabile, difficoltà nell'alimentazione, vomito, sintomatologia simil-settica con estremità ipoperfuse) in assenza di coinvolgimento delle vie motorie.

Nell'infarto emorragico il pediatra deve tenere in considerazione il rischio di ricorrenza, variabile in base all'eziologia: per patologie ereditarie della coagulazione (con diatesi emorragica) e piastrinopenie tale rischio è stimato del 13%, con maggiore ricorrenza nelle prime 6 settimane dall'esordio; nel caso di malformazioni vascolari il rischio è stimato del 12-13% in un arco temporale di circa 6 anni. Nelle forme idiopatiche non è noto il rischio di ricorrenza.

Data l'aspecificità della sintomatologia è bene che il pediatra riconosca nel proprio paziente la presenza di eventuali fattori di rischio. Primi tra tutti le patologie della coagulazione, associate a diatesi emorragica, come l'emofilia A e B, malattia di von Willebrand (soprattutto se di tipo 3), ma anche le piastrinopenie (soprattutto se iporigenerative), la terapia anticoagulante o antiaggregante, le anomalie vascolari. Infatti nei bambini con malformazioni artero-venose note il rischio annuale di emorragia oscilla tra il 2-4% e un quarto dei casi risulta fatale. Utile indagare in anamnesi anche una storia di traumi cranici recenti.

CONCLUSIONI

L'infarto cerebrale in età pediatrica è una condizione poco conosciuta, ma probabilmente più frequente di quanto comunemente si ritenga.

Lo spettro di patologie che può complicarsi con questo evento acuto è estremamente ampio e variegato e comprende malattie genetiche, infiammatorie, autoinfiammatorie, autoimmuni, malfornative, ematologiche e metaboliche. Poiché l'affinamento delle metodiche diagnostiche, soprattutto neuroradiologiche, e la razionalizzazione dell'approccio terapeutico hanno consentito di migliorarne notevolmente l'evoluzione e la prognosi, è fondamentale che venga disseminata nella comunità pediatrica un'adeguata informazione sulle caratteristiche cliniche e le cause di questa patologia, al fine di facilitare il suo riconoscimento precoce e l'invio tempestivo del paziente presso un centro standardizzato.

A prescindere dalla tipologia e dall'eziologia di

stroke, obiettivo del pediatra che opera sul territorio dev'essere la precoce individuazione dei segni e sintomi clinici "sospetti" per stroke, inquadrati in un contesto di anamnesi familiare e patologica.

Tenendo in considerazione l'assenza di score diagnostici validati per lo stroke pediatrico, il pediatra di famiglia, che segue da tempo il paziente, ne conosce la storia familiare e l'anamnesi personale, può avere un ruolo chiave nell'interpretare eventuali segni precoci di infarto cerebrale e indirizzare correttamente la famiglia verso la struttura ospedaliera. Questo ruolo è fondamentale ancor più se si considera che un intervento precoce nelle prime 4-6 ore dall'esordio di ictus consentirebbe, in casi selezionati, un intervento mirato (ad es. trattamento trombolitico endovascolare) come avviene già per l'adulto.

A rendere difficoltosa la diagnosi di ictus nel bambino contribuisce il sintomo cefalea: questa infatti rappresenta una comunissima causa di valutazione ambulatoriale e di accesso al pronto soccorso pediatrico. Nel bambino è comune l'emicrania muscolo-tensiva da stress soprattutto durante il periodo scolastico, così come l'emicrania con aura. Importante e spesso difficile è distinguere tali forme di cefalea da cefalee evocative di ictus cerebrale; in tal caso bisogna porre attenzione alla presenza di sintomi associati e segni neurologici focali (emiparesi, disartria...).

Infine, in pediatria di libera scelta rappresenta un importante baluardo nella scelta condivisa delle vaccinazioni, informando i genitori del ruolo protettivo dei vaccini per lo stroke pediatrico, come dimostrato da studi internazionali (si veda studio VIPS). Negli ultimi anni è emerso infatti un ruolo importante da parte di virus, primo tra tutti, ma non solo, quello della varicella, nell'eziologia dello stroke ischemico arterioso (in età pediatrica soprattutto, ma anche in età adulta).

Ringraziamenti

Si ringraziano la Compagnia di San Paolo e l'Associazione A.L.I.Ce Italia per il contributo finanziario di supporto alla ricerca genetica sull'Ictus Pediatrico e Giovanile, all'interno del Centro Stroke Gaslini.

Bibliografia di riferimento

- Beslow LA, Jordan LC. *Pediatric stroke: the importance of cerebral arteriopathy and vascular malformations*. Childs Nerv Syst 2010;26:1263-73.
- Ciorba A, Corazzi V, Conz V, et al. *Facial nerve paralysis in children*. World J Clin Cases 2015;3:973-9.
- Dai AI, Demiryurek S. *The clinical implications of Todd paralysis in children with benign rolandic epilepsy*. J Child Neurol 2016;31:289-93.
- Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. *Child neurology: migraine with aura in children*. Neurology 2010;75:e16-9.
- Jordan LC, Hillis AE. *Challenges in the diagnosis and treatment of pediatric stroke*. Nat Rev Neurol 2011;7:199-208.
- Mackay MT, Yock-Corrales A, Churilov L, et al. *Differentiating childhood stroke from mimics in the Emergency Department*. Stroke 2016;47:2476-81.
- Nor AM, Davis J, Sen B, et al. *The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument*. Lancet Neurol 2005;4:727-34.
- Nor AM, McAllister C, Louw SJ, et al. *Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients*. Stroke 2004;35:1355-9.
- Rafique SA, Richards JR, Steeves JK. *rTMS reduces cortical imbalance associated with visual hallucinations after occipital stroke*. Neurology 2016;87:1493-500.
- Roach ES, Golomb MR, Adams R, et al. *Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young*. Stroke 2008;39:2644-91.
- Rosa M, De Lucia S, Rinaldi VE. *Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues*. Ital J Pediatr 2015;41:95.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2013;44:2064-89.
- Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, et al. *Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2011;42:1158-92.
- Steinlin M. *A clinical approach to arterial ischemic childhood stroke: increasing knowledge over the last decade*. Neuropediatrics 2012;43:1-9.

Marika Pane

Direttore Centro Clinico Nemo, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma

Presenza in carico del bambino con distrofia muscolare di Duchenne: diagnosi e gestione multidisciplinare

Abstract

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una sindrome neuromuscolare degenerativa a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, che si manifesta in età pediatrica. Una diagnosi di DMD sin dalla prima infanzia, permette la messa in atto di una serie di interventi e prevenzioni che possono cambiare radicalmente la qualità di vita di un bambino distrofico. Una diagnosi precoce consente di acquisire una consapevolezza profonda della storia intrinseca della malattia e del giovane paziente e, di conseguenza, la presa in carico del bambino risulta essere maggiormente adeguata, permettendo la pianificazione di un percorso assistenziale multidisciplinare in grado di coinvolgere specialisti di diversi settori clinici. Grazie alla presa in carico globale e al miglioramento del trattamento riabilitativo in generale, l'aspettativa di vita dei bambini con DMD è, negli anni, sensibilmente aumentata; risulta pertanto evidente che la realizzazione di documenti di consenso e linee guida basate sull'esperienza diretta sia fondamentale per una effettiva gestione della DMD in età infantile. A tal riguardo, in questo articolo vengono discussi i nuovi standard di gestione della DMD raccomandati dall'*US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in collaborazione con il network TREAT-NMD e le associazioni dei pazienti (*Muscular Dystrophy Association* e *Parent Project Muscular Dystrophy*), circa il significato clinico di una diagnosi precoce di DMD durante le tappe di sviluppo motorie e sulla necessità di una presa in carico del bambino che richieda l'organizzazione di un percorso assistenziale di tipo multidisciplinare.

Parole chiave

Distrofia Muscolare di Duchenne, diagnosi, sviluppo motorio, gestione multidisciplinare, linee guida

INTRODUZIONE

La distrofia muscolare di Duchenne (DMD) è una patologia neuromuscolare degenerativa a trasmissione recessiva legata al cromosoma X, determinata da mutazioni nel gene che codifica per la produzione della *distrofina*, una proteina citoscheletrica responsabile della stabilità e la funzionalità delle miofibre. L'esordio della DMD avviene nella prima infanzia e i bambini malati possono mostrare disturbi nelle tappe dello sviluppo motorio o globale. Dopo la perdita della deambulazione si manifestano rapidamente le retrazioni articolari e la scoliosi. Negli stadi più avanzati della DMD è frequente un coinvolgimento dei muscoli respiratori e cardiaci. La cardiomiopatia e l'insufficienza respiratoria sono considerati la causa di morte dei pazienti all'inizio della vita adulta¹⁻².

Se i piani assistenziali sono ben organizzati, favorendo la prevenzione delle complicazioni e il supporto ventilatorio, la storia naturale della DMD può essere modificata in modo sostanziale, migliorando l'outcome clinico della malattia e permettendo un sensibile incremento della qualità di vita del giovane paziente.

Di seguito vengono riassunti i nuovi standard di gestione clinica della DMD raccomandati dall'*US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in collaborazione con il network "TREAT-NMD" e le associazioni dei pazienti (*Muscular Dystrophy Association* e *Parent Project Muscular Dystrophy*)³⁻⁷. Particolare attenzione sarà dedicata alla diagnosi precoce e alla presa in carico del bambino con DMS attraverso la pianificazione di un percorso assistenziale multidisciplinare in grado di coinvolgere specialisti di diversi settori clinici

in un contesto dove prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione sono momenti tra loro concatenati ed indispensabili ⁵⁻⁷.

DIAGNOSI

Una diagnosi precoce della DMD rappresenta un elemento importante al fine di attivare i percorsi adeguati per la corretta presa in carico del bambino distrofico. L'algoritmo diagnostico e la descrizione dei principali segni o sintomi riscontrati nei bambini con DMD sono riportati in Figura 1 (Pannello A e B) ⁵.

L'esordio dei sintomi si ha nella prima infanzia. Nella maggior parte dei casi si può identificare un lieve ritardo nello sviluppo delle tappe motorie, e l'acquisizione della deambulazione autonoma tra i 18 e i 24 mesi di età. In altri casi è riscontrabile un ritardo psicomotorio globale, con un profilo caratteristicamente disomogeneo nei vari ambiti valutati: cadute

maggiori nelle prestazioni motorie e nelle competenze verbali ⁸.

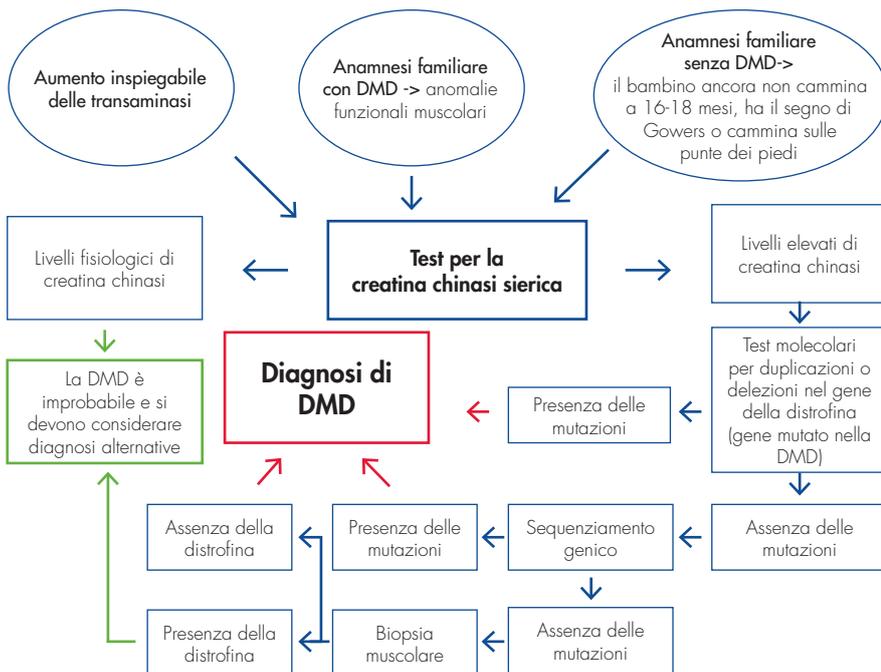
Negli anni della prima infanzia, e generalmente a partire dai 4-5 anni di età, le competenze motorie mostrano una discrepanza di performance evidente rispetto a quelle dei coetanei, per difficoltà crescenti nell'alzarsi da terra, nel correre, nel saltare e nel fare le scale; talora viene riferita una maggiore tendenza alle cadute frequenti. Nell'alzarsi da terra, caratteristico e invariabilmente presente è il *segno di Gowers*: il raggiungimento della statica eretta avviene attraverso un primo passaggio a carponi ad arti inferiori estesi, seguito da una lenta manovra di arrampicamento degli arti superiori in senso prossimale, fino alla completa estensione delle anche.

Un altro aspetto di frequente riscontro nei soggetti affetti da DMD è il coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC). È stato dimostrato che i pazienti af-

Figura 1.

Pannello A: Algoritmo diagnostico della distrofia muscolare di Duchenne. Pannello B: Principali segni o sintomi riscontrati nei bambini con distrofia muscolare di Duchenne (adattato da Birnkrant et al., 2018) ⁵.

Pannello A



Pannello B

Motori

- Andatura anormale
- Pseudoipertrofia dei polpacci
- Incapacità di saltare
- Bassa resistenza
- Ridotto controllo della testa quando spinti a sedere
- Difficoltà nel salire le scale
- Piedi piatti
- Cadute frequenti e goffagine
- Segno di Gowers quando ci si rialza dal pavimento
- Funzione motoria ritardata
- Ipotonia
- Incapacità di stare al passo con gli altri
- Perdita delle capacità motorie
- Dolori muscolari o crampi
- Camminata in punta di piedi
- Difficoltà nel correre o nello scalare

Non Motori

- Problemi comportamentali
- Ritardo cognitivo
- Mancata crescita o poco aumento di peso
- Problemi di apprendimento o di concentrazione
- Problemi nel linguaggio o difficoltà nell'articolazione

fetti da DMD presentano, in circa il 20% dei casi, un ritardo cognitivo franco (QI < 70). Il deficit cognitivo è non progressivo, e conserva caratteristicamente un profilo disomogeneo, con cadute maggiori nell'ambito della produzione verbale e migliori prestazioni nelle prove di performance⁹. Negli ultimi anni, un'attenzione crescente è stata devoluta allo studio degli stadi più precoci dello sviluppo neurocognitivo di questi pazienti con l'obiettivo di avviare precocemente e indirizzare, laddove possibile, l'intervento riabilitativo^{10 11}.

Le iniziali difficoltà di raccolta dati sull'argomento sono state dovute al limitato numero di studi prospettici dedicati, fattore quest'ultimo legato al fatto che l'età media di diagnosi resta, per questi pazienti, al momento alta¹².

Tuttavia, i dati attuali evidenziano il riscontro di un quoziente di sviluppo (DQ) che si discosta, in media, di -1 DS dalla media generale e confermano, anche nella prima infanzia, un profilo cognitivo caratterizzato da maggiori difficoltà nelle prestazioni motorie e del linguaggio.

Riguardo le prestazioni motorie, tuttavia, un recente studio condotto su pazienti DMD di età inferiore a 4 anni di età, suggerisce che un quoziente di sviluppo borderline che risenta in maniera marcata di difficoltà in specifici *item* (corsa veloce, il salto o le prove di equilibrio), può essere spesso e più facilmente ascritto ad una dismaturità dei processi di sviluppo di coordinazione motoria e apprendimenti, più che a deficit cognitivi in senso stretto o a sintomi di debolezza^{8 13}.

Tali aspetti, infatti, si sono spesso riscontrati anche a cotè di genotipi scarsamente correlati con quadri di ritardo mentale (mutazioni a monte dell'esone 44), e sembrerebbero suggerire un ruolo delle diverse isoforme della *distrofina* cerebrale nei processi di maturazione del SNC.

La prima diagnosi di DMD nel bambino può derivare dall'osservazione di ritardi nello sviluppo motorio e cognitivo o in seguito al riscontro incidentale di livelli sierici elevati di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi, lattato deidrogenasi, o creatinasi nel corso di accertamenti routinari^{14 15}. In alcune circostanze, la presenza di alterati livelli sierici di alanina aminotransferasi, aspartato aminotransferasi

o lattato deidrogenasi può portare ad una errata focalizzazione a patologie del fegato, ritardando la diagnosi di DMD⁵.

La diagnosi genetica di DMD mediante tecniche molecolari innovative [MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) o ibridazione genomica comparativa mediante utilizzo di array] permette di stabilire con esattezza se sono presenti delezioni di uno o più esoni o duplicazioni nel gene della distrofina e rappresenta il gold standard diagnostico^{16 17}. Tuttavia, nei casi in cui il test molecolare non evidenzia delezioni o duplicazioni nel gene della *distrofina*, è necessario eseguire un sequenziamento genetico per l'eventuale identificazione delle restanti mutazioni associate alla DMD (circa il 25-30%).¹⁸⁻²¹ In caso di risultato negativo dalla diagnosi genetica di DMD, si raccomanda un'analisi della *distrofina* direttamente su una biopsia muscolare mediante tecniche di immunostochimica o *western blot*. Come parte integrante del processo diagnostico si deve offrire una consulenza genetica ai parenti di sesso femminile del bambino con DMD per determinare se siano portatrici.

DIAGNOSI PRENATALE

Nonostante la diagnosi prenatale di DMD non risulti attualmente obbligatoria, l'introduzione di nuovi metodi diagnostici e la disponibilità di nuove e promettenti terapie, hanno reso la DMD un ottimo candidato per un programma di screening neonatale⁵. La fattibilità di un programma di screening neonatale nella DMD aveva preso corpo già nella metà degli anni 70 con la misurazione dei livelli di creatinasi da spot di sangue essiccato²². Recentemente, Mendell et al. hanno fornito incoraggianti risultati su un modello a 2 livelli per eseguire la diagnosi prenatale di DMD²³. Questo modello combina lo screening iniziale per la valutazione dei livelli di creatinasi seguito dalla successiva analisi molecolare del gene DMD sullo stesso spot di sangue essiccato, sostenendo la fattibilità di uno screening neonatale per la DMD²³. Lo screening neonatale permetterebbe di individuare alla nascita i bambini affetti da DMD, prima che la malattia si manifesti clinicamente, garantendo loro un approccio terapeutico precoce e un miglioramento dell'outcome clinico⁵.

GESTIONE NEUROMUSCOLARE

La valutazione dell'attività motoria è parte integrante nella gestione clinica della DMD nelle diverse fasi evolutive, e deve essere eseguita da uno specialista di malattie neuromuscolari⁵. Le modalità di valutazione dei deficit motori secondo le fasce di età sono le seguenti: i) misurazione manuale della forza con scala MRC (*Medical Research Council*) ogni sei mesi nella fase deambulante e non deambulante; ii) valutazione dell'ampiezza del movimento articolare degli arti inferiori mediante goniometria; iii) utilizzo di test che forniscono una valutazione dello stato funzione motorio nel tempo degli arti inferiori e posteriori ogni sei mesi (nella fase avanzata della patologia non sono eseguibili); iv) analisi dell'attività motoria nella vita quotidiana; vi) utilizzo di scale per la funzione motoria [*North Star Ambulatory Assessment Scale* (NSAAS) ogni sei mesi nella fase deambulante]⁵ e *Six-minute walk test* (6MWT) che inizialmente è stato elaborato per una valutazione globale delle funzioni cardio-circolatoria, respiratoria e muscolare, in patologie di diversa natura, solo negli ultimi anni è entrato a far parte dei metodi di valutazione funzionale nelle patologie neuromuscolari, divenendo il test più comunemente utilizzato negli studi di storia naturale della DMD^{24,25}. Il 6MWT fornisce, una misurazione accurata e riproducibile del grado di resistenza muscolare, ed è particolarmente utile in studi longitudinali, inclusi trial clinici, laddove si richiede una misurazione della abilità di deambulazione in ambiente protetto.

L'analisi dei deficit motori mediante test standardizzati nei neonati e nei bambini con DMD è raccomandato in virtù della disponibilità di nuove terapie che potrebbero funzionare meglio se utilizzate nella prima infanzia. In questo panorama le scale di Bayley-III e di Griffiths sembrano essere un utile strumento di valutazione della attività psicomotoria per individuare bambini affetti da DMD con ritardo di sviluppo²⁶⁻²⁸. Un versione modificata della scala NSAA può essere utilizzabile per la gestione neuromuscolare dei bambini al di sotto dei 5 anni di età^{29,30}. La cinematica dell'arto inferiore (particolarmente al livello dell'anca) rappresenta un'altra misura clinicamente evidenziabile nei bambini con DMD di 4-8 anni³¹. È stato dimostrato che una terapia preventiva fisiatrica, associata ad

un trattamento a lungo termine con corticosteroidi può modificare in maniera sostanziale l'evoluzione clinica della DMD favorendo un rallentamento della perdita di forza muscolare, un prolungamento del tempo di deambulazione autonoma, una diminuzione del rischio di scoliosi e una stabilizzazione della funzione respiratoria^{5,32-34}. Studi recenti suggeriscono che si ottiene un prolungamento delle capacità motorie iniziando il trattamento farmacologico con corticosteroidi nei bambini molto piccoli, sottolineando l'importanza di una diagnosi precoce della malattia^{5,33,34}.

GESTIONE DELLA RIABILITAZIONE

Il trattamento riabilitativo richiede un approccio multidisciplinare di interventi attuati con lo scopo di ritardare e compensare parzialmente l'evoluzione clinica della DMD e di recuperare per quanto possibile il paziente sotto l'aspetto psicologico-educativo, consentendogli una sufficiente autonomia, un adeguato inserimento e una accettabile integrazione sociale^{4,5}. Una diagnosi di DMD è necessaria al riabilitatore ai fini prognostici e terapeutici. Il personale di riabilitazione comprende medici, fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti e fornitori di ausili e altre apparecchiature mediche. Gli standard di cura raccomandano che i trattamenti riabilitativi abbiano inizio sin dallo stadio presintomatico e continuo a vita per contrastare le retrazioni degli arti superiori e inferiori e prevenire lo sviluppo di deformità⁵. A tal riguardo è indicato sia nella fase precoce che tardiva della malattia uno stretching di caviglie, ginocchia e fianchi a casa o presso il centro riabilitativo almeno 4-6 volte a settimana. Lo stretching degli arti superiori, di polsi, mani e del collo diventa particolarmente importante durante la fase di mancata deambulazione. È inoltre indicato intervenire, dove è possibile, sui segni disabilitanti, attuando, dove i segni non siano modificabili, compensi efficaci (modificazioni della cinematica, assecondando i compensi in genere spontaneamente adottati dal paziente) e supplenze [ortesi (AFOs: *ankle foot orthoses*: tutori gamba-piede; KAFOs: *knee ankle foot orthoses*: tutori ginocchio-caviglia-piede), e ausili di mobilità manuale e motorizzata]⁵. Per cercare di preservare il più possibile la funzione muscolare è consigliata una attività aerobica a bassa intensità e lunga dura-

ta^{35 36}. Tra le diverse attività fisiche il nuoto rappresenta la scelta migliore anche per la sua capacità di potenziare la respirazione. La valutazione e gli interventi ad essi correlati sulle capacità di apprendimento, di attenzione ed elaborazione sensoriale dovrebbero inoltre essere eseguiti sin dalla giovane età del paziente⁵.

Gestione endocrina

Le complicanze endocrine della DMD, esacerbate dal trattamento con glucocorticoidi, comprendono crescita ridotta, pubertà ritardata e nelle situazioni più gravi insufficienza surrenalica³⁷⁻³⁹. È indicata una precisa valutazione staturale del bambino con DMD ogni 6 mesi fino al completamento della pubertà⁵. La misurazione dell'altezza in piedi risulta essere più adeguata nei bambini che non hanno perso la capacità motoria. Diversamente la misurazione della lunghezza del braccio, dell'ulna, della tibia, e dell'altezza del ginocchio sono dei parametri utilizzati per valutare la crescita nei bambini non deambulanti; sebbene, nessuno di tali parametri sia stato al momento convalidato come indicatore della mancata crescita nella DMD^{5 40}. Una crescita inferiore a 4 cm all'anno o una statura al di sotto del terzo percentile nelle curve di crescita, indica la necessità di sottoporsi ad una scrupolosa visita endocrinologica. È indicato eseguire le seguenti valutazioni: i) età ossea (raggi X della mano sinistra); ii) livelli dei fattori di crescita; iii) test di funzionalità tiroidea e/o di altre anomalie associate al ritardo nella crescita (sindrome metabolica, celiachia); iv) esame delle popolazioni cellulari del sangue⁵. I bambini con DMD possono ricevere un trattamento con ormone della crescita umano ricombinante (rhGH), sebbene siano scarsi e in talune circostanze contraddittori le informazioni a disposizione sulla sicurezza ed efficacia dell'rhGH nella DMD^{5 41}.

La pubertà ritardata è una complicazione che può insorgere nei pazienti con DMD in seguito a terapia con glucocorticoidi⁵. È raccomandata una valutazione dello sviluppo puberale ogni sei mesi mediante la scala di Tanner a partire dai 9 anni di età. La constatazione di un volume testicolare inferiore ai 4 cm³ nei bambini con età uguale o maggiore ai 14 anni necessita di un tempestivo controllo endocrinologico. Per confermare la diagnosi di ipogonadismo è necessario valutare

i livelli dell'ormone follicolo stimolante e dell'ormone luteinizzante con specifici test di laboratorio. Una terapia con testosterone è indicata per trattare pazienti con mancanza di sviluppo puberale di età superiore ai 14 anni e può anche essere presa in considerazione nei ragazzi di 12 di età^{5 42 43}.

È noto che una improvvisa sospensione di una terapia prolungata a base di glucocorticoidi può comportare l'insufficienza surrenalica nel bambino con DMD^{44 45}. In tali circostanze di emergenza è indicato un trattamento domiciliare con idrocortisone per via intramuscolare (50 mg per i bambini < 2 anni; 100 mg per bambini o adulti ≥ 2 anni)⁵.

Gestione nutrizionale e gastrointestinale

A partire dalla diagnosi di DMD e per tutta la vita è importante seguire un'adeguata dieta alimentare per prevenire l'insorgenza di complicazioni gastrointestinali o nutrizionali osservate nella gestione clinico terapeutica della DMD⁵. A tal riguardo è indicata una valutazione regolare del peso e della statura del bambino con DMD da parte del dietologo per mantenere una condizione nutrizionale adeguata definita come peso per età o indice di massa corporea per età tra il 10° e l'85° percentile. La gestione nutrizionale e gastrointestinale del bambino con DMD richiede inoltre una valutazione verbale ogni sei mesi sull'insorgenza di disfagia, costipazione, reflusso gastro-esofageo, e gastroparesi. In presenza di difficoltà o disagio nel deglutire è fondamentale una presa a carico del bambino da parte di logopedisti e gastroenterologi per l'esecuzione di test di valutazione della dinamica di deglutizione mediante videofluoroscopia. È necessario eseguire una gastrostomia endoscopica percutanea nel caso in cui si manifestino uno o più dei seguenti sintomi: tendenza alla perdita di peso e disidratazione, segni di malnutrizione, e presenza di disfagia moderata o severa. Il monitoraggio della salute delle ossa richiede inoltre una valutazione annuale dell'assunzione di calcio nella dieta e della concentrazione di 25-idrossivitamina D nel siero. Se l'assunzione di calcio è inferiore all'apporto raccomandato per l'età, o se il 25-idrossivitamina D nel siero diminuisce a livelli inferiori di 30 ng/mL, diventa necessario fornire un apporto adeguato di

vitamina D, calcio e nutrienti secondo le linee guida dell'Istituto di Medicina ^{46,47}.

Gestione respiratoria

Nei pazienti con DMD la perdita progressiva della forza muscolare colpisce i muscoli deputati alla respirazione causando un aumentato rischio di sviluppare complicanze respiratorie quali atelettasie, ostruzione bronchiale da muco, polmonite e insufficienza respiratoria ^{4,6}. Di seguito vengono riportate le principali raccomandazioni per la gestione respiratoria dei pazienti affetti da DMD a seconda dello stadio della malattia ^{4,6}. È fortemente indicato il monitoraggio della funzione dei muscoli respiratori con la misurazione della capacità vitale forzata (CVF) tramite spirometria, annualmente dopo il compimento del sesto anno di vita e ogni 6 mesi sin dallo stadio iniziale di perdita della deambulazione. È inoltre raccomandato sia effettuare uno studio respiratorio notturno con capnografia nei casi in cui si registri perdita del peso in seguito a terapia con corticosteroidi e in presenza di sintomi di apnea ostruttiva o di ipoventilazione notturna, sia assicurarsi che il bambino abbia effettuato la profilassi attiva con il vaccino inattivato del virus influenzale e con il vaccino anti pneumococco (PCV13 e PPSV2). Nella fase iniziale e tardiva della malattia accanto alla misurazione della FCV è raccomandato valutare ogni sei mesi le massime pressioni inspiratorie ed espiratorie (MIP e MEP), il picco di flusso della tosse (PCF), la saturazione dell'ossigeno, SpO₂%, e i livelli nel sangue di End tidal pressione parziale (PETCO₂) e di pressione transcutanea (PTCCO₂). Nella fase tardiva della malattia, quando i valori di FCV sono inferiori del 50% del predetto, il PCF è inferiore a 270 L/min e la MEP è inferiore a 60 cm H₂O, sono indicate la gestione delle debolezza dei muscoli espiratori attraverso metodiche di tosse assistita manualmente e/o meccanicamente. Il supporto alla respirazione mediante la ventilazione non invasiva (NIV) è necessario dapprima durante le ore notturne, poi anche diurne, in presenza di segni o sintomi di ipoventilazione notturna, difficoltà respiratorie, dispnea e tachicardia. La ventilazione può anche essere garantita attraverso una cannula posizionata chirurgicamente nel collo (cannula per la tracheostomia).

Gestione cardiaca

È importante seguire il bambino con DMD dal punto di vista cardiologico attraverso controlli seriali e programmati anche in assenza di patologia cardiaca evidente ⁶. Una prima valutazione cardiologica deve essere effettuata al momento della diagnosi di DMD mediante elettrocardiogramma (ECG), ecocardiogramma o risonanza magnetica per immagini (MRI), al fine di poter escludere la presenza di alterazioni cardiologiche concomitanti tipiche dell'età infantile (difetti del setto interatriale o interventricolare, persistenza di pervietà del dotto) che possono concorrere all'evoluzione della cardiomiopatia. Nei bambini con età uguale o inferiore ai 6-7 anni si consiglia di effettuare alla diagnosi un ecocardiogramma mentre nei bambini più grandi una MRI. Successivamente è indicato un monitoraggio cardiologico annuale fino al compimento del decimo anno di età. Dopo i 10 anni la frequenza dei controlli cardiologici deve diventare semestrale, se vengono rilevate delle anomalie cardiache. Gli ACE-Inibitori (ACE, *Angiotensin Converting Enzyme*) o i bloccanti del recettore per l'angiotensina (ARB, *Angiotensin Receptor Blockers*), devono essere presi in considerazione come prima terapia. Benché non vi sia un consenso generale, è raccomandata una profilassi preventiva con ACE-inibitori a un livello pre-clinico, già a partire dai 10 anni ^{6,48}. Un monitoraggio cardiologico più frequente, è consigliato nella fase tardiva, non deambulante, per ridurre la morbilità e la mortalità correlate alla DMD. Le aritmie ventricolare possono verificarsi in qualsiasi momento, ma sono più frequenti negli stadi avanzati delle cardiomiopatie. Un monitoraggio periodico con Holter (h24) deve essere preso in considerazione per quei pazienti che hanno disfunzioni cardiache documentate. Le portatrici DMD dovrebbero effettuare dei controlli, preferibilmente ecocardiogramma ed ECG, all'inizio dell'età adulta e ogni 3-5 anni, o con maggiore frequenza in caso di anomalie cardiologiche accertate ^{6,49,50}.

ASPETTI PSICO-SOCIALI

La presa in carico di un bambino con DMD e del nucleo familiare deve comprendere anche una particolare attenzione agli aspetti neuropsicologici e relazio-

nali, aree entrambe ad alto rischio in considerazione del tipo di malattia ⁷. Una ritardata acquisizione delle tappe del linguaggio è inoltre comune nei bambini con DMD ⁷. Le principali raccomandazioni e interventi necessari per la gestione degli aspetti psicosociali in funzione degli stadi evolutivi della DMD sono riportati nella Tabella I e II.

CONCLUSIONI

Ai fini di una efficace presa in carico del bambino affetto da DMD è importante riconoscere come questa malattia esordisca in età infantile. Una veloce e precoce diagnosi, risulta essere pertanto indispensabile per poter avviare quanto prima una serie di interventi e prevenzioni che possono cambiare radicalmente la vita di un bambino distrofico. La presa in carico del bambino con DMD richiede l'intervento di più operatori e/o enti con diverse competenze, e questa molteplicità di attori si deve articolare intorno al giovane paziente con un

TABELLA I.

Principali interventi per la gestione psicosociale dei pazienti con DMD in funzione dell'evoluzione della patologia (adattato da Birnkrant et al., 2018) ⁷.

Fase deambulante/ prima infanzia

- Valutazione neuropsicologica dopo un intervallo di 12 mesi dalla diagnosi
- Valutazione logopedica approfondita per i bambini con sospetto di ritardo nello sviluppo del linguaggio
- Assistenza da operatori sanitari al momento della diagnosi e in caso di necessità

Fase iniziale di perdita della deambulazione/ adolescenza/giovane adulto

- Valutazione neuropsicologica per identificare ritardi cognitivi o di apprendimento quando esistono preoccupazioni sul rendimento scolastico
- Valutazione neuropsicologica durante la transizione all'età adulta
- Assistenza da operatori sanitari al paziente e alla famiglia

Fase non deambulante/adulto

- Valutazione neuropsicologica dopo il verificarsi di significative perdite di funzione
- Valutazione **logopedica** approfondita per i pazienti con disturbo o perdita totale delle abilità comunicative, e difficoltà nel deglutire (disfagia)
- Assistenza da operatori sanitari al paziente e alla famiglia

TABELLA II.

Principali interventi per la gestione psicosociale dei pazienti con DMD in funzione dell'evoluzione della patologia (adattato da Birnkrant et al., 2018) ⁷.

- Somministrazione di psicofarmaci in presenza di sintomi psichiatrici di gravità moderata/severa (fase deambulante e/o fase non deambulante)
- Fornire un valido supporto psicopedagogico e scolastico che risponda ai bisogni del giovane paziente (fase deambulante e/o fase iniziale non deambulante)
- Favorire l'istruzione e la formazione fino all'età di 22 anni (fase non deambulante)
- Informare il paziente e i suoi familiari sulla disponibilità di cure palliative per ridurre o prevenire il dolore (fase non deambulante)
- Fornire servizi di assistenza sanitaria a domicilio (fase non deambulante)

approccio personalizzato, data l'estrema fragilità che caratterizza tale momento di vita, sia per il bambino interessato sia per i suoi familiari. Sebbene non esiste ancora una cura per la DMD i progressi raggiunti nella diagnosi, nella gestione riabilitativa e le nuove linee guida a disposizione sulla assistenza neuromuscolare, endocrina, nutrizionale, gastrointestinale, respiratoria, cardiaca e psico-sociale hanno portato ad una adeguata presa in carico del bambino con DMD riducendo il più possibile la complicazione prevedibili della malattia in ogni fase della sua evoluzione ⁵⁻⁷.

Referenze

- 1 Guiraud S, Chen H, Burns DT, et al. *Advances in genetic therapeutic strategies for Duchenne muscular dystrophy*. Exp Physiol 2015;100:1458-67.
- 2 Van Ruiten H, Bushby K, Guglieri M. *State of the art advances in Duchenne muscular dystrophy*. EMJ 2017;2:90-9.
- 3 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. for the DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management*. Lancet Neurol 2010;9:77-93.
- 4 Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. for the DMD Care Considerations Working Group. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*. Lancet Neurol 2010;9:177-89.
- 5 Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management*. Lancet Neurol 2018;17:251-67.

- ⁶ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management.* Lancet Neurol 2018;17:347-61.
- ⁷ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan.* Lancet Neurol 2018;17:445-55.
- ⁸ Pane M, Scalise R, Berardinelli A, et al. *Early neurodevelopmental assessment in Duchenne muscular dystrophy.* Neuromuscul Disord 2013;23:451-5.
- ⁹ Bresolin N, Castelli E, Comi GP, et al. *Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy.* Neuromuscul Disord 1994;4:359-69.
- ¹⁰ Cyrulnik SE, Fee RJ, Batchelder A, et al. *Cognitive and adaptive deficits in young children with Duchenne muscular dystrophy (DMD).* J Int Neuropsychol Soc 2008;14:853-61.
- ¹¹ Smith RA, Sibert JR, Harper PS. *Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy.* Dev Med Child Neurol 1990;32:519-27.
- ¹² Ricotti V, Ridout DA, Scott E, et al. *Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:698-705.
- ¹³ Banihani R, Smile S, Yoon G, et al. *Cognitive and neurobehavioral profile in boys with Duchenne muscular dystrophy.* J Child Neurol 2015;30:1472-82.
- ¹⁴ Ciafaloni E, Fox DJ, Pandya S, et al. *Delayed diagnosis in Duchenne muscular dystrophy: data from the Muscular Dystrophy Surveillance, Tracking, and Research Network (MD STARnet).* J Pediatr 2009;155:380-5.
- ¹⁵ Mirski KT, Crawford TO. *Motor and cognitive delay in Duchenne muscular dystrophy: implication for early diagnosis.* J Pediatr 2014;165:1008-10.
- ¹⁶ Sansović I, Barišić I, Dumić K. *Improved detection of deletions and duplications in the DMD gene using the multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) method.* Biochem Genet 2013;51:189-201.
- ¹⁷ Hegde MR, Chin EL, Mulle JG, et al. *Microarray-based mutation detection in the dystrophin gene.* Hum Mutat 2008;29:1091-9.
- ¹⁸ Ankala A, da Silva C, Gualandi F, et al. *A comprehensive genomic approach for neuromuscular diseases gives a high diagnostic yield.* Ann Neurol 2015;77:206-14.
- ¹⁹ Wang Y, Yang Y, Liu J, et al. *Whole dystrophin gene analysis by next-generation sequencing: a comprehensive genetic diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy.* Mol Genet Genomics 2014;289:1013-21.
- ²⁰ Wei X, Dai Y, Yu P, et al. *Targeted next-generation sequencing as a comprehensive test for patients with and female carriers of DMD/BMD: a multi-population diagnostic study.* Eur J Hum Genet 2014;22:110-8.
- ²¹ Okubo M, Minami N, Goto K, et al. *Genetic diagnosis of Duchenne/Becker muscular dystrophy using next-generation sequencing: validation analysis of DMD mutations.* J Hum Genet 2016;61:483-9.
- ²² Dubowitz V. *Screening for Duchenne muscular dystrophy.* Arch Dis Child 1976;51:249-51.
- ²³ Mendell JR, Shilling C, Leslie ND, et al. *Evidence-based path to newborn screening for Duchenne muscular dystrophy.* Ann Neurol 2012;71:304-13.
- ²⁴ McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. *The 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study.* Muscle Nerve 2013;48:343-56.
- ²⁵ McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, et al. *The 6-minute walk test and other clinical endpoints in Duchenne muscular dystrophy: reliability, concurrent validity, and minimal clinically important differences from a multicenter study.* Muscle Nerve 2013;48:357-68.
- ²⁶ Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, et al.; MDA DMD Clinical Research Network. *Motor and cognitive assessment of infants and young boys with Duchenne muscular dystrophy: results from the Muscular Dystrophy Association DMD Clinical Research Network.* Neuromuscul Disord 2013;23:529-39.
- ²⁷ De Sanctis R, Pane M, Sivo S, et al. *Suitability of North Star Ambulatory Assessment in young boys with Duchenne muscular dystrophy.* Neuromuscul Disord 2015;25:14-8.
- ²⁸ Connolly AM, Florence JM, Cradock MM, et al. *One year outcome of boys with Duchenne muscular dystrophy using the Bayley-III scales of infant and toddler development.* Pediatr Neurol 2014;50:557-63.
- ²⁹ Mercuri E, Coratti G, Messina S, et al. *Revised North Star Ambulatory Assessment for young boys with Duchenne muscular dystrophy.* PLoS One 2016;11:e0160195.
- ³⁰ Mayhew A, Mazzone ES, Eagle M, et al. *Development of the performance of the upper limb module for Duchenne muscular dystrophy.* Dev Med Child Neurol 2013;55:1038-45.
- ³¹ Heberer K, Fowler E, Staudt L, et al. *Hip kinetics during gait are clinically meaningful outcomes in young boys with Duchenne muscular dystrophy.* Gait Posture 2016;48:159-64.
- ³² Lebel DE, Corston JA, McAdam LC, Biggar WD, Alman BA. *Glucocorticoid treatment for the prevention of scoliosis in children with Duchenne muscular dystrophy: long-term follow-up.* J Bone Joint Surg Am 2013;95:1057-61.
- ³³ Merlini L, Gennari M, Malaspina E, et al. *Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up.* Muscle Nerve 2012;45:796-802.
- ³⁴ Lamb MM, West NA, Ouyang L, et al. *Corticosteroid treatment and growth patterns in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy.* J Pediatr 2016;173:207-13.e3.
- ³⁵ Alemdaroglu I, Karaduman A, Yilmaz OT, Topaloglu H. *Different types of upper extremity exercise training in Duchenne muscular dystrophy: effects on functional performance, strength, endurance, and ambulation.* Muscle Nerve 2015;51:697-705.
- ³⁶ Jansen M, van Alfen N, Geurts AC, et al. *Assisted bicycle training delays functional deterioration in boys with Duchenne muscular dystrophy: the randomized controlled trial "no use is disuse"* Neurorehabil Neural Repair 2013;27:816-27.
- ³⁷ Bianchi ML, Biggar D, Bushby K, et al. *Endocrine aspects of Duchenne muscular dystrophy.* Neuromuscul Disord 2011;21:298-303.

- ³⁸ Wood CL, Straub V, Guglieri M, et al. *Short stature and pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy*. Arch Dis Child 2016;101:101-6.
- ³⁹ West NA, Yang ML, Weitzenkamp DA, et al. *Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy*. J Pediatr 2013;163:1759-63.e1.
- ⁴⁰ Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization reference manual*. Champaign, IL: Human Kinetic Books 1988.
- ⁴¹ Rutter MM, Collins J, Rose SR, et al. *Growth hormone treatment in boys with Duchenne muscular dystrophy and glucocorticoid-induced growth failure*. Neuromuscul Disord 2012;22:1046-56.
- ⁴² Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. *Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:2536-59.
- ⁴³ Wood CL, Cheetham TD, Guglieri M, et al. *Testosterone treatment of pubertal delay in Duchenne muscular dystrophy*. Neuropediatrics 2015;46:371-6.
- ⁴⁴ Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. *Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2171-80.
- ⁴⁵ Grossman AB. *Clinical Review: the diagnosis and management of central hypoadrenalism*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4855-63.
- ⁴⁶ Institute of Medicine of the National Academies, Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editors. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. Washington, DC: National Academies Press 2006.
- ⁴⁷ Institute of Medicine of the National Academies, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press 2011.
- ⁴⁸ McNally EM, Kaltman JR, Benson DW, et al. *Contemporary cardiac issues in Duchenne muscular dystrophy*. Working Group of the National Heart, Lung, and Blood Institute in collaboration with Parent Project Muscular Dystrophy. Circulation 2015;131:1590-8.
- ⁴⁹ Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. *2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. Circulation 2011;124:2761-96.
- ⁵⁰ Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. *2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines*. Circulation 2013;128:e240-327.

Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

La tosse nel bambino:

razionale e opportunità di impiego del glicerolo

Dal punto di vista fisiologico la tosse viene genericamente descritta come un'inspirazione seguita da un'espirazione forzata attraverso la glottide temporaneamente chiusa: condizione, questa, che determina un significativo aumento della velocità con cui l'aria stessa viene espulsa.

A dispetto della sua connotazione di "naturale sistema di difesa", o tutt'al più di sintomo, l'impatto della tosse nel bambino è forse paragonabile a quello di una vera e propria malattia: a maggior ragione se si considera che essa si posiziona nei primi posti tra le cause di visite mediche e comporta notevole dispendio di risorse sanitarie ed economiche. In effetti gli aspetti che maggiormente risaltano agli occhi del pediatra possono essere così sintetizzati:

- è estremamente diffusa. Nell'arco di una settimana almeno 1 bambino su 10, in particolare nella fascia 2-5 anni, è esposto a elementi veicolati dalla tosse; si stima inoltre che 2 bambini su 3 nella fascia 0-4 anni siano sottoposti a visita pediatrica almeno una volta all'anno per infezioni respiratorie acute e che fino a tre quarti di loro possono presentare la tosse;
- è un meccanismo efficace non soltanto di clearance respiratoria ma anche di propagazione di agenti patogeni e quindi diffusione delle infezioni (si pensi, a mero titolo di esempio, alla pertosse e all'influenza);
- l'eziopatogenesi è quanto mai vasta ed eterogenea, analogamente allo "spettro" di intensità. Pertanto si delineano ampi margini interpretativi e diagnostici e compositi quadri clinici con altrettante molteplici implicazioni sulla vita del singolo paziente (basti

pensare, per esempio, al vomito riflesso correlato alla tosse secca) e del suo nucleo familiare;

- gran parte delle nozioni fisiopatologiche, degli orientamenti e delle raccomandazioni derivano dalla medicina dell'adulto e concorrono a rendere meno chiari, definiti e oggettivabili eventuali criteri di valutazione e di approccio pediatrico;
- la percezione dei genitori è variabile e non sempre gestibile. Il carico d'ansia, che spesso si associa alla tosse e si amplifica quando essa persiste o non è riconducibile a una causa precisa, può stimolare decisioni impulsive nell'intento di alleviare o annientare il sintomo, con tutti i rischi conseguenti a un impiego arbitrario e inappropriato di farmaci, antibiotici inclusi.

Richiami di fisiopatologia

L'epitelio delle vie aeree si estende dal naso fino ai bronchioli terminali. Le ciglia vibratili sono presenti con una densità di circa 200-300 per cellula, con un diametro di 25 micron e lunghezza decrescente a partire dal naso verso i bronchi (rispettivamente da 5-7 a 3-4 micron). Le ciglia vibratili "battono" come spighe di grano mosse dal vento, rapide e forti in senso orale centripeto e deboli e lente nella fase di ritorno con una frequenza di battito pari a 1.000 al minuto, con un primo tempo propulsivo molto rapido e un secondo tempo di ritorno più lento (rapporto 3:1), trasportando il tappeto mucoso, nel quale sono immerse, alla velocità di 20 mm/min. Così, in condizioni normali, circa 100 ml di muco giungono a livello della laringe, dove vengono deglutiti (80%) o espettorati. In condizioni fisiologiche il muco ricopre l'epitelio bronchiale senza soluzione di continuità. Il muco è costituito da

una miscela di secrezioni provenienti dalle ghiandole sottomucose, dalle cellule caliciformi (*goblet cells*) e da altre cellule superficiali. Il principale costituente è l'acqua (95%), seguito da proteine (3%), lipidi e sostanze inorganiche (2%). Il muco si dispone sulla mucosa in due strati: il "sol", colloide acquoso circondante le ciglia e il "gel", colloide compatto ed elastico in contatto diretto con l'aria inspirata. Nei casi di ipersecrezione il muco si dispone a placche sulla superficie ciliare, e la presenza di muco in eccesso è di solito correlata a un processo patologico broncopolmonare. Le modificazioni del muco possono essere di tipo non solo quantitativo ma anche qualitativo (alterazione delle qualità reologiche e cioè elasticità e viscosità). In entrambi i casi sono coinvolte nell'alterazione dei fisiologici meccanismi di motilità e clearance mucociliare.

Classificazione della tosse

Per semplicità la tosse può essere essenzialmente inquadrata in relazione alla durata e alle sue prerogative. In base all'andamento, "acuta" è la tosse che ha avuto inizio da poco, non supera le 3 settimane di durata ed è di norma legata alle comuni infezioni respiratorie o all'inalazione di un corpo estraneo, cibo e saliva inclusi. "Persistente" (o cronica) è la tosse che si protrae (a seconda delle definizioni per oltre 3, 4 o 8 settimane) ed è spesso post-infettiva, ossia conseguente a un'infezione respiratoria, di cui può essere spia di cronicizzazione. La tosse "ricorrente" è invece definita da una presenza per oltre 3 settimane/mese per più di 3 mesi in un anno: è tipica del fumatore (purtroppo sempre più spesso anche adolescente, nel quale è di solito meno accentuata rispetto all'adulto) oppure di una condizione caratterizzata in tempi recenti, la cosiddetta ipersensibilità dei recettori della tosse, dovuta a una maggiore reattività a stimoli ambientali (temperatura, secchezza), meccanici (polveri, muco) o chimici (fumo, sostanze irritanti, farmaci, reflusso acido dallo stomaco).

Relativamente al timbro, la tosse può essere secca (o stizzosa), ossia irritativa, oppure catarrosa (produttiva o, volgarmente, "grassa"). Altri aggettivi per tipizzare la tosse in base al timbro sono: *abbaiante* o *metallica* (tipica dell'interessamento laringeo), *asinina* (o pertussive, in quanto associata alla pertosse o alla para-

pertosse), *fischiante* (associata per lo più ad asma) e *bitonale* (tipica di stenosi tracheobronchiale). Va menzionata infine la tosse psicogena, manifestazione d'ansia o di disagio tipica di alcuni bambini che devono affrontare un impegno scolastico o sportivo o desiderano richiamare l'attenzione su di sé.

La dinamica della tosse

L'azione di tossire, che nel bambino risulta più sonora a dispetto di una minore efficienza, si può scomporre in quattro fasi distinte della durata di 1-2 secondi ciascuna:

- l'*inspirazione* (introduzione di un elevato quantitativo d'aria, superiore a quello normalmente scambiato con l'ambiente);
- la *compressione* (chiusura della glottide e contrazione muscoli espiratori toraco-addominali), dovuta all'intervento della muscolatura respiratoria toraco-addominale;
- l'*espulsione* (apertura improvvisa della glottide seguita da rapida decompressione con successiva espulsione dell'aria ad alta velocità), che coincide con la massima rumorosità e presentazione dell'evento;
- la *cessazione* (rilasciamento muscoli espiratori, possibile aumento attività inspiratoria).

Alla luce di quanto esposto la tosse, oltre a non essere considerata a priori un segno negativo, deve essere correttamente inquadrata in un duplice contesto: da un lato respiratorio, nel quale è indicativa dell'assetto generale e dell'evoluzione di un eventuale quadro patologico, e dall'altro neuromuscolare, in cui è espressione dell'integrità dei vari componenti (ictus, malattie neurodegenerative e alcolismo sono esempi di condizioni associate a elevato rischio di soffocamento e polmonite da aspirazione di saliva o corpi estranei a seguito di depressione, compromissione o totale assenza del riflesso della tosse).

La sequenza di eventi caratterizzanti la tosse è sotto lo stretto controllo degli stessi meccanismi che regolano la respirazione e stabiliscono essenzialmente una stretta interazione tra strutture nervose e i muscoli effettori (Fig. 1). La generazione della tosse, infatti, presuppone l'integrità dei circuiti che modulano molteplici connessioni tra cervello (incluse regioni corticali e subcorticali), stazioni e nuclei del sistema vagale, quali i gangli nodoso e

giugulare. La complessità di questo *network* spiega non soltanto il preciso coordinamento tra atto inspiratorio, chiusura della glottide ed espulsione dell'aria, ma anche la cosiddetta *up-regulation* del riflesso della tosse, cioè l'iperreattività recettoriale nei confronti di alcuni fattori scatenanti ("trigger"), quali stimoli termici, variazioni di umidità o esposizione a sostanze chimiche (Tab. I).

I recettori della tosse

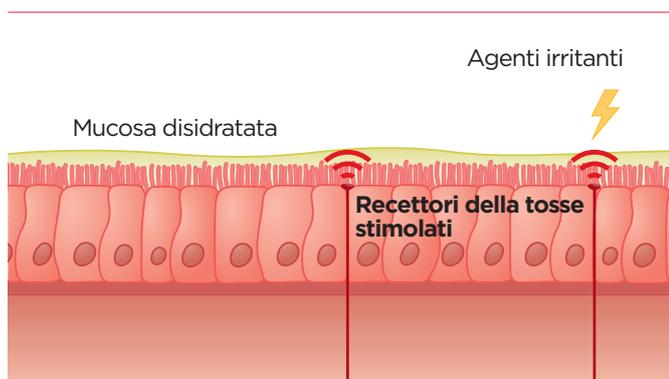
Come poc'anzi illustrato, la tosse si esplica attraverso un complicato arco riflesso, coordinato da uno specifico centro nervoso in sede pontina (il cosiddetto "centro della tosse") e innescato da differenti tipologie di recettori, che possono essere reattivi a fattori sia chimici (per esempio acido) sia fisici (temperatura, pressione).

È stata rilevata la presenza di tali recettori in distretti quali condotto uditivo, timpano, diaframma, pericardio e stomaco e anche, in particolare, a livello della faringe, dove probabilmente la loro sensibilità è limitata soltanto agli stimoli meccanici, come ad esempio stiramento e compressione.

Nell'albero respiratorio le zone riflessogene, in ordine di sensibilità agli stimoli tussigeni, sono la regione della

Figura 1.

Cascata di eventi responsabili della tosse.



Possibili cause:

- Mucosa **DISIDRATATA**
- Recettori della tosse **STIMOLATI**
- Aumento dello **STIMOLO TUSSIVO**
- Agenti **IRRITANTI**

Tabella I.

Principali fattori scatenanti la tosse.

Eventi infiammatori (laringo-tracheo-bronchiti, polmoniti, responsabili di alterazione dell'integrità mucosale)
Irritanti chimici (sostanze volatili irritanti, polveri, detergenti aggressivi, fumo passivo, vapori, risalita di materiale acido dallo stomaco, che configura un reflusso gastroesofageo)
Stimoli termici (aria calda, fredda o molto secca)
Stimoli meccanici (presenza di un corpo estraneo)

biforcazione tracheale, la laringe, la parete posteriore della trachea e i grossi bronchi (Fig. 1). L'origine della tosse è limitata a strutture innervate dal nervo vago, in cui sono presenti i recettori della tosse, distinti in:

- TRPV1 (*Transient receptor potential vanilloid*), stimolati dalla capsaicina (una sostanza contenuta nel peperoncino) e dall'acido citrico;
- TRPA1 (*Transient receptor potential ankyrine*), correlato alla capacità di avvertire il freddo e in grado di evocare dolore, tosse e ipersensibilità. È il recettore di molti comuni irritanti come le cipolle, la senape e il gas lacrimogeno e, come è stato dimostrato, media l'azione antidolorifica del paracetamolo;
- recettori a rapido adattamento (*Rapidly adapting receptors, RAR*). Sono i principali recettori della tosse, sono connessi a fibre mieliniche e sono localizzati nella laringe. Vengono stimolati dall'iperinsufflazione polmonare, da agenti meccanici, irritativi (vapori di ammoniaca, etere, fumo di sigaretta, istamina, carbacolo, alcune prostaglandine);
- recettori a lento adattamento (*Slowly adapting receptors, SAR*). Sono situati all'interno della muscolatura liscia tracheobronchiale, sono connessi a fibre mieliniche;
- recettori delle fibre C bronchiali e polmonari, amieliniche, più numerosi a livello della trachea e nei bronchi. Costituiscono la maggioranza (l'80% circa) delle afferenze vagali tracheobronchiali e polmonari.

Opzioni di trattamento

Il trattamento della tosse deve partire dalla corretta identificazione della causa. Premesso che l'impiego degli antitosse deve essere sempre preceduto dalla valutazio-

ne del sintomo, in caso di tosse secca la scelta deve cadere inizialmente sui farmaci non stupefacenti. Le molecole di questa classe si differenziano in due gruppi:

- quelle in grado di deprimere il riflesso nervoso che sta alla base della tosse agendo contemporaneamente con un meccanismo centrale e periferico;
- quelle che, invece, agiscono prevalentemente soltanto a un livello periferico.

Il clofenadolo e la cloperastina sono due esempi della prima categoria: se da un lato inibiscono il centro della tosse, dall'altro intervengono anche sull'apparato respiratorio, inducendo il rilascio della muscolatura bronchiale. Quest'ultimo effetto, peraltro, è di notevole importanza dal momento che spesso è proprio il broncospasmo che a sua volta causa e mantiene la tosse. Tuttavia va segnalata una possibile depressione respiratoria associata alla cloperastina, effetto tipico anche della codeina.

Il destrometorfano, il clobutinolo e il butamirato agiscono, invece, con meccanismo centrale, senza tuttavia determinare azione narcotica; la loro tollerabilità e sicurezza ne permette anche l'impiego pediatrico, a partire dai due anni in poi. La levodropropizina, infine, possiede azione periferica ed è molto utilizzata nell'infanzia, ma si può accompagnare a effetti indesiderati gastrointestinali e a sonnolenza.

Per quanto riguarda i fluidificanti, infine, sono da ricordare gli espettoranti, come la guaifenesina, e i mucolitici, quali acetilcisteina, bromexina e derivati, che riducono la viscosità delle secrezioni bronchiali. Va tuttavia osservato che la reale efficacia, la tollerabilità e la sicurezza (in particolare in caso di assunzione non inten-

zionale, sovradosaggio, uso inappropriato e possibili interazioni con altri antitosse) dei farmaci da banco è un tema ancora dibattuto nella letteratura scientifica (Tab. II), con risvolti che talvolta si rispecchiano anche nell'emanazione di raccomandazioni differenti da un paese all'altro da parte delle stesse istituzioni sanitarie.

Il glicerolo

Il glicerolo è un componente naturale presente nelle cellule sotto forma di trigliceridi e in vari alimenti e numerosi prodotti, utilizzati sia nella quotidianità sia per il benessere e la salute (lacrime artificiali, dermocosmetici, creme, lozioni). Le sue proprietà fisico-chimiche, infatti, concorrono a renderlo un efficace lubrificante, emolliente e addolcente.

Si presenta come un liquido viscoso incolore e inodore, è solubile in acqua grazie alla presenza di tre gruppi alcolici (OH) e al tempo stesso, essendo dotato di proprietà igroscopiche, viene impiegato in molteplici ambiti (in particolare quello cosmetico) in quanto, attirando e trattenendo l'acqua, agisce come umettante e idratante: l'assenza di effetti tossici sulle vie digestive o irritanti sui tessuti dimostra che la sua azione non è di carattere farmacologico bensì esclusivamente meccanico.

Nel contesto degli sciroppi per la tosse, il glicerolo viene impiegato come componente attivo (in Inghilterra, già da qualche anno, negli sciroppi a base di miele e limone), essendo in grado di mantenere le proprie prerogative idratanti e lubrificanti anche nei confronti della mucosa faringea, nella quale riduce l'attrito meccanico

Tabella II.

Sintesi delle evidenze disponibili riguardo all'efficacia clinica e alla sicurezza dei sedativi della tosse in età pediatrica (da AIFA, 2008, mod.).

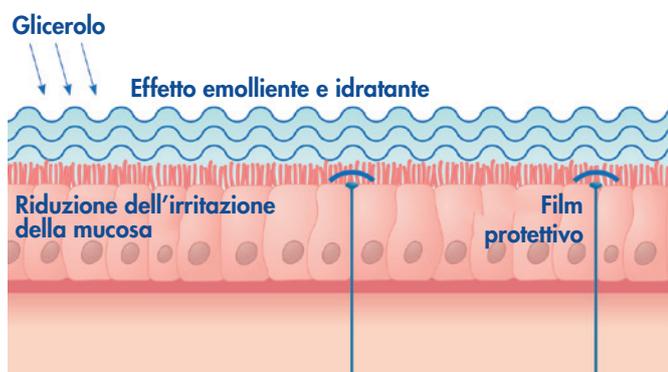
Principio attivo	Efficacia	Sicurezza e tollerabilità
Codeina	Nessuna evidenza di efficacia	Potenziale depressione respiratoria ed effetti collaterali gastrointestinali
Destrometorfano	Nessuna evidenza di efficacia	Potenziale depressione respiratoria
Cloperastina	Evidenze insufficienti. In uno studio aperto migliorerebbero l'irritabilità e i risvegli notturni dovuti alla tosse	Potenziale depressione respiratoria
Levodropropizina	Evidenze insufficienti. In uno studio si registra un effetto sui risvegli notturni dovuti alla tosse	Effetti gastrointestinali, sonnolenza

in occasione della deglutizione e della fonazione. Si ipotizza che il suo effetto antitussigeno sia legato anche al suo gusto dolce, che probabilmente modula il nucleo del tratto solitario e la produzione di oppioidi endogeni ed esercita un'inibizione sui recettori della capsaicina.

In conclusione, formando una pellicola protettiva, il glicerolo, disponibile come sciroppo (dispositivo medico), idrata e lubrifica la mucosa faringea, calmando l'irritazione e la flogosi senza alterare il riflesso della tosse (Fig. 2), e vanta un profilo di sicurezza tale da poter essere impiegato già a partire dal sesto mese di vita e da essere riconosciuto dalla FDA (*Food and Drug Administration*) come sostanza GRAS (*Generally recognized as safe*).

Figura 2.

Intervento del glicerolo sulla mucosa respiratoria infiammata.



Bibliografia di riferimento

- AIFA. *Trattamento di supporto delle infezioni delle prime vie respiratorie nel bambino*. Bollettino d'informazione sui farmaci 2008;15.
- Allan GM, Korownyk C, Kolber M. *Do cough suppressants or honey help pediatric cough?* Can Fam Physician 2011;57:435.
- Andersson DA, Gentry C, Alenmyr L, et al. *TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol*. Nature Communications 2011;2:551.
- Bonham AC, Sekizawa S, Chen CY, et al. *Plasticity of brainstem mechanisms of cough*. Respir Physiol Neurobiol 2006;152:312-9.
- Eccles R, Mallefet P. *Soothing properties of glycerol in cough syrups for acute cough due to common cold*. Pharmacy 2017;5:4.
- Mitchell JE, Campbell AP, New NE, et al. *Expression and characterization of the intracellular vanilloid receptor (TRPV1) in bronchi from patients with chronic cough*. Exp Lung Res 2005;31:295-306.
- Polverino M, Polverino F, Fasolino M et al. *Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc*. Multidisciplinary Respiratory Medicine 2012;7:5.
- Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, et al. *Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the Slone Survey*. Pediatrics 2008;122:e323-9.
- Ward K, Seymour J, Steier J, et al. *Acute ischaemic hemispheric stroke is associated with impairment of reflex in addition to voluntary cough*. Eur Respir J 2010;36:1383e90.
- Widdicombe J, Fontana G. *Cough: what's in a name?* Eur Respir J 2006;28:10e5.
- Worrall G. *Acute cough in adults*. Can Fam Physician 2011;57:48-51.
- Yong CC, Islahudin F, Shah NM. *Knowledge, attitude and perception of parents on the use of cough and cold medications in children*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2015;46:512-25.

Giuseppe Ruggiero

Pediatra; Responsabile Nazionale
Area Dermatologia FIMP

Mometasone furoato per uso topico nelle patologie cutanee in età pediatrica

I corticosteroidi (CS) sono tra i farmaci più utilizzati in medicina e rappresentano in formulazioni topiche un presidio fondamentale nella terapia di diverse forme di patologie cutanee anche in età pediatrica. La disponibilità di diverse formulazioni con profili farmacocinetici e potenze differenti implica una scelta ragionata da parte del pediatra in funzione delle caratteristiche del paziente. Tra i CS topici oggi presenti in commercio, il mometasone furoato si connota per l'elevata potenza e il contenuto rischio di effetti collaterali.

GLI STEROIDI TOPICI

Con la sintesi dell'idrocortisone avvenuta nel 1951 e il successivo sviluppo di veicoli appropriati, i CS topici sono diventati la pietra angolare in commercio nella terapia dermatologica anche in ambito pediatrico, grazie alla loro potente azione di blocco dei mediatori della flogosi e di cellule coinvolte nel processo infiammatorio. La maggior parte delle patologie dermatologiche in età pediatrica è vista dal pediatra, soprattutto dal pediatra di famiglia, pertanto i CS trovano largo impiego nelle patologie dermatologiche frequentemente osservate da questi medici.

La cute dei bambini è particolarmente delicata; nel bambino, infatti, lo spessore della cute è minore rispetto all'adulto: in particolare è più sottile lo strato corneo e appare minore la coesione intercellulare tra le cellule basali e la membrana basale.

Per tale motivo, nel trattamento topico delle dermatopatie in questa età è necessario adottare misure terapeutiche adeguate alle caratteristiche del paziente

pediatrico, scegliendo molecole che abbinino all'efficacia clinica la sicurezza e il gradimento della formulazione da parte del paziente. Le caratteristiche delle formulazioni topiche quali la capacità di idratare la cute, la solubilità del farmaco e il tasso di rilascio del principio attivo possono influenzare la biodisponibilità dello steroide. Piccole modifiche nella struttura chimica possono alterare notevolmente parametri farmacocinetici importanti come assorbimento, tempo di insorgenza di effetti e durata d'azione. Nel corso degli anni sono così state realizzate diverse molecole appartenenti a questa classe farmacologica che si differenziano per la potenza d'azione. Secondo la classificazione europea, utilizzata nel nostro Paese, i corticosteroidi vengono suddivisi in quattro classi di potenza, dai meno potenti della classe I a quelli più potenti della classe IV (Tab. I).

Nelle dermatopatie in cui è opportuno ricorrere ai corticosteroidi topici, l'impiego delle classi più potenti di questi farmaci dovrebbe essere limitato per brevi periodi di tempo alle fasi di acuzie, con applicazioni in aree cutanee più ispessite a livello palmo-plantare e in bambini non troppo piccoli.

Steroidi di media potenza possono essere impiegati per lesioni al tronco e agli arti, mentre quelli meno potenti sono indicati per applicazioni in aree cutanee più delicate come volto, collo, cavo ascellare, inguine e area del pannolino. Per lesioni al cuoio capelluto è opportuna l'applicazione di steroidi topici in lozione. In genere, per un trattamento steroideo topico in età pediatrica, è sufficiente una monosomministrazione

Tabella I.

Classificazione dei corticosteroidi in base alla potenza.

Gruppo I Poco potenti	Gruppo II Moderatamente potenti	Gruppo III Potenti	Gruppo IV Molto potenti
Idrocortisone	Aclometasone dipropionato	Beclometasone dipropionato	Alcinonide
Idrocortisone acetato	Clobetasolo butirrato	Betametasona benzoato, dipropionato e valerato	Clobetasolo propionato
	Desametasone sodio fosfato	Budesonide	
	Desametasone valerato	Desossimetazone	
	Desonide	Diflucortolone valerato	
	Fluocortinbutilestere	Diflucortolone valerinato	
	Idrocortisone butirrato	Fluocinolone acetone	
		Fluocinonide	
		Fluocortolone	
		Fluocortolone caproato	
		Fluticasone propionato	
		Metilprednisolone aceponato	
		Mometasone furoato	
		Prednicarbonato	

giornaliera, sebbene talvolta possa essere utile anche la somministrazione due volte al giorno.

Come unità di misura è convenzionalmente utilizzata la *Fingertip Unit* (FTU), corrispondente a una quantità di prodotto pari all'area del polpastrello del dito indice di un adulto, sufficiente per il trattamento di una superficie estesa quanto due palmi della mano.

Va ricordato che in commercio sono reperibili diverse formulazioni di corticosteroidi topici come unguenti, creme, gel, lozioni, soluzioni, shampoo e schiume. Veicolo e formulazione dei corticosteroidi topici svolgono un ruolo molto importante nel determinare la potenza dei principi attivi applicati localmente. E a parità di molecola, ad esempio, i corticosteroidi in unguento hanno una potenza superiore degli stessi prodotti formulati come creme.

MOMETASONE FUROATO

Tra le diverse molecole steroidee a disposizione del pediatra, il mometasone furoato può e deve essere usato in funzione delle sue caratteristiche farmacologiche. Si tratta di un corticosteroide sintetico potente appar-

tenente al gruppo III della classificazione europea. Grazie al suo marcato effetto antinfiammatorio esplicato con una sola applicazione al giorno e al basso potenziale di indurre atrofia cutanea e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), mometasone furoato è considerato un trattamento da preferire per le patologie cutanee infiammatorie anche in età pediatrica. L'elevata lipofilia e la conseguente bassa solubilità in soluzioni acquose riducono il rischio di effetti collaterali di questo steroide.

Nella scelta di un farmaco topico l'efficacia clinica e la sicurezza di impiego sono parametri di estrema rilevanza, tuttavia un altro aspetto da tenere presente è rappresentato dalla buona accettabilità da parte del paziente delle caratteristiche cosmetiche della preparazione, e le formulazioni in crema a elevato contenuto idrico sono quelle maggiormente gradite dai pazienti. Risulta al riguardo particolarmente interessante la disponibilità di formulazioni di mometasone furoato in crema con una concentrazione di acqua del 50%, notevolmente superiore ad altre formulazioni presenti in commercio.

La formulazione in crema a elevato contenuto idrico (50%) è stata confrontata con altre preparazioni a contenuto acquoso minore in uno studio randomizzato in doppio cieco condotto da Berg et al. in un gruppo di pazienti affetti da psoriasi.

Gli autori hanno rilevato che la formulazione a concentrazione di acqua al 3% conferiva al preparato delle peculiarità poco gradite ai pazienti come un odore più intenso, una texture granulosa con aspetto lucido, con persistenza dopo l'applicazione di un film biancastro, a differenza di quanto si osservava con la formulazione a maggiore contenuto idrico. Da un punto di vista di efficacia, lo studio ha dimostrato come la preparazione arricchita in acqua sia risultata altrettanto valida rispetto a quella a minore concentrazione idrica nella riduzione dello score di severità dei segni della malattia e in termini di effetto antinfiammatorio valutato come effetto vasocostrittore.

In un altro studio sperimentale di confronto fra le due preparazioni di mometasone furoato, ovvero crema A come emulsione di acqua al 3% in olio al 54% e crema B come emulsione di olio all'8% in acqua al 50%, Runnsjö et al. hanno riscontrato un tempo di ritenzione più prolungato con la formulazione a maggiore conte-

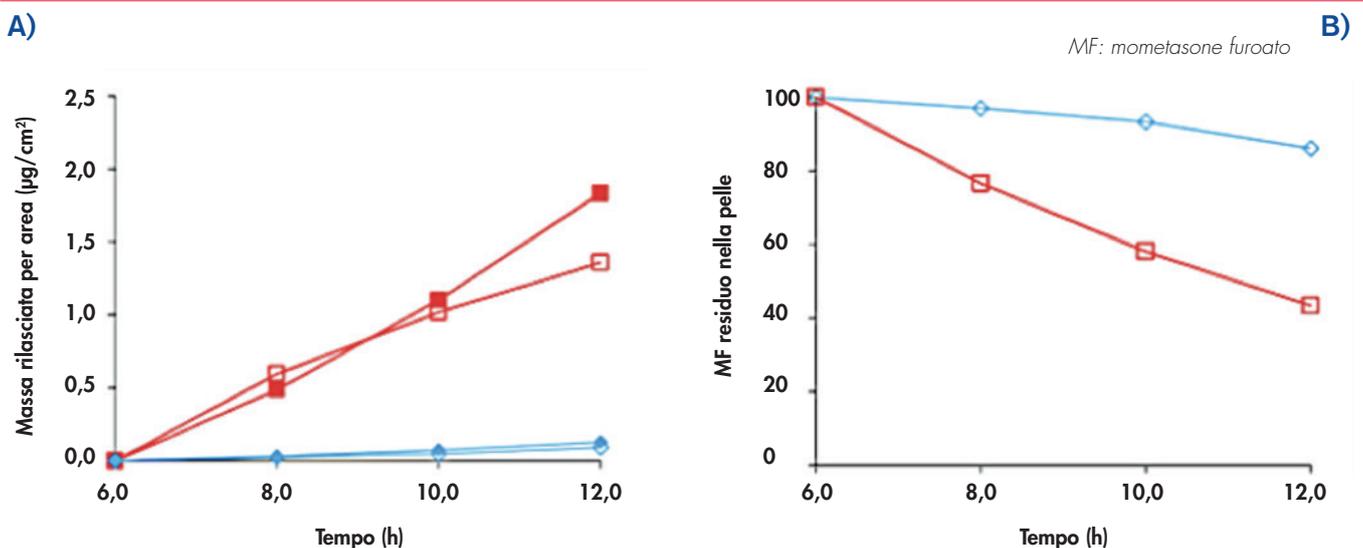
nuto di acqua. L'applicazione della crema a maggiore contenuto acquoso ha determinato un maggiore accumulo di principio attivo nella cute mentre la formulazione a maggiore dispersione in olio si è caratterizzata per una più elevata penetrazione cutanea e una più rapida rimozione di mometasone furoato dalla pelle. Dopo 6 ore dalla rimozione, con la crema A il 57% del principio attivo accumulato era rilasciato dalla cute, mentre con la crema B solo il 14% di mometasone furoato presente nella cute veniva ceduto (Fig. 1).

Lo studio mostra dunque una pronunciata riduzione della quantità di mometasone furoato nella cute dopo rimozione della crema a basso contenuto acquoso che non si osserva dopo rimozione della formulazione a elevato contenuto acquoso. La formulazione di mometasone furoato ad alta presenza di acqua permette pertanto una ritenzione prolungata del principio attivo. Un prolungamento nel tempo di ritenzione cutanea di uno steroide rappresenta una caratteristica positiva poiché da un lato consente una distribuzione più uniforme del principio attivo nel corso del tempo e dall'altro, aspetto ancor più rilevante, riduce l'assorbimento sistemico della molecola.

La formulazione di mometasone furoato a maggiore

Figura 1.

A) Rilascio di mometasone furoato dalla cute dopo applicazione della crema A (quadrati rossi) e della crema B (rombi azzurri). I simboli aperti si riferiscono alla situazione dopo rimozione delle creme a 6 ore dalla loro applicazione, durata complessivamente 12 ore. B) Riduzione media relativa del farmaco dopo rimozione delle formulazioni.



concentrazione di acqua rappresenta dunque una alternativa sicura alle tradizionali formulazioni, comportando un minore impatto a livello sistemico senza perdita di efficacia clinica. Mometasone furoato topico risulta uno dei farmaci più apprezzati e impiegati anche in età pediatrica nelle patologie dermatologiche, quali la dermatite atopica, il lichen scleroatrofico, la dermatite da contatto e la psoriasi. Di seguito vengono ricordate le caratteristiche principali di queste patologie flogistiche.

DERMATITE ATOPICA

La dermatite atopica (DA) è la malattia infiammatoria cutanea ad andamento cronico-recidivante più frequente dell'età infantile, ma interessa anche una quota non trascurabile di adulti.

Si tratta di una patologia che ha fatto registrare un incremento nella sua incidenza di 2-3 volte nelle ultime tre decadi e che oggi colpisce il 15-30% dei bambini, con un esordio entro i primi 6 mesi di vita nel 45% dei casi, entro l'anno nel 60% e prima dei 5 anni di età nell'85%.

È caratterizzata da una patogenesi complessa in cui intervengono fattori genetici e ambientali. Un ruolo importante è rivestito dall'alterazione della barriera cutanea associata ad anomalie dell'immunità innata e acquisita con prevalente risposta Th2.

Le manifestazioni cliniche tipiche sono l'eczema, la secchezza cutanea e il prurito.

L'andamento della malattia a fasi alterne comporta la necessità di interventi terapeutici in grado di rispondere alle condizioni cliniche predominanti nei diversi momenti. Quando prevale il quadro di xerosi e di fragilità cutanea, risulta particolarmente importante assicurare una adeguata idratazione della cute con prodotti emollienti; nella fase infiammatoria acuta, in cui vi è una più marcata reazione infiammatoria, è necessario poter contare su trattamenti topici che permettano di controllare la flogosi e ridurre il prurito tipico di questa dermatopatia. I trattamenti topici più efficaci sono quelli a base corticosteroidea (come mometasone furoato), in virtù della loro attività sulle citochine pro-infiammatorie e su diverse popolazioni cellulari del sistema immunitario.

LICHEN SCLEROATROFICO

Il lichen scleroatrofico (LSA) è una malattia cronica atrofizzante della cute e delle mucose, che interessa frequentemente l'area ano-genitale e colpisce prevalentemente il sesso femminile in età adulta, ma può interessare anche l'età pediatrica e i maschi.

È una patologia infiammatoria cutanea che può coinvolgere tutta l'area anogenitale. Molto spesso si vede nelle donne adulte, ma anche le bambine ne possono essere affette.

Probabilmente in età pediatrica è sottodiagnosticato ma dovrebbe essere riconosciuto quanto prima possibile perché un trattamento precoce previene gli esiti cicatriziali.

Ha una eziologia sconosciuta e va trattato quanto prima con l'uso di corticosteroidi topici.

Le lesioni possono essere inizialmente asintomatiche oppure possono causare sensazione di secchezza, fastidio durante la deambulazione, prurito e/o dolore. I farmaci attualmente considerati di prima scelta sono i corticosteroidi topici, tra cui mometasone furoato, mentre sono da considerare di seconda scelta gli immunomodulatori topici.

DERMATITE DA CONTATTO: ALLERGICA E IRRITATIVA

La dermatite allergica da contatto (DAC) è un processo infiammatorio cutaneo che si sviluppa per sensibilizzazione ritardata cellulo-mediata (cioè tipo IV) a seguito del contatto ripetuto con agenti esogeni. Eczemi da contatto si riscontrano soprattutto nella seconda infanzia e durante l'adolescenza, con il sesso femminile maggiormente colpito rispetto a quello maschile e con un interessamento più frequente al volto.

Le lesioni della DAC compaiono nella sede di contatto con l'allergene, situazione che facilita l'individuazione dell'agente scatenante; tuttavia le manifestazioni possono diffondersi anche ad altre aree cutanee e questo talvolta rende la diagnosi più difficile.

Nelle forme acute le lesioni tipiche sono l'eritema, l'edema e la vescicolazione superficiale a contenuto sieroso, che può esitare in ampie erosioni superficiali essudanti.

La sintomatologia prevalente della DAC è il prurito.

La dermatite irritativa da contatto (DIC) è una reazione

infiammatoria cutanea causata da agenti esogeni chimici, fisici o biologici che agiscono con meccanismo tossico diretto senza intervento di meccanismi immunologici.

La reazione flogistica è di norma limitata alla sede di contatto e da un punto di vista sintomatologico, dolore/bruciore equivalgono al prurito.

Il quadro dermatologico comprende un ampio spettro di lesioni cutanee quali eritema, edema, papule, vescicole, bolle, e si contraddistingue per un polimorfismo eruttivo.

Nei primi anni di vita la zona più frequentemente colpita è l'area del pannolino, mentre le mani rappresentano la sede maggiormente interessata nelle età successive. La terapia delle dermatiti da contatto si basa su creme ristrutturanti la barriera cutanea, emollienti/idratanti e steroidi topici.

PSORIASI

La psoriasi rappresenta una patologia di frequente riscontro. Circa un terzo dei pazienti adulti riferisce la comparsa della malattia già in età pre-adolescenziale o infantile, con una prima diagnosi posta in media a 10 anni circa. L'incidenza aumenta poi progressivamente all'avanzare dell'età, fino a raggiungere l'1,2% a 18 anni.

Nel bambino, come nell'adulto, la psoriasi si manifesta con diverse forme cliniche; si manifesta con chiazze eritemato-desquamative localizzate, sulle superfici estensorie degli arti (gomiti e ginocchia), talvolta in forma minima al cuoio capelluto e nelle regioni retroauricolari e ombelicale.

Tuttavia in età pediatrica possono essere presenti forme differenti da quelle classicamente osservate nell'adulto, come la psoriasi da pannolino (*napkin psoriasis*), la psoriasi inversa e quella guttata.

In particolar modo la psoriasi guttata si presenta con elementi rotondeggianti eritemato-desquamativi, di dimensioni inferiori a 1 cm, multipli, localizzati prevalentemente al tronco e alle radici degli arti, spesso secondaria a infezioni batteriche.

Bisogna ricordare che in età pediatrica le lesioni sono meno resistenti al trattamento per cui la maggior parte dei casi di psoriasi nei bambini può essere gestita con

terapie topiche che ricoprono un ruolo centrale e decisamente più rilevante rispetto alle terapie sistemiche. I corticosteroidi (specialmente mometasone furoato) rimangono gli agenti topici più utilizzati come trattamento di prima linea, a cui si affiancano calcipotriolo (derivato della vitamina D).

CONCLUSIONI

La conoscenza delle caratteristiche degli steroidi topici è indispensabile per il trattamento efficace di patologie cutanee pediatriche come quelle prima ricordate. Bisogna rilevare infatti come spesso molti trattamenti risultino insoddisfacenti in termini di risultati a causa di una non adeguata aderenza terapeutica legata sia alle caratteristiche cosmetiche del preparato prescritto sia al fenomeno della corticofobia diffuso tra i genitori di bambini affetti da dermatopatie.

Lo sviluppo di nuove molecole e nuove formulazioni, con profili di sicurezza, di efficacia e di gradimento migliori rispetto alle precedenti in commercio, rappresenta un importante passo in avanti per la risoluzione di queste problematiche. Tra le nuove opzioni topiche a disposizione del pediatra mometasone furoato in formulazione arricchita di acqua si candida pertanto come un punto di riferimento tanto per il clinico quanto per il paziente.

Bibliografia di riferimento

- Aubert-Wastiaux H, Moret L, Le Rhun A, et al. *Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: a study of its nature, origins and frequency*. Br J Dermatol 2011;165:808-14.
- Augustin M, Holland B, Dartsch D, et al. *Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review*. Dermatology 2011;222:363-74.
- Becker K. *Lichen sclerosus in boys*. Dtsch Arztebl Int 2011;108:53-8.
- Berg M, Svensson A, Faergemann J. *A novel formulation of mometasone furoate in psoriasis patients: a multicenter, randomized, double-blind clinical study*. Adv Ther 2013;30:503-16.
- Bieber T. *Atopic dermatitis*. Ann Dermatol 2010;22:125-37.
- de Moll EH, Chang MW, Strober B. *Psoriasis in adults and children: Kids aren't just little people*. Clin Dermatol 2016;34:717-23.
- Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. *Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies*. J Am Acad Dermatol 2014;71:116-32.

- Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia. Il manuale*. Zanichelli, 2015; pp1587-1612.
- Hong E, Smith S, Fisher G. *Evaluation of atrophogenic potential of topical corticosteroids in pediatric dermatology patients*. *Pediatr Dermatol* 2011;28:393-6.
- Klufas DM, Wald JM, Strober BE. *Treatment of moderate to severe pediatric psoriasis: a retrospective case series*. *Pediatr Dermatol* 2016;33:142-9.
- Korting HC, Schollmann C, Willers C, et al. *Bioavailability, antipsoriatic efficacy and tolerability of a new light cream with mometasone furoate 0,1%*. *Skin Pharmacol Physiol* 2012;25:133-41.
- Lee IA, Maibach HI. *Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence*. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:231-6.
- Michalek IM, Loring B, John SM. *A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:205-12.
- Pigatto P, Martelli A, Marsili C, et al. *Contact dermatitis in children*. *Italian Journal of Pediatrics* 2010;36:2.
- Prakash A, Benfield P. *Topical mometasone. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of dermatological disorders*. *Drugs* 1998;55:145-63.
- Runnsjio A, Gari H, Ruzgas T, et al. *Topical administration of mometasone furoate - a combined impedance spectroscopy and in vitro drug diffusion study*. *J Anal Pharm Res* 2015:1:00004.
- Sasaki M, Yoshida K, Adachi Y, et al. *ETFAD/ EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:729-47.
- Zuberbier T, Maurer M, Augustin M. *Use of topical steroids is largely restricted by irrational emotional concerns in both patients and physicians*. *Allergy* 2008;63:1560-1.

Intervista a:



Nicola Specchio

Dipartimento Neuroscienze Bambino Gesù,
Ospedale Pediatrico IRCCS Roma

Ceroidolipofuscinosi neuronale tipo 2 (CLN2)

a cura di Franco Marchetti

Medico giornalista

CLN2, come possiamo descrivere in breve la malattia?

La ceroidolipofuscinosi neuronale tipo 2 (CLN2) è una malattia lisosomiale degenerativa del sistema nervoso centrale che colpisce bambini apparentemente sani intorno ai 2 anni di età. La malattia è causata da una mutazione del gene NCL2 che codifica per un enzima, tripeptidil-peptidasi 1, che risulta significativamente ridotto. Ciò determina un accumulo di materiale all'interno dei lisosomi e di conseguenza morte neuronale. La malattia esordisce intorno ai 2-3 anni e i primi sintomi sono rappresentati dalle crisi epilettiche. All'esordio le crisi epilettiche sono abbastanza sporadiche, ma tendono progressivamente ad aumentare di frequenza e intensità; nello stesso tempo i bambini iniziano a presentare difficoltà nella deambulazione, che esordisce con un disturbo dell'equilibrio per poi divenire una franca atassia, nonché altri sintomi cerebellari. Durante il terzo anno di vita le crisi epilettiche incrementano in numero, e diventano polimorfe (crisi tonico-cloniche generalizzate, crisi toniche, crisi focali, crisi atoniche, mioclonie), la necessità di supporto medico è sempre più significativa per via delle crisi e dei problemi motori che tendono a peggiorare. Il linguaggio tende a regredire fino alla

completa perdita delle abilità comunicative. Nel corso del quarto e del quinto anno di vita l'andatura è francamente atassica e la maggior parte dei pazienti risulta obbligata alla sedia a rotelle. Possono essere frequenti stati di male epilettico. Nell'arco del quinto anno compaiono inoltre altri sintomi quali la rigidità, la spasticità, i disturbi del sonno e il dolore. Nella stessa epoca compare anche un disturbo della vista che tende a progredire abbastanza rapidamente, fino a portare alla cecità completa intorno al sesto-settimo anno di vita. Dall'età di sette anni i bambini mantengono solo un parziale contatto con l'ambiente e non sono più in grado di camminare e di nutrirsi per cui devono essere alimentati con sondino naso-gastrico o attraverso gastrostomia. Il decesso avviene intorno al decimo anno di vita.

In età pediatrica qual è l'impatto epidemiologico?

Fortunatamente si tratta di una malattia molto rara: in Italia si diagnosticano uno o due casi all'anno di CLN2, considerando che le ceroidolipofuscinosi sono un gruppo di malattie con numerose varianti. In particolare, esistono 14 varianti, con 13 geni noti. L'ereditarietà è di tipo autosomico recessivo: purtroppo in alcune famiglie vi è più di un bambino affetto.

Esiste una particolare fascia d'età d'insorgenza?

Come detto, la prima crisi epilettica si verifica intorno al secondo-terzo anno di vita. Di fatto, rivedendo a ritroso la storia di questi bambini, emerge che sono quasi sempre affetti da un ritardo del linguaggio e di fatto non acquisiscono mai un linguaggio completo e articolato; tuttavia il ritardo nel linguaggio è un fenomeno relativamente comune per cui non aiuta a fare una diagnosi precoce.

Quale sarebbe l'evoluzione naturale della malattia?

Si tratta di una malattia rapidamente progressiva: dall'esordio alla perdita completa della deambulazione trascorrono circa 2 anni, talvolta anche meno. Il decadimento è rapidissimo: il disturbo motorio è caratterizzato dalla presenza di segni piramidali ed extra-piramidali. Intorno ai cinque anni i pazienti non sono più in grado di deambulare autonomamente, inoltre hanno difficoltà ad alimentarsi per via di un deficit della deglutizione. La vista inizia a essere colpita intorno ai 4-5 anni e nell'arco di due o tre anni la vista è completamente persa.

Come dovrebbe essere valutata dal pediatra di famiglia la crisi epilettica (non febbrile)?

In generale tutte le crisi epilettiche non provocate, quali le crisi epilettiche non febbrili o non indotte da altre condizioni acute, come per esempio una patologia infettiva, devono essere valutate e devono essere diagnosticate con l'ausilio di un elettroencefalogramma (EEG). Nel caso di una crisi epilettica non provocata che si verifichi fra il secondo e il terzo anno di vita il pediatra di base dovrebbe anche indagare sulla possibile coesistenza di un ritardo del linguaggio e valutare la presenza di minimi problemi motori. Si tratta di un'indagine molto semplice che il pediatra può effettuare prima di inviare il bambino a eseguire l'elettroencefalogramma (EEG). Un aspetto da considerare è che questi bambini hanno una spiccata fotosensibilità. Ciò significa che, quando, durante l'EEG, viene effettuata la stimolazione luminosa intermittente, la maggior parte di questi bambini risponde con una scarica di anomalie epilettiche, qualche volta anche con delle scosse agli arti. Questo dato potrebbe rappresentare un biomarker di

questo gruppo di malattie, soprattutto quando la risposta fotoparossistica epilettiforme si verifica alle basse frequenze di stimolazione. A tale proposito è importante che la stimolazione venga effettuata partendo dalla frequenza di 1 Hz, quindi di un flash al secondo, fino alla frequenza di 60 Hz; purtroppo, non tutti i laboratori iniziano con la stimolazione alle basse frequenze (1 Hz), ma spesso si tende ad iniziare con 5 o 10 Hz. Questo espone al rischio di perdere un'informazione iniziale perché qualche volta la risposta fotoparossistica si osserva solo alle basse frequenze di stimolazione. A parte questo aspetto, che va al di là della competenza del pediatra di base, il pediatra deve accertarsi che il bambino faccia l'EEG, deve verificare la presenza di un eventuale disturbo del linguaggio precedente l'esordio delle crisi epilettiche e mantenere sotto controllo la situazione, monitorando attentamente il bambino.

Esistono peculiarità dell'attacco epilettico da CLN2?

In genere, le crisi all'esordio sono tonico-cloniche generalizzate, qualche bambino presenta anche delle crisi un po' più discrete. Talvolta si possono manifestare mioclonie, tanto è vero che alcuni genitori portano i figli all'osservazione medica perché i bambini tendono a cadere frequentemente. Le cadute sono riconducibili alla perdita del tono muscolare successiva alla mioclonia. In generale comunque la crisi epilettica tipica della CLN2 è quella tonico-clonica generalizzata.

Se il pediatra di famiglia ha il sospetto di CLN2, qual è il percorso assistenziale da seguire?

Deve identificare un centro di riferimento cui inviare il bambino; se è convinto di procedere, almeno nella prima fase, deve identificare un laboratorio presso il quale inviare un campione di sangue per misurare l'enzima tripeptidil-peptidasi 1 (TPP-1) che risulta ridotto in questa sindrome. Si tratta di un esame molto semplice che si può fare anche inviando semplicemente una cartina con una goccia di sangue essiccato. In alternativa il pediatra può identificare un centro di riferimento e inviare il bambino con il sospetto diagnostico specifico.

Esistono Centri specializzati?

Certamente, in Italia esistono centri specializzati o,

meglio, centri in cui vi è una maggiore esperienza di questa malattia. Accanto al Bambin Gesù di Roma, ci sono l'Istituto Neurologico Besta di Milano, il Policlinico Borgo Roma di Verona, l'Ospedale Meyer di Firenze e l'Ospedale Gaslini di Genova.

Quali sono oggi le possibili terapie?

Fortunatamente oggi esiste la possibilità di curare questi bambini, soprattutto se la diagnosi viene posta precocemente. Il trattamento è basato su tecniche di terapia enzimatica sostitutiva: si tratta di somministrare direttamente per via intracerebroventricolare, l'enzima ricombinante umano TPP1. Ogni due settimane i bambini ricevono in regime di ricovero una dose di 300 mg di cerliponase alpha, questo il nome del farmaco, con un'infusione che dura circa 4 ore attraverso un catetere intracerebrale impiantato chirurgicamente. Questa terapia, che peraltro è già stata approvata dall'Agenzia Europea per il Farmaco (EMA) e dalla *Food and Drug Administration* (FDA) – ente regolatorio statunitense per l'approvazione dei farmaci –, determina un significativo rallentamento della malattia, se non un completo arresto della progressione dei sintomi nell'87-90% dei casi trattati. Quindi è sostanziale la diagnosi precoce perché la terapia è in grado di cristallizzare la situazione al momento dell'inizio della terapia stessa.

Quali sono gli obiettivi del trattamento e quali risultati si possono raggiungere?

Gli obiettivi del trattamento sono quelli di prevenire il decadimento neurologico e quindi di preservare il bambino dalla progressione della malattia, sia per quanto riguarda la sintomatologia neurologica in senso stretto, sia il disturbo del linguaggio e le crisi epilettiche. L'efficacia del trattamento è stata documentata in un trial clinico giunto ormai al suo quarto anno che dimostra come l'effetto si mantiene nel tempo. I pazienti

che sono stati trattati precocemente non hanno avuto alcun peggioramento dei sintomi nel corso dei 4 anni di terapia. Sono bambini che all'età di 8-9 anni continuano a correre, a giocare, ad andare a scuola, una condizione ben diversa rispetto a quella dei bambini non trattati che alla stessa età sono nella fase terminale della malattia.

Cosa deve conoscere il pediatra che ha in carico un paziente in trattamento per CLN2?

Deve sapere che si tratta di una terapia sicura e che non vi sono significativi effetti collaterali. L'unico vero rischio, che comunque è sempre molto basso, è quello di una infezione del catetere intracerebrale. Di conseguenza il pediatra deve monitorare questi bambini in maniera un po' più stretta rispetto a bambini che non hanno patologie di questo genere; inoltre, è auspicabile che il pediatra abbia un contatto diretto con il neurologo che si occupa della terapia in modo tale da comunicare ogni minima variazione delle condizioni cliniche del bambino. Infine il pediatra deve monitorare l'alimentazione di questi bambini e l'eventuale utilizzo di farmaci concomitanti, ponendo particolare attenzione alla presenza di eventuali effetti collaterali relativi alla concomitante assunzione di altri farmaci.

Che suggerimento per comunicare e rispondere ai quesiti dei genitori?

Ovviamente parliamo di malattie gravi, e progressive. In questi casi è sempre molto difficile comunicare la diagnosi, è molto difficile confrontarsi con i genitori, soprattutto nel caso dei bambini non trattati che hanno bisogno di cure continue e nei quali vi è una rapida progressione dei sintomi. Nel caso dei bambini in terapia, che fanno una vita sostanzialmente normale, la gestione e l'interazione con i genitori è sicuramente più semplice.

Intervista a:



Marco Valussi

FX Laboratorio Benessere srl;
Referente italiano dell'*European Herbal & Traditional Medicine Practitioners Association* (EHTPA)



Federico Nalin

Aerosol & Beauty Care srl

Oli essenziali, risorse naturali ricchi di potenzialità e opportunità applicative in Pediatria. L'esempio pratico di un nuovo preparato ad azione fluidificante

a cura di Piercarlo Salari

Pediatra e divulgatore medico-scientifico, Milano

Si può dire che l'impiego dei fitoterapici sia connesso alla storia dell'uomo, come attestano numerosi reperti storici plurimillenni. Gli oli essenziali rappresentano un ambito di indubbio interesse, se si considera che l'Istituto Superiore di Sanità ha promosso la redazione di un libro intitolato "Oli essenziali per la salute dell'uomo e la salvaguardia dell'ambiente", scaricabile dal link: http://old.iss.it/binary/publ/cont/15_6_web.pdf.

Nel bambino si intravedono loro numerose potenzialità di impiego, purché nel rispetto di modalità e accorgimenti debitamente evidenziati nelle linee guida di fitoterapia elaborate da un gruppo di pediatri appartenenti alla FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri) e al Gruppo di Studio sulle Medicine Complementari della Società Italiana di Pediatria, anch'esse reperibili nel web, all'indirizzo: www.fimp.pro/images/LGfito.pdf. Il rischio in generale

più temuto dai pediatri, infatti, è quello di un atteggiamento di superficialità da parte dei genitori nei confronti di composti che, malgrado il loro effetto farmacologico, talvolta vengono erroneamente considerati innocui soltanto perché naturali oppure vengono impiegati in preparazioni non standardizzate o con modalità incongrue.

Ma cosa sono di fatto gli oli essenziali? "Sono miscele complesse di terpeni e terpenoidi, più poche altre classi chimiche come i fenilpropanoidi e, in considerazione del metodo di ottenimento per distillazione in corrente di vapore, sono tutte molecole volatili, lipofile, di piccole dimensioni e perciò adatte per la somministrazione sotto forma di vapori o aerosol", osserva Marco Valussi, responsabile scientifico FX Laboratorio Benessere srl e referente italiano dell'EHTPA. "È impossibile descrivere in sintesi tutte le caratteristiche e potenzialità biologiche degli oli essenziali, ma certa-

mente quasi tutti condividono un'attività antimicrobica a contatto, ad ampio spettro che difficilmente seleziona popolazioni di patogeni resistenti.

Altra prerogativa interessante di numerosi oli essenziali è l'attività antispasmodica sulle fibre muscolari lisce, spesso mediata da un'interazione con i canali del calcio".

Un'associazione interessante è quella di oli essenziali di *Pinus mugo*, Elicriso, Lavanda e Lavandino, indicati per fluidificare le vie aeree sin dall'età prescolare. Il preparato è frutto di uno studio di stabilità chimico-fisica mirato a garantire l'ottimale miscelazione tra la parte oleosa, costituita per l'appunto dagli oli essenziali, e la componente acquosa, il carrier della frazione volatile degli oli essenziali della formulazione, resa in questo modo adatta alla nebulizzazione con i moderni apparecchi per aerosol. "Il rischio iniziale, infatti, era che, essendo queste due frazioni immiscibili, al termine del trattamento con aerosol ci trovassimo di fronte alla situazione in cui la parte acquosa fosse completamente evaporata, lasciando sul fondo dell'apparecchio un residuo oleoso, rappresentato dalla componente attiva degli oli essenziali", osserva Federico Nalin, responsabile R&D formulativo, Aerosol & Beauty Care srl. "Il corretto bilanciamento tra dosaggio degli oli e l'utilizzo di molecole con proprietà emulsionante, sempre prestando attenzione alle specificità del device di utilizzo, ha consentito che la miscela complessa messa a punto avesse anche le caratteristiche di innovazione utili a poterla brevettare. Abbiamo così avuto la certezza di aver miscelato gli oli essenziali nel carrier acquoso, rendendo completamente disponibili le frazioni volatili attive, nebulizzate dall'apparecchio aerosol, e abbiamo ottenuto una validazione di questo razionale formulativo attraverso test di stabilità, test di utilizzo con diverse tipologie di aerosol e studi di efficacia, tuttora in corso". Particolare attenzione è stata posta nel condurre una serie di test applicativi, confrontando l'efficacia di nebulizzazione della miscela in oggetto all'interno di diversi dispositivi per aerosol (a ultrasuoni e a pistone).

In entrambi i casi, bilanciando al meglio alcuni parametri chimici, quali il rapporto tra agente emulsionante

e composizione della fase acquosa, si è riusciti a ottenere un risultato ottimale in cui in un tempo medio di 10 minuti tutta la frazione volatile, e quindi attiva, della miscela fosse stata nebulizzata. La fase acquosa in questo caso funge da veicolo, che trasporta con sé, grazie alle forze in gioco nei dispositivi aerosol, le molecole attive degli oli essenziali.

Per meglio esplorare e approfondire il microcosmo degli oli essenziali abbiamo sottoposto alcuni quesiti a Marco Valussi.

Si ribadisce spesso l'adagio che *il bambino non è un piccolo adulto*. Quali sono gli accorgimenti formulativi di preparati a base di oli essenziali in grado di coniugare efficacia e tollerabilità?

Dato che gli oli essenziali sono una categoria vasta di prodotti naturali, con profili di efficacia e di tossicologia diversi, non è possibile dare delle direttive uniche e lineari per tutti i prodotti. Ma è possibile dare alcune indicazioni di massima che andrebbero sempre tenute presenti nelle applicazioni sui bambini e soprattutto nelle applicazioni di inalazione o che implicano il rischio di inalazione.

Come cautela generica, sono da evitare nei bambini oli essenziali ricchi in 1,8 cineolo (eucaliptolo) e/o in mentolo nelle applicazioni inalatorie o sul viso o a esso vicino. Queste molecole possono infatti, a causa del loro legame con recettori TRP (TRPM8, TRPA1 e così via), o a causa di deficit enzimatici per il metabolismo del mentolo a livello epatico, causare problemi a livello del sistema nervoso centrale o delle vie respiratorie. Esempi di questi oli sono menta piperita, menta spica, eucalipto, mirto, rosmarino CT cineolo e alloro. In genere si sconsiglia infatti il loro impiego nei bambini di età inferiore ai 5-7 anni. Oli essenziali contenenti salicilati (in particolare il salicilato di metile) come il Wintergreen (*Gaultheria procumbens*) o la Betulla (*Betula alba*) dovrebbero essere evitati per il rischio di sindrome di Reye e in genere per la loro tossicità.

Inoltre va tenuto conto del fatto che la pelle dei neonati almeno fino ai 3 mesi di età non è funzionalmente matura ed è quindi più sensibile e permeabile agli oli essenziali. Per questo motivo la concentrazione massima di

oli essenziali applicabili alla cute cambia al cambiare dell'età. Non esistono linee guida basate su dati clinici ma c'è consenso sul fatto che non si devono utilizzare oli essenziali a livello cutaneo nel prematuro e che fino ai 3 mesi non si debba mai superare la concentrazione dello 0,2%, se non strettamente necessario. Fino ai 2 anni la concentrazione massima applicabile è di 0,5%, fino ai 6 anni del 2%, fino ai 15 del 3% e in seguito si usa la dose adulta massima del 5%. Considerazioni analoghe si applicano alla via inalatoria.

Nell'approccio alla tosse pediatrica, di cui sono ben note la multifattorialità e l'eterogeneità eziopatogenetica, quali sono gli oli essenziali di maggiore interesse o con potenzialità più promettenti?

Per ragioni di sicurezza gli oli essenziali più efficaci nel trattamento della tosse, ovvero quelli contenenti mentolo ed eucaliptolo, e tutti gli oli essenziali che funzionassero secondo lo stesso meccanismo, non possono essere utilizzati nei bambini.

Per questa ragione gli oli essenziali di immediata utilità sono quelli in grado di intervenire non tanto sulla sensazione (recettori TRP) quanto sulla fluidità del muco respiratorio, su possibili fenomeni infiammatori, su possibili spasmi ed eventi infettivi.

Per quanto riguarda gli oli mucoattivi sicuri nell'infanzia, certamente quelli con tradizione di utilizzo più lunga sono quelli derivati dalle conifere, come pini e abeti: essi sono in grado di modificare in senso di maggior fluidità gli espettorati, di stimolare moderatamente l'ascensore mucociliare e di causare una modesta risposta essudativa a livello delle alte vie respiratorie, funzionale a diluire e perciò fluidificare il catarro.

Altri oli interessanti sono quelli dotati di attività antinfiammatoria, come lavanda, lavandino, achillea, camomilla, elicriso e geranio profumato. Spesso questi oli possiedono anche attività antispasmodiche sulla muscolatura liscia polmonare grazie a un'attività sui canali del calcio.

Infine, è possibile inserire oli essenziali a moderata attività antisettica, che spesso coincidono con oli essenziali già menzionati, come lavande, geranio, elicriso oppure *tea tree*.

L'interesse, al di là della loro azione antisettica, risie-

de anche nella maggiore difficoltà di emergenza di resistenze batteriche agli oli essenziali in virtù della loro attività multistep.

Il pediatra di oggi è aperto alle opportunità di innovazione ma altrettanto sensibile alla sicurezza. Quali sono i requisiti di tecnologia produttiva in grado di soddisfare tutte le sue necessità di rassicurazione in tal senso e al tempo stesso di orientarlo nella scelta di un prodotto?

Gli oli essenziali sono per definizione derivati da una sola tipologia produttiva, la distillazione in corrente di vapore (tralasciando il caso particolare degli oli essenziali da bucce di agrumi che vengono invece ottenuti per spremitura a freddo), e se vengono distillati in distillatori di acciaio inox alimentare sono intrinsecamente alimentari, entrando in contatto solo con acqua e acciaio o vetro, senza rischi di contaminazione con solventi.

Naturalmente alcuni oli essenziali possono non essere sicuri, più che per la loro tossicità intrinseca, per il metodo produttivo. Il mercato è purtroppo invaso da prodotti che non sono veri oli essenziali, in quanto vengono estratti con solventi, da oli che non sono puri, essendo adulterati con frazioni di altri oli essenziali oppure con molecole di sintesi di laboratorio, oppure con vere e proprie sostituzioni, cioè con oli essenziali diversi oppure sintetici.

La valutazione di qualità è quindi complessa, ma possiamo dare alcune indicazioni di massima, che il pediatra può veicolare ai genitori: 1) pretendere dal produttore/distillatore l'accesso alle schede tecniche e di sicurezza, ma soprattutto alle analisi gas-cromatografiche del lotto specifico; 2) leggere attentamente l'etichetta e accertarsi che come minimo siano indicati nome italiano e latino della pianta, origine, parte della pianta usata, data di scadenza, metodo di ottenimento, avvertenze; 3) assicurarsi, chiedendo informazioni se non fossero già esplicitate, che i metodi produttivi siano quelli riconosciuti e prima citati (in corrente di vapore e spremitura a freddo per le bucce degli agrumi), e che sia chiaramente dichiarato che non vengono usati altri metodi di estrazione e che il prodotto non è stato modificato tramite aggiunta o eliminazione di molecole.

Un aspetto a cui si presta particolare attenzione è l'interazione tra sostanze, farmacologiche e non. Per quanto riguarda gli oli essenziali esiste tale possibilità ed è concepibile un eventuale utilizzo in concomitanza di altri trattamenti?

Le interazioni sono teoricamente possibili anche se i dati clinici sono molto scarsi. Al momento esistono rischi teorici soprattutto per oli essenziali assunti per via orale, mentre la somministrazione cutanea e inalatoria, visti i dosaggi più bassi e la minor biodisponibilità, sembra comportare rischi minori.

Gli oli sospetti sono quelli a base di: salicilato di metile (*Gaultheria procumbens*, *Betula alba*) che possono interagire con anticoagulanti tipo warfarin; safrolo (canfora – *Cinnamomum camphora* e sassafrassa – *Sassfras albidum*), che inibisce il citocromo CYP1A2 e CYP2E1 e potrebbe potenziare farmaci substrato di tali isoenzimi; pioppo (*Populus nigra*), camomilla blu (*Matricaria chamomilla*), artemisia (*Artemisia vulgaris*), salvia (*Salvia officinalis*), achillea blu (*Achillea millefolium* CT camazulene), che sono inibitori del citocromo CYP2D6 e potrebbero potenziare farmaci substrato di tale isoenzima; lemongrass (*Cymbopogon* spp.), mirto (*Myrtus communis*), *Leptospermum citratus* in quanto inibitori del

citocromo CYP2B6 e in grado di potenziare l'effetto di farmaci substrato di tale isoenzima.

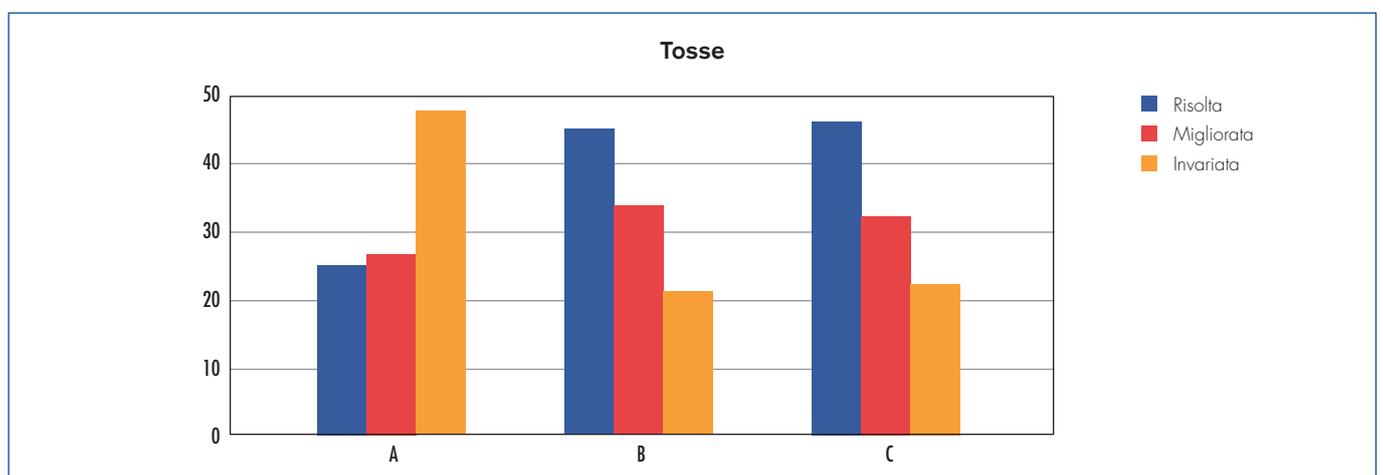
Per quanto riguarda nello specifico l'associazione dei quattro oli essenziali di *Pinus mugo*, Elicriso, Lavanda e Lavandino, possiamo delineare una tipologia di paziente o un contesto per invogliare il pediatra a cominciare ad apprezzare la sua valenza terapeutica?

La miscela in questione è stata pensata nello specifico per i bambini sotto ai 7 anni che non possono usare eucalipto, mirto e menta per ragioni di sicurezza, ma per i quali desideriamo comunque fluidificare il catarro respiratorio (nello specifico grazie ai monoterpeni del *Pinus mugo* e alla *Lavandula x intermedia* con il suo minimo contenuto in 1,8-cineolo), ridurre possibile flogosi (nello specifico grazie agli oli essenziali di *Helichrysum italicum* e *Lavandula angustifolia*) e ridurre la carica batterica con oli delicati e non irritanti come *Helichrysum italicum*, *Lavandula x intermedia* e *Lavandula angustifolia*.

La stessa miscela può risultare utile in altri contesti, ad esempio in soggetti affetti da broncospasmo per i quali mentolo ed eucaliptolo potrebbero risultare fastidiosi, donne nel primo trimestre di gravidanza che trovino gli oli a base di mentolo ed eucaliptolo, troppo ag-

Figura 1.

Confronto tra i tre gruppi di trattamento, dal quale si evince lo scarso impatto dell'antibioticoterapia sulla tosse e l'efficacia dell'aerosolterapia con dell'aerosolterapia con olio essenziale di *Pinus mugo*, Lavanda, Elicriso e Lavandino.



gressivi, e in genere quando si ritenga necessario un approccio molto sicuro e delicato.

L'esperienza pratica: dalle problematiche alle strategie

L'impatto delle infezioni respiratorie in età pediatrica, con particolare riguardo ai primi anni di vita e ai bambini che frequentano comunità, è particolarmente gravoso in termini non soltanto di rilevanza epidemiologica ed eterogeneità clinica, ma anche di costi assistenziali richiesti in fase acuta oppure nei numerosi casi di cronicizzazione o ricorrenza. È quindi pleonastico ricordare che febbre, sintomi infiammatori, tosse e accumulo di secrezioni sono le tipiche manifestazioni associate ai vari episodi che il più delle volte comportano il massivo ricorso ad antibiotici, antinfiammatori e mucolitici. Farmaci di cui i pediatri stessi denunciano spesso l'abuso o l'impiego inappropriato da parte dei genitori e che possono comportare svariati effetti indesiderati. Il mix di oli essenziali sopra descritti vanta proprietà antinfiammatorie, espettoranti, antibatteriche, antifungine, sedative, antispasmodiche e balsamiche, e quindi supporta e corrobora il razionale di impiego nelle patologie delle vie respiratorie sul quale si

è basato uno studio coordinato dal prof. Alessandro Zanasi, che ha reclutato 159 bambini d'età compresa tra 5 e 12 anni affetti da tosse secondaria a infezioni delle vie aeree superiori, dei quali 52 (gruppo A) sono stati trattati con antibioticoteraapia (amoxicillina o claritromicina) per 7 giorni, 61 (gruppo B) sono stati sottoposti a due aerosol/die con olio essenziale di *Pinus mugo*, Lavanda, Elicriso e Lavandino, e i restanti 56 bambini (gruppo C) hanno ricevuto terapia aerosolica con olio essenziale di *Pinus mugo*, Lavanda, Elicriso e Lavandino più un antibiotico (amoxicillina o claritromicina) per una settimana.

La valutazione della severità e della durata della tosse ha evidenziato un miglioramento significativamente maggiore nei gruppi B e C rispetto al gruppo A, che ha registrato una più elevata incidenza di effetti indesiderati. I risultati hanno pertanto confermato la scarsa efficacia della terapia antibiotica della tosse, che dopo 15 giorni era scomparsa nell'85% di tutti i bambini, senza differenze significative tra i gruppi, e l'effetto positivo dell'aerosol con oli essenziali di *Pinus mugo*, Lavanda, Elicriso e Lavandino nel ridurre intensità e durata della tosse (Fig. 1).

Dossier scientifico sull'efficacia degli oli essenziali contenuti nel prodotto Eutuss

a cura di Marco Valussi

Oli essenziali e tratto respiratorio

Gli oli essenziali (OE) si sono mostrati in genere efficaci per la riduzione dei sintomi delle affezioni respiratorie, grazie alle attività antisettica ed espettorante/mucoattiva (Boyd 1954; Kilina, Kolesnikova 2011; Khanet al. 2011; Hamoud et al. 2012; Sadlon, Lamson 2010), analgesica, anestetica e antispasmodica (Galeotti e Mazzanti 1999; Ghelardini et al. 2001; De Sousa 2011; De Sousa et al. 2011; De Sousa et al. 2008).

In test clinici su un totale di 160 pazienti con raffreddore gli OE in inalazione hanno dimostrato di ridurre in maniera statisticamente e clinicamente significativa i sintomi di malessere generale, cefalea e dolori muscolari, mal di gola, e disfagia (Schneider 1997).

Olio essenziale di *Pinus mugo*

Tra gli OE più comunemente usati per l'effetto antitossivo ed espettorante ci sono quelli della famiglia delle *Pinacee* (*Pinus*, *Abies*, *Picea*, ecc.), che dal punto di vista fitochimico sono sovrapponibili essendo caratterizzati da terpeni idrocarburi come alfa-pinene e beta-pinene, beta-fellandrene, delta3-carene, e dall'acetato di bornile (Capasso, Gaginella, Grandolini, Izzo 2003). Per questo motivo alcuni dati relativi ad altre specie verranno utilizzati a supporto dell'attività dell'OE di *Pinus mugo* quando tali attività siano realisticamente dovute a molecole ubiquitarie nella famiglia botanica.

Effetto mucolitico espettorante

I pineni, il d-delta3-carene e la trementina (contenente limonene, pineni, e d-delta3-carene) sono classificati come non reattivi (usando come parametri la RD50 – riduzione del 50% del ritmo respiratorio – e la pressione di vapore), non sono irritanti polmonari, ma allo stesso tempo sono degli irritanti sensoriali (Kasanen et al. 1998; Kasanen et al. 1999; Nielsen et al. 2005) e tale proprietà potrebbe spiegare l'aumento di secrezioni respiratorie causata dall'inalazione di OE contenenti pineni (Schulzet et al. 2001).

L'OE di pino ha un'azione antisettica e facilita la secrezione di muco ed espettorato (Capasso et al. 2011).

L'OE di pino e le sue componenti (-)alfa-pinene, limonene, canfene, acetato di bornile sono indicate dalla Commissione E in inalazione per il trattamento di tosse e bronchite

L'inalazione di OE di Pino silvestre (composizione chimica sovrapponibile a quella del *Pinus mugo* al 95%) ha indotto in modelli animali un aumento significativo del fluido tracheale e delle ghiandole salivari dopo 5 e 10 minuti dall'inalazione, probabilmente mediante un meccanismo di tipo chimico (Nicolato et al. 2009).

Effetto antimicrobico

L'OE di *Pinus mugo* è stato testato su vari virus ed è risultato efficace nell'inibire l'infettività di vari ceppi di HSV-1 resistente o sensibile all'aciclovir (Koch, et al. 2008c8; Koch, et al. 2008b; Koch, et al. 2008a).

(-)-alfa-pinene e (-)-beta-pinene hanno proprietà anti-IBV (*infectious bronchitis virus*) in vitro; l'acetato di bornile ha proprietà antibatteriche, antivirali ed espettoranti (Yang et al. 2011).

L'OE di ginepro (*Juniperus communis*) interferisce con le fasi iniziali di formazione del biofilm da parte di *S. aureus* e *P. aeruginosa* e anche con biofilm maturo (Camporese 2013).

Effetto antiossidante e antinfiammatorio

L'OE di *Pinus mugo* L. e il terpinolene in esso contenuto sono degli efficaci antiossidanti (Grassmann et al. 2003; Grassmann et al. 2005).

L'alfa-pinene riduce in vitro l'aumento del RANTES indotto da LPS, con effetto antinfiammatorio (Podlogar e Verspohl 2012). Gli oli delle conifere contenenti acetato di bornile hanno positivi effetti sul tratto respiratorio e sono buoni antiossidanti (Yang et al. 2009).

Studi su esseri umani

Un olio di trementina standardizzato (*Ozothin*) ha mostrato le seguenti attività:

- stimolazione della funzione delle ghiandole serose bronchiali e soppressione dell'attività delle cellule ghiandolari mucose (Schulz et al. 2001);
- riduzione della tensione superficiale (effetto surfattante) (Zanker e Blumel 1983);
- miglioramento dell'attività mucociliare e della clearance tracheobronchiale (Irvani 1972).

Uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo su pazienti sofferenti di bronchite cronico-ostruttiva e trattati con teofillina e un farmaco beta-adrenergico, ha mostrato che un trattamento aggiuntivo a base di un unguento contenente OE, tra cui uno di conifera, ha migliorato i parametri oggettivi (funzionalità polmonare e quantità di sputo) e quelli soggettivi (tosse, dispnea, ecc. (Linsenmann e Swoboda 1986).

Un trattamento a base di olio di *Pinus mugo* in capsule a uso orale ha mostrato un effetto positivo sulla mucolisi in pazienti con tracheobronchite acuta in uno studio clinico controllato con placebo (Stafunsky et al. 1989).

Uno studio che testava una somministrazione orale di OE di pino e limone in pazienti con malattia respiratoria cronico-ostruttiva ha mostrato un aumento della clearance mucociliare più forte dell'ambroxol (Dorow et al. 1987).

Autorità

Secondo il testo enciclopedico statunitense "PDR for herbal medicine" (AAV 1998-2007), l'OE di *Pinus mugo* è secreto-litico, iperemico e leggermente antisettico.

L'OE di *Pinus mugo* è approvato dalla Commissione E (una commissione scientifica consultiva che lavora per il *Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte* tedesco (l'equivalente dell'AIFA)). Gli utilizzi approvati sono: raffreddore, tosse/bronchite, febbre, faringite, nevralgie, reumatismo e tendenza alle infezioni (AAV 1998).

Il Ministero della Salute Italiano, nel suo Allegato 1 al DM 9 luglio 2012 sulle "Sostanze e preparati vegetali ammessi"

e nelle "Linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici" applicabili in attesa della definizione dei claim sui "botanicals" a livello comunitario, indica che l'OE di *Pinus mugo* mostra effetti balsamici ed è utilizzabile per il benessere di naso e gola.

Olio essenziale di *Helichrysum italicum*

Antinfiammatorio

L'OE di Elicriso sembra avere un effetto antinfiammatorio attraverso l'inibizione della 5-LOX (Decomme et al. 2004).

Antimicrobico

L'OE è attivo su sei ceppi di batteri Gram positivi e su lieviti. In particolare attivo contro *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Candida albicans* e una specie di *Mycobacterium*. L'attività sembra correlata con la percentuale di alcoli presenti; anche il beta-pinene e il furfurale sembrano correlati con l'attività antimicrobica (Antunes et al. 2014).

L'OE della sottospecie *microphyllum* ha mostrato interessanti attività antifungine (Angioni et al. 2003). Ha anche ridotto in maniera significativa la resistenza multifarmaco di vari organismi G-, quali *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Acinetobacter baumannii*, inibendo i loro meccanismi e efflusso. Il geraniolo è stato identificato come il composto più importante nell'aumentare l'efficacia dei beta-lattami, dei chinoloni e del cloramfenicolo (Lorenzi et al. 2009).

Autorità

Il Ministero della Salute Italiano, nel suo Allegato 1 al DM 9 luglio 2012 sulle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" e nelle "Linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici" applicabili in attesa della definizione dei claim sui "botanicals" a livello comunitario, indica che l'OE di *Helichrysum italicum* può essere usato per il suo effetto balsamico per il benessere di naso e gola.

Olio essenziale di *Lavandula* spp.

Antimicrobico

Linalolo e acetato di linalile sembrano i principali composti responsabili per l'attività antimicrobica (Kloucek, et al. 2011; Rheault e Mahmoud 2011; Gonçalves et al. 2011) della lavanda, che si è mostrata attiva su vari patogeni (Sienkiewicz et al. 2011).

Le MIC dell'OE di lavanda testato su vari patogeni batterici quali *Staphylococcus* spp, *Enterobacter* sp. e *E. coli*, sono di 0,25-2% (v/v) (Hammer et al. 1999), 0,5-1% (v/v) (Nelson 1997), 0,27-8,75% (v/v) (Mayaud et al. 2008).

Le MIC dell'OE di lavanda testato su vari patogeni fungini sono di 0,125-2% (v/v) per *C. albicans* (D'Auria et al. 2005), 0,4-0,57% per *C. albicans* e *Cryptococcus neoformans* (vanVuuren e Viljoen 2006), 0,1% v/v per *T. rubrum* e 0,2% per *T. beigelii* (Adam et al. 1998), e 0,1-0,2% per molte specie di lieviti (Araujo 2003).

In un test su batteri dell'apparato digerente, l'OE ha mostrato una elevata selettività, colpendo i potenziali patogeni a concentrazioni che non hanno causato effetti deleteri ai batteri benefici (Hawrelak et al. 2009).

Gli OE di *Lavandula angustifolia* sono stati testati su ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti e -sensibili (MRSA e MSSA) e hanno inibito in maniera dose-dipendente la cre-

scita dei due ceppi per contatto diretto ma non nella fase gassosa, a prescindere dall'OE e dal ceppo batterico (Roller et al. 2009).

Espettorante e mucoattivo

Linalolo e acetato di linalile sono i principali composti responsabili per l'attività espettorante (Charron 1997).

L'OE di lavanda testato *in vivo* sulla mucosa nasale alla concentrazione di 0,2 e 2% ha causato un aumento della frequenza di battito ciliare (*ciliary beat frequency*, CBF) delle cellule umane epiteliali nasali; l'effetto è stato più pronunciato alla concentrazione più bassa (Neher et al. 2008).

Una terapia inalatoria a base di OE tra i quali anche quello di *Lavandula angustifolia* ha migliorato le condizioni e l'effetto antinfiammatorio del trattamento di base di pazienti con bronchite cronica (Shubina et al. 1990).

Autorità

Il *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) ha prodotto per l'EMA un rapporto valutativo (*Assessment report*) sull'OE di *Lavandula angustifolia* che conclude che l'OE, usato da più di 30 anni nella UE, può essere considerato sicuro, sia in popolazioni pediatriche che geriatriche. L'OMS ha pubblicato una monografia sull'OE di lavanda che cita attività anestetica, antinfiammatoria e antispasmodica (AAV 1999).

Il Ministero della Salute Italiano, nel suo Allegato 1 al DM 9 luglio 2012 sulle "Sostanze e preparati vegetali ammessi" e nelle "Linee guida ministeriali di riferimento per gli effetti fisiologici" applicabili in attesa della definizione dei claim sui "botanicals" a livello comunitario, indica che l'OE di *Lavandula x intermedia*, *Lavandula x hybrida* e *Lavandula angustifolia* può essere usato per causare un rilassamento.

Conclusioni

Alla luce dei dati sperimentali e clinici, è possibile concludere che esiste un'evidenza positiva (anche se non conclusiva) che l'OE di *Pinus mugo* possa esercitare, in inalazione, un effetto di aumento delle secrezioni respiratorie, una diluizione del muco respiratorio e una conseguente facilitata eliminazione dell'espettorato. A questa attività si accompagna una ridotta attività antimicrobica e antinfiammatoria, che accompagna l'attività espettorante nell'esercitare una positiva attività sull'alto tratto respiratorio. La bassa reattività dell'OE lo rende particolarmente sicuro nelle popolazioni pediatriche, a differenza di OE contenenti mentolo ed eucaliptolo. Queste conclusioni sono condivise dalla Commissione E tedesca e dal Ministero della Salute Italiano che entrambi suggeriscono l'utilizzo dell'olio per i suoi effetti balsamici nei disturbi dell'alto tratto respiratorio.

Sempre alla luce dei dati sopraesposti, si conclude che esiste una crescente evidenza che l'OE di *Helichrysum italicum* eserciti attività antinfiammatoria e antimicrobica, oltre che balsamica. Queste attività si sposano bene con quelle più spiccatamente espettoranti del *Pinus mugo* e sono confermate dal Ministero della Salute Italiano che suggerisce che l'effetto balsamico sia utilizzabile per il benessere di naso e gola. Per finire, la Lavanda e il Lavandino (*Lavandula* spp.) esercitano una chiara attività antinfiammatoria, antispasmodica e antimicrobica, ben supportata da molti dati sperimentali e una ridotta attività mucoattiva. L'OE di lavanda ha anche una buona attività rilassante valutata in vari studi clinici ed è stato valutato come sicuro nelle popolazioni pediatriche.

La combinazione di questi 3 OE esercita quindi attività tutte positive per il tratto respiratorio, sia direttamente con gli effetti espettoranti e mucoattivi, sia indirettamente con l'attività antimicrobica, antispasmodica, rilassante e antinfiammatoria, in modo da colpire i fenomeni di flogosi e spasmodici, e da rilassare il soggetto. La combinazione ha inoltre un ottimo profilo tossicologico sia in generale sia nello specifico delle popolazioni pediatriche.

Bibliografia

- AAV (1998). The Complete German Commission E Monographs, Therapeutic Guide to Herbal Medicines, 1st ed. Integrative Medicine Communications.
- AAV (1998-2007). Physicians' desk reference for herbal medicines Montvale, NJ: Medical Economics Co.
- AAV (1999). WHO monographs on selected medicinal plants. Vol. 1. Aetheroleum Lavandulae. Geneva: World Health Organization pp. 219-28.
- Adam K, Sivropoulou A, Kokkini S, et al. (1998). Antifungal activities of *Origanum vulgare* subsp. *hirtum*, *Mentha spicata*, *Lavandula angustifolia*, and *Salvia fruticosa* essential oils against human pathogenic fungi. *J Agric Food Chem* 46:1739-45.
- Angioni A, Barra A, Arlorio M, et al. (2003). Chemical composition, plant genetic differences, and antifungal activity of the essential oil of *Helichrysum italicum* G. Don ssp. *microphyllum* (Willd) Nym. *J Agric Food Chem* 51:1030-4.
- Antunes Viegas D, Palmeira-de-Oliveira A, Salgueiro L, et al. (2014). *Helichrysum italicum*: from traditional use to scientific data. *J Ethnopharmacol* 151:54-65.
- Araujo C, Sousa MJ, Ferreira MF, et al. (2003). Activity of essential oils from Mediterranean Lamiaceae species against food spoilage yeasts. *J Food Protect* 66:625-28.
- Boyd E (1954). Expectorants and respiratory tract fluid. *Pharmacological Review* 6:521-42.
- Camporese A (2013). In vitro activity of *Eucalyptus smithii* and *Juniperus communis* essential oils against bacterial biofilms and efficacy perspectives of complementary inhalation therapy in chronic and recurrent upper respiratory tract infections. *Infez Med* 21:117-24.
- Capasso F, De Pasquale R, Grandolini G (2011). *Farmacognosia Botanica, chimica e farmacologia delle piante medicinali*. Seconda edizione. Springer-Verlag.
- Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, et al. (2003). *Phytotherapy: a quick reference to herbal medicine*. Springer Verlag.
- Charron J (1997). Use of *Lavandula latifolia* as an expectorant. *J Alt Complementary Medicine* 3:211.
- D'Auria FD, Tecca M, Strippoli V, et al. (2005). Antifungal activity of *lavandula angustifolia* essential oil against *Candida albicans* yeast and mycelial form. *Med Mycol* 43:391-6.
- De Sousa DP (2011). Analgesic-like activity of essential oils constituents. *Molecules* 16:2233-52.
- De Sousa DP, Júnior GA, Andrade LN, et al. (2008). Structure and spasmolytic activity relationships of analogues found in many aromatic plants. *Z Naturforsch C* 63:808-2.
- De Sousa DP, Júnior GAS, Andrade LN, et al. (2011). Spasmolytic activity of chiral monoterpene esters. *Rec Nat Prod* 5:117-22.
- Decomme L, Gueneva G, Davenne D (2004). Biological effects of Corsican everlasting essential oil *Helichrysum italicum* on human skin in vivo and ex vivo essays." *Laboratoire de Rosier Davenne aix en Provence, 35th International Symposium on essential oils, Messina, Italy*.
- Dorow P, Weiss PH, Felix R, et al. (1987). Einfluss eines Sekretolytikums und einer Kombination von Pinen, Limonen und Cineol auf die mukoziliäre Clearance bei Patienten mit chronisch obstruktiver Atemwegserkrankung. *Arzneim Forsch (Dmg Res)* 37:1378-81.
- Galeotti N, Mazzanti G (1999). Local anaesthetic activity of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. *Planta Medica* 65:700-3.
- Ghelardini C, Galeotti N, Mazzanti G (2001). Local anaesthetic activity of monoterpenes and phenylpropanes of essential oils. *Planta Medica* 67:564-66.
- Grassmann J, Hippeli S, Spitzenberger R, et al. (2005). The monoterpene terpinolene from the oil of *Pinus mugo* L. in concert with alpha-tocopherol and beta-carotene effectively prevents oxidation of LDL. *Phytomedicine* 12:416-23.
- Grassmann J, Hippeli S, Vollmann R, et al. (2003). Antioxidative properties of the essential oil from *Pinus mugo*. *J Agric Food Chem* 51:7576-82.
- Hammer KA, Carson CF, Riley TV (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *J Appl Microbiol* 86:985-90.
- Hamoud R, Sporer F, Reichling J, et al. (2012). Antimicrobial activity of a traditionally used complex essential oil distillate (Olbas® Tropfen) in comparison to its individual essential oil ingredients. *Phytomedicine* 19:969-76.
- Hawrelak JA, Cattle T, Myers SP (2009). Essential oils in the treatment of intestinal dysbiosis: A preliminary in vitro study. *Altern Med Rev* 14:380-4.
- Iravani J (1972). Wirkung eines Broncholytikums auf die tracheobronchiale Reinigung. *Arzneim Forsch (Drug Res)* 22:1744-6.
- Kasanen JP, Pasanen AL, Pasanen P, et al. (1998). Stereospecificity of the sensory irritation receptor for nonreactive chemicals illustrated by pinene enantiomers. *Arch Toxicol* 72:514-23.
- Kasanen JP, Pasanen AL, Pasanen P, et al. (1999). Evaluation of sensory irritation of delta3-carene and turpentine, and acceptable levels of monoterpenes in occupational and indoor environment. *J Toxicol Environ Health A* 57:89-114.
- Khan M, Kuiantseva L, Rassulova M, et al. (2011). The efficacy of health improvement measures for sickly children in a children's health promotion facility. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult* 5:21-4.
- Kilina A, Kolesnikova M (2011). The efficacy of the application of essential oils for the prevention of acute respiratory diseases in organized groups of children. *Vestn Otorinolaringol* 5:51-4.
- Kloucek P, Smid J, Frankova A, et al. (2011). Fast screening method for assessment of antimicrobial activity of essential oils in vapor phase. *Food Research International* 47:161-5.
- Koch C, Reichling J, Schnitzler P (2008a). Essential oils inhibit the replication of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and type 2 (HSV-2). in: Preedy VR, Watson RR, eds. *Botanical medicine in clinical practice*. CAB International, pp. 192-7.
- Koch C, Reichling J, Kehm R, et al. (2008b). Efficacy of anise oil, dwarf-pine oil and camomile oil against thymidine kinase positive and thymidine kinase negative herpesviruses. *J Pharm Pharmacol* 60:1545-50.
- Koch C, Reichling J, Schnee J, et al. (2008c). Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytomedicine* 15:71-8.
- Linsenmann P, Swoboda M (1986). *Therapeutischer Wert atherischer Ole bei chronisch-obstruktiver Bronchitis*. *Therapiewoche* 36:1162-6.
- Lorenzi V, Muselli A, Bernardini AF, et al. (2009). Geraniol restores antibiotic activities against multidrug-resistant isolates from Gram-negative species. *Antimicrob Agents Chemother* 53:2209e11.
- Mayaud L, Carricajo A, Zhiri A, et al. (2008). Comparison of bacteriostatic and bactericidal activity of 13 essential oils against strains with varying sensitivity to antibiotics. *Lett Appl Microbiol* 47:167-73.
- Neher A, Gstötner M, Thaurer M, et al. (2008). Influence of essential and fatty oils on ciliary beat frequency of human nasal epithelial cells. *Am J Rhinol* 22:130-4.
- Nelson RRS (1997). In-vitro activities of five plant essential oils against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *J Antimicrob Chemother* 40:305-6.
- Nicolato E, Boschi F, Marzola P, et al. (2009). Secretory response induced by essential oils on airway surface fluid: a pharmacological MRI study. *J Ethnopharmacol* 124:630-4.
- Nielsen GD, Larsen ST, Hougaard KS, et al. (2005) "Mechanisms of acute inhalation effects of (+) and (-)-alpha-pinene in BALB/c mice." *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 96:420-8.
- Podlogar JA, Verspohl EJ (2012). Antiinflammatory effects of ginger and some of its components in human bronchial epithelial (BEAS-2B) cells. *Phytother Res* 26:333-6.
- Roller S, Ernest N, Buckle J (2009). The antimicrobial activity of high-necrodane and other lavender oils on methicillin-sensitive and -resistant *Staphylococcus aureus* (MSSA and MRSA). *J Altern Complement Med* 15:275-9.
- Sadlon A, Lamson D (2010). Immune-modifying and antimicrobial effects of *Eucalyptus* oil and simple inhalation devices. *Altern Med Rev* 15:33-47.

- Schneider B (1997). Statistische Analyse von Erkältungskrankheiten und ihre Bedeutung. In: loew D, Rietbrock N (Hrsg). *Phytopharmaka III: Forschung und klinische Anwendung*. Steinkopff Verlag, Darmstadt pp. 81-90.
- Schulz, V, Hansel, R, Tyler, VE (2001). *Rational phytotherapy a physicians' guide to herbal medicine*. Springer Verlag.
- Shubina LP, Sturin SA, Savchenko VM (1990). Inhalations of essential oils in the combined treatment of patients with chronic bronchitis. *Vrach Delo* (5):66-7.
- Sienkiewicz M, Łysakowska M, Ciećwierz J, et al. (2011). Antibacterial activity of thyme and lavender essential oils. *Med Chem* 7:674-89.
- Stafunsky M, Manteuffel GE, Swoboda M (1989). Therapie der akuten Tracheobronchitis mit atherischen Ölen und mit Soleinhalationenein Doppelblindversuch. *Z Phytother* 10:130-4.
- Vale-Silva L, Silva MJ, Pinto E, et al. (2011). Chemical composition and antifungal activity of the essential oils of *Lavandula viridis* L'Hér. *Journal of Medical Microbiology* 60:612-8.
- vanVuuren SF, Viljoen AM (2006). A comparative investigation of the antimicrobial properties of indigenous South African aromatic plants with popular commercially available essential oils. *J Ess Oil Res* 18:66-71.
- Woronuk G, Demissie Z, Rheault M et al. (2011). Biosynthesis and Therapeutic Properties of Lavandula Essential Oil Constituents. *Planta Med* 77: 7-15.
- Yang SA, Jeon SK, Lee EJ, et al. (2009). Radical Scavenging Activity of the Essential Oil of Silver Fir (*Abies alba*). *J Clin Biochem Nutr* 44:253-9.
- Yang Z, Wu N, Zu Y, et al. (2011). Comparative anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of (-)-pinene: effect on nucleocapsid (N) protein. *Molecules* 161044-54.
- Zanker KS, Blumel G (1983). Terpene-induced lowering of surface tension in vitro. In: *A rationale for surfactant substitution*. *Resp Exp Med* 182:33-8.

Ciao Franco

La notizia terribile della scomparsa dell'amico Franco Balliana, coinvolto in un tragico incidente ha provocato in tutti un grandissimo dolore. In questi momenti le parole non servono e lasciano spazio al ricordo di uno di noi che si è sempre distinto per eleganza, simpatia e capacità di relazioni umane e professionali. Franco era una bella persona. Un amico che non risparmiava mai un sorriso. Ciao Franco, il tuo ricordo rimarrà sempre tra noi.

Paolo Biasci



Tracciare un profilo di Franco non è difficile ma è molto doloroso pensare alla sua scomparsa che lascia un grande vuoto e altrettanto sgomento.

Collega schivo, semplice ma mai banale, con un profondo senso di appartenenza alla categoria e in particolare alla Fimp. Di alto profilo nell'interpretare la nostra professione nella pratica organizzativa quotidiana e nel rapporto con gli assistiti.

Attento alle problematiche sindacali con la giusta critica nei momenti opportuni, mai però strumentale.

Pur non ambendo al ruolo di Segretario Fimp di Venezia si è prestato al ruolo per molti anni con convinzione e sacrificio, rinunciando spesso a concedersi momenti di svago ed evasione...lui che economicamente avrebbe potuto permettersi moltissimo di suo.

Amava il suo lavoro e amava stare nel vivo delle problematiche...amava il gruppo FIMP ...amava la vita.

Qualcuno può interpretare queste mie parole come retoriche; non certo chi lo conosceva e con lui ha condiviso 30 anni di cammino nella professione.

Ciao caro amico! A nome mio e di tutti i colleghi, soprattutto veneti, che con Te hanno condiviso questi anni...ci mancherai.

Piero ... compagno di viaggio

Un Amico ci ha lasciato ed è andato avanti.

Il tuo corpo è rimasto sulla strada ma la tua anima bella ora corre sulle strade del cielo, tra orizzonti senza fine.

Sono felice di averti incontrato nel tempo ed aver percorso un tratto di strada insieme.

Ciao Franco. Buon viaggio...

Renato

Non è facile stare di fronte a una morte. E a una morte così, in particolare. Si rimane con il fiato sospeso!

E così, la domanda, spesso assopita, sul senso della vita e sull'utilità del vivere, rinasce prepotente.

"Forse che fine della vita è vivere? [...] Non vivere, ma morire, e dare in letizia ciò che abbiamo. Qui sta la gioia, la libertà, la grazia, la giovinezza eterna!"

(Paul Claudel, L'Annuncio a Maria)

Non c'è dubbio alcuno: Franco ha donato in letizia ciò che aveva testimoniandoci (sempre!) questa passione per la vita e questa dedizione gratuita al lavoro non fermandosi mai all'immediato ma guardando sempre avanti, più in là... come preannuncio di un Bene più grande.

Ci fa compagnia una sua tipica frase "vi raggiungerò ovunque voi siate!". Niente di più vero, oggi!

Grazie, Franco.

Mattia e gli amici della FIMP Venezia