

imedico pediatra Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri



Il Pediatra di Famiglia e l'ambiente

I Pediatri di Famiglia e le tematiche ambientali: risultati della Survey FIMP

Nutrizione, immunità e resistenza alle infezioni

La vaccinazione per il COVID-19 in bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni

Spunta la variante omicron





4 2021







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.pacinimedicina.it

DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA

Fabio Poponcini, Sales Manager Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it Manuela Amato, Business Development Manager Tel: 050 31 30 255 ● mamato@pacinieditore.it

Alessandra Crosato, Sales Manager Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori, Advertising and New Media

Manager Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

REDAZIONE

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

GRAFICA E IMPAGINAZIONE

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

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





attività professionale

I Pediatri di Famiglia e le tematiche ambientali: risultati della Survey FIMP

V. Romanelli, M. Granchi, V. Murgia, S. Russo, M. Tommasi

Nutrizione, immunità e resistenza alle infezioni: l'importanza dell'equilibrio degli apporti nutrizionali dei microelementi

A. Lamborghini, M. Doria

attualità

- 11 La vaccinazione per il COVID-19 in bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni
- 16 26 novembre. Black Friday. Un venerdì nero in tutti sensi: spunta la variante omicron G. Vitali Rosati

approfondimenti e notizie

- 23 Le lipodistrofie in età pediatrica: una sfida diagnostica
 - F. Prodam
- 31 Obesità e carenza di vitamina D durante la pandemia di COVID-19
 - F. Vierucci, A. Vaccaro
- 40 Diagnosi di neurofibromatosi tipo 1 (NF1): aspetti genetici correlati e presentazione clinica

E. Trevisson, V. Brasson

news

52 IX Corso di Perfezionamento "Emergenze nei paesi remoti"

www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it

Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento Le totocopie per uso personale del iethore (per propri scopi di rettura, studio, consultazione) possono esserei ettertuale nei limiti dei 13% ai ciascun volume/tascicolo ai periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione ritestruale inscitata da CIEARedi: https://www.clearedi.org/topmenum/HOME.aspx. I dati retalitari agli obbonati sono trattati nei rispetto delle disposizioni contenute nel D.l.gs. 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.l.gs. 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. Cherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisq.). Per utileriori approfondimenti fore riterimento al sito web http: www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/informativa-privacy-policy/. Nota dell'Editore: www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/informativa-privacy-policy/. Nota dell'Editore: www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/larivistaf.

Nuovo sito dedicato a ilmedicopediatra rivista ufficiale fimpo Federazione Italiana Medici Rediatri

www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it



attività professionale



ilmedicopediatra 2021;30(4):1-5; doi: 10.36179/2611-5212-2021-52

I Pediatri di Famiglia e le tematiche ambientali: risultati della Survey FIMP

Vito Romanelli, Marco Granchi, Vitalia Murgia, Stefania Russo, Mara Tommasi

Gruppo di Coordinamento Nazionale, Area Ambiente e Salute, FIMP

Introduzione

A causa del surriscaldamento del pianeta, dei relativi cambiamenti climatici e dei preoccupanti livelli di inquinamento oggi raggiunti, gli studiosi e la letteratura del settore sono concordi nel classificare i bambini fra i soggetti ad alto rischio, fortemente esposti, particolarmente vulnerabili, per caratteristiche di immaturità metabolica, per abitudini di vita, tempi maggiori di esposizione, diversa capacità di assorbimento 1.

Già in passato i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ² facevano ricondurre a fattori ambientali evitabili circa un 30% delle patologie dei bambini inferiori ai 5 anni e oggi la situazione non può che essere ulteriormente peggiorata e gli studi della letteratura sono concordi in tal senso 3,4.

Ormai da anni, tutti i pediatri sono chiamati, in termini di studio e di impegno, a un ulteriore sforzo finalizzato ad acquisire nuove e specifiche competenze in riferimento alle tematiche ambientali.

Il gruppo di coordinamento nazionale dell'Area FIMP Ambiente e Salute si è impegnato, a partire dal 2016, per l'organizzazione di vari corsi e seminari di approfondimento sui temi dell'inquinamento ambientale. A questo proposito, va doverosamente ricordata la stretta e proficua collaborazione che è stata avviata con alcuni autorevoli rappresentanti dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) 5.

In questi anni di lavoro, svolto anche attraverso gruppi di studio, sono stati elaborati e successivamente diffusi, sia poster che opuscoli divulgativi per le famiglie, per incoraggiarne la scelta di buone pratiche, in termini di tutela dell'ambiente e di lotta all'inquinamento in tutte le sue svariate forme (sicurezza dei giocattoli, dispositivi elettronici, inquina-

Corrispondenza

Mattia Doria mattiadoria@fimp.pro

How to cite this article: Romanelli V, Granchi M, Murgia V, et al. I Pediatri di Famiglia e le tematiche ambientali: risultati della Survey FIMP. Il Medico Pediatra 2021;30(4):1-5. https:// doi.org/10.36179/2611-5212-2021-52

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

mento indoor, acqua, plastica, risparmio ed efficientamento energetico).

Caratteristiche dell'indagine

Nella primavera del 2021 inoltre si è pensato a una indagine conoscitiva su scala nazionale ed è stato preparato un questionario, proposto su base volontaria, successivamente indirizzato, via mail, a circa 5.000 pediatri di famiglia già accreditatisi nel sito FIMP nazionale (dati raccolti dal 6 al 23 luglio 2021).

Gli obiettivi specifici della ricerca sono costituiti dal voler identificare nel campione di pediatri che hanno risposto al questionario:

- 1. la percentuale di pediatri che hanno seguito percorsi formativi su temi ambientali, chiarendone anche le modalità di partecipazione;
- 2. la percentuale di pediatri che fanno parte di un gruppo scientifico che si occupa di temi ambientali, precisandone il gruppo;
- 3. la percentuale di pediatri che sono informati sui problemi ambientali del territorio nel quale operano, precisando il tipo di problematica;
- 4. la percentuale di colleghi che abitualmente dà informazioni ai genitori su temi ambientali e quale occasione preferibilmente predilige per farlo;
- 5. la percentuale di pediatri che conosce e utilizza i poster prodotti dal Gruppo Ambiente e Salute FIMP, distribuiti ai colleghi, analizzando i 6 argomenti specifici attraverso domande mirate per ogni poster;
- 6. la percentuale di pediatri che attivamente collaborano con le amministrazioni locali su temi ambientali;
- 7. la percentuale dei pediatri che crede di essere adeguatamente formata per poter rappresentare un interlocutore privilegiato per gli amministratori.

Il questionario sviluppato si è articolato sulla base di 23 domande, suddivise in quattro sezioni, riguardanti le caratteristiche dei pediatri intervistati (età, sesso, località di lavoro), il loro livello di partecipazione (il ruolo svolto sul territorio in termini di impegno civico per la tutela ambientale), le loro esigenze formative (interesse, sensibilità ai temi ambientali e relative competenze),

l'azione concreta (le ricadute e quindi le esperienze nella pratica professionale).

Hanno risposto al questionario 485 pediatri, pari a circa il 10% di quanti lo hanno ricevuto tramite mail (65,57% donne e 34,43% uomini).

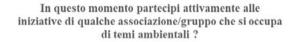
La classe di età più rappresentata è quella degli over 55 (85,5%) e va evidenziato come ben il 66,6 % abbia più di 60 anni; una quota significativa (pari al 65%) è costituita da quanti svolgono la loro attività di pediatri da più di 25 anni e nel 53,2 % dei casi si tratta di colleghi che operano in comuni con oltre 20.000 abitanti.

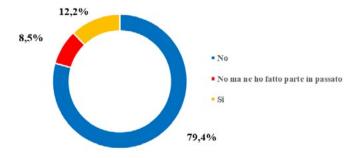
La Toscana (20%), il Veneto (16.9%), la Puglia (13,6%), la Campania (7,01%) rappresentano le regioni con le maggiori percentuali di partecipazione all'indagine, anche se i dati andrebbero ovviamente standardizzati, in relazione al numero di pediatri per Regione.

Analisi dei risultati

Analizzando le risposte pervenute si evidenzia che il 62% dei pediatri ha partecipato negli ultimi tre anni a uno o più eventi formativi sui temi dell'inquinamento ambientale (nel 35% organizzati proprio dalla FIMP); la percentuale di quanti invece partecipano attivamente a iniziative di impegno diretto a favore dell'ambiente è pari al 12% (un 8% dichiara di essersi già impegnato in passato).

Le motivazioni addotte a un mancato impegno attivo sono in primo luogo la mancanza di proposte opportunamente coinvolgenti e valide (59%) e in secondo luogo la mancanza di tempo (38%).





Va comunque sottolineato che solo nel 3,2% dei casi viene dichiarata esplicitamente una specifica mancanza di interesse nei confronti delle problematiche ambientali

Il 40,6% conosce i poster e i leaflet FIMP in materia di ambiente e il 18% ha pensato che fosse utile anche esporli in ambulatorio, per sollecitare magari ulteriori approfondimenti con i genitori.

L'analisi dei dati raccolti induce in ogni caso a una necessaria riflessione sull'opportunità di promuovere in maniera più efficace e capillare la formazione specifica dei pediatri sui temi dell'inquinamento, così da poter magari incentivare meglio quel passaggio alla partecipazione attiva che spesso è mancato o è venuto meno col tempo. Altro dato interessante è quello secondo il quale il 50% dei pediatri intervistati considera soddisfacente il proprio livello di conoscenza degli effetti dell'inquinamento sulla salute dei bambini, mentre il 16,50% lo giudica ottimale, il 33,61% appena sufficiente e solo il 9% assolutamente insufficiente.

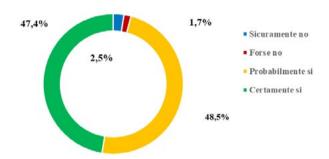
Occorre a questo proposito precisare, con rammarico, che a oggi non è previsto nei piani di studio del corso di laurea in medicina e chirurgia, e tantomeno del corso dei cinque anni di specializzazione in pediatria, alcun insegnamento che tratti di tematiche ambientali. La formazione in tal senso è dunque affidata unicamente al proprio impegno e alla propria sensibilità.

Il 36,29% dei pediatri intervistati considera l'inquinamento atmosferico il problema principale da affrontare e nello stesso tempo un'elevata percentuale di essi (74,64%) ignora quale sia la causa dell'inquinamento delle acque del proprio stesso territorio e le caratteristiche delle stesse ipotetiche sostanze inquinanti.

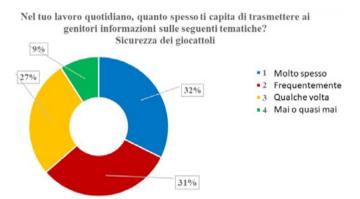
Si deve e si può fare ancora molto in termini di acquisizione sia di consapevolezza che di appropriate conoscenze. Il dato incoraggiante è che gli stessi pediatri intervistati, in un'altissima percentuale (95,7%) si dichiarano disponibili a partecipare a incontri forma-

Fra i temi maggiormente trattati negli ambulatori dei pediatri di famiglia risultano sicuramente quello della

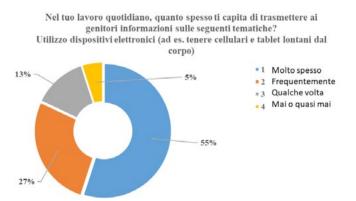
Se ti venissero proposti in futuro interventi informativi brevi a cui partecipare per aumentare le tue conoscenze sugli effetti dell'inquinamento sulla salute dei bambini, pensi che ti iscriveresti?

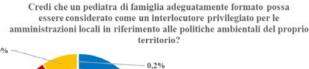


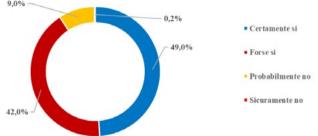
sicurezza dei giocattoli (63%) e quello di un corretto uso dei dispositivi elettronici (77%). Per i giocattoli, si evidenziano spesso, nei colloqui con i genitori, i rischi legati all'ingestione, al soffocamento e a una mancata e giusta attenzione alle certificazioni di sicurezza.



In riferimento ai dispositivi elettronici, si tende a raccomandarne un uso sempre più consapevole, limitato nei tempi e gestito attraverso opportune modalità (auricolari, vivavoce ecc.).







Fra gli argomenti trattati invece poco e male, in termini di educazione ambientale e di indirizzo alle buone pratiche, vanno segnalati l'utilizzo e il riciclo della plastica (69% dei pediatri), il risparmio e l'efficientamento energetico (77%), il risparmio e il buon uso dell'acqua (67,1%), i tanti e ancora poco conosciuti rischi dell'inquinamento indoor (54,7%). Queste percentuali indicano sicuramente un dato non confortante, dal momento che la rilevanza di questi argomenti meriterebbe sicuramente tempi di approfondimento decisamente maggiori e diversi 6,7.

La quasi totalità degli intervistati (90,3%) dichiara inoltre di non aver mai organizzato, nei propri ambulatori, momenti specifici di educazione ambientale e/o di sensibilizzazione ai temi delle varie forme di inquinamento. Vengono in pratica sempre utilizzati gli incontri e le visite programmate, legate ai bilanci di salute (85,4%) e quindi, volta per volta, sono oggetto di approfondimento e di confronto gli eventuali argomenti sollecitati al momento.

Circa il ruolo che i pediatri devono assumere nei confronti della propria comunità territoriale e delle amministrazioni locali, il 48,9% ritiene che, qualora adeguatamente formati, si possa essere considerati quali interlocutori privilegiati sulle tematiche di tutela dell'ambiente e di lotta alle varie forme di inquinamento. Anche la percentuale di quanti si dichiarano positivamente dubbiosi a riguardo è comunque elevata, pari al 42,3%.

Considerazioni conclusive

In definitiva, un'analisi attenta delle risposte ottenute induce una serie di considerazioni conclusive, in base

alle quali appare comunque chiara la percezione di un buon livello di sensibilità alle problematiche ambientali.

Occorre sicuramente proseguire nella programmazione di attività di formazione continua, rendendole più coinvolgenti e rafforzandone le motivazioni a un impegno forte per l'acquisizione di nuove e migliori competenze. Va ricercato con attenzione il coinvolgimento dei colleghi più giovani, partendo proprio da un'adequata formazione universitaria, associandola alla promozione di una costante attività di studio e di ricerca. Va sostenuta e promossa la partecipazione attiva nella pianificazione delle strategie di tutela del territorio nelle singole realtà locali, con il coinvolgimento dei pediatri nelle attività delle associazioni e degli enti. Già nel 2017 la FIMP ha presentato al G7 Ambiente, tenutosi a Bologna, un documento di forte indirizzo, che appunto richiamava al massimo impegno da parte dei pediatri di famiglia sui temi dell'inquinamento e della tutela della salute ambientale 8.

Nel corso dell'ultimo congresso nazionale FIMP, tenutosi nello scorso ottobre, è stato inoltre presentato il documento di consenso "Inquinamento Atmosferico e Salute", espressione delle proposte delle principali società scientifiche pediatriche per migliorare la salute dei bambini, con un'attenzione particolare, ormai ampiamente condivisa in letteratura, verso i primi 1.000 giorni di vita. Il periodo compreso infatti fra il concepimento e i 2 anni è particolarmente delicato e importante per la salute del bambino, con effetti che possono riguardare tutta la sua vita futura. Si tratta di un periodo davvero cruciale perché avvenga un corretto sviluppo degli organi, assolutamente da proteggere dalle tante sostanze tossiche inquinanti esistenti oggi.

Le principali società scientifiche pediatriche (ACP, FIMP, SIMP, SIN, SIP) si sono impegnate, attraverso una serie di proposte, ponendosi alla guida di un cambiamento reale e radicale, da operare sia in collaborazione col Governo centrale e gli enti locali, sia a livello individuale ^{9,10}. L'impegno è orientato in varie direzioni, per migliorare conoscenze e competenze,

informare adequatamente sui tanti pericoli delle varie forme di inquinamento, sostenere un cammino di consapevolezza delle famiglie, anche attraverso l'esempio diretto dei propri comportamenti corretti, rappresentando oggettivamente dei punti di riferimento importanti per le famiglie.

Bibliografia

- Rye JE, Ziegler EE, Nelson SE, et al. Dietary intake of lead and blood lead concentration in early infancy. Am J Dis Child 1983;137:886-891.
- https://www.epicentro.iss.it/ambiente/rischiAmb_oms
- UNICEF. Unless we act now: the impact of climate change on children. November 2015.

- Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. Lancet 2018:391:462-512.
- https://fimp.pro
- Darbre PD. Endocrine disruption and human health. Oxford Academic Press 2015.
- https://www.isprambiente.gov.it/it/archivio/notizie-e-novita-normative/notizie-ispra/2020/12/su-426-sostanze-inquinanti-cercate-nelle-acque-trovate-299-insetticidiauelle-piu-diffuse
- https://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/article/ambiente-salute-infantile-documento-della-fimp-presentato-al-g7-ambiente-2017
- https://www.cnr.it/it/news/10648/inquinamento-atmosferico-e-salute-dei-bambini-ambiente-e-primi-1000-giornihttps://www.who.int/ceh/publications/air-pollution-childhealth/
- Toffol G, Todesco L, Reali L. Inquinamento e salute dei bambini. Cosa c'è da sapere, cosa c'è da fare. Seconda edizione. Roma: Il Pensiero Scientifico editore 2017.

attività professionale



ilmedicopediatra 2021;30(4):6-10; doi: 10.36179/2611-5212-2021-53

Nutrizione, immunità e resistenza alle infezioni: l'importanza dell'equilibrio degli apporti nutrizionali dei microelementi

Adima Lamborghini¹, Mattia Doria²

- ¹Coordinatrice nazionale Area Alimentazione e Nutrizione FIMP;
- ² Segretario nazionale alle Attività Scientifiche ed Etiche FIMP

È noto che uno stato nutrizionale ottimale può ridurre il rischio di infezioni virali e delle loro conseguenze. Molte evidenze provano che una nutrizione povera non solo quantitativamente, ma anche qualitativamente, è in grado di ridurre le difese immunitarie aumentando il rischio di malattie virali, in termini sia di durata che di suscettibilità.

La relazione tra nutrizione e infezioni virali è duplice: i nutrienti hanno un impatto sullo sviluppo del sistema immune umano, dall'altro la malnutrizione è strettamente correlata all'immunodeficienza. I deficit di singoli nutrienti sono in grado di alterare la risposta immune, aumentando la suscettibilità alle infezioni, sia direttamente, sia attraverso carenze secondarie a stati patologici quali la presenza di tossine, lo stress, gli alimenti troppo raffinati o processati, la sedentarietà.

Il ruolo della nutrizione nel sostenere una risposta immune efficiente è stato studiato ampiamente, dimostrando il ruolo degli specifici nutrienti (micronutrienti, vitamine e minerali) a sostegno della risposta immune, sia da soli che in sinergia tra loro. Inoltre, non solo i deficit nutrizionali, ma anche l'eccessivo intake di alcuni nutrienti può essere collegato ad alterazioni della risposta immune. Pertanto, per prevenire e contrastare le infezioni è essenziale per un sistema immune efficiente e, alla base di guesta, c'è sicuramente una dieta adequata e bilanciata anche per il suo ruolo nel determinare la salute del microbiota intestinale che si correla e interagisce direttamente con il sistema immune. Uno stato nutri-

Corrispondenza

Mattia Doria mattiadoria@fimp.pro

How to cite this article: Lamborghini A, Doria M. Nutrizione, immunità e resistenza alle infezioni: l'importanza dell'equilibrio degli apporti nutrizionali dei microelementi. Il Medico 2021;30(4):6-10. Pediatra https://doi. org/10.36179/2611-5212-2021-53

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

zionale ottimale è, inoltre, fondamentale per modulare i processi infiammatori e lo stress ossidativo, correlati al sistema immune. Alcuni costituenti della dieta, l'alimentazione e lo stress ossidativo sono stati correlati tra loro ed è stato studiato il ruolo della dieta e degli alimenti nel modulare gli stati infiammatori, compresa la cosiddetta infiammazione silente che caratterizza lo stato di obesità.

Tra i nutrienti che sono più studiati per il loro ruolo nell'esercitare attività antinfiammatoria e antiossidante sono inclusi gli acidi grassi omega-3, sostanze quali i polifenoli, i carotenoidi e le vitamine ampiamente contenute nei vegetali. Anche le fibre alimentari presenti negli alimenti vegetali hanno effetti benefici attraverso meccanismi di tipo antinfiammatorio, tra cui processi fermentativi a opera dei batteri intestinali e la formazione di composti metabolici, i più importanti dei quali sono gli acidi grassi a corta catena (SCFA). Questi composti attivi possono essere importanti nell'omeostasi dell'infiammazione e dello stress ossidativo, prima e durante l'infezione acuta, ma possono essere presenti anche altri meccanismi. Ad esempio l'acido retinoico, metabolita della vitamina A, interagisce con il fattore di trascrizione RAR (Retinoid Acid Receptor), mentre la vitamina D si ipotizza sia coinvolta in fattori di trascrizione e nei recettori cellulari importanti per la penetrazione virale nella cellula (ad es. l'enzima di conversione dell'angiotensina 2) inibendo l'ingresso nella cellula delle particelle virali.

La risposta immune è fortemente modulata dallo stress ossidativo e dai processi infiammatori. Quando i patogeni invadono il corpo, la risposta innata, insieme ai meccanismi di difesa adattivi, produce una risposta secernendo proteine rivolte contro patogeni intra- ed extracellulari, insieme a citochine e chemochine rilasciate dai macrofagi. Infiammazione e stress ossidativo contribuiscono anche al normale funzionamento dell'organismo, partecipando, ad esempio, ai processi mitocondriali. Non è completamente delucidato il ruolo dell'infiammazione, ma i radicali liberi hanno un ruolo nel proteggere dall'invasione di microrganismi,

mentre infezioni virali croniche (ad es. le infezioni da virus di EbsteinBarr oppure da HIV) sono caratterizzate da stress ossidativo elevato e alterata risposta immune. I radicali liberi e, in particolare, le forme reattive dell'ossigeno, note con l'acronimo ROS (*Reactive Oxygen Species*), come i perossidi, i superossidi e i perossinitriti nonché l'ossido nitrico, sono alla base del danno endoteliale e dello stato infiammatorio che hanno un ruolo cruciale nei quadri clinici più gravi della infezione da COVID-19.

Oltre all'attivazione della risposta infiammatoria e alla promozione dello stress ossidativo correlati al sistema immunitario, ciò è a sua volta collegato ad aspetti della regolazione fisiologica del sistema ormonale, del metabolismo, del ritmo circadiano e dell'utilizzo dei nutrienti. Se la malnutrizione può compromettere la risposta immune alterando funzionalità e processi riparativi cellulari, è altrettanto noto che abitudini alimentari poco salutari, attraverso meccanismi di infiammazione, sono alla base di malattie croniche non trasmissibili (non-communicabledesease, NCD). Fattori nutrizionali possono quindi sostenere un'infiammazione di basso grado e peggiorare rischi e sintomi di infezioni virali: l'attenzione a costituenti della dieta e a fattori nutrizionali può essere un fattore preventivo durante l'epidemia da COVID19, rafforzando il sistema immune e nello stesso tempo ha effetti salutari anche a lungo termine.

Vitamine del gruppo B

Il gruppo delle vitamine B è coinvolto in molti processi enzimatici legati alla produzione di energia. La riboflavina (vitamina B2), in quanto dotata di proprietà foto sensibilizzanti, è stata usata insieme alla radiazione ultravioletta per ridurre la carica virale nei campioni di sangue trasfusionale, riducendo il titolo di coronavirus della MERS (MERS-CoV) sotto il limite soglia. Studi sperimentali hanno evidenziato, dopo somministrazione di vitamina B3, una riduzione dell'infiammazione polmonare e la riduzione dell'infiltrato neutrofilo in corso di infiammazione polmonare, grazie all'azione degli enzimi NAD+-dipendenti. Bassi livelli di piridossal5-

fosfato (PLP), coenzima attivo della vitamina B6, sono già da tempo associati ad alterazioni dell'immunità cellulare e umorale. La somministrazione di vitamina B6 in pazienti critici si è rivelata in grado di aumentare i livelli di PLP e, consequentemente, il numero totale dei linfociti, inclusi T-helper e T-suppressor.

Il ruolo della tiamina (vit.B1) nella terapia della sepsi si basa sull'osservazione che lo stato settico si associa a riduzione dei livelli di vit.C e tiamina; i valori di quest'ultima sono strettamente correlati ad alti valori di lattato e a un aumentato rischio di morte. Nello shock settico dell'adulto sono perciò stati ampiamente studiati protocolli che prevedono la somministrazione combinata di idrocortisone, acido ascorbico e tiamina (HAT therapy). L'azione della tiamina è collegata al suo ruolo come cofattore di tappe cruciali del metabolismo energetico, ad esempio la produzione di Acetil-CoA dipendente dalla piruvato deidrogenasi. Il deficit di tiamina è stato riportato anche in numerose patologie pediatriche gravi, ad esempio nella cheto-acidosi diabetica, ed è sempre presente nello shock dell'adulto e del paziente pediatrico.

Numerosi studi hanno evidenziato la capacità della vitamina B12 di agire come immunomodulatore. Pazienti con deficit di vitamina B12 mostrano bassi livelli di cellule CD8+, un rapporto CD4/CD8 elevato e attività ridotta delle cellule NK. In questi pazienti la somministrazione di vitamina B12 ha migliorato il rapporto CD4/CD8 e l'attività delle cellule NK. Il gruppo vitaminico B ha dimostrato un ruolo nel ridurre la flogosi causata dall'infiammazione virale ed è stata ampiamente studiato in pazienti con HIV, dove la somministrazione del complesso vitaminico è stata associata alla riduzione dei livelli di infiammazione e della PCR.

Minerali

Bassi livelli di alcuni minerali ed elementi traccia sono stati associati a un aumento del rischio di infezione. Tra questi, il magnesio, cofattore di molti enzimi coinvolti nel metabolismo energetico, è inversamente associato ai livelli di Il-6 e di TNF-lpha. Zinco, rame e selenio sono necessari per molti enzimi che agiscono nelle reazioni anti-ossidanti, oltre ad avere un effetto "booster" sul sistema immune. Inoltre, è opportuno ricordare che in vivo i deficit di microminerali sono quasi sempre associati tra loro, come accade, ad esempio, per ferro e zinco.

Lo zinco, oltre a essere un cofattore essenziale per l'integrità delle membrane mucose e della cute, è associato alla resistenza alle infezioni virali; una sua forma non chelata è in grado di ridurre, in vitro, la replicazione del rhinovirus.

Bassi livelli di ferro sono associati a maggiore suscettibilità alle infezioni, in quanto determinano una riduzione della proliferazione dei linfociti T, dell'azione dei neutrofili e della regolazione della produzione di citochine.

Il ruolo del ferro nelle infezioni virali e batteriche è stato ampiamente studiato, sottolineando che l'omeostasi del ferro è strettamente regolata durante le infezioni dalla hepcidina. Durante i processi infiammatori, questa riduce l'assorbimento del ferro e lo rende scarsamente disponibile per gli agenti infettivi per limitare lo stress ossidativo. Quando la carenza di ferro si prolunga, si assiste anche a una riduzione della produzione di anticorpi.

Il ruolo del selenio come adiuvante delle terapie antivirali è stato molto studiato riportando associazioni con il virus dell'influenza, il gruppo dei Coxsackie virus e quello dell'epatite C. Grazie alla sua funzione nella sintesi di alcune proteine coinvolte nel controllo della funzione antiossidante, influenza l'attività di leucociti e cellule NK dove esercita un'azione di sopprimere i ROS.

Anche se bassi livelli di selenio sono stati associati a maggiore suscettibilità a infezioni virali, quali l'influenza, la supplementazione con selenio è ancora oggetto di discussione, perché i livelli terapeutici sono molto stretti e valori elevati sembrano porre il rischio di diabete tipo 2.

Polifenoli

L'alto contenuto di fibre e vitamine negli alimenti di origine vegetale, associato a una bassa densità calorica, è alla base dei bassi livelli di marker infiammatori (IL-6,

PCR, fattori di adesione) che caratterizzano il quadro metabolico dei soggetti che li assumono con regolarità. Altri componenti della dieta ricca di vegetali sono alcuni polifenoli, la cui assunzione riduce i marker infiammatori, migliora il microcircolo, i valori dei lipidi e ostacola la replicazione virale intracellulare. Il meccanismo d'azione dei polifenoli nel contrastare l'infezione virale, sia in prevenzione che in trattamento, è stato recentemente rivisto. Il principale meccanismo di azione esercitato sembra essere quello della soppressione dell'attività di neuraminidasi ed emoagglutinina, del blocco della replicazione virale, dell'adesione e penetrazione nella cellula ospite, del "signaling" cellulare e dei fattori di trascrizione.

Carotenoidi

I carotenoidi sono un gruppo di pigmenti vegetali studiati per le loro proprietà antiossidanti e aventi la capacità di bloccare i ROS e la perossidazione lipidica all'interno delle menbrane cellulari. Bassi livelli di alfa e beta-carotene, luteina e zeaxantina sono associati a stress ossidativo e a infiammazione. Il loro ruolo antivirale è stato studiato molto nelle infezioni croniche (HIV) dove i bassi valori di questi fattori sono associati a una maggiore mortalità. La loro azione sul sistema immune avviene attraverso la regolazione della fluidità delle membrane e la funzionalità delle gap-junctions. Infine, essendo precursori della vitamina A, favoriscono l'azione immunomodulante esercitata da questa vitamina.

Conclusioni

Molti componenti della dieta (macro- e micronutrienti) sono in grado di modulare l'immunità e il rischio infettivo, fattore particolarmente rilevante durante la crisi pandemica generata dalla diffusione del COVID-19. Molte evidenze sostengono che un'alimentazione in grado di sostenere efficacemente il sistema immunitario contiene adeguate quantità di proteine, in particolare ricche di glutamina, arginina e aminoacidi ramificati, alte quantità di omega-3 e ridotte di omega-6, acidi grassi saturi e trans, pochi zuccheri raffinati e alti livelli di fibre, insieme a un bilanciato apporto di micronutrienti tra cui il complesso vitaminico B, le vitamine A, D, E, microelementi quali ferro, zinco e selenio.

Tuttavia il ruolo dell'infiammazione è cruciale nel contrasto alle infezioni attraverso la risposta immune, e alcuni di questi nutrienti (vitamina A e selenio in particolare) devono essere attentamente bilanciati a causa del loro range terapeutico molto ristretto e della possibilità di effetti collaterali, soprattutto in soggetti predisposti. L'utilizzo di questi componenti a dosi farmacologiche può essere preso in considerazione durante lo stato iperinfiammatorio legato, ad esempio, alla tempesta citochinica legata all'infezione da COVID-19, ma alte dosi di questi composti antinfiammatori, soprattutto in forma isolata, devono essere assunte con molta cautela in normali condizioni di salute o se desidera un effetto preventivo, poiché sono in grado di sopprimere l'efficacia preventiva dell'infiammazione e della risposta immune.

È da sottolineare l'importanza cruciale di uno stato nutrizionale ottimale per la prevenzione della diffusione delle infezioni virali, non solo legate a COVID-19, poiché esiste una complessa interrelazione tra le varie componenti, che può in futuro essere meglio indagata, non attraverso la valutazione di una singola sostanza, ma attraverso la valutazione multipla di esse e l'effetto che determinano sul piano metabolomico. Questo approccio potrebbe rivelare relazioni tra nutrienti e loro metaboliti, infiammazione, stato ossidativo e sistema immune, finora non ancora evidenziate dagli studi, annullando inoltre l'effetto di fattori confondenti quali farmaci e sostanze esogene (inquinanti). Il controllo dello stato infiammatorio può avvenire attraverso un adeguato apporto di questi componenti con la dieta, in modo bilanciato e, dove sia necessario, attraverso la supplementazione di complessi, dotati di maggiore maneggevolezza e con più ampio range terapeutico. Nella realtà anche il consumatore più attento trova molte difficoltà a preparare alimenti che consentano di fornire ai bambini tutti i nutrienti attraverso gli alimenti. Da un lato la sempre minore disponibilità di tempo riduce la possibilità di acquistare alimenti freschi e di prepararli

e consumarli al momento; dall'altra la stessa catena distributiva e produttiva offre prodotti già pronti, che sempre più entrano nelle nostre abitudini quotidiane, aiutandoci a organizzare meglio il momento del pasto, ma a costo di una perdita di significative quantità di questi nutrienti. Conservazione e riscaldamento dei cibi sono il maggiore fattore di deterioramento delle vitamine. Ecco perché, nonostante la disponibilità di cibo in abbondanza, spesso è necessario somministrare un supplemento vitaminico particolarmente in alcune categorie di bambini:

- bambini che mangiano in modo irregolare, i cui pasti non sono bilanciati o preparati con ingredienti freschi, integrali e poco elaborati;
- bambini selettivi (spesso definiti "schizzinosi") che mangiano pochi cibi e spesso sempre gli stessi;
- bambini che si ammalano spesso, o con malattie croniche o ricorrenti che li costringono ad assumere farmaci in modo continuativo.

Queste categorie di bambini, in conseguenza al loro stile di vita e modalità di alimentazione, hanno una maggiore suscettibilità alle infezioni e necessitano di maggiori tempi di convalescenza, essendo più vulnerabili a causa dello stato infiammatorio.

Bibliografia di riferimento

Iddir M, Brito A, Dingeo G, et al. Strenghtening the immune system and reducing inflammation and oxidatice stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. Nutrients 2020;12:1562.

Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, et al. Could vitamins help in the fight against COVID-19? Nutrients 2020;12:2550.

Kakavas S, Karayannis D, Mastora Z. The complex interplay between immunonutrition, mast cells and histamine signaling in COVID-19. Nutrients 2021;13:3458.

Pecora F, Persico F, Argentiero A, et al. The role of micronutriente in supporto f the immune response against viral infections. Nutrients 2020;12:3198.

Schlapbach LJ, Flauzinho de Oliveira C, Raman S, et al. Metabolic resuscitation in pediatric sepsis: a narrative review. Transl Ped 2021;10:2678.

Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, et al. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. Public Health Nutr 2014;17:1689.

Tomasa-Irriquible TM, Bielsa-Berrocal L, Bordejè-laguna L, et al. Low levels of few micronutriente may impact COVID-19 disease progression: an observational study on the first wave. Metabolites 2021:11:565.



ilmedicopediatra 2021;30(4):11-15; doi: 10.36179/2611-5212-2021-54

La vaccinazione per il COVID-19 in bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni

Il mondo pediatrico italiano si è espresso con una voce unica, con il documento che segue. sul tema della vaccinazione ai bambini di età compresa dai 5 agli 11 anni. La FIMP, che ha partecipato attivamente alla sua stesura, ne condivide pienamente i contenuti.

Si è aperto un confronto sull'opportunità di vaccinare i bambini al di sotto dei 12 anni, e più precisamente nella fascia 5-11 anni, con il vaccino a mRNA autorizzato e raccomandato per l'uso negli Stati Uniti dalla Food and Drug Administration (FDA) (vedi l'ampia documentazione a cura dei Centers for Disease Control and Prevention) 1 qualora autorizzato per l'uso in questa fascia di età anche in Europa e in Italia. La riflessione sul tema deve considerare quanto ci è noto circa l'epidemiologia dell'infezione da SARS-CoV-2 e le sue varianti in età pediatrica, i suoi effetti clinici diretti, incluse le complicanze a breve e lungo termine, l'efficacia e la sicurezza dimostrata per il vaccino in questa fascia di età. Le valutazioni devono comprendere sia gli aspetti strettamente medici e assistenziali, che sono ovviamente prioritari, sia gli aspetti psicologici e sociali che caratterizzano la condizione dell'infanzia rispetto alla pandemia.

org/10.36179/2611-5212-2021-54

L'infezione da COVID nei bambini e il profilo di efficacia e sicurezza del vaccino*

Sappiamo che l'infezione da COVID-9 comporta rischi inversamente proporzionali all'età. In Italia, i dati disponibili ci dicono che fino a oggi

* Ci si riferisce qui al vaccino mRNA prodotto da Pfizer. Considerazioni analoghe possono essere fatte per il vaccino a mRNA prodotto da Moderna, per il quale si attende la documentazione.

Il documento è stato approvato da: Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici Pediatri, Associazione Culturale Pediatri e dalla Federazione delle Società Scientifiche e delle Associazioni di Area Pediatrica. Sarà periodicamente aggiornato in base ai dati disponibili dalle ricerche effettuate in Italia e in ambito internazionale.

How to cite this article: La vaccinazione per il COVID-19 in bambini di età compresa tra i 5 e gli 11 anni. Il Medico Pediatra 2021;30(4):11-15. https://doi.

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

(9 novembre 2021, fonte Istituto Superiore di Sanità) abbiamo avuto 36 decessi in bambini e adolescenti causati da COVID-19 in 18 mesi (tasso che corrisponde a quello registrato negli Stati Uniti, con 146 decessi tra 5 e 11 anni, pari a circa 1 su 100.000) e 206 ricoverati in Terapia Intensiva in età < 18 anni, di cui 39 nella fascia 5-11 anni. In termini di incidenza di ricoveri in Terapia Intensiva, il valore più elevato è al di sotto dell'anno (9,9 per 100.000), dopo di che diminuisce, con valori compresi tra 0,5 e 1,5 per 100.000 nel gruppo 5-11 anni.

Sappiamo inoltre che l'infezione da COVID-19 è più temibile nei bambini che presentano condizioni a rischio quali: immunodeficienze (primarie o secondarie a trattamenti farmacologici, malattie oncologiche, alcune patologie croniche cardiache, renali, respiratorie), quadri severi di obesità e di diabete non adeguatamente controllato, trisomia 21 e patologie del neurosviluppo. In questi casi il rischio di complicanze (e di mortalità) da infezione da COVID-19 è risultato più elevato.

Dai dati FDA, pubblicati il 29 ottobre 2021, e ricavati dallo studio effettuato su oltre 3.000 bambini 5-11 anni con il vaccino a mRNA prodotto da Pfizer, si ricava che la vaccinazione consente di prevenire il 90,7% delle infezioni. Da quanto abbiamo appreso fino a oggi, la capacità del vaccino di prevenire i ricoveri e i decessi è molto maggiore della sua capacità di prevenire l'infezione, quindi la vaccinazione può prevenire tutti o quasi i ricoveri in Terapia Intensiva e i decessi. Lo stesso studio ha rilevato, con un follow-up di due mesi, l'assenza di effetti collaterali di rilievo. Vale la pena ricordare che i ricoveri in Terapia Intensiva non sono mai brevi, e che l'esperienza, terribile per gli adulti che ci sono passati, può essere ancora più devastante per un bambino.

La vaccinazione riduce di molto la complicanza indiretta dell'infezione, nota come la MIS-C o *Multi-Organ Inflammatory Syndrome in Children*, finora osservata con un'incidenza di 3 per 10.000 soggetti sotto i 21 anni. Si tratta di un quadro infiammatorio associato

all'infezione da COVID-19 che può riguardare più organi e che in molti casi comporta un interessamento cardiaco (miocardio-pericardite) che nella quasi totalità dei casi si risolve senza esiti a distanza ma che richiede un ricovero prolungato.

Sappiamo che l'incidenza di effetti collaterali nella popolazione generale, negli studi finora effettuati in fase 4 (cioè dopo la introduzione nella popolazione, e con un follow-up molto più lungo), è stata particolarmente bassa. In uno studio condotto in Israele su una popolazione molto ampia (885.000 soggetti vaccinati e altrettanti non vaccinati), l'unica patologia riscontrata in misura maggiore nei vaccinati (si tratta sempre di vaccino a mRNA) che nei non vaccinati è stata la miocardite, con un rapporto tra vaccinati e non di 2,7 e un'incidenza di 5 casi per 100.000 ².

Questo effetto collaterale si è dimostrato comunque di modesta entità, in particolare nei giovani e negli adolescenti: lo studio che ha analizzato tutti i 63 casi ricoverati per miocardite comparsa in sequenza temporale con la vaccinazione anti-COVID a mRNA in 16 ospedali di riferimento americani, in soggetti di età inferiore a 21 anni, conferma che, oltre che rara, questa complicanza della vaccinazione non è severa: solo 4 casi presentavano un'aritmia rilevante all'ingresso, mentre in 14 mostravano all'ecocardiografia i segni di una moderata disfunzione ventricolare; in nessun caso è stata necessaria una terapia inotropa o meccanica di supporto; nessuno è stato ricoverato in Terapia Intensiva; nessuno è deceduto e, al follow-up dopo un mese, tutte le alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche eventualmente rilevate all'esordio erano scomparse ³.

Lo studio su efficacia e sicurezza del vaccino FDA effettuato negli USA sui bambini di età compresa tra 5 e 11 anni non ha messo in evidenza alcun caso di miocardite, ma non aveva una numerosità sufficiente a escluderne l'eventualità se molto rara. In ogni caso, in base agli studi finora effettuati su questa complicanza e in base a quanto è noto sull'epidemiologia della miocardite nella popolazione generale, si evince che

il rischio di questo effetto collaterale nei bambini di 5-11 anni risulta ancora minore che negli adolescenti. Va ricordato che il rischio di miocardite da vaccino è comunque minore del rischio di danni cardiaci da COVID, inclusi quelli dovuti a MIS-C.

Ulteriori considerazioni sul profilo beneficio-rischio del vaccino

Come è noto, la fascia di età 5-11 anni è soggetta con maggiore frequenza rispetto alle età successive a infezioni delle vie aeree e alle infezioni gastrointestinali

La comparsa di sintomatologia correlata a tali condizioni, molto spesso sovrapponibile a quella correlabile alla COVID-19, richiede attualmente di sottoporre a verifica diagnostica, tramite tampone naso-faringeo, un numero molto elevato di bambini.

L'avanzare dell'epidemia influenzale, che quest'anno si prospetta particolarmente pesante rispetto alla sua assenza dello scorso anno, amplifica il fenomeno comportando un significativo aumento del ricorso ai Servizi sanitari (pediatra di famiglia e Pronto Soccorso) con la necessità di sottoporre al tampone diagnostico in tempi rapidi un numero elevatissimo di bambini.

Per quanto la vaccinazione riduca di molto (nel trial che ha portato all'approvazione da parte della FDA del vaccino mRNA prodotto da Pfizer, è stata del 90,7% dopo una sola dose) ma non impedisca l'infezione da COVID-19 e la trasmissione della malattia, che resta possibile ma per un tempo significativamente minore 4, in caso di malattia con sintomi compatibili può essere ridefinita, aggiornando le disposizioni in materia, la necessità di tamponi diagnostici ed esami specifici per COVID nei bambini vaccinati che presentino sintomi compatibili, riducendo quindi il disagio per i bambini e le loro famiglie. Inoltre, il bambino vaccinato potrà ritenersi più sicuro e quindi più libero di partecipare ad attività sportive e associative, che ovviamente dipendono anche dalla situazione epidemiologica generale nella comunità di appartenenza.

Sulla base delle stesse evidenze, in caso di contagio in comunità (scuola ecc.), la durata dell'isolamento potrà essere ridotta nei bambini vaccinati, analogamente a quanto già previsto per gli adolescenti. Anche in questo caso potranno essere riviste le norme attuali, aumentando così i vantaggi indiretti della vaccinazione. Occorre a questo proposito ricordare che le restrizioni nei rapporti sociali e scolastici dati dalla pandemia hanno particolarmente segnato i bambini sul piano psicologico, con una vera e propria epidemia di disturbi d'ansia e disturbi del sonno, come testimoniato dagli studi condotti in Italia e in altri Paesi ^{5,6}.

Un'ulteriore considerazione riguarda gli effetti a lungo termine sia dell'infezione naturale che della vaccinazione. Se è vero che ancora non sappiamo tutto degli effetti della vaccinazione a lungo termine, è anche vero che sono sempre meglio documentati gli effetti a lungo termine dell'infezione da COVID-19. Questi riguardano molti organi e sistemi, in particolare quello cardiovascolare e quello neurologico; sono inoltre ben documentati negli adulti, e forse in minor misura ma anche nei bambini e nei ragazzi nei quali sono descritti, dopo l'infezione da COVID-19, sensazione di malessere perdurante e ritiro sociale ^{7.9}. La preoccupazione rispetto all'eventualità non è documentata né per i vaccini per COVID-19 né per nessuno dei vaccini comunemente usati nell'infanzia, e nemmeno ipotizzabile su base biologica di effetti avversi a lungo termine del vaccino; va dunque comunque considerata alla luce degli effetti, questi al contrario documentati, della malattia, anche se contratta in forma lieve.

Vi è poi naturalmente un effetto positivo generale sulla circolazione del virus sia nella famiglia che nelle comunità frequentate dal bambino, anche se occorre sottolineare a questo fine quanto sia fondamentale completare la copertura vaccinale di tutta la popolazione e soprattutto di tutti i soggetti ad alto rischio.

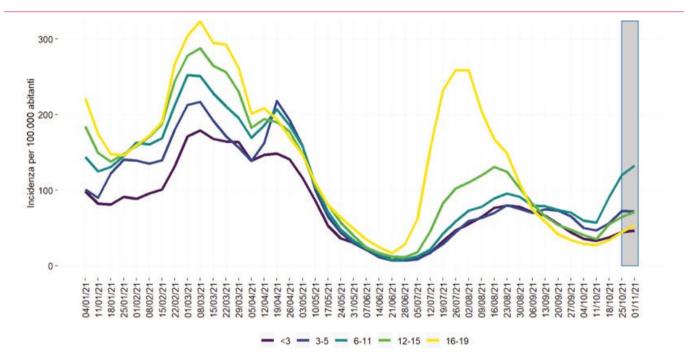
Considerazioni conclusive

L'evolversi della situazione epidemiologica e il comprensibile disorientamento delle famiglie richiedono da parte della comunità pediatrica un'indicazione coerente sulla base delle informazioni a tutt'oggi disponibili.

Nel complesso, ci sentiamo di raccomandare la vacci-

FIGURA 1.

Andamento dell'infezione nei diversi gruppi di età (bambini e adolescenti). Si nota l'importante diminuzione dell'incidenza nella popolazione sottoposta a vaccinazione (linee gialle e verdi) a partire da agosto 2021 (Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19. Aggiornamento nazionale 10 novembre 2021).



nazione nei bambini tra 5 e 11 anni, in quanto capace di prevenire casi severi, sia pur rari, dovuti direttamente al virus o alle sue complicanze infiammatorie, di ridurre disagi per gli stessi bambini e le loro famiglie e di aumentare in generale i loro gradi di libertà.

La raccomandazione è ancora più forte se il bambino soffre di patologie croniche, e se convive o ha contatti stretti con adulti anziani o fragili. Le controindicazioni sono rarissime e riguardano soggetti con malattie immuno-mediate. In questi casi è opportuno rivolgersi agli specialisti che seguono il bambino. Affermiamo questo nella consapevolezza che i dati disponibili, pur essendo più che sufficienti per definire l'opportunità di procedere quanto prima alla vaccinazione nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni, non consentono su alcuni aspetti, quali ad esempio gli effetti a lungo termine della malattia o eventuali complicanze estremamente rare della vaccinazione, di dare risposte definitive. La raccomandazione alle famiglie non va posta in ter-

mini imperativi, ma costituisce un'opportunità di dialogo del pediatra, in particolare del pediatra di famiglia, con i genitori. La traccia che segue è un suggerimento per i pediatri nel loro dialogo con le famiglie. Contenuti e linguaggio vanno naturalmente adattati al contesto e alla relazione esistente con le famiglie.

Bibliografia

- CDC in: Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children 5-11 Years. United States, Early Release. November 5, 2021. https://www.cdclz.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7045e1.html
- Barda N, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med 2021;385:1078-1090. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475
- Jain SS, et al. COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. Pediatrics 2021;148:e2021053427. https://doi.org/10.1542/peds.2021-053427
- 4 CDC. Delta variant: what we know about the science. https://www.cdc. gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html
- Rider EA, et al. Mental health and wellbeing of children and adolescents during the COVID-19 pandemic. BMJ 2021;374:n1730. https://doi.org/10.1136/bmj.n1730
- Bruni O, et al. Changes in sleep patterns and disturbances in children and adolescents in Italy during the COVID-19 outbreak. Sleep Med 2021:S1389-9457(21)00094-0. https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.003

- Thompson H. Children with long-COVID. New Sci 2021;249:10-11. https://doi. org/10.1016/S0262-4079(21)00303-1
- Buonsensi D, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. Acta Paediatr 2021;110:2208-2211. https://doi.org/10.1111/apa.15870
- Say D. et al. Post-acute outcomes in children with mild and asymptomatic disease. Lancet Child Adolesc Health 2021;5:e22e23. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00124-3

VACCINAZIONE ANTI-COVID-19 IN BAMBINI TRA I 5 E GLI 11 ANNI

Cari Genitori,

come certo sapete, è stato approvato in via definitiva anche per i bambini con età compresa tra 5 e 11 anni l'utilizzo del vaccino anti-COVID già utilizzato per gli adulti e gli adolescenti.

Tutte le Società scientifiche dei pediatri, sia in sede internazionale che in Italia, raccomandano la vaccinazione anche dei più piccoli, sulla base degli studi condotti finora che hanno portato le Autorità regolatorie sui farmaci e i vaccini negli Stati Uniti, in Europa e in Italia ad approvarne l'uso in questa fascia di età.

Per contribuire a una buona informazione e a scelte consapevoli basate sulle evidenze scientifiche disponibili, vi proponiamo le seguenti considerazioni in merito all'opportunità di vaccinazione dei bambini più piccoli.

I dati a nostra disposizione ci dicono che:

se non si vaccina, il bambino avrà:

- una probabilità più bassa, rispetto agli adulti, di avere dei sintomi gravi se contagiato dal virus, una probabilità dell'ordine di 3-5 su 10.000 di avere complicazioni infiammatorie serie, tali da richiedere un ricovero prolungato, e dell'ordine di 1 su 100.000 di avere una malattia così grave da richiedere cure in Terapia Intensiva. Questo se non soffre di patologie croniche (in questo caso va sempre consultato lo specialista di riferimento) per le quali il rischio è notevolmente maggiore;
- una probabilità vicina al 100%, nel corso di un anno, di dover eseguire esami diagnostici (tamponi) in caso di febbre o di altri sintomi correlabili a COVID-19 e di essere sottoposto a quarantena nel caso di positività;

se si vaccina, il bambino avrà:

- una probabilità dell'ordine di 3 su 100 di avere qualche sintomo, non grave (dolore locale, febbre, malessere) per uno o due giorni, e una di 1 o 2 su 100.000 di avere un effetto collaterale di maggiore entità, ma del tutto curabile;
- in caso di positività tra i suoi contatti stretti quali i compagni di scuola potrà avere tempi di quarantena ridotti (7 anziché 10 giorni);
- sarà più libero di partecipare ad attività extrascolastiche e di muoversi, questo naturalmente anche in relazione alla situazione dell'infezione e alla copertura vaccinale della popolazione generale e dei suoi compagni, anche se dovrà sempre, finché saranno in vigore, rispettare le norme generali di prevenzione.

Ricordiamoci che, soprattutto per i bambini dagli 8-9 anni in su (anche se a questa età ovviamente sono i genitori che prendono le decisioni), i termini della questione possono essere discussi. Si tratta di un utile esercizio dall'indubbio valore cognitivo e civico, e un'occasione di dialogo su una questione di cui certamente hanno piacere di parlare.

> A cura di Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici Pediatri, Associazione Culturale Pediatri e Federazione delle Società Scientifiche e delle Associazioni di Area Pediatrica



ilmedicopediatra **2021**;30(4):16-22; doi: 10.36179/2611-5212-2021-55

26 novembre, Black Friday. Un venerdì nero in tutti sensi: spunta la variante omicron

Giovanni Vitali Rosati

Referente Vaccinazioni, FIMP Toscana

Prima brutta notizia: si segnala che in Sudafrica sono stati segnalati diversi casi di coronavirus con una nuova variante, l'omicron. È il panico, tutto il mondo si allerta, vengono fermati i voli; si teme che questa variante possa essere preoccupante, più contagiosa e forse più letale, si pensa che ci si debba attendere una nuova terribile ondata di coronavirus con conseguenti lockdown, si pensa che tutto l'incubo stia per ricominciare e quella ripresa, che sembrava essere in corso, sia solo una speranza. Seconda brutta notizia: le borse mondiali crollano di oltre il 5% con l'eccezione di Pfizer e Moderna che invece salgono rispettivamente del 7 e del 20%.

Terza brutta notizia: mio figlio (giornalista) mi avvisa che si è iscritto per fare il corso per inviato di guerra.

Come siamo arrivati qui? Prima del rilevamento della nuova variante, il Sudafrica registrava un numero di nuovi casi giornalieri più basso dall'inizio della pandemia. Ad alcuni scienziati sembrava che una forma di immunità di gregge fosse stata raggiunta attraverso le vaccinazioni e le infezioni naturali.

L'aumento dei casi è stato il primo segno che il Sudafrica stava probabilmente entrando in una quarta ondata. Alla fine di novembre, il numero di nuovi contagi è salito a 4.373. La maggior parte di questi sono della provincia di Gauteng, il centro economico densamente popolato del Sudafrica, che ospita anche la capitale amministrativa, Pretoria, e la città più grande Johannesburg.

Vale la pena notare, tuttavia, che la maggior parte delle infezioni è stata tra i giovani di età inferiore ai 35 anni. Questa è anche la coorte meno vaccinata e il gruppo socialmente più attivo, secondo gli epidemiologi. A Pretoria, gli scienziati hanno anche notato un aumento dei ricoveri tra le persone di età compresa tra 20 e 44 anni. C'è anche un aumento dei

Corrispondenza

Giovanni Vitali Rosati giovannivitalirosati@gmail.com

How to cite this article: Vitali Rosati G. 26 novembre, Black Friday. Un venerdì nero in tutti sensi: spunta la variante Omicron. Il Medico Pediatra 2021;30(4):16-22. https://doi. org/10.36179/2611-5212-2021-55

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

ricoveri ospedalieri nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Questi sono solo alcuni dei focus su cui speriamo di avere presto maggiori informazioni.

L'Istituto nazionale sudafricano per le malattie trasmissibili ha dichiarato che omicron è stata trovata in quasi tre quarti - il 74% - di tutti i genomi dei virus sequenziati nel Paese a novembre. Omicron ha ormai superato Delta come variante prevalente nei campioni sudafricani. La giornalista Lynsey Chutel, responsabile per l'Africa meridionale del The Times, ha detto che gli scienziati ora sanno che la variante era presente nel Paese già dall'8 novembre.

I casi di virus sono in aumento: nelle ultime 24 ore, il tasso di positività al test del Paese è balzato al 16,5%, dal 10,2%. A metà novembre, prima del rilevamento della variante omicron, il tasso di positività si aggirava intorno all'1%.

Non possiamo ancora dire se la nuova variante causi una malattia più grave. Funzionari in Sudafrica hanno riportato casi di omicron con sintomi che andavano da "malattia lieve fino a malattia grave", ma fino a oggi nessun decesso.

Tulio de Oliveira, direttore della piattaforma di sequenziamento della ricerca e dell'innovazione KwaZulu-Natal, ha affermato che omicron "sembra causare molte più infezioni rispetto alle precedenti" e quindi è più contagiosa.

La notizia della nuova variante non sarebbe potuta arrivare in un momento peggiore per i sudafricani. Dicembre è la stagione delle vacanze qui, ed è anche il culmine dell'estate. Milioni di persone viaggiano dalle città alle zone rurali, entrando in contatto in occasione di incontri sociali. Nei primi giorni dopo l'annuncio del rilevamento della variante omicron, i sudafricani hanno trattenuto il fiato per un altro lockdown. In passato abbiamo visto vietati i viaggi interprovinciali, chiuse le spiagge e un rigido coprifuoco. Tutto questo non è stato solo un male per il morale, la nostra già malconcia economia ha preso un colpo.

Tuttavia, non stiamo ancora entrando in isolamento e la risposta della salute pubblica dello Stato ha enfatizzato i vaccini. In effetti, il presidente Cyril Ramaphosa ha annunciato domenica che il suo Gabinetto stava prendendo in considerazione l'introduzione dell'obbligo sui vaccini.

Il Sudafrica ora dispone di vaccini sufficienti per coprire la popolazione adulta e ha anche iniziato a vaccinare i bambini di età compresa tra 12 e 17 anni. Tuttavia, la diffusione si è stabilizzata e l'esitazione al vaccino è diventata un problema preoccupante. Finora, solo il 36% degli adulti è completamente vaccinato, ma questa è solo la metà dell'obiettivo di vaccinazione fissato dal Governo per la fine di dicembre.

Tutto ciò ci induce a cercare di capire meglio le varianti e il loro significato

Numerosi gruppi di ricerca e le istituzioni sanitarie in giro per il mondo sono al lavoro per capire qualcosa di più sulla variante omicron, identificata alla fine della scorsa settimana nel Sudafrica e in alcuni altri paesi dell'Africa meridionale. Negli ultimi giorni è probabile che abbiate letto un po' di tutto al riguardo, trovando articoli da fine-di-mondo e altri più ottimistici. La verità è che non ci sono dati a sufficienza per comprendere quali rischi comporti la nuova variante.

Secondo l'ultimo aggiornamento del Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie (ECDC), la variante omicron è stata rilevata in 79 casi positivi segnalati nel complesso in 15 stati europei. In Italia i casi finora rilevati sono stati 9, mentre il Paese che ne ha segnalati di più è stato i Paesi Bassi con 16 casi. La variante è quindi già in circolazione in Europa e del resto difficilmente sarebbe potuto accadere altrimenti: è inevitabile che ci si accorga di una variante quando questa ha iniziato a emergere e a circolare tra diversi paesi.

Perché omicron?

Sulla base della classificazione decisa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che utilizza le lettere dell'alfabeto greco per denominare le varianti del coronavirus, la nuova variante avrebbe dovuto essere denominata con la lettera greca N (pronunciata "nu" in inglese e "ni" in italiano). L'OMS ha però deciso di saltare due lettere: anziché usare la lettera N e quella successiva, la Ξ (che in italiano è $\xi\iota$), si è deciso di passare direttamente alla O, cioè la omicron. Un portavoce dell'OMS, Tarik Jasarevic, ha spegato la ragione del salto di lettere: "Nu si confonde troppo facilmente con "new", e "Xi" non è stata usata perché è un cognome molto comune". In inglese la variante "nu" sarebbe stata effettivamente scomoda da pronunciare, mentre "Xi" è un cognome molto comune in Cina – oltre che il cognome del presidente del Paese, Xi Jinping.

Le mutazioni

I virus mutano di continuo e il caso ha un grande ruolo nei loro cambiamenti. In generale, un virus entra in un organismo e ne sfrutta le cellule per replicarsi, cioè per creare nuove copie di se stesso. Specialmente per alcuni tipi di virus a RNA, come i coronavirus, questo meccanismo non è molto preciso e può portare ad alcuni errori nella fase in cui il codice genetico del virus viene trascritto per farne una copia, un po' come avviene quando si ricopia un testo e inavvertitamente si scrive un refuso. Il risultato di questi refusi sono mutazioni, quasi sempre innocue e che si trasmettono alle generazioni successive, accumulandosi a quelle nuove prodotte nei processi di replicazione seguenti.

Le mutazioni possono avvenire in molte circostanze e tendono a essere più frequenti e numerose nel caso in cui l'infezione virale prosegua a lungo, come nel caso di pazienti con carenze del sistema immunitario o altri problemi di salute.

L'accumulo di mutazioni rende quasi sempre i virus meno funzionali, ma in alcuni casi una giusta combinazione di mutazioni può costituire casualmente un vantaggio evolutivo per il virus, per esempio se facilita la sua replicazione all'interno delle cellule o i sistemi per eludere le difese dell'organismo. In questo caso, il virus produce più facilmente nuove copie di sé prolungando l'infezione e rendendo più contagiosa la persona che l'ha contratto. Ciò rende più probabile che altre persone vengano contagiate con la nuova versione

del virus, che continuerà a diffondersi sempre di più, diventando eventualmente una variante dominante.

Vaccinati e mutazioni

Questo processo, che comprende numerose altre variabili, può avvenire con maggiore facilità in una popolazione dove ci sono poche persone che hanno sviluppato un'immunità al virus, per via naturale oppure attraverso un vaccino (quindi senza correre i rischi della malattia). Avendo a disposizione più persone suscettibili all'infezione, il virus ha la possibilità di infettarne un grande numero e più persone infette sono in circolazione più è alta la probabilità che si accumulino mutazioni e infine che emergano nuove varianti.

Nel caso del coronavirus, che ha mostrato di essere piuttosto contagioso già con le sue prime versioni emerse alla fine del 2019, è però difficile stabilire quali siano le quote di suscettibili e immunizzati in una popolazione tali da rendere più o meno probabile la comparsa di una nuova variante.

I vaccini contro il coronavirus offrono un'alta protezione contro le forme gravi di COVID-19, ma non impediscono che per brevi periodi si possa essere infetti (quasi sempre senza sintomi) e contagiosi. I tempi più brevi di infezione riducono il rischio che si producano mutazioni rilevanti, ma non lo escludono completamente.

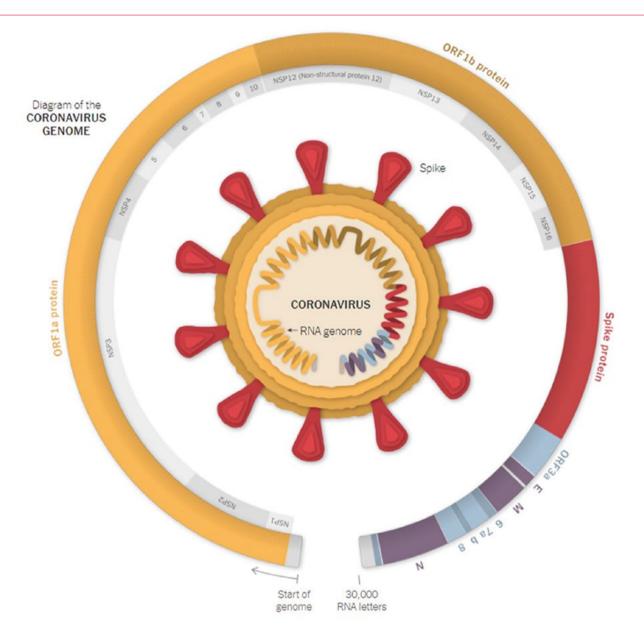
È quindi difficile dire se con una percentuale di popolazione di vaccinati più alta nei paesi dell'Africa meridionale si sarebbe potuta evitare la comparsa della variante omicron. Del resto, in questa fase non sappiamo nemmeno da quanto fosse già in circolazione nel continente, né se ci fossero altri focolai causati dalla stessa variante in altri continenti. Appare improbabile, ma con gli attuali dati non si può nemmeno escludere che la variante abbia avuto origine altrove.

Le varianti

Che cos'è una variante?

Un gruppo di coronavirus che condividono lo stesso insieme di mutazioni distintive è chiamato variante.

FIGURA 1. Genoma del coronavirus.

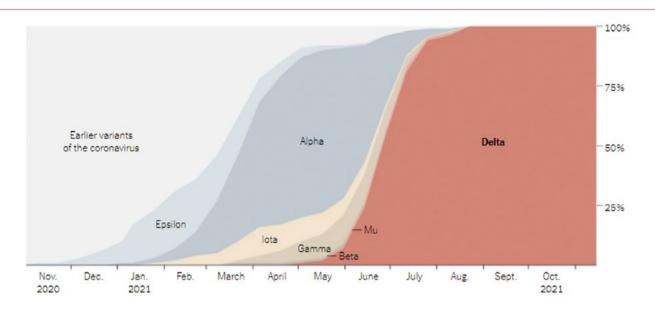


A seconda del grado di cambiamento possiamo distinguere varianti di preoccupazione e varianti di interesse. Al momento sono quattro le varianti che l'ECDC ha definito come varianti di preoccupazione (variants of concern, Voc) e quindi sono considerate più pericolose. In tutti i casi il virus (Fig. 1) presenta delle mutazioni sulla cosiddetta proteina "spike"

(Fig. 2), che è quella con cui il virus "si attacca" alla cellula. Queste varianti hanno dato prova di una maggiore trasmissibilità rispetto al virus "originale", mentre per quanto riguarda l'impatto sull'efficacia delle vaccinazioni i primi studi affermano che il ciclo completo dei quattro vaccini già approvati rimane protettivo nei confronti di tutte le Voc.

FIGURA 2.

Ondate delle varianti.



Varianti di preoccupazione

Nome	Lignaggio	Stato
Omicron	B.1.1.529	Identificata in Africa australe nel novembre 2021
Delta	B.1.617.2	ldentificata in India alla fine del 2020 e si è diffuso in tutto il mondo
Gamma	P. 1	ldentificata in Brasile alla fine del 2020
Beta	B.1.351	ldentificata in Sudafrica all'inizio del 2020
Alpha	B.1.1.7	Identificata in Gran Bretagna alla fine del 2020

Varianti di interesse

Nome	Lignaggio	Stato
Mu	B.1.621	ldentificata in Colombia all'inizio del 2021
Lambda	C.37	Identficata in Perù alla fine del 2020.

Delta: il lignaggio B.1.617.2

Delta è una variante aggressiva che è emersa alla fine del 2020 ed è diventata rapidamente la variante più comune in India. Ha continuato a diffondersi in tutto il mondo ed è attualmente la variante dominante.

La variante è emersa con più di una dozzina di mutazioni, ma inizialmente è stata chiamata "doppio mutante" a causa di due importanti mutazioni: L452R ed E484Q, che si trova nella stessa posizione di E484K, la mutazione "Eek".

FIGURA 3.

Omicron porta circa 50 mutazioni mai viste in combinazione prima, incluse più di 30 mutazioni sulla proteina spike che il coronavirus usa per attaccarsi alla cellula umana.

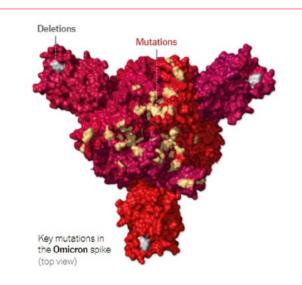
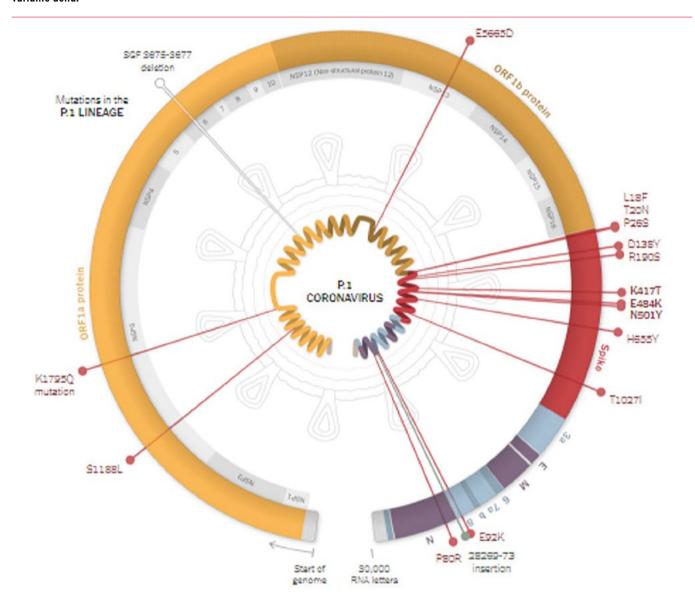


FIGURA 4. Variante delta.



Gamma: il lignaggio P.1 (Fig. 4)

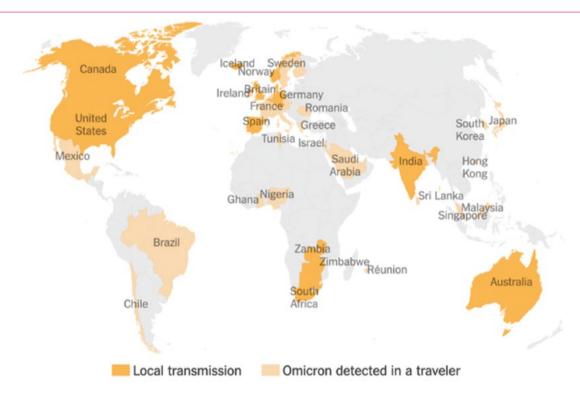
Gamma è emersa alla fine del 2020 a Manaus, la città più grande della regione amazzonica brasiliana. Divenne rapidamente la variante predominante lì e in molte altre città sudamericane. Il lignaggio P. 1 è un parente stretto del lignaggio B.1.351 e presenta alcune delle stesse mutazioni sulla proteina spike del coronavirus. Potrebbe essere in grado di superare l'immunità sviluppata dopo l'infezione da altre varianti.

Conclusioni

Penso che quando potrete leggere questo pezzo già ci saranno risposte chiare sull'evoluzione di questa variante (Fig. 5). Posso solo oggi (5 dicembre 2021) provare a dire il mio pensiero sulla base delle evidenze odierne.

Angelique Coetzee è la ricercatrice che ha isolato per prima la variante omicron ha dichiarato a Repubblica che i sintomi sono "Stanchezza, mal di testa, prurito

FIGURA 5. Zone ove è stata segnalata omicron.



in gola, leggero raffreddore. Non coincidevano con quelli della Delta che avevamo visto fino a dieci settimane prima. Abbiamo deciso di testarli perché erano simili a quelli di un'infezione virale. Finora nessun paziente affetto da omicron è stato ricoverato. Non abbiamo mai riscontrato effetti gravi. La cosa interessante è che i pazienti con forti dolori alla gola sono poi risultati tutti negativi".

L'ingegnere che è rientrato in Italia dal Mozambico e ha preso omicron era vaccinato e ha avuto una forma paucisintomatica e così i suoi familiari. Le altre segnalazioni per ora sono tutte con casi lievi anche nei non vaccinati. Certo aumentando la diffusione potremo vedere come per altre varianti anche casi più gravi in particolar modo nei non vaccinati, ma il mio pensiero è che i virus a RNA, via via che mutano, danno luogo a forme meno gravi e più contagiose. In tutte le pandemie e le epidemie che abbiamo visto passare nel nostro pianeta abbiamo imparato che il virus adotta una strategia che gli consente di sopravvivere e moltiplicarsi, quindi se ci sono forme asintomatiche o paucisintomatiche e molto contagiose ha modo di diffondersi molto e sopravvivere a lungo, al contrario se nella sua evoluzione diventasse molto più letale farebbe tanti morti e pochi contagi e questo non gioverebbe affatto alla sua sopravvivenza.

Quindi concludiamo una prima buona notizia: probabilmente omicron non è così cattiva come sembra; seconda buona notizia: l'economia è in ripresa; terza buona notizia: mio figlio (giornalista) dice che farà il corso per inviato di guerra, ma per il momento rimane a Roma.

approfondimenti e notizie



ilmedicopediatra 2021;30(4):23-30; doi: 10.36179/2611-5212-2021-56

Le lipodistrofie in età pediatrica: una sfida diagnostica

Flavia Prodam

Dipartimento di Scienze della Salute; SCDU Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale. Università del Piemonte Orientale. Novara. Italia

INTRODUZIONE

Le lipodistrofie, o sindromi lipodistrofiche, sono patologie rare che interessano sia l'età pediatrica e adolescenziale sia l'età adulta. Sono patologie caratterizzate da fenotipi eterogenei, ma sono tutte accomunate da un deficit generalizzato o parziale di tessuto adiposo bianco, a volte associato a un accumulo dello stesso in sedi ectopiche, in assenza di malnutrizione calorica o patologie favorenti uno stato catabolico. La perdita di tessuto adiposo, sia in termini di deficit della sua capacità di accumulo energetico in forma di trigliceridi, sia in termini di produzione endocrina di adipochine e mediatori citochinici, determina, con gravità differente, importanti comorbidità, in particolare alterazioni metaboliche di difficile trattamento, risultando in un peggioramento della qualità di vita e una mortalità precoce 1-4. A parte la lipodistrofia secondaria alle terapie per l'HIV, uno studio recente ha stimato una prevalenza di 1,3-4,7 casi per milione, ovvero 0,23 per le forme generalizzate e 2,84 per le forme parziali di lipodistrofia ⁵. Tale prevalenza è probabilmente sottostimata, in particolare per le forme parziali, a causa dell'eterogeneità della presentazione clinica, della patogenesi genetica o acquisita, e dell'età di manifestazione, nonché dell'assenza di precisi criteri diagnostici.

Obiettivo di questa disamina è illustrare sinteticamente le caratteristiche cliniche che possono guidare il pediatria nel porre sospetto, in particolare in vista di una terapia mirata di tipo ormonale sostitutivo con leptina ricombinante, quando possibile, e delle complicanze associate.

Cenni di patogenesi

Numerosi studi in modelli animali hanno permesso di osservare come la perdita di funzione del tessuto adiposo costituisca il primum movens nella patogenesi delle sindromi lipodistrofiche. L'incapacità totale o parziale

Corrispondenza:

Flavia Prodam flavia.prodam@med.uniupo.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti o hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento con Amryt, Abiogen, Caelus Health, Probiotical, Novo Nordisk, Sandoz, AstraZeneca, Difass International.

How to cite this article: Prodam F. Le lipodistrofie in età pediatrica: una sfida diagnostica. Il Medico Pediatra 2021;30(4):23-30. https:// doi.org/10.36179/2611-5212-2021-56

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

del tessuto adiposo bianco di espandersi per accumulare il surplus energetico determina l'incremento dei trigliceridi e di altri intermedi lipidici nella fase postprandiale, in particolare dopo pasti ricchi di grassi e carboidrati. L'eccesso energetico viene pertanto accumulato in tessuti ectopici non primariamente deputati a tale scopo, in particolare fegato e muscolo, risultando in un progressivo stato di lipotossicità, insulino-resistenza, infiammazione cronica e invecchiamento cellulare prematuro. Tali danni ossidativi possono anche determinare meccanismi di fibrosi non solo a livello del tessuto adiposo stesso, ma anche in altri tessuti, come quello epatico e cardiaco ^{6,7}. La disfunzione del tessuto adiposo è, inoltre, caratterizzata da una ridotta produzione di adipochine, in particolare leptina e adiponectina, che determinano un'alterata percezione dello stato nutrizionale a livello del sistema nervoso centrale, con iperfagia più o meno marcata, peggioramento dell'insulino-resistenza, alterazione dell'uptake periferico del glucosio e della gluconeogenesi e alterazioni del sistema immunitario 4,69.

L'alterazione della funzione del tessuto adiposo sottocutaneo risiede in numerose cause genetiche monogeniche, con ereditarietà autosomica recessiva o dominante, o acquisite, solitamente associate e verosimilmente determinate da cause autoimmuni, o secondarie a irradiazione total-body e/o trapianto di cellule staminali in pazienti con storia di neoplasie ematologiche ^{2,3,10,11}.

Classificazione

La classificazione delle lipodistrofie è relativamente complessa e in continuo aggiornamento principalmente in relazione alle cause genetiche.

La corretta classificazione, ove possibile, è una sfida per tutti gli specialisti coinvolti dall'età pediatrica all'età adulta nella gestione di tale patologia.

In questa disamina si cercano di riassumere le principali informazioni di interesse generale relative alle classi e sottoclassi di lipodistrofia, senza voler approfondire il fenotipo di ogni singola forma. Si rimanda alla Tabella I e alla letteratura specialistica per una descrizione più dettagliata e accurata ^{1-3,12}.

A parte le forme localizzate, prevalentemente determinate da somministrazione di farmaci, le altre forme di lipodistrofia si dividono in generalizzate (GLD) e parziali (PLD), che a loro volta possono essere congenite/familiari (CGLD, FPLD) o acquisite (AGLD, APLD).

Le forme CGLD (definite anche come sindrome di Berardinelli-Seip) o FPLD sono determinate da una causa genetica nota, a eccezione della FLPD1, altrimenti detta sindrome di Kobberling, solitamente diagnosticata in età adulta, la quale ha probabilmente un'origine poligenica.

La maggior parte dei geni identificati nella patogenesi della lipodistrofia risulta coinvolta nello sviluppo/maturazione della cellula adiposa o nel suo funzionamento come tessuto di deposito. L'espressione di alcuni di questi geni anche in altri tessuti, come il tessuto muscolare e cardiaco, spiega l'eterogeneità fenotipica e alcune caratteristiche specifiche delle diverse forme.

Le forme CGLD sono a trasmissione autosomica recessiva che rende ragione della loro gravità e rarità. Sulla base della modalità di trasmissione si presentano con una certa frequenza in alcuni gruppi etnici caratterizzati da un'elevata consanguineità 1,13,14.

Le forme FPLD, a parte la FPLD1, sono a trasmissione autosomica sia dominante sia recessiva.

Tra le forme genetiche si includono anche le forme progeroidi che possono essere sia GLD sia PLD. Tra le forme progeroidi più note per i pediatri vi sono sicuramente le forme progeroidi neonatali e la sindrome di SHORT ¹⁵. Le forme genetiche di lipodistrofia comprendono anche altre patologie complesse come le malattie auto-infiammatorie, tra cui è inclusa la sindrome di CANDLE.

Alcuni geni possono determinare sia CGLD, sia FPLD, sia sindromi progeroidi, suggerendo una complessità funzionale dei geni e delle proteine codificate.

A parte le forme secondarie a terapia HAART per l'HIV, le forme acquisite, siano AGLD (sindrome di Lawrence) o APLD (sindrome di Barraquer-Simons), sono generalmente su base autoimmune o associate a patologie autoimmuni come la dermatomiosite o a forme di pan-

TABELLA 1. Classificazione delle lipodistrofie.

GRUPPO	SOTTOGRUPPO
Congenite generalizzate (CGLD)	Tipo 1 (AGPAT2; AR) Tipo 2 (BSCL2; AR) Tipo 3 (CAV1, AR) Tipo 4 (PTRF, AR) Associata a PPARG (AR) LMNA p.T101
Congenite/familiari parziali (FPLD)	Tipo 1 (sindrome di Köbberling; geni non noti; poligenica o AD) Tipo 2 (malattia di Dunnigan, LMNA; AD o codominante) Tipo 3 (PPARG; AD) Tipo 4 (PLIN1; AD) Tipo 5 (CIDEC; AR) Tipo 6 (LIPE; AR) CAV1 (AD)
Progeroidi generalizzate	Sindrome di Hutchinson-Gilford (IMNA; AD) Sindrome di Werner atipica (IMNA; AD) Sindrome di SHORT (PIK3R1; AD) Sindrome MDPL (POLD1, AD) Sindrome di Keppen-Lubinsky (KCNJ6, AD) Sindrome di Néstor-Guillermo (BANF1; AR) Displasia mandibuloacrale di tipo B (ZMPSTE24; AR) Sindrome di Ruijs-Aalfs (SPRTN; AR) Sindrome di Cockayn (ERCC6, ERCC8; AR)
Progeroidi parziali	Sindrome di Marfan progeroide neonatale (FBN1; AD) CAV1 (neonatale; AD) Sindrome di Werner (WRN/RECQL2; AR) Sindrome MDPL (POLD1, AD) Displasia mandibuloacrale di tipo A (LMNA; AR) Sindrome di Bloom (RECQL3; AR) PCYT1A (AR) POLR3A (AR)
Altre forme complesse	AKT2 (AD) Sindromi autoinfiammatorie (di Nakajo-Nishimura, CANDLE, JMP; PSMB8) OPA3 (AD) AREDYLD (gene non noto)
Acquisite generalizzate (AGLD)	Sindrome di Lawrence (autoimmune)
Acquisite parziali (APLD)	Sindrome di Barraquer-Simons (autoimmune) Secondaria ad HIV Secondaria a glomerulonefrite membranoproliferativa Secondaria a irradiazione total-body o trapianto di cellule staminali ematopoietiche Idiopatica
Localizzate	Secondaria a somministrazione di terapie sottocutanee Associata a panniculite

AGLD: lipodistrofia acquisita generalizzata; APLD: lipodistrofia parziale acquisita; CGLD: lipodistrofia congenita generalizzata; FPLD: lipodistrofia congenita/familiare parziale.

niculite. Alcuni casi rimangono di origine idiopatica. Degna di nota, in particolare per il pediatra, è la forma APLD secondaria a irradiazione corporea o a trapianto di cellule staminali ematopoietiche: tale complicanza rara dei pazienti sopravvissuti a tumore in età pediatrica ne suggerisce l'importanza del follow-up prolungato 10,11.

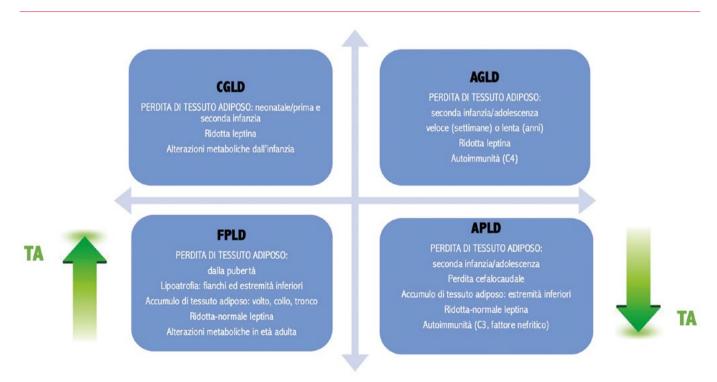
Caratteristiche cliniche e complicanze d'organo: ciò che il pediatra deve ricordare per porre il sospetto

Segni e sintomi clinici

Ancor prima di cercare di classificare la tipologia di lipodistrofia, l'osservazione clinica dei pazienti è fondamentale per porne il sospetto, sia essa generalizzata o parziale. Lo specialista in pediatria dovrebbe essere facilitato dall'abitudine alla visita clinica completa, al monitoraggio dell'accrescimento staturo-ponderale e all'esclusione dei fenotipi sindromici.

Il primo sospetto si pone attraverso l'osservazione di una perdita di tessuto adiposo sottocutaneo, perdita che può essere generalizzata, con risparmio solitamente dei palmi delle mani e dei piedi, parziale o localizzata. Le forme parziali insorgono solitamente più tardivamente, verso la pubertà, indipendentemente dalla causa eziopatogenetica. Le forme acquisite associate a patologie autoimmuni sono più frequenti nel sesso femminile, mentre le forme genetiche hanno uguale distribuzione tra i sessi, anche se tendono a essere riconosciute più facilmente e/o precocemente nel sesso femminile, per una maggior precocità del quadro, in base al ruolo di genere della leptina 1-3,9,12. Nelle for-

FIGURA 1. Principali caratteristiche fenotipiche delle diverse forme di lipodistrofia.



AGLD: lipodistrofia acquisita generalizzata; APLD: lipodistrofia parziale acquisita; CGLD: lipodistrofia congenita generalizzata; FPLD: lipodistrofia congenita/familiare parziale; TA: tessuto adiposo. La punta delle frecce indica l'accumulo di tessuto adiposo (verso l'alto o verso le estremità inferiori) delle forme parziali di lipodistrofia.

me parziali, la sede della perdita del tessuto adiposo, la sua direzionalità e l'eventuale accumulo ectopico in specifiche sedi sono elementi di sospetto e di indirizzo patogenetico. La perdita di tessuto adiposo nell'estremità inferiori e l'accumulo ectopico al volto, al tronco e nel collo, con la presenza di gibbo, suggeriscono una FPLD. Diversamente la perdita di tessuto adiposo in senso cefalocaudale con accumulo agli arti inferiori suggerisce una forma APLD (Fig. 1).

La perdita del tessuto adiposo a livello degli arti può determinare una pseudo-ipertrofia muscolare e una flebomegalia ingravescente. In base alla patogenesi, la facies può assumere un aspetto vecchieggiante, oppure acromegaloide o cushingoide. Gli ultimi due fenotipi compaiono solitamente più tardivamente, verso la pubertà.

La statura e l'accrescimento di solito non sono compromessi, a eccezione delle forme progeroidi o della sindrome SHORT. Il peso è solitamente verso il centile inferiore della norma, ma è raro un reale caso di sottopeso in termine di peso o indice di massa corporea, in quanto alla base non vi è un deficit calorico-proteico. È tipica, invece, un'anamnesi positiva per iperfagia o un'iperfagia non giustificata del peso osservato. L'iperfagia, per cui non esistono attualmente questionari specifici, si può caratterizzare per difficoltà a interrompere l'alimentazione, risvegli notturni per alimentarsi, aggressività in caso di limitazione del cibo. Il quadro di iperfagia assomiglia a quello della sindrome di Prader Willi senza raggiungerne i medesimi quadri di gravità.

All'esame obiettivo alcune forme generalizzate possono presentare precocemente acanthosis nigricans, irsutismo ed epatomegalia a causa dell'insulino-resistenza severa e dell'accumulo ectopico epatico di tessuto adiposo. L'acanthosis nigricans e l'irsutismo sono anche segni clinici tipici delle forme parziali e possono accompagnarsi nel sesso femminile a oligomenorrea e/o anovulazione per il sotteso quadro di sindrome dell'ovaio policistico. Alcune forme, in particolare progeroidi, possono associarsi a iposviluppo della ghiandola mammaria alla pubertà.

Lo sviluppo neurocognitivo è solitamente adeguato all'età e solo alcune forme possono presentare un ritardo e disabilità intellettiva; in tali casi è solitamente presente microcefalia.

In caso di lipodistrofia parziale di tipo progeroide, quindi, con invecchiamento precoce, altre caratteristiche cliniche possono associarsi con gravità e sviluppo eterogenei, in particolare si possono osservare micrognanzia, cataratta precoce, atrofia e lassità cutanea, naso a becco, labbra sottili, perdita precoce dei capelli e dell'udito. Tali segni potrebbero non essere chiaramente presenti nel probando, ma il sospetto potrebbe porsi osservando il fenotipo genitoriale.

Altri segni clinici vengono riportati in relazione alla causa genetica, tra cui alterazioni muscolari con modifica del cammino, instabilità atlanto-occipitale, scoliosi, cisti ossee, stenosi pilorica, dolori addominali e alterazioni della motilità gastro-intestinale, contratture articolari.

Degno di interesse è il dolore cronico e i disturbi del sonno, entrambi presenti in quasi tutte le forme, di cui il bambino o i genitori possono lamentarsi in modo specifico 1-4,9,12.

Comorbidità

Il fenotipo clinico osservato all'ispezione può essere associato in modo variabile a complicanze d'organo che possono presentarsi già precocemente nei primi mesi di vita nelle forme congenite generalizzate o più tardivamente nell'età giovane adulta. La storia clinica familiare è fondamentale per raccogliere ulteriori elementi di sospetto 1-4,6,9,12.

Il diabete mellito, l'ipertrigliceridemia e la steatosi epatica sono la triade classica di alterazioni metaboliche che si sviluppano in corso di patologia.

Il diabete mellito, quando presente, è determinato da una severa insulino-resistenza ed è di difficile gestione terapeutica, necessitando spesso elevate dosi di insulina (> 200 UI/die o > 2 UI/kg/die) con necessità di ricorrere alle forme concentrate della stessa e associandosi a uno sviluppo precoce delle complicanze micro- e macrovascolari. Similmente, l'ipertrigliceridemia

può essere molto severa con trigliceridi > 500 mg/dl, poco responsivi alla terapia dietetica e farmacologica. Tale quadro, oltre a determinare ridotti livelli di colesterolo HDL, determina un rischio aumentato di pancreatite acuta. Tali condizioni si associano e peggiorano un quadro di steatosi epatica (non alcoholic fatty liver disease, NAFLD), determinato come prima accennato dal deposito ectopico del surplus energetico, che è preceduto da epatomegalia con incremento degli enzimi epatici senza altra causa e successivamente può evolvere in un quadro di steato-epatite non alcolica (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) che nei casi più gradi può sfociare in una cirrosi conclamata.

Tale triade classica, in base all'eziopatogenesi, può associarsi ad altri danni o alterazioni d'organo come la sindrome dell'ovaio policistico, la sub-fertilità, l'amenorrea, l'ipertensione arteriosa, la cardiomiopatia precoce, la proteinuria, la splenomegalia, le cisti ossee, l'osteoporosi, i disturbi del sonno e del tono dell'umore, nonché le infezioni respiratorie ricorrenti in età infantile.

Il linfoma a cellule T sembra associarsi alla storia clinica delle forme acquisite 1-4,9,12.

Le cause di mortalità prematura includono prevalentemente la mortalità cardiovascolare, determinata dall'esito delle complicanze metaboliche o dai difetti molecolari eziopatogenetici che aumentano l'incidenza di aritmie fatali, l'insufficienza epatica, l'epatocarcinoma, l'insufficienza renale, le emorragie gastrointestinali, la pancreatite, le infezioni e la sepsi. La mortalità infantile/adolescenziale sembra gravata soprattutto da quest'ultima causa. La mortalità si assesta mediamente verso i 34 anni nelle forme generalizzate e 54 anni nelle forme parziale 16,17.

Diagnosi differenziale

Le lipodistrofie sono probabilmente sottostimate, in particolare nelle forme parziali, per una diagnosi differenziale non semplice e spesso non corretta. Se le forme di CGL possono essere facilmente diagnosticate nei primi mesi di vita, a volte la diagnosi è più tardiva, in età adolescenziale o giovane adulta, in seguito alla comparsa delle complicanze metaboliche o d'organo, atipiche per età di presentazione, progressione o gravità. Il ritardo diagnostico è spesso maggiore per le forme di PL, in quanto il fenotipo clinico e metabolico si sovrappongono spesso ad altre condizioni. Inoltre, la perdita di tessuto adiposo può essere progressiva e graduale sia nelle forme GL sia nelle PL, complicando ulteriormente l'identificazione della patologia 1-4,6,12. Le patologie che più frequentemente è necessario escludere sono: 1) le sindromi da insulino-resistenza genetica, le quali sono determinate da alterazioni genetico-funzionali del recettore dell'insulina o del suo signaling e sono gravate da una mortalità molto precoce in alcuni casi; 2) il calo ponderale determinato da una malnutrizione primaria oppure secondaria ad anoressia nervosa, cachessia neoplastica o da HIV; 3) il calo ponderale da cause endocrine come l'ipertiroidismo, l'ipersecrezione di catecolamine (feocromocitoma), l'insufficienza corticosurrenalica, il diabete mellito gravemente scompensato o all'esordio; 4) il calo ponderale secondario a infezioni croniche severe o a sindrome diencefalica; 5) la sindrome di Cushing, l'obesità viscerale semplice, la sindrome dell'ovaio policistico; 6) l'acromegalia o il gigantismo; 7) le lipomatosi multiple simmetriche; 8) le distro-

Ausili per la diagnosi

fie muscolari 1-4,6,12,18.

Ogni paziente con una perdita anche solo localizzata di tessuto adiposo sottocutaneo dovrebbe essere valutato per il rischio di lipodistrofia. La storia clinica e l'anamnesi familiare attenta sono il primo cardine. l'ispezione fisica, come precedentemente discusso, è il primo passo fondamentale. L'attenta misurazione del peso e dell'accrescimento sono fondamentali e uno scarso accrescimento potrebbe suggerire alcune forme specifiche, come le progeroidi.

 $L^{'}$ utilizzo della plicometria, in associazione alla misurazione delle circonferenze, in particolare quella vita e quella fianchi, è un utile ausilio per identificare la perdita di tessuto adiposo nei vari distretti. In età pediatrica è necessario riferirsi alle curve percentiliche per età e sesso per tutte le misure antropometriche. Valutazioni della composizione corporea attraverso la bioimpedenziometria e la DEXA (*Dual Energy X-Ray Absorptiometry*) sono esami di secondo livello, mentre la MRI (risonanza magnetica nucleare) e la TC (*computed tomography*) sono di terzo livello (1-3,19,20). Anche la valutazione del grado di *acanthosis nigricans* e/o di un irsutismo precoce e spiccato possono essere ulteriori elementi di sospetto. È sempre importante valutare l'obiettività epatica e splenica per identificare eventuali organomegalie.

Dal punto di vista laboratoristico la misurazione della leptina e dell'adiponectina possono essere di aiuto e indirizzare in particolare nelle forme generalizzate, ma non esistono range discriminanti. È noto, peraltro, che la perdita di tessuto adiposo sottocutaneo correla in modo stretto con la riduzione dei livelli circolanti di entrambe le adipochine ^{1,8}.

La valutazione dell'assetto metabolico, glicidico e lipidico, e della funzione epatica sono molto utili per supportare il sospetto clinico. Si deve, però, sottolineare che la normalità di tali parametri non esclude la diagnosi, in quanto alcune forme, anche CGLD o progeroidi, possono presentare un'alterazione metabolica più lenta e tardiva. A tali valutazioni di screening se ne possono aggiungere ulteriori organo-specifiche, come il dosaggio del CPK, del complemento (C3 e C4), che aiutano nella diagnosi specifica ^{1-4,10,12}.

L'imaging epatico per la ricerca di un'epatomegalia o NAFLD, la valutazione neurocognitiva e muscolare, gli esami morfologici e funzionali cardiologici sono cardini sia nella diagnosi sia nel follow-up dei pazienti ^{1-4,12}. La valutazione genetica, con gene candidato suggerito dal fenotipo clinico o attraverso i più moderni approcci di NGS (Next Generation Sequencing), è utile nelle diagnosi delle CGLD e nel sospetto di FPLD sia nei probandi sia nei familiari identificati ad alto rischio ^{1,21}. La valutazione delle principali autoimmunità organo-specifiche e del C3 e C4 può aiutare nella diagnosi differenziale tra la sindrome di Kobberling e le forme APLD ^{1,10}.

Al momento non esistono criteri maggiori o minori stringenti attraverso cui porre diagnosi, bensì esistono delle flow-chart diagnostiche al fine di indirizzare correttamente il sospetto clinico, una volta identificata antropometricamente la lipodistrofia ¹⁻⁴.

Conclusioni e prospettive future

Le sindromi lipodistrofiche sono un gruppo eterogeneo di patologie del tessuto adiposo con eziologia multipla, da genetica ad autoimmune, con età di insorgenza variabile, dalla nascita all'età giovane adulta. La disfunzione adipocitaria, l'iposecrezione assoluta o relativa delle adipochine, l'alterazione di funzione di alcuni geni coinvolti in altri tessuti determinano non solo l'eterogeneità del quadro, ma anche le complicanze multi-organo precoci e di difficile gestione. L'identificazione precoce o il sospetto precoce, in particolare in età pediatrica, permette il miglioramento di accesso a cure specifiche, a team multi-specialistici dedicati e all'inserimento in registri di patologia, come il registro europeo ECLip (European Consortium of Lipodystrophies), creati nell'intento di approfondire la conoscenza biologica, ottimizzare gli standard di cura anche attraverso terapie innovative, migliorare la qualità di vita e, se possibile, ridurre il carico di morbidità e la mortalità precoce dei pazienti con lipodistrofia 14. La corretta diagnosi è fondamentale anche in considerazione della recente approvazione e rimborsabilità AIFA del trattamento con metreleptina (leptina ricombinante) per i pazienti affetti da lipodistrofia generalizzata congenita o acquisita di età superiore ai 2 anni e l'approvazione (ma attualmente non rimborsabilità) per le lipodistrofie parziali a partire dai 12 anni di età, quando i trattamenti standard per le comorbidità metaboliche non siano risultati efficaci 1,22,23. In realtà, l'obiettivo terapeutico nelle forme generalizzate pediatriche dovrebbe essere proprio la prevenzione della progressione di patologia e del peggioramento delle comorbidità, considerando che la disfunzione del tessuto adiposo con l'iposecrezione assoluta o relativa di leptina è uno dei cardini patogenetici, in particolare in relazione alle alterazioni metaboliche 1-4,6,12,23.

La dimestichezza con il sospetto clinico in età di sviluppo dovrebbe progressivamente aumentare, in virtù della nota esperienza pediatrica nel rilievo delle alterazioni antropometriche durante l'accrescimento e di segni e sintomi anche sfumati di origine sindromica.

Bibliografia

- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:4500-4511. https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466
- Akinci B, Meral R, Oral EA. Phenotypic and genetic characteristics of lipodystrophy: pathophysiology, metabolic abnormalities, and comorbidities. Curr Diab Rep 2018;18:143. https://doi.org/10.1007/s11892-018-1099-9
- Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. J Endocrinol Invest 2019;42:61-73. https://doi.org/10.1007/s40618-018-0887-z
- Akinci G, Celik M, Akinci B. Complications of lipodystrophy syndromes. Presse Med 2021;50:104085. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104085
- Chiquette E, Oral EA, Garg A, et al. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes Metab Syndr Obes 2017;10:375-383. https://doi.org/10.2147/DMS0.S130810
- Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. J Clin Invest 2019;129:4009-4021. https://doi.org/10.1172/JCI129190
- Vegiopoulos A, Rohm M, Herzig S. Adipose tissue: between the extremes. EMBO J 2017;36:1999-2017. https://doi.org/10.15252/embj.201696206
- Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, et al. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2395. https://doi. org/10.1210/jcem.87.5.8624
- Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. Endocr Rev 2021;42:1-28.
- Ceccarini G, Magno S, Gilio D, et al. Autoimmunity in lipodystrophy syndromes. Presse Med 2021;50:104073. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104073
- Tews D, Schulz A, Denzer C, et al. Lipodystrophy as a late effect after stem cell transplantation. J Clin Med 2021;10:1559.

- Foss-Freitas MC, Akinci B, Luo Y, et al. Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. Expert Rev Endocrinol Metab 2020;15:95-114. https://doi.org/10.1080 /17446651.2020.1735360
- Akinci B, Onay H, Demir T, et al. Natural history of congenital generalized lipodystrophy: a Nationwide Study from Turkey. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:2759-2767. https:// doi.org/10.1210/jc.2016-1005
- von Schnurbein J, Adams C, Akinci B, et al. European lipodystrophy registry: background and structure. Orphanet J Rare Dis 2020;15:17. https://doi.org/10.1186/s13023-
- Sun L, Zhang Q, Li Q, et al. A novel PIK3R1 mutation of SHORT syndrome in a Chinese female with diffuse thyroid disease: a case report and review of literature. BMC Med Genet 2020;21:215. https://doi.org/10.1186/s12881-020-01146-3
- Akinci B. Oral EA. Neidert A. et al. Comorbidities and survival in patients with lipodystrophy: an international chart review study. J Clin Endocrinol Metab 2019;104:5120-5135. https://doi.org/10.1210/jc.2018-02730
- Cook K, Ali O, Akinci B, et al. Effect of leptin therapy on survival in generalized and partial lipodystrophy: a matched cohort analysis. J Clin Endocrinol Metab 2021;106:e2953-e2967. https://doi.org/10.1210/clinem/dgab216
- Melvin A, O'Rahilly S, Savage DB. Genetic syndromes of severe insulin resistance. Curr Opin Genet Dev 2018;50:60-67. https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.02.002
- Valerio CM, Godoy-Matos A, Moreira RO, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry study of body composition in patients with lipodystrophy. Diabetes Care 2007;30:1857-1859. https://doi.org/10.2337/dc07-0025
- Altay C, Secil M, Adıyaman SC, et al. Magnetic resonance spectroscopy to assess hepatic steatosis in patients with lipodystrophy. Turk J Gastroenterol 2020;31:588-595. https:// doi.org/10.5152/tjg.2020.19114
- Costa-Riquetto AD, Santana LS, Caetano LA, et al. Targeted massively parallel sequencing for congenital generalized lipodystrophy. Arch Endocrinol Metab 2021;64:559-566. https://doi.org/10.20945/2359-3997000000278
- Determina AIFA n. 208/2020; 20A01589; GU Serie Generale n.72 del 19-03-2020.
- Özen S, Akıncı B, Oral EA. Current diagnosis, treatment and clinical challenges in the management of lipodystrophy syndromes in children and young people. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2020;12:17-28. https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0124

approfondimenti e notizie



ilmedicopediatra **2021**;30(4):31-39; doi: 10.36179/2611-5212-2021-57

Obesità e carenza di vitamina D durante la pandemia di COVID-19

Francesco Vierucci, Angelina Vaccaro

U.O.C. Pediatria di Lucca. Area Vasta Toscana Nord Ovest

INTRODUZIONE

Diversamente da quanto si possa pensare, la vitamina D rappresenta un vero e proprio ormone fondamentale per la promozione della salute ossea di bambini e adolescenti. Infatti, il metabolismo della vitamina D prevede due tappe di attivazione: la prima a livello epatico e la seconda a livello renale. La vitamina D prodotta a livello cutaneo in seguito all'esposizione ai raggi ultravioletti presenti nella luce solare e le scarse quantità di vitamina D introdotte con la dieta vengono convogliate al fegato dove si forma, grazie all'azione dell'enzima 25-idrossilasi, la 25-idrossivitamina D [25(OH)D]. Questo metabolita riveste una grande importanza clinica in quanto il dosaggio dei suoi livelli circolanti permette di valutare lo stato vitaminico D di un individuo.

Negli ultimi anni, numerose società scientifiche internazionali hanno intrapreso un acceso dibattito sulla definizione dello stato vitaminico D. Per quanto la discussione di tale aspetto non rientri nello scopo di questo articolo, è opportuno sottolineare che, mentre la carenza grave di vitamina D è universalmente riconosciuta come fattore di rischio di sviluppare rachitismo carenziale, la definizione del limite superiore di normalità dello stato vitaminico D appare maggiormente discussa. In ogni modo, recentemente anche la terza conferenza internazionale sulle controversie in tema di vitamina D ha indicato chiaramente sufficienti livelli di 25(OH)D > 30 ng/ mL ¹. Per quanto riguarda l'Italia, una recente consensus sulla vitamina D in età pediatrica prodotta dalla Società Italiana di Pediatria, dalla Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale e dalla Federazione Italiana Medici Pediatri nel 2018 ha indicato i seguenti cut-off²:

- < 10 ng/mL: carenza grave;
- < 20 ng/mL: carenza;

Corrispondenza: Francesco Vierucci

vieruf@hotmail.it

How to cite this article: Vierucci F, Vaccaro A. Obesità e carenza di vitamina D durante la pandemia di COVID-19. Il Medico Pediatra 2021;30(4):31-39. https://doi. org/10.36179/2611-5212-2021-57

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

- 20-29 ng/mL: insufficienza;
- \geq 30 ng/mL: sufficienza.

La 25(OH)D subisce una seconda tappa di attivazione a livello renale dove, grazie all'enzima 1-alfa-idrossilasi, si forma la 1,25-diidrossivitamina D, ormone che stimola l'assorbimento intestinale di calcio e fosforo, processo necessario per il mantenimento di una normale mineralizzazione ossea. Inoltre, da anni è noto che la vitamina D esercita anche numerose azioni extrascheletriche, poiché è stato dimostrato che la maggior parte degli organi e degli apparati esprimono sia il recettore della vitamina D che gli enzimi necessari per attivarla localmente (azione autocrina o paracrina). Studi epidemiologici internazionali e italiani hanno identificato diversi fattori di rischio di carenza di vitamina D, fra cui ricordiamo una scarsa esposizione alla luce solare, un'elevata pigmentazione cutanea, la nascita da madri con carenza di vitamina D, insufficienza epatica e renale, così come l'utilizzo di farmaci (ad es. anti-epilettici e anti-retrovirali) che possono alterare le tappe di attivazione della vitamina D precedentemente descritte ². Recentemente, la pandemia di SARS-CoV-2 è stata proposta come nuovo fattore di rischio di carenza di vitamina D, in quanto le misure poste in atto per contenere il diffondersi del COVID-19 (ad es. lockdown, periodi di quarantena, chiusura delle scuole con ricorso alla didattica a distanza) hanno inesorabilmente ridotto la possibilità di bambini e adolescenti di esporsi al sole. A tale proposito, uno studio condotto in Cina su 3.600 bambini (età 0-6 anni) ha dimostrato che la prevalenza di carenza di vitamina D è aumentata significativamente nel 2020 durante il periodo di lockdown rispetto agli anni precedenti in bambini di età compresa fra 3 e 6 anni 3. Allo stesso modo, uno studio retrospettivo condotto in Polonia (1.472 bambini e adolescenti di età compresa fra 1 mese e 18 anni) ha evidenziato che la consueta variabilità stagionale dei livelli circolanti di 25(OH)D (valori massimi in estate e minimi in inverno) non era più apprezzabile durante la pandemia ⁴. Per quanto i dati disponibili relativi alla valutazione dello stato vitaminico D nei bambini affetti da COVID-19 siano ancora scarsi, una recente revisione sistematica (includente 6 studi e 2 revisioni per un totale di 271 bambini e adolescenti) ha evidenziato che circa la metà (46%) dei soggetti in età pediatrica con COVID-19 presentava carenza di vitamina D. Secondo la stessa revisione, la presenza di carenza di vitamina D aumentava di 5,5 volte il rischio di sviluppare una forma grave di COVID-19; tale dato però deriva dall'analisi di solo 102 casi, per cui deve essere confermato da casistiche più ampie ⁵. L'obesità, patologia estremamente diffusa anche in età pediatrica, rappresenta un altro importante fattore di rischio di carenza di vitamina D, per cui in questo articolo ci focalizzeremo sul ruolo della vitamina D nel bambino obeso.

OBESITÀ E CARENZA DI VITAMINA D

L'associazione tra carenza di vitamina D e obesità è stata documentata da numerosi studi in età pediatrica, anche italiani, i quali hanno riscontrato una correlazione inversa tra l'indice di massa corporea (body mass index, BMI) e la concentrazione di 25(OH)D ². A tale proposito, una recente meta-analisi di 20 studi per un totale di 24.600 bambini e adolescenti (5.801 obesi) di età < 18 anni ha dimostrato che l'obesità si associava a un aumento significativo del rischio di carenza di vitamina D (definita con cut-off variabile tra 10 e 20 ng/mL a seconda degli studi considerati) di 1,41 volte 6.

Come rappresentato in Figura 1, l'obesità causa una riduzione dei livelli circolanti di vitamina D, e non viceversa. Infatti, l'obesità si sviluppa in seguito al consumo di una dieta non equilibrata, ricca in cibo spazzatura (junk food) e povera di quei pochi alimenti che contengono naturalmente vitamina D (ad es. pesce azzurro). Il bambino obeso presenta generalmente uno stile di vita non sano, caratterizzato da elevata sedentarietà, abbondante tempo passato davanti agli schermi (screen time), scarsa attività sportiva outdoor e, più in generale, ridotta esposizione alla luce solare, anche per difficoltà nella relazione sociale con i coetanei. Inoltre, l'eccesso di tessuto adiposo riduce la biodisponibilità della vitamina D (vitamina liposolubile) e altera la funzione di alcuni enzimi (ad es. la 25-idrossilasi) coinvolti nelle tappe di attivazione della vitamina D.

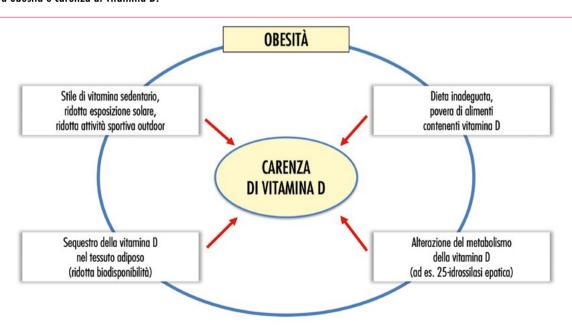
OBESITÀ E PANDEMIA DI COVID-19

La pandemia di COVID-19 ha interessato significativamente anche l'età pediatrica. Infatti, secondo l'aggiornamento nazionale dell'Istituto Superiore di Sanità pubblicato in data 8 ottobre 2021, in Italia sono stati documentati 760.629 casi confermati di COVID-19 (di cui 35 deceduti) in soggetti di età < 20 anni (59.855 casi sotto i 3 anni, 76.001 casi tra 3 e 5 anni, 176.507 casi tra 6 e 10 anni, 135.095 casi tra 11 e 13 anni, 313.171 casi tra 14 e 19 anni), pari al 16,2% dei casi nazionali 7. In data 26 ottobre 2021 il sito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riporta 243.572.402 casi confermati di COVID-19 con 4.948.434 decessi 8. L'obesità, al pari di altre patologie croniche come il diabete e l'ipertensione, rappresenta un documentato fattore di rischio di malattia grave e di mortalità da COVID-19, per lo meno in età adulta 9.

Per quanto riguarda l'epidemiologia dell'obesità, secondo l'OMS nel mondo vi sono oltre 650 milioni di adulti obesi, mentre 39 milioni di bambini sotto i 5 anni e almeno 340 milioni di bambini e adolescenti (età 5-19 anni) sono in eccesso ponderale 10. Pertanto, alla luce di questi dati appare evidente che anche l'obesità, pur non rappresentando una malattia trasmissibile, possa essere considerata una vera e propria epidemia.

Secondo i dati Istat pubblicati a ottobre 2019, in Italia circa 2.130.000 bambini e adolescenti (età 3-17 anni) presentano eccesso ponderale, pari al 25,2% della popolazione pediatrica (in pratica 1 bambino su 4) 11. Più recentemente, il progetto OKkio alla SALUTE, un sistema di sorveglianza sul sovrappeso e l'obesità e i fattori di rischio correlati nei bambini delle scuole primarie promosso dal Ministero della Salute, ha calcolato che nel 2019 il 20,4 e il 9,4% dei bambini frequentanti la classe terza (età 8-9 anni) presentavano, rispettivamente, sovrappeso e obesità ¹². Purtroppo, anche i dati della Childhood Obesity Surveillance Initiative non sono incoraggianti, in quanto nel 2015-17

FIGURA 1. Relazione fra obesità e carenza di vitamina D.



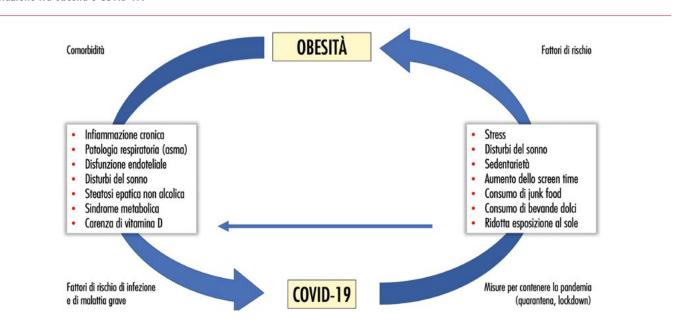
l'Italia è risultata tra le nazioni con maggior prevalenza di eccesso ponderale in età pediatrica (4° dopo solo Cipro, Grecia e Spagna) 12.

Uno studio recente condotto in Corea del Sud ha evidenziato come obesità, vitamina D e COVID-19 siano strettamente connessi. Infatti, il confronto di un campione di bambini (n = 226, età 4-14 anni) valutato prima e dopo l'inizio della pandemia ha riscontrato un aumento sia della prevalenza di sovrappeso e obesità (dal 23,9% pre-COVID-19 al 31,4% durante la pandemia) che una riduzione dei livelli circolanti di vitamina D. In particolare, l'aumento dei livelli di BMI era direttamente proporzionale alla durata di chiusura delle scuole 13. In Figura 2 è schematizzato il circolo vizioso che lega obesità e COVID-19: da una parte, l'obesità si associa a numerose comorbidità (fra cui la carenza di vitamina DI che aumentano il rischio di contrarre il COVID-19 e di sviluppare malattia grave; dall'altra, tutte le misure attuate per contenere la pandemia hanno influenzato negativamente lo stile di vita di bambini e adolescenti, con aumentato rischio di sviluppare obesità e, di conseguenza, carenza di vitamina D 14.

VITAMINA D E COMPLICANZE METABOLICHE DELL'OBESITÀ

Come già accennato, la vitamina D svolge numerose azioni extra-scheletriche, incluso contribuire alla regolazione di alcuni processi metabolici (ad es. secrezione di insulina, di renina, ecc.). Studi di associazione condotti in età adulta hanno evidenziato una relazione significativa fra carenza di vitamina D e rischio di sviluppare ipertensione, malattia cardiovascolare, diabete mellito di tipo 2 e, più in generale, sindrome metabolica 15. A tale proposito, una recente meta-analisi (11 studi di associazione per un totale di 22.192 bambini e adolescenti sani) ha dimostrato che i soggetti con livelli più alti di vitamina D presentavano una riduzione del 50% del rischio di sviluppare sindrome metabolica rispetto ai soggetti con peggior stato vitaminico D 16. Inoltre, gli autori hanno osservato che la relazione inversa fra vitamina D e rischio di sindrome metabolica non era lineare, ma tale rischio iniziava a diminuire solo per livelli di 25(OH)D compresi tra 18 e 38 ng/mL. Questo risultato suggerisce che per poter osservare un effetto clinico significativo legato alle azioni extra-scheletriche della vitamina D (in que-

FIGURA 2. Relazione fra obesità e COVID-19.



sto caso la prevenzione della sindrome metabolica) sia necessario raggiungere livelli sufficienti di 25(OH)D, ossia > 30 ng/mL.

Dimostrata un'associazione tra stato vitaminico D e rischio di sindrome metabolica, è importante capire se la supplementazione con vitamina D possa effettivamente migliorare le alterazioni metaboliche del bambino obeso. A tale proposito, è stato dimostrato che la vitamina D possa contribuire alla riduzione dell'insulino-resistenza, dell'adipogenesi e dell'infiammazione, condizioni che sono alla base delle complicanze metaboliche dell'obesità ². Due recenti meta-analisi hanno valutato l'effetto della supplementazione con vitamina D sul profilo cardio-metabolico in soggetti in età pediatrica. La prima meta-analisi, pubblicata nel 2020, ha valutato 14 studi randomizzati controllati per un totale di 1.088 soggetti (età 4-19 anni; 8 studi condotti in pazienti con eccesso ponderale), dimostrando che la supplementazione con vitamina D non modificava significativamente nessun indice metabolico (glicemia, insulina, indice di insulino-resistenza HOMA-IR, emoglobina glicata, profilo lipidico e pressione arteriosa) ¹⁷. Purtroppo, come per molte meta-analisi, i risultati possono essere influenzati dall'eterogeneità degli studi considerati, in particolare relativamente alle dosi e agli schemi di somministrazione utilizzati (ad es., 10 studi confrontavano un gruppo supplementato con vitamina D con uno che assumeva placebo, mentre 4 studi confrontavano un gruppo supplementato con alte dosi di vitamina D con uno che riceveva una profilassi a dosi standard). Gli stessi autori, però, analizzando solo i bambini e gli adolescenti con eccesso ponderale, hanno dimostrato che i livelli di HOMA-IR (indice di insulino-resistenza) iniziavano a ridursi significativamente quando i livelli di 25(OH)D aumentavano di almeno 8 ng/ml o risultavano > 28 ng/ml (quindi vicini al range della sufficienza). In particolare, è stato calcolato che l'HOMA-IR si riduceva di 0,51 punti ogni 4 ng/mL di incremento dei livelli di 25(OH)D. La seconda e più recente meta-analisi di 9 studi randomizzati controllati 1954 bambini e adolescenti di età compresa fra 4 e 18 anni; non nota la percentuale di soggetti in eccesso ponderale) ha confrontato l'effetto della supplementazione con vitamina D sui marcatori di rischio cardio-metabolico rispetto al placebo. Anche in questo caso, l'analisi del campione intero non ha evidenziato un effetto significativo della vitamina D su nessun parametro metabolico 18. Solo in una sotto-analisi, ossia considerando esclusivamente i soggetti trattati con almeno 200.000 UI di vitamina D, è stato dimostrato che la supplementazione con vitamina D riduceva significativamente i livelli di glucosio (-1,54 mg/dL, dato clinicamente non rilevante) e di trigliceridi (-25 mg/dL).

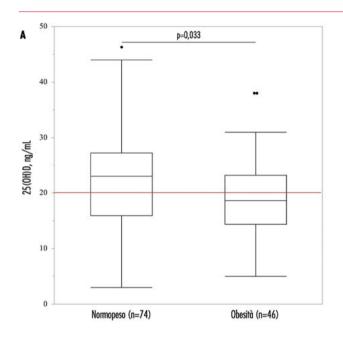
Riassumendo, le evidenze disponibili sugli effetti metabolici della somministrazione di vitamina D nei soggetti obesi sono ancora scarse. Il cardine del trattamento dell'obesità in età pediatrica resta la modificazione significativa e duratura dello stile di vita, mentre la profilassi con vitamina D deve essere proposta a tutti i bambini e gli adolescenti obesi al fine di prevenire/ correggere la carenza di vitamina D. Allo stato attuale il ruolo della vitamina D sulla riduzione dell'insulinoresistenza e dei trigliceridi appare promettente, ma merita ulteriori approfondimenti. In ogni modo, i risultati delle due meta-analisi precedentemente citate suggeriscono che per ottenere un effetto clinicamente significativo della supplementazione con vitamina D nei bambini obesi è necessario ottenere livelli circolanti di 25(OH)D nel range della sufficienza (\geq 30 ng/mL).

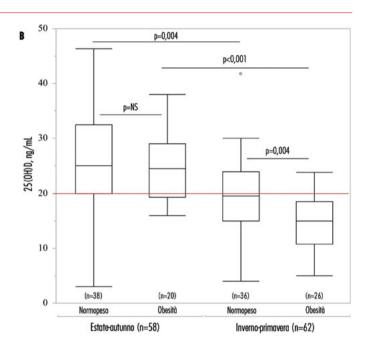
L'ESPERIENZA DELLA PEDIATRIA DI LUCCA

Dall'analisi dei livelli di 25(OH)D in un gruppo di bambini e adolescenti valutati presso la Pediatria di Lucca (120 soggetti non sottoposti a profilassi con vitamina D; età 5,1-16,2 anni) nel periodo compreso fra luglio 2018 e ottobre 2021 è emerso che i soggetti con obesità (definita come BMI > 97° centile secondo le curve OMS) presentavano livelli di vitamina D significativamente ridotti rispetto ai soggetti normopeso (Fig. 3A). Allo stesso modo, lo stato vitaminico D differiva significativamente tra soggetti normopeso

FIGURA 3.

Confronto dei livelli di 25(OH)D in un gruppo di 120 bambini e adolescenti (età 5,1-16,1 anni) in base allo stato ponderale (A) e alla stagione di prelievo (B). I soggetti sono stati reclutati presso la Pediatria di Lucca nel periodo luglio 2018-ottobre 2021. Dati presentati come box plot (dati non pubblicati).





(carenza 34%, insufficienza 47%, sufficienza 19%) e obesi (carenza 59%, insufficienza 32%, sufficienza 9%; p = 0,023).

Andando a valutare l'effetto delle stagioni sullo stato vitaminico D, abbiamo riscontrato che i livelli di vitamina D non differivano in base allo stato ponderale nel periodo estate-autunno (Fig. 3B). Al contrario, anche se in inverno-primavera sia i soggetti normopeso che gli obesi presentavano una riduzione significativa dei livelli di 25(OH)D rispetto al periodo estate-autunno, gli obesi presentavano concentrazioni di vitamina D significativamente inferiori rispetto ai normopeso. Questi dati sottolineano l'importanza di sottoporre a profilassi con vitamina D i pazienti pediatrici obesi durante il periodo invernale-primaverile.

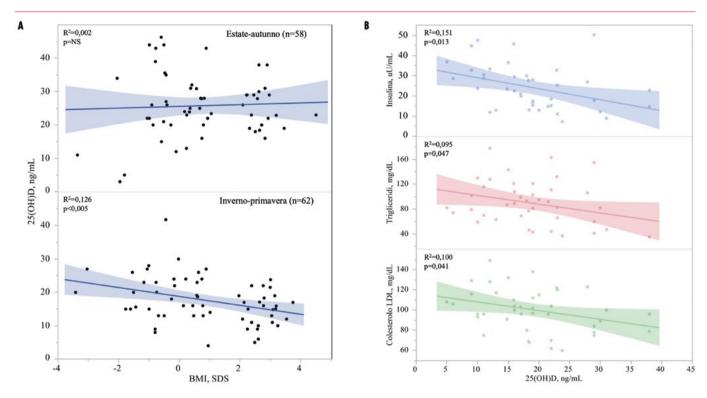
L'effetto delle stagioni è risultato significativo anche analizzando la relazione inversa tra livelli di BMI e di 25(OH)D. Infatti, tale relazione è risultata significativa solo nei soggetti valutati nel periodo inverno-primavera (Fig. 4A). Infine, anche nella nostra esperienza abbiamo riscontrato una relazione significativa inversa tra livelli di 25(OH)D e insulina, trigliceridi e colesterolo LDL, confermando che gli obesi con peggior stato vitaminico D presentavano anche un peggior assetto metabolico (Fig. 4BA).

LA PROFILASSI E IL TRATTAMENTO **DELLA CARENZA DI VITAMINA D NEL BAMBINO OBESO**

Per garantire uno stato vitaminico D adeguato il soggetto obeso necessita di apporti di vitamina D due-tre volte superiori rispetto ai fabbisogni giornalieri consigliati per l'età (400 UI/die nel primo anno di vita e 600 UI/die successivamente). Pertanto, la consensus Italiana sulla vitamina D in età pediatrica raccomanda di sottoporre tutti i bambini e gli adolescenti obesi a profilassi con vitamina D alla dose di 1.000-1.500 UI/die durante il periodo compreso tra il termine dell'autunno e l'inizio della primavera (novembre-

FIGURA 4.

Relazione tra livelli di vitamina D, indice di massa corporea (BMI) e parametri metabolici in 120 bambini e adolescenti valutati presso la Pediatria di Lucca nel periodo luglio 2018-ottobre 2021 (dati non pubblicati). A) Regressione tra i livelli di BMI e di 25(OH)D in base alla stagione di prelievo (74 soggetti normopeso e 46 obesi). B) Regressione tra i livelli di 25(OH)D, insulina, trigliceridi e colesterolo LDL in 46 bambini e adolescenti obesi.



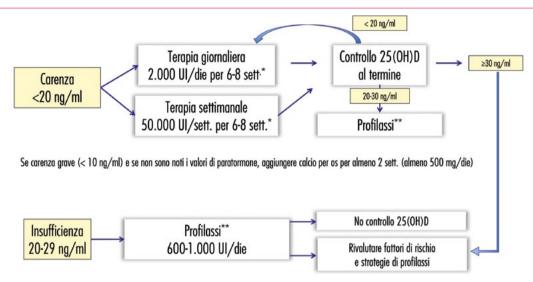
aprile) ². Inoltre, soggetti obesi con ridotta esposizione solare durante l'estate e altri fattori di rischio di carenza di vitamina D possono essere sottoposti a profilassi continuativa durante tutto l'anno. In ogni modo, si ricorda che è fondamentale cercare di correggere lo stile di vita del bambino obeso, promuovendo l'attività sportiva (possibilmente all'aria aperta) e un'adeguata esposizione alla luce solare.

La consensus Italiana², così come la campagna internazionale Choosing Wisely 19, consigliano di non dosare di routine i livelli circolanti di vitamina D nei bambini con obesità, privilegiando la somministrazione della profilassi. Alla luce degli ultimi studi descritti precedentemente, il dosaggio della vitamina D potrebbe essere considerato in casi selezionati come bambini obesi con sindrome metabolica (in particolare con insulino-resistenza o con ipertrigliceridemia), oppure

soggetti con sospetta carenza grave di vitamina D (ad es. bambini obesi valutati in inverno in assenza di profilassi con vitamina D e con multipli fattori di rischio di carenza).

In caso di dosaggio della vitamina D, in Figura 5 è schematizzato il trattamento dell'insufficienza o della carenza di vitamina D secondo la consensus Italiana ². Così come per la profilassi, anche per il trattamento si consiglia di privilegiare la somministrazione giornaliera di vitamina D. In particolare, studi recenti confermano che il trattamento con 2.000 UI/die per 8 settimane è efficace per trattare la carenza di vitamina D anche in bambini e adolescenti con eccesso ponderale 20, mentre la somministrazione di boli di vitamina D (ad es. 150.000 UI in dose unica) sembra non essere efficace nei soggetti obesi 21, ed è pertanto è sconsigliata.

FIGURA 5. Trattamento della carenza e dell'insufficienza di vitamina D in età pediatrica.

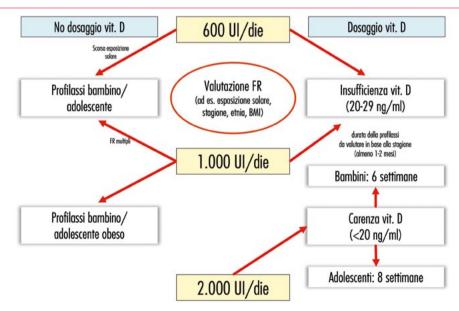


^{* 8} settimane negli adolescenti; **Durata da valutare in base alla stagione (almeno 1-2 mesi).

Infine, in Figura 6 è schematizzato l'approccio alla supplementazione con vitamina D in età pediatrica in base all'aver effettuato o meno il dosaggio della vitamina D.

Come evidente dalla figura, dosi na D \geq 2.000 UI/die possono essere utilizzate solo in caso di carenza [25(OH)D < 20 ng/mL] documentata tramite dosaggio.

FIGURA 6. Approccio alla supplementazione con vitamina D in età pediatrica in base all'aver dosato o meno i livelli di vitamina D.



FR: fattori di rischio di carenza di vitamina D.

CONCLUSIONI

L'obesità rappresenta una vera e propria emergenza di salute pubblica, in particolare in età pediatrica. Purtroppo, tra le numerose conseguenze negative della pandemia di COVID-19 dobbiamo includere anche un aumento della prevalenza di sovrappeso e obesità.

Come abbiamo visto, sia l'obesità che una scarsa esposizione solare dovuta alle misure di contenimento della pandemia rappresentano importanti fattori di rischio di carenza di vitamina D, condizione che influenza negativamente la salute ossea e generale di bambini e adolescenti. La profilassi con vitamina D, lo strumento più sicuro ed efficace per prevenire la carenza di vitamina D, deve essere offerta a tutti i bambini obesi durante il periodo invernale, insieme alla raccomandazione di adottare uno stile di vita sano che promuova anche un'adequata esposizione alla luce solare. Ulteriori studi sono necessari per chiarire quali siano le modalità di supplementazione con vitamina D maggiormente efficaci per prevenire o trattare le complicanze metaboliche dell'obesità in età pediatrica.

TAKE HOME MESSAGES

- L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio di carenza di vitamina D.
- La pandemia di COVID-19 ha determinato un aumento della prevalenza di carenza di vitamina D e di obesità in età pediatrica.
- L'effetto della supplementazione con vitamina D sulla sindrome metabolica deve ancora essere chiarito, in particolare nel bambino obeso.
- La profilassi con vitamina D deve essere offerta a tutti i bambini e gli adolescenti obesi (1.000-1.500 UI/die almeno da novembre ad aprile).
- In caso di riscontro di carenza di vitamina D [25(OH)D < 20 ng/ml] si consiglia di somministrare terapia con almeno 2.000 UI/die per 6-8 settimane.

Bibliografia

- Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: a statement from the Third International Conference. JBMR Plus 2020:4:e10417.
- Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. Ital J Pediatr 2018;44:51.
- Yu L, Ke HJ, Che D, et al. Effect of pandemic-related confinement on vitamin D status among children aged 0-6 years in Gauangzhou, China: a cross-sectional study. Risk Manag Healthc Policy 2020;13:2669-2675.
- Rustecka A, Maret J, Drab A, et al. The impact of COVID-19 pandemic during 2020-2021 on the vitamin D serum levels in the paediatric population in Warsaw, Poland. Nutrients 2021;13:1990.
- Shah K, Varna PV, Pandya A, Saxena D. Low vitamin D levels and prognosis in a COVID-19 paediatric population: a systematic review.QJM 2021:hcab202.
- Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. J Pediatr (Rio J) 2021;97:273-279.
- Istituto Superiore di Sanità. Epidemia COVID-19 Aggiornamento nazionale 6 ottobre 2021. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Bollettino-sorveglianza-integrata-COVID-19_6-ottobre-2021.pdf
- World Health Organization. https://covid19.who.int/
- Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ Open 2021;11:e052777.
- World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight
- ISTAT. Stili di vita di bambini e ragazzi (29-10-19). https://www.istat.it/it/ files//2019/10/Report_Stili_di_vita_minori.pdf
- OKkio alla SALUTE. Risultati 2019. https://www.iss.it/documents/20126/0/ INFOGRAFICA+RISULTATI+OKKIO.pdf/604fddcd-067c-0895-8c8d-b267e550a-18b?t=1605001942262
- Kang HM, Jeong DC, Suh BK, Ahn MB. The impact of the coronavirus disease-2019 pandemic on childhood obesity and vitamin D status. J Korean Med Sci 2021;36:e21.
- Noqueira-de-Almeida CA, Del Ciampo LA, Ferraz IS, et al. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. J Pediatr (Rio J) 2020;96:546-558.
- Charoenngam N, Holick MF. Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. Nutrients 2020;12:2097.
- Rouhani P, Hajhashemy Z, Saneei P. Circulating serum vitamin D levels in relation to metabolic syndrome in children: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. Obes Rev 2021;22:e13314.
- Hauger H, Laursen RP, Ritz C, et al. Effects of vitamin D supplementation on cardiometabolic outcomes in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Nutr 2020;59:873-884.
- Cai B, Luo X, Zhang P, et al. Effect of vitamin D supplementation on markers of cardiometabolic risk in children and adolescents: a meta-analysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2021:31:2800-2814.
- American Academy of Pediatrics Section on Endocrinology. Five things physicians and patients should question. https://www.choosingwisely.org/societies/american-academy-of-pediatrics-section-on-endocrinology/
- Chung IH, Kang YS, Yoo EG. Response to vitamin D replacement in overweight and normal weight children with vitamin D deficiency. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2019;24:22-26.
- Tayde A, Mittal M, Khadqawat R, et al. Response to single oral dose vitamin D in obese vs non-obese vitamin D-deficient children. Eur J Pediatr 2021;180:1043-1050.

approfondimenti e notizie



ilmedicopediatra **2021**;30(4):40-51; doi: 10.36179/2611-5212-2021-58

Diagnosi di neurofibromatosi tipo 1 (NF1): aspetti genetici correlati e presentazione clinica

Eva Trevisson¹, Valeria Brasson²

¹ Professore Associato di Genetica Medica, ² Medico in Formazione Specialistica, Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

1. Epidemiologia, segni clinici e complicanze della NF1

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1; MIM #162200), un tempo chiamata malattia di Von Recklinghausen, è una condizione monogenica con incidenza pari a circa 1 su 3.000-3.500 nati vivi e prevalenza 1:4.000-5.000. Si tratta di una malattia neurocutanea che predispone allo sviluppo di tumori, in particolare a carico del sistema nervoso periferico e centrale, e si associa a una riduzione dell'aspettativa di vita nei pazienti.

La NF1 viene trasmessa con modalità autosomica dominante: nella metà dei casi un genitore è affetto, mentre nel restante 50% la malattia è causata da una mutazione de novo. Ciò è giustificato dal fatto che il tasso di mutazione spontanea del gene NF1 risulta essere da 10 a 100 volte maggiore rispetto al tasso abituale di un singolo locus 1.

La diagnosi di NF1 viene posta quando sono soddisfatti i criteri diagnostici stabiliti a livello internazionale, che sono stati recentemente revisionati². La penetranza della malattia (ovvero la proporzione di soggetti eterozigoti che manifesta la condizione) è età-dipendente, ovvero i segni compaiono progressivamente nel tempo, ma si ritiene in genere completa entro gli 8 anni (a 6 anni di età la diagnosi può essere formulata nel 95% circa dei bambini affetti) 3.

La NF1 si caratterizza anche per ampia espressività fenotipica e la variabilità clinica è sia inter, sia intrafamiliare. I fattori alla base di questa variabilità, per quanto non del tutto noti, includono fattori genetici, ambientali e il tipo di mutazione, ma tra i principali elementi che concorro-

Corrispondenza:

Eva Trevisson eva.trevisson@unipd.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non aver nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Trevisson E, Brasson V. Diagnosi di neurofibromatosi tipo 1 (NF1): aspetti genetici correlati e presentazione clinica. Il Medico Pediatra 2021;30(4):40-51. https:// doi.org/10.36179/2611-5212-2021-58

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/ licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

no a rendere imprevedibile il decorso della malattia vi è l'instaurarsi casuale a livello tissutale di una seconda mutazione somatica nell'altro allele del gene *NF1* ("second hit") con conseguente perdita completa della funzione genica. Questo meccanismo, sperimentalmente dimostrato a livello di vari tessuti ⁴, è alla base di molte manifestazioni cliniche della malattia (tra cui chiazze caffè-latte, neurofibromi e lesioni ossee).

Dal punto di vista clinico, la NF1 si caratterizza per la presenza di segni clinici maggiori (presenti nella maggiori parte degli affetti), segni clinici minori (in quanto non sono specifici per la condizione) e complicanze della malattia (che interessano solo una proporzione di pazienti nel corso della vita).

1.1 Segni clinici maggiori

Le Macchie caffè-latte (Cafè au lat spot, CALs) sono macule cutanee asintomatiche di forma rotondeggiante od ovoidale, con bordi netti e omogeneamente pigmentate, con dimensioni variabili da pochi mm a decine di cm. Le CALs rappresentano il segno clinico più frequente, manifestandosi in oltre il 95% dei pazienti affetti. Possono essere già presenti alla nascita o rendersi evidenti nei primi mesi di vita, aumentano in numero e dimensioni con gli anni fino alla pubertà; successivamente tendono a depigmentarsi, rendendo più difficile il loro riscontro negli adulti. Per poter costituire un criterio diagnostico devono essere presenti almeno sei CALs con diametro rispettivamente superiore o uguale a 0,5 cm e 1,5 cm in età pre e postpuberale. Sebbene le CALs possano essere presenti anche nella popolazione generale, un numero di CALs significative in bambini prepuberi pone un forte sospetto di NF1, giustificando il follow-up annuale in questi bambini.

Le CALs possono essere inoltre presenti in altre condizioni cliniche, tra le quali la sindrome di Legius, la sindrome LEOPARD, il piebaldismo, la sindrome di McCune-Albright, la sindrome da deficit nel sistema di Mismatch Repair (Mismatch Repair Deficiency Syndrome MMR-D), per cui si rende necessaria un'accurata diagnosi differenziale.

Le lentiggini (*lentigginosi o freckling*) sono macule pigmentate multiple, di 1-3 mm di diametro, simili a piccole macchie caffè-latte. Sono presenti in circa 90% degli adulti affetti e compaiono generalmente verso i 4 anni nelle regioni ascellari e/o inguinali; sono patognomoniche di NF1 solo quando presenti in queste sedi atipiche. Nonostante la somiglianza con quelle presenti nel soggetto sano, le lentiggini nei pazienti con NF1 si differenziano oltre che per la sede atipica, anche per le dimensioni maggiori, per il colore più scuro e per la mancanza di correlazione con l'esposizione solare.

I noduli di Lisch, o amartomi iridei, sono macule iperpigmentate situate sulla superficie dell'iride asintomatiche. Per individuarli occorre l'utilizzo della lampada a fessura; di solito bilaterali, variano in numero e dimensioni e possono essere facilmente distinti dai nevi iridei, che hanno aspetto più appiattito. I noduli di Lisch iniziano a svilupparsi dall'età di due anni e mezzo e la loro prevalenza aumenta gradualmente con l'età: sono presenti nel 50% dei bambini con NF1 e raggiungono il 90% nei pazienti adulti. Poiché generalmente compaiono dopo le CALs ma prima dei neurofibromi, possono costituire un utile criterio diagnostico nel caso di piccoli pazienti che presentano CALs con storia familiare negativa per NF1.

Le chiazze coroideali sono alterazioni a livello della coroide, che sono state di recente introdotte tra i criteri diagnostici della NF1 ² data l'elevata sensibilità e specificità ⁵. Analogamente ai noduli di Lisch, sono presenti fin dai primi anni di vita, spesso sono multiple e bilaterali, ma non hanno alcuna conseguenza clinica. Per rilevarle, è necessario effettuare l'esame oftalmoscopico con utilizzo di luce del vicino infrarosso (Ophthalmoscopy Near Infrared, NIR).

I neurofibromi sono neoplasie benigne che originano dalla guaina dei nervi periferici. Sono composti da una popolazione cellulare eterogenea costituita da cellule di Schwann (le cellule neoplastiche primarie del tumore), fibroblasti, cellule perineurali e mastociti. A seconda della sede e delle caratteristiche, vengono classificati in cutanei, sottocutanei, plessiformi e spinali.

I neurofibromi cutanei si presentano come formazioni di consistenza molle, sessili o peduncolati, di diametro variabile (da pochi millimetri a 2-3 cm) e localizzate preferenzialmente al tronco, che compaiono solitamente durante la pubertà, aumentando di numero con il passare degli anni fino a raggiungere una prevalenza del 99% negli adulti 6. Non vanno mai incontro a trasformazione maligna, ma possono rappresentare un problema estetico.

I neurofibromi sottocutanei (o nodulari) si ritrovano in una percentuale inferiore di pazienti e hanno una consistenza più dura e margini meglio definiti. Possono essere asintomatici o manifestarsi con dolore e/o parestesie nel territorio di distribuzione del nervo interessato, soprattutto in seguito a compressione. Occasionalmente possono degenerare in neoplasie maligne.

I neurofibromi plessiformi si caratterizzano per la tendenza a crescere lungo il decorso dei nervi, con possibile compromissione della funzionalità di vari organi o deformazione del segmento corporeo interessato. Si tratta tipicamente di lesioni congenite, per guanto possano rendersi manifesti non solo alla nascita, ma anche durante l'adolescenza e in età adulta. Si ritrovano in circa il 30% dei pazienti, ma tale dato è verosimilmente sottostimato poiché i neurofibromi plessiformi profondi asintomatici restano misconosciuti in assenza di una valutazione strumentale specifica, e alcuni studi riportano che si possono presentare fino al 50% degli affetti. Queste lesioni possono presentare periodi di rapida crescita durante l'adolescenza seguiti da periodi di quiescenza più o meno lunghi, ma la loro crescita non è prevedibile 6.

Anche se asintomatici, è necessario un monitoraggio clinico e radiologico (mediante RMN) della crescita dei neurofibromi plessiformi e dell'eventuale sintomatologia a essi associata. L'exeresi chirurgica è complicata dall'invasività delle strutture e dei nervi adiacenti e della loro intrinseca vascolarizzazione, con aumentato rischio di deficit neurologico ed emorragia massiva 6; inoltre spesso non si ottiene la radicalità chirurgica. In caso di non operabilità e progressione clinico-radiologica delle lesioni, si è reso di recente disponibile un trattamento farmacologico con molecole che inibiscono il pathway di Ras-MAPK, che risulta iperattivato in queste lesioni (vedi paragrafo 5).

Circa il 10% dei neurofibromi plessiformi va incontro a una trasformazione maligna in tumori della guaina dei nervi periferici (Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, MPNST); tuttavia poiché l'inattivazione bi-allelica avviene nel neurofibroma benigno, la sola mutazione a livello del gene NF1 non è sufficiente per tale trasformazione. Pertanto, la maggior parte dei meccanismi coinvolti nell'evoluzione di questi tumori rimane sconosciuta.

1.2 Segni clinici minori

La bassa statura è comune nei bambini affetti da NF1: circa il 13% dei bambini ha una statura pari a 2 deviazioni standard (DS) sotto la media per la loro età; tuttavia raramente va oltre le 3 DS sotto la media staturale per età. Circa il 27-33% dei bambini affetti da NF1 ha comunque una statura inferiore al 5° percentile per età.

Anche la macrocefalia è frequente, in quanto una proporzione variabile da circa il 20% fino a oltre il 50% dei bambini affetti si colloca a più di 2 DS sopra la media della circonferenza cranica per la loro età, raggiungendo comunque raramente le 4 DS 3. Un altro segno che può essere presente nei pazienti con NF1 è il petto escavato, che solo raramente tuttavia comporta una compromissione delle capacità respiratorie.

Gli xantogranulomi giovanili nei bambini affetti da NF1 si osservano più frequentemente rispetto alla popolazione generale (circa in 1 bambino su 5/6 nei primi 3 anni di vita), anche se non presentano alcuna peculiarità che potrebbe distinguerli da quelli non correlati a NF1. Tendono a regredire spontaneamente con l'età.

Gli Unidentified Bright Objects (UBOs) sono aree di alterato segnale che possono essere visualizzate alla RMN encefalica in una significativa proporzione (circa l'80%) dei pazienti con NF1 ⁷ e in oltre il 90% dei pazienti pediatrici 8. Non presentano un pattern lineare per quanto riguarda numero, sede e dimensioni e tendono a scomparire verso i 20 anni. Si presentano come lesioni focali iperintense in T2, localizzate più frequentemente a livello del *globus pallidus*, talamo, cervelletto e in una percentuale minore nella sostanza bianca subcorticale, nella corteccia, nell'ippocampo e nell'amigdala. Gli UBOs sono patognomonici di NF1; non provocano effetto massa, non hanno carattere evolutivo, né correlato clinico, e, sebbene alcuni autori abbiano messo in correlazione gli UBOs con le difficoltà di apprendimento, altri studi non hanno confermato queste osservazioni.

1.3 Possibili complicanze

Il glioma delle vie ottiche (OPG), che dal punto di vista istologico è un astrocitoma pilocitico di grado 1, insorge in circa il 15-20% dei bambini con la NF1 (nel 65% dei casi in bambini in età inferiore a 5 anni), ma in meno della metà dei casi si manifesta clinicamente 9. Il sintomo più frequente degli OPG è la riduzione dell'acuità visiva; tuttavia, i pazienti pediatrici generalmente non riferiscono riduzioni del visus ed è pertanto necessario uno screening oftalmologico ogni 6-12 mesi (a seconda dell'età) che comprenda valutazione dell'acuità visiva, delle motilità oculare e fundus oculi. Quando sintomatico l'OPG può provocare inoltre: alterazioni pupillari e del campo visivo, atrofia o edema del nervo ottico, proptosi unilaterale e strabismo. Più raramente può comportare segni neurologici (emiparesi e atassia), ipertensione endocranica, idrocefalo, ritardo dello sviluppo psicomotorio, sindrome diencefalica e decesso. I gliomi della regione ipotalamo-chiasmatica possono causare pubertà precoce.

L'OCT (Optical Coherence Tomography) viene eseguito per lo screening dell'OPG in quanto ha rivelato una maggior sensibilità e specificità rispetto alla valutazione dell'acuità visiva e del fundus oculi (per le quali è richiesta peraltro una maggiore collaborazione del paziente) 10. L'OCT permette di misurare lo spessore delle fibre nervose retiniche, valore che risulta ridotto in caso di glioma delle vie ottiche rispetto ai controlli. Il sospetto di glioma deve essere poi confermato

con RMN encefalica. Fortunatamente molti degli OPG non progrediscono, ma richiedono un attento follow-up semestrale/annuale mediante RMN e valutazioni oftalmologiche.

Il trattamento è indicato in caso di progressione clinica e/o radiologica della lesione. Le possibilità terapeutiche sono la chemioterapia (il cui protocollo prevede la combinazione di vincristina e carboplatino) e la chirurgia (riservata solo a lesioni deturpanti con esposizione corneale, proptosi o complicanze neurochirurgiche come l'idrocefalo ostruttivo). La radioterapia è stata abbandonata per le complicanze cerebrovascolari, gli effetti sulla funzione intellettiva e l'aumento significativo del rischio di tumori secondari nell'area irradiata. Sono inoltre attualmente in corso trial clinici sperimentali che prevedono l'utilizzo di molecole biologiche.

Per quanto riguarda i *disturbi neuro-cognitivi*, il quoziente intellettivo (QI) nei pazienti affetti da NF1 tende a essere ai limiti inferiori della norma (QI medio di 88,6 rispetto a circa 100 nella popolazione generale). Un deficit intellettivo con QI < 70 è stato riportato nel 4-8% degli affetti, a fronte di un 3% nella popolazione generale ¹¹.

I deficit di apprendimento (*learning disabilities*) sono frequenti nei bambini affetti da NF1, interessando circa il 30-60% degli affetti ¹¹. Il deficit di apprendimento può esserci anche in caso di QI nella norma e include: difficoltà di lettura e scrittura, problemi visuo-spaziali, compromissione della *working memory* e deficit di attenzione ⁶.

Il fenotipo cognitivo-comportamentale in NF1 è caratterizzato inoltre da una maggior incidenza di ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder), autismo, disturbi comportamentali e psicosociali. L'incidenza di ADHD, diagnosticato in base ai criteri del DSM-V, è 3 volte superiore nei bambini affetti da NF1 rispetto ai loro familiari e alla popolazione generale. Queste problematiche vengono approcciate tramite terapia educazionale, riabilitativa e di sostegno, anche se numerosi studi stanno tentando di identificare farmaci che migliorino questo tipo di disturbi nella NF1.

La prevalenza di epilessia in individui affetti da NF1 è stimata essere compresa tra il 4 e il 14%, a seconda dei vari studi ^{7,12}. Benché non vi sia un pattern specifico delle crisi nei pazienti con NF1 (Korf et al., 1993), la maggioranza degli episodi critici nei pazienti NF1 è classificata come focale e spesso tende successivamente a generalizzare. In circa la metà pazienti l'epilessia insorge nel contesto di reperti neuroradiologici che possono essere tipici della NF1 o meno (tumori cerebrali, vasculopatie, idrocefalo, displasia corticale, sclerosi temporali mesiale, ecc.); tuttavia le displasie corticali nei pazienti con NF1 risultano meno frequenti che in altre facomatosi. Di fronte all'esordio di crisi in pazienti affetti da NF1 è mandatoria, pertanto, l'esecuzione di esami neuroradiologici volti a escludere la presenza di tumori cerebrali e altre comorbidità a carico del SNC.

Le MPNST sono le neoplasie maligne più frequentemente associate a NF1. Infatti, i pazienti affetti da NF1 hanno un rischio 100 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare gli MPNST (una proporzione compresa tra l'8 e il 13% dei soggetti affetti da NF1 manifesta nel corso della vita un MPNST); anche l'età media di insorgenza negli affetti è nettamente inferiore rispetto a quello della popolazione generale (20-35 anni vs 62 anni circa). Rispetto ai casi sporadici, gli MPNST NF1-correlati presentano una sopravvivenza minore (42 e 21% rispettivamente), in parte attribuibile al ritardo diagnostico nel soggetto affetto 13. Nei pazienti affetti da NF1, gli MPNST insorgono più frequentemente nel contesto di un neurofibroma plessiforme ¹³. I segni clinici di allarme sono rappresentati da un dolore persistente, tale da interferire con il sonno, la comparsa di deficit neurologici, una lesione a rapida crescita o alterazioni delle sue caratteristiche 6. Fattori di rischio sono rappresentati da precedente radioterapia, storia personale o familiare di cancro, glioma delle vie ottiche, delezione dell'intero gene NF1, presenza di multipli neurofibromi sottocutanei o profondi. Di importante ausilio nella diagnosi di MPNST è la PET con 18FDG, metodica sensibile e specifica in grado

di differenziare tra neurofibroma plessiforme benigno e MPNST. La terapia è chirurgica, ma difficilmente è radicale, per cui si rende spesso necessaria la radioterapia adiuvante qualora la lesione abbia dimensioni superiori a 5 cm, sia di grado elevato o sia stata incompletamente asportata. La chemioterapia viene usata come neoadiuvante (per ridurre le dimensioni della neoplasia e renderla più suscettibile all'exeresi) oppure palliativa (in pazienti metastatici).

I Gastrointestinal stromal tumors (GIST) colpiscono tra il 3,9 e il 25% dei pazienti con NF1, costituendo quindi le più frequenti neoplasie del tratto gastrointestinale in questi soggetti. Rispetto ai casi sporadici, i GIST NF1-correlati si presentano in età più giovane, sono tipicamente localizzati nel duodeno e nel piccolo intestino, tendono a essere multipli e relativamente piccoli in quanto spesso diagnosticati incidentalmente nel corso di follow-up o interventi chirurgici per altri motivi. Anche la prognosi è migliore nei pazienti NF1.

Nei soggetti NF1 i feocromocitomi sono generalmente tumori benigni localizzati a livello surrenalico. Si riscontrano nello 0,1-5,7% dei casi, arrivando però al 20-30% nei pazienti che presentano anche ipertensione arteriosa. La terapia è l'exeresi chirurgica del tumore ¹⁴.

L'aumentato rischio di sviluppare il tumore alla mammella nelle donne affette da NF1 è stato ben documentato da numerosi studi; una recente revisione della letteratura riporta un SIR (*Standardized Incidence Ratio*) compreso tra 4,0 e 11,1 nelle donne più giovani (sotto i 50 anni) ¹⁵. Altri studi hanno dimostrato che le donne con NF1 non solo presentano un rischio più elevato di sviluppare tumore mammario, ma hanno anche una più elevata mortalità correlata a esso, e presentano maggior rischio di tumore controlaterale ¹⁵. Pertanto, è indicato uno screening senologico precoce in queste pazienti a partire dalla giovane età.

Tra le complicanze ortopediche della NF1 vi è la scoliosi che si localizza più frequentemente a livello cervico-toracico e si riscontra in una percentuale di bambini tra il 10 e il 26%. La forma distrofica insorge in età più precoce rispetto ai casi sporadici (di solito entro i 10 anni), causa distorsione dei corpi vertebrali e delle coste, è rapidamente progressiva e spesso richiede correzione chirurgica. Può essere associata alla presenza di un neurofibroma plessiforme sottostante e nei casi gravi può determinare insufficienza respiratoria o complicanze neurologiche conseguenti a compressione spinale. La scoliosi idiopatica insorge più tardivamente (adolescenza), non è progressiva e presenta caratteristiche simili a quella non NF1-correlata.

La displasia dello sfenoide di solito è asintomatica e coinvolge più frequentemente la grande ala, alterandone la forma. Spesso si associa a neurofibroma plessiforme periorbitario. Alcuni pazienti si presentano con enoftalmo pulsante ed ernia cerebrale nell'orbita.

La displasia delle ossa lunghe è più rara e ricorre in circa il 2% degli individui con NF1. Coinvolge principalmente la tibia, con incurvamento in senso anterolaterale e riduzione dello spessore corticale, con possibile coinvolgimento ipsilaterale della fibula. La displasia tibiale in età molto giovane permette una più precoce diagnosi di NF1 16. Si manifesta solitamente nei primi mesi di vita e predispone a fratture patologiche. La guarigione è lenta e complessa, con conseguente sviluppo di pseudoartrosi; spesso è necessaria la terapia chirurgica. È possibile sottoporre i pazienti con displasia tibiale diagnosticata, che non hanno avuto ancora fratture, a profilassi con ortesi fino a maturità dello scheletro. Lesioni simili possono essere presenti anche a livello di femore, radio, ulna, omero e clavicola

Tra le complicanze cardiovascolari la più frequente è la *stenosi della valvola polmonare*, che rappresenta il 25% delle malformazioni cardiache in questi pazienti. In generale la prevalenza delle anomalie cardiovascolari in soggetti con NF1 è del 2%, tuttavia non tutti i pazienti eseguono screening ecocardiografico ¹⁷.

Le displasie vascolari rappresentano la seconda causa di morte in questa popolazione; la più comune è la stenosi dell'arteria renale (in almeno 1% dei pazienti). Altre vasculopatie possono essere localizzate a livello cerebrovascolare, interessano la carotide interna, l'arteria cerebrale media o l'arteria cerebrale anteriore e sono caratterizzate da ectasie, stenosi vascolari, aneurismi, fenomeno di *Moya-Moya*. Si manifestano con un quadro di debolezza, movimenti involontari, cefalea e crisi convulsive, secondarie a ischemia.

L'ipertensione arteriosa deve essere monitorata annualmente in quanto correla con la mortalità. La causa più comune dell'ipertensione è la stenosi dell'arteria renale, soprattutto nella popolazione pediatrica; anche il feocromocitoma e la coartazione dell'aorta possono essere causa di ipertensione.

Da quanto finora illustrato e non essendo prevedibile a priori l'evoluzione della patologia, si deduce che per i soggetti affetti da NF1 è fondamentale impostare un programma di follow-up clinico-strumentale mirato all'identificazione precoce di eventuali complicanze 18-20. Il monitoraggio di base deve prevedere l'esecuzione di:

- controlli clinici periodici (in genere a cadenza annuale in età pediatrica, salvo altre indicazioni) presso un centro di riferimento per NF1, allo scopo di monitorare la crescita e lo sviluppo psicomotorio e di evidenziare precocemente eventuali complicanze;
- visite oculistiche annuali con valutazione di visus, fundus oculi e OCT (per valutare l'indicazione a effettuare RM encefalo in caso di sospetto OPG);
- accurate misurazioni della pressione arteriosa.

Tale programma deve essere personalizzato ed eventualmente integrato con ulteriori accertamenti sulla base del quadro clinico del singolo paziente affetto NF1.

2. Nuovi criteri diagnostici

I criteri diagnostici per la NF1 erano stati stabiliti a livello internazionale nel 1987 dall'NIH (*National Institute of Health*) e si sono rivelati altamente specifici e sensibili nella popolazione adulta. Tuttavia, in considerazione della penetranza età-dipendente della NF1, la sensibilità dei suddetti criteri risulta essere minore nella popolazione pediatrica.

A seguito della proposta di aggiornamento dei criteri

per la NF1 nel 2008, essi sono stati recentemente revisionati da parte di un gruppo di esperti internazionali ² e sono riportati nella Tabella I.

Rispetto ai vecchi criteri, è stata inserita l'identificazione di una mutazione patogena nel gene *NF1*, che consente la conferma del sospetto clinico prima che vengano soddisfatti i criteri clinici. Da tale novità si evince l'importanza, ai fini di una diagnosi sempre più precoce, di proporre il test genetico per NF1 in caso di sospetto della patologia. Inoltre, è stato specificato che la familiarità di I grado rappresenta un criterio solo se è presente un genitore affetto (in base agli stessi criteri). Qualora fossero invece presenti segni cutanei nella stessa fratria, tale dato pone il sospetto di una sindrome da difetti del *Mismatch Repair (Mismatch Repair Deficiency Syndrome MMR-D)*, una condizione autosomica recessiva, che si manifesta con l'insorgenza in età precoce di tumori in varie sedi e può accompagnarsi alla presenza di *CALs* multiple che mimano la NF1.

2.1 NF1 in mosaico/segmentale

Per mosaico si intende la presenza in uno stesso individuo di due o più linee genetiche diverse, a causa di eventi mutazionali che si verificano in epoca postzigotica. Questo fenomeno è frequente nella NF1 e condiziona una peculiare distribuzione dei segni clinici: in alcuni soggetti uno o più segni della malattia sono circoscritti a una o più regioni del corpo (neurofibromatosi 1 di tipo segmentale). La prevalenza della NF1 in mosaico/segmentale è di circa 1/36.000-40.000 individui nella popolazione generale, cioè dello 0,002% ²¹. L'analisi molecolare del gene NF1 è complicata dal fatto che la mutazione può non essere presente nel tessuto analizzato (in genere l'analisi è eseguita su DNA estratto da leucociti) o essere presente a una percentuale troppo bassa per essere rilevata. È possibile eseguire l'indagine genetica su DNA estratto da cellule prelevate dai melanociti delle lesioni cutanee o dai neurofibromi, e l'identificazione della medesima mutazione in almeno due tessuti diversi conferma l'ipotesi di mosaicismo.

Il rischio di ricorrenza per questi pazienti è generalmente minore rispetto al 50%, tuttavia sono noti numerosi casi in cui pazienti affetti da forma segmentale hanno avuto figli affetti da NF1 in forma costituzionale; ciò è

TABELLA I.

Criteri diagnostici per NF1 revisionati (adattata da Legius et al., 2021) ².

A) I criteri diagnostici per NF1 sono soddisfatti in un individuo che non ha un genitore con diagnosi di NF1 se sono presenti due o più dei seguenti:

- sei o più macchie caffè-latte di diametro massimo superiore a 5 mm in età prepubere e di diametro massimo superiore a 15 mm nei soggetti adulti*
- lentigginosi in regione ascellare o inguinale*
- due o più neurofibromi di qualsiasi tipo o un neurofibroma plessiforme
- glioma delle vie ottiche
- due o più noduli di Lisch iridei, identificati dall'esame con lampada a fessura, o due o più anomalie della coroide (CA), definite come chiazze luminose e chiare documentate mediante tomografia a coerenza ottica (OCT)/imaging in modalità infrarosso (NIR)
- una lesione ossea distintiva come la displasia dello sfenoide (non considerata un criterio indipendente se associata a neurofibroma plessiforme orbitario omolaterale), l'incurvamento anterolaterale della tibia o la pseudoartrosi delle ossa lunghe
- la presenza di una variante patogenetica in eterozigosi nel gene NF1

B) Un figlio di un genitore che soddisfa i criteri diagnostici specificati in A merita una diagnosi di NF1 se uno o più dei criteri in A sono presenti

^{*} Se sono presenti solo macchie caffè-latte e lentigginosi, la diagnosi più probabile è la NF1, ma eccezionalmente la persona potrebbe avere altre diagnosi, in particolare la sindrome di Legius. Almeno uno dei due segni cutanei pigmentati (macchie caffè-latte e lentigginosi atipica) deve essere bilaterale.

dovuto all'interessamento della linea germinale nel genitore ²¹. Sono stati inoltre descritti casi di mosaicismo gonadico in genitori privi di segni cutanei di NF1, che hanno trasmesso la malattia alla prole ²².

Il gruppo di esperti internazionali che ha recentemente revisionato i criteri diagnostici per la NF1 ha definito (oltre a quelli della sindrome di Legius) anche quelli per chiarire la diagnosi delle forme di NF1 in mosaico ², riportati in Tabella II.

3. Il gene *NF1* e le correlazioni genotipo fenotipo

3.1 Il gene NF1 e le funzioni della neurofibromina

Il gene *NF1* fu mappato sul braccio lungo del cromosoma 17 in posizione 17q11.2 tramite studi di *linkage* e con marcatori polimorfici ²³. *NF1* occupa una regione di circa 350 kb, è formato da 61 esoni, di cui 57 costitutivi e 4 che vanno incontro a *splicing* alternativo. Il prodotto della traduzione del trascritto principale è una proteina molto conservata nell'evoluzione: la neurofibromina, che è costituita da 2.818 aminoacidi ed è espressa ubiquitariamente, con livelli elevati nei neu-

roni, nelle cellule di Schwann, negli oligodendrociti, negli astrociti, nella midollare del surrene e nei leucociti. Si tratta di una proteina multifunzione formata da diversi domini funzionali ²⁴, tra cui quello più noto è il dominio centrale *GAP-Related Domain* (GRD), localizzato tra gli esoni 21 e 27a, che presenta un'attività Ras-GAP (*GTPase Activating Protein*) in vitro e in vivo e ne regola negativamente l'attività.

Il gene *NF1* è un oncosoppressore. La perdita di neurofibromina sia in tumori umani che in modelli animali è infatti associata ad aumentati livelli della forma attiva legata a GTP di p21 ras. Mutazioni che attivano ras, o la rendono resistente alle GAP, sono infatti implicate in più del 30% dei tumori umani. Molte mutazioni di *NF1* nella regione GRD, che inattivano o modificano l'attività GAP della neurofibromina, sono presenti a livello somatico in diverse neoplasie maligne (sia correlate a NF1, sia tumori sporadici). Inoltre, sono stati riscontrati elevati livelli di ras-GTP attiva in tumori dei nervi periferici in pazienti NF1, in associazione alla perdita di espressione della neurofibromina. Secondo l'ipotesi dei two hits di Knudson (Knudson, 1971), affinché la neoplasia si manifesti, è necessaria l'inattivazione di

TABELLA II.

Criteri diagnostici per NF1 in mosaico (adattata da Legius et al., 2021) 2.

I criteri diagnostici per la NF1 in mosaico sono soddisfatti in un individuo se è presente uno dei seguenti:

- 1. la presenza di una variante patogenetica in eterozigosi nel gene NF1 con una frazione allelica significativamente inferiore al 50% in tessuti apparentemente normali come i leucociti in associazione a un altro criterio diagnostico NF1 (a eccezione di un genitore che soddisfa i criteri diagnostici per NF1)
- 2. la presenza di una stessa variante patogenetica in eterozigosi nel gene NF1 in almeno due tessuti indipendenti affetti (ad es. neurofibroma) (in assenza di una variante patogenetica nel gene NF1 in un tessuto non affetto)[^]
- 3. una distribuzione chiaramente segmentale delle chiazze caffè-latte o dei neurofibromi cutanei e
 - a) un altro criterio diagnostico NF1 (eccetto un genitore che soddisfa i criteri diagnostici per NF1)* o
 - b) un figlio che soddisfa i criteri diagnostici per NF1
- 4. uno solo dei seguenti criteri diagnostici per NF1: lentigginosi ascellare e inguinale, glioma delle vie ottiche, due o più noduli Lisch o due o più anomalie coroideali, lesione ossea caratteristica tipica di NF1, due o più neurofibromi o un neurofibroma plessiforme e un figlio che soddisfa i criteri per NF1

^ I neurofibromi con ipercromie cutanee sovrastanti sono considerati come unico criterio, come pure nel caso in cui ci siano diverse lesioni che originano dalla stessa formazione primaria. * Se sono presenti solo macchie caffè-latte e freckling, la diagnosi più probabile è NF1, ma raramente potrebbe trattarsi di una sindrome di Legius o di una sindrome costituzionale da difetti del sistema di Mismatch Repair.

entrambi gli alleli di un gene oncosoppressore in due eventi separati. Nei pazienti affetti da NF1, in assenza di mosaicismo, tutte le cellule presentano già un allele mutato, di conseguenza è necessaria soltanto una seconda mutazione somatica (nell'altro allele) perché si manifesti il fenotipo neoplastico. È stato visto, infatti, che la LOH (Loss of Heterozygosity), spesso dovuta a riarrangiamenti somatici, delezioni e ricombinazioni, è associata con l'allele che non segrega con la malattia.

3.2 Le mutazioni nel gene NF1

In passato l'analisi molecolare del gene *NF1* per la ricerca di mutazioni era piuttosto complessa per diverse ragioni: le grandi dimensioni del gene, la presenza di pseudogeni con elevata omologia di sequenza, la mancanza di *hotspot* mutazionali con elevata eterogeneità allelica e l'elevato tasso di mutazioni spontanee. Molte di queste difficoltà sono state superate dall'introduzione delle tecniche di sequenziamento di nuova generazione (*Next Generation Sequencing, NGS*).

Le mutazioni del gene *NF1* sono estremamente numerose e di diversa tipologia, ma trattandosi di un gene oncosoppressore sono tutte del tipo *loss of function* con una proporzione rilevante (circa 80%) di mutazioni troncanti ²⁵. Molte mutazioni del gene *NF1* sono state riportate in un singolo paziente, tuttavia le varianti patogenetiche ricorrenti rappresentano circa il 40% delle mutazioni identificate ^{26,27}. A oggi sono state riportate oltre 3000 varianti nel *database* LOVD (*Leiden Open Variation Database*, http://www.lovd.nl/3.0/home) (aggiornato a novembre 2021).

Circa l'85% dei casi sono *mutazioni puntiformi* (nonsenso, missenso, inserzioni e delezioni). Tra queste, le varianti missenso, il cui effetto predetto è la sostituzione di un singolo aminoacido, possono costituire un problema interpretativo in quanto, in assenza di esami funzionali, devono essere considerati specifici criteri per stabilire se si tratti effettivamente di una variante patogenetica ²⁵. Circa la metà delle mutazioni puntiformi in *NF1* causa l'alterazione del meccanismo *splicing*; esso rappresenta il difetto molecolare più comune nel-

la NF1 25,27 e anche in questo caso possono esserci difficoltà interpretative 28 .

In circa il 5-10% dei pazienti con NF1, la mutazione patogenetica è costituita da una *microdelezione* in eterozigosi che coinvolge il gene *NF1* e un numero variabile di geni contigui (sindrome da microdelezione del gene *NF1*) ²⁹.

3.3 Correlazioni genotipo-fenotipo

L'analisi molecolare del gene *NF1* riveste un ruolo importante per la diagnosi di tale condizione in età precoce (prima che i segni clinici necessari per la conferma si manifestino clinicamente, in particolare nelle forme sporadiche) e nei casi clinici dubbi. L'identificazione della mutazione causativa consente inoltre di estendere la ricerca ai familiari a rischio e permette la diagnosi prenatale precoce di tale condizione. In alcuni casi, l'identificazione della mutazione causativa ha un ruolo prognostico in quanto, seppur ancora in numero esiguo, sono a oggi note alcune correlazioni genotipofenotipo, in particolare:

- microdelezione che include il gene NF1 ³⁰: i pazienti presentano più frequentemente dismorfismi facciali, iperaccrescimento, deficit cognitivo e ipotonia muscolare. Questi pazienti presentano anche un rischio maggiore di anomalie cardiovascolari e un maggior numero di neurofibromi (cutanei, sottocutanei, plessiformi o spinali). Vi è inoltre un significativo aumento del rischio di MPNST (rischio lifetime 16-26%);
- 2. c.2970_2972delAAT p.(Met992del) ³¹: i pazienti con tale delezione *in-frame* presentano un fenotipo più lieve, con assenza di neurofibromi, sia cutanei che sottocutanei e plessiformi);
- 3. c.5425C>T p.(Arg1809Cys) 32,33: il fenotipo è caratterizzato da assenza di neurofibromi, noduli di Lisch, anomalie ossee tipiche o OPG e da un fenotipo facciale *Noonan-like* in circa la metà dei casi;
- 4. varianti missenso nei *codoni 844-848* ³⁴: si associano a una maggior frequenza di neurofibromi plessiformi superficiali e neurofibromi spinali sinto-

- matici; inoltre circa la metà dei pazienti presenta OPG e/o anomalie scheletriche e una maggior predisposizione a sviluppare tumori maligni rispetto alla popolazione generale affetta da NF1;
- 5. c.3112A>G p.(Arg1038Gly) 35: il fenotipo è caratterizzato dall'assenza di neurofibromi, ma con un fenotipo facciale Noonan-like;
- 6. varianti missenso nei codoni Met 1149, Arg 1276 e Lys 1423 36: il fenotipo Noonan-like è significativamente più evidente rispetto alle coorti non selezionate di soggetti con NF1. Le mutazioni a carico dei codoni Arg 1276 e Lys 1423 sono associate a un'elevata prevalenza di anomalie cardiovascolari (inclusa la stenosi polmonare), con un'alta prevalenza di neurofibromi spinali sintomatici nel caso sia colpito il codone Arg 1276. D'altro canto, varianti a carico della metionina 1149 si associano invece a un fenotipo più lieve, caratterizzato principalmente da manifestazioni cutanee pigmentarie (senza evidenza di neurofibromi plessiformi, neurofibromi spinali o OPG sintomatici).

4. Test genetici per NF1 per la diagnosi di NF1

Considerata la notevole eterogeneità allelica nella NF1 (con oltre 3.000 diverse varianti riportate), la maggior parte dei laboratori utilizza un approccio diagnostico multi-step, con l'integrazione di più tecniche diverse che consentono di identificare mutazioni differenti.

Le metodiche più utilizzate nell'analisi molecolare del gene NF1 comprendono:

analisi qualitative: l'analisi molecolare per NF1 viene oggi eseguita mediante l'utilizzo di tecniche si sequenziamento NGS (Next Generation Sequencing), che permettono di analizzare le porzioni codificanti e le regioni introniche fiancheggianti gli esoni del gene NF1 in tempi rapidi. Tali metodiche, che hanno sostituito le precedenti, permettono di identificare un numero sempre maggiore di varianti, e di analizzare simultaneamente un numero elevato di geni, consentendo così di studiare non solo il gene NF1, ma anche altri geni

- responsabili di condizioni che entrano in diagnosi differenziale con tale condizione. La tecnica NGS è applicabile anche all'analisi dell'RNA, un'analisi di Il livello che può essere utile per identificare le mutazioni di splicing;
- analisi quantitative: attualmente la tecnica di elezione per lo studio delle delezioni e duplicazioni esoniche, multiesoniche o dell'intero gene è rappresentata dall'indagine MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification), mentre in casi specifici possono essere utilizzate altre metodiche (FISH con sonda per la regione 17q11.2 o array-CGH).

5. Nuove terapie e prospettive

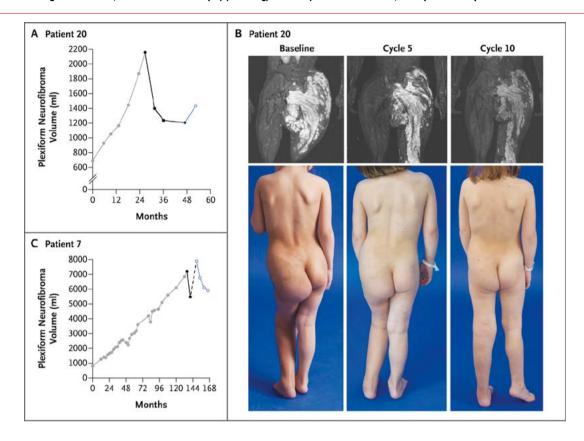
Vista l'ampia variabilità clinica della NF1, anche all'interno della stessa famiglia, non è possibile proporre un approccio terapeutico standardizzato alla patologia; che andrà invece adattato alle specifiche complicanze sviluppate dal paziente.

Per quanto riguarda il trattamento delle singole complicanze si rimanda ai paragrafi precedenti.

Oltre alle terapie convenzionali previste per le diverse complicanze, negli ultimi anni è stato studiato in dettaglio il meccanismo di una nuova classe di molecole che agiscono inibendo il pathway di Ras/MAPK che risulta iperattivo nei pazienti con NF1. Queste molecole (inibitori di Mek, in particolare il Selumetinib) si sono rivelate efficaci nel contrastare la crescita dei neurofibromi e di xenograft di MPNST in modelli murini di NF1 ³⁷. Gli studi clinici successivi di fase I e fase ll 38 ne hanno confermato l'efficacia anche in pazienti pediatrici con NF1, con la riduzione della crescita dei neurofibromi plessiformi in una significativa proporzione di casi. In aprile 2020 il Selumetinib è stato approvato dalla US Food and Drug Administration per il trattamento dei neurofibromi plessiformi sintomatici e inoperabili nei bambini con NF1 di età ≥ 2 anni ^{39,40}. Tali farmaci vengono quindi somministrati sulla base di specifiche indicazioni e comunque in centri con esperienza in questo tipo di terapie 38. La stessa classe di composti è inoltre in studio anche per

FIGURA 1.

Esempio di responsività al Selumetinib (da Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of selumetinib in neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. N Engl J Med 2016;375:2550-2560. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1605943, with permission).



il trattamento di altre complicanze della NF1, tra cui i aliomi delle vie ottiche, le learnina disabilities e i neurofibromi cutanei.

Bibliografia

- Clementi M, Milani S, Mammi I, et al. Neurofibromatosis type 1 growth charts. Am J Med Genet 1999;87:317-323. https://doi.org/10.1002/(sici)1096-8628(19991203)87:4<317::aid-ajmg7>3.0.co;2-x
- Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al.; International Consensus Group on Neurofibromatosis Diagnostic Criteria (I-NFDC), Huson SM, Evans DG, Plotkin SR. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome; an international consensus recommendation. Genet Med 2021;23:1506-1513. https://doi.org/10.1038/s41436-021-01170-5
- Debella K, Szudek J, Friedman J. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Pediatrics 2000;105:608-614. https://doi. org/10.1542/peds.105.3.608
- De Schepper S, Maertens O, Callens T, et al. Somatic mutation analysis in NF1 cafè au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. J Invest Dermatol 2008;128:1050-1053. https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701095
- Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, et al. In vivo detection of choroidal abnormalities related to NF1: feasibility and comparison with standard NIH diagnostic criteria in pediatric

- patients. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015;56:6036-6042. https://doi.org/10.1167/
- Ferner R, Huson S, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet 2007;44:81-88. https://doi.org/10.1136/ jmg.2006.045906
- Serdaroalu E. Konuskan B. Oauz K., et al. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: diffuse cerebral dysfunction? Epilepsy Behav 2019;98:6-9. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.022
- Griffiths PD, Blaser S, Mukonoweshuro W, et al. Neurofibromatosis bright objects in children with neurofibromatosis type 1: a proliferative potential? Pediatric 1999;104:e49. https://doi.org/10.1542/peds.104.4.e49
- Trevisson E, Cassina M, Opocher E, et al. Natural history of optic pathway gliomas in a cohort of unselected patients affected by neurofibromatosis 1. J Neurooncol 2017;134:279-287. https://doi.org/10.1007/s11060-017-2517-6
- Parrozzani R, Clementi M, Kotsafti O, et al. Optical coherence tomography in the diagnosis of optic pathway gliomas. Invest Ophthalmol Vis Sci 2013;54:8112-8118. https://doi. org/10.1167/iovs.13-13093
- Hyman S. Shores A. North K. The nature and frequency of coanitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. Neurology 2005;65:1037-1044. https://doi. org/10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce
- Sorrentino U, Bellonzi S, Mozzato C, et al. Epilepsy in NF1: Epidemiologic, genetic, and

- clinical features. A monocentric retrospective study in a cohort of 784 patients. Cancers (Basel) 2021:13:6336. https://doi.org/10.3390/cancers13246336
- Evans DG, Baser M, Mcgaughran J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002;39:311-314. https://doi.org/10.1136/ jmg.39.5.311
- Zinnamosca L, Petramala L, Cotesta D, et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and pheochromocytoma: prevalence, clinical and cardiovascular aspects. Arch Dermatol Res 2011;303:317-325. https://doi.org/10.1007/s00403-010-1090-z
- Evans DGR, Kallionpää RA, Clementi M, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. Genet Med 2020;22:398-406. https://doi.org/10.1038/s41436-019-0651-6
- Morcaldi. G. Clementi, M. Lama, G, et al. Evaluation of tibial osteopathy occurrence in neurofibromatosis Type 1 Italian patients. Am J Med Genet A 2013;161A:927-34. https:// doi.org/10.1002/ajmg.a.35753
- Tedesco M, Di Salvo G, Natale F, et al. The heart in neurofibromatosis type 1: an echocardiographic study. Am Heart J 2002;143:883-888. https://doi.org/10.1067/ mhj.2002.122121
- Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med 2018;20:671-682. https://doi.org/10.1038/gim.2018.28
- Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al, Council on Genetics; American College of Medical Genetics and Genomics. Health supervision for children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics 2019;143:e20190660. https://doi.org/10.1542/peds.2019-0660
- Bergavist C, Servy A, Allanore LV, et al., NF France Network. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet J Rare Dis 2020;15:37. https://doi.org/10.1186/s13023-020-1310-3
- Ruggieri M. Huson SM. The clinical and diagnostic implications of mosaicism in the neurofibromatoses. Neurology 2001;56:1433-1443. https://doi.org/10.1212/wnl.56.11.1433
- Trevisson E, Forzan M, Salviati L, et al. Neurofibromatosis type 1 in two siblings due to maternal germline mosaicism. Clin Genet 2014;85:386-389. https://doi.org/10.1111/cge.12177
- Viskochil D, Buchberg A, Xu G, et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. Cell 1990;62:187-192. https://doi. org/10.1016/0092-8674(90)90252-a
- Larizza L, Gervasini C, Natacci F, Riva P. Developmental abnormalities and cancer predisposition in neurofibromatosis type 1. Curr Mol Med 2009;9:634-653. https://doi. org/10.2174/156652409788488801
- Messiaen, L. and Wimmer, K. NF1 mutational spectrum. Karger Publishers 2008.
- Messiaen, L, Callens, T, Mortier, G, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat 2000;15:541-555. https://doi.org/10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N
- Ars E, Kruyer H, Morell M, et al. Recurrent mutations in the NF1 gene are common among neurofibromatosis type 1 patients. J Med Genet 2003;40:e82. https://doi. org/10.1136/jmg.40.6.e82

- Morbidoni V. Baschiera E. Forzan M. et al. Hybrid minigene assay: an efficient tool to characterize mRNA splicing profiles of NF1 variants, Cancers (Basel) 2021:13:999, https:// doi.org/10.3390/cancers13050999
- Kluwe L, Siebert R, Gesk S, et al. Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene. HHum Mutat 2004;23:111-116. https://doi.org/10.1002/ humu, 10299
- Kehrer-Sawatzk H, Mautner V, Cooper DN; Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1deletions. Hum Genet 2017:136:349-376. https://doi. org/10.1007/s00439-017-1766-v
- Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, et al. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. Am J Hum Genet 2007; 80:140-151. https://doi.org/10.1086/510781
- Pinna V, Lanari V, Daniele P, et al. p.Arq1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. Eur J Hum Genet 2015:23:1068-1071. https://doi.org/10.1038/eihg.2014.243
- Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, et al. High incidence of noonan syndrome features including short stature and pulmonic stenosis in patients carrying NF1 missense mutations affecting p.Arg1809: genotype-phenotype correlation. Hum Mutat 2015;36:1052-1063. https://doi.org/10.1002/humu.22832
- Koczkowska M, Chen Y, Callens T, et al. Genotype-phenotype correlation in NF1: Evidence for a more severe phenotype associated with missense mutations affecting NF1 codons 844-848. Am J Hum Genet 2018;102:69-87. https://doi.org/10.1016/j. ajhq.2017.12.001
- Trevisson E, Morbidoni V, Forzan M, et al. The Arg1038Gly missense variant in the NF1 gene causes a mild phenotype without neurofibromas. Mol Genet Genomic Med 2019;7:e616. https://doi.org/10.1002/mgg3.616
- Koczkowska M, Callens T, Chen Y, et al. Clinical spectrum of individuals with pathogenic NF1 missense variants affecting p.Met1149, p.Ara1276, and p.Lvs1423; genotype-phenotype study in neurofibromatosis type 1. Human Mutat 2020:41:299-315. https://doi. ora/10.1002/humu.23929
- Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E,et al. .MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. J Clin Invest 2013;123:340-347. https://doi.org/10.1172/
- Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med 2016:375:2550-2560. https://doi. org/10.1056/NEJMog1605943
- Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas. N Engl J Med 2020;382:1430-1442. https://doi.org/10.1056/ NEJMoa1912735
- Gross AM, Dombi E, Widemann BC. Current status of MEK inhibitors in the treatment of plexiform neurofibromas. Child's Nervous System 2020;36:2443-2452. https://doi. org/10.1007/s00381-020-04731-2



IX Corso di Perfezionamento "Emergenze nei paesi remoti"

Genova, 25/26 Febbraio 2022



Anche quest'anno Medici in Africa organizzerà il Corso di Perfezionamento teorico-pratico "Emergenze nei paesi remoti".

Il corso, riservato a medici, infermieri e ostetriche, si terrà il 25 e 26 febbraio (minimo 10 partecipanti, massimo 18) presso il modernissimo Centro di Simulazione Universitario di Genova.

Obiettivo formativo: il Corso si propone di insegnare o rinfrescare le nozioni di primo soccorso migliorando le abilità pratiche (*skills*) dei discenti facendoli esercitare nelle manovre salvavita mediante l'uso di simulatori e manichini. Tali manovre sono fondamentali nei Paesi Remoti e a basse risorse ma anche in posti disagiati nel nostro Paese oppure in quelle situazioni (viaggi su navi, aerei ecc.) in cui il Sistema Sanitario di Emergenza e Urgenza non sia prontamente disponibile. Il costo dell'iscrizione è di Euro 280 (entro il 10 gennaio) ed Euro 330 (dopo il 10 gennaio). Previsti 25 crediti ECM.

Con il patrocinio di





Per le iscrizioni al corso ed ulteriori informazioni contattare:

MEDICI IN AFRICA ONLUS Segreteria Organizzativa Da lun. a ven. 09.45/13.45 • tel 349 8124324 mediciinafrica@unige.it • segreteria@mediciinafrica.it

