

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri



*A grandi passi la
Pediatria
di Famiglia
cresce e... accoglie*

Focus on
Prevenzione e cura, ma non solo

3 2022



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Editoriale del Presidente

- 1 A. D'Avino

Attività professionale

- 3 Le Guide per il Pediatra di famiglia

A cura di Alessandro Ballestrazzi

- 10 Il Bilancio di Salute Digitale: valutazione pediatrica dell'esposizione alle nuove tecnologie

L. Pisano, O. Al Jamal, M. Sanna, L. Concas, G. Cherchi, A. Boi, M. Ariu, P. Mascia, G. Marras, I. Urrai, D. Galimi

Approfondimenti e notizie

- 15 Update sul ruolo della vitamina D nel sistema immunitario in età pediatrica

D. Peroni

- 21 I prodotti naturali per la tosse: una case series dall'ambulatorio del Pediatra con un nuovo sciroppo a base di Demultox®, malva e miele

L. Perazzelli, M.T. Tosi

- 27 Patologie neoplastiche benigne e maligne nella neurofibromatosi 1

I. Bruno

DIRETTORE ESECUTIVO

Antonio D'Avino

DIRETTORE EDITORIALE

Alessandro Ballestrazzi

DIRETTORE RESPONSABILE

Eleonora Mancini

COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Ballestrazzi

Lucia Peccarisi

Roberto Sacchetti

CONTATTI

ilmedicopediatra@fimp.pro

FIMP - SEGRETERIA NAZIONALE

Antonio D'Avino, Presidente

Luigi Nigri, Vice Presidente

Nicola Roberto Caputo, Vice Presidente

Domenico Careddu, Segretario Organizzazione

Osama Al Jamal, Segretario Tesoreria

Giuseppe Di Mauro, Segretario Attività Scientifiche e Etiche

Paolo Felice, Vicesegretario Organizzazione

Silvia Zecca, Vice Segretario Tesoreria

Antonella Antonelli, Segretario Attività previdenziali e assicurative

Giovanni Cerimoniale, Segretario Presidenza

© COPYRIGHT BY

Federazione Italiana Medici Pediatri
Via Parigi 11, 00161 Roma

EDIZIONE

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

DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA

Fabio Poponcini, Sales Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@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

STAMPA

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

A.N.E.S.

ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



PACINI
EDITORE
MEDICINA

ilmedicopediatra 2022;31(3):1-2

Editoriale del Presidente



Antonio D'Avino

Carissime Colleghe e carissimi Colleghi, dal 12 al 15 ottobre si terrà a Riva del Garda il XVI Congresso Nazionale Scientifico della nostra Federazione.

Siamo oramai al XVI appuntamento e molto tempo è passato dal primo Congresso Nazionale Scientifico che si tenne a Bologna nel 2007.

In questi anni il Congresso è cresciuto sia come numero di partecipanti che come riferimento per la categoria. Il perché di questo successo è presto detto. Tra i numerosi e sempre validi congressi pediatrici che si tengono nel nostro paese, il nostro Congresso Nazionale Scientifico si distingue perché un congresso pensato dai Pediatri di famiglia per i Pediatri di famiglia. Non voglio elencare in questa sede gli argomenti del Congresso, che troverete in una sezione a parte, ma come in tutte le edizioni precedenti il focus complessivo del Congresso è su temi che hanno ricaduta teorica e pratica specifica per la categoria alla quale sono destinati, con un occhio di riguardo alla nostra attività di tutti i giorni senza tralasciare, anzi riservando un posto di rilievo, a temi di frontiera che interessano aspetti della nostra pratica ambulatoriale che di solito vengono trascurati.

Un altro aspetto che deriva proprio dal fatto di essere pensato da Pediatri di famiglia per i Pediatri di famiglia è quello che vede la partecipazione in primis, oltre che di esperti riconosciuti dei diversi campi della cultura pediatrica, anche di molti colleghi che con passione si dedicano alla ricerca sul campo o che coltivano interessi che vanno oltre la routine quotidiana perché il mondo della Pediatria di Famiglia è anche questo, un mondo di cultura e conoscenze che deve trovare il modo di esprimersi nel modo migliore e nelle sedi più prestigiose.

Come tutti gli anni, un gruppo di Pediatri ha lavorato assiduamente per preparare e organizzare il Congresso, con tutte le difficoltà ben note a chi abbia mai organizzato anche soltanto un convegno di una mattina-

Corrispondenza

Antonio D'Avino
presidente@fimp.pro

How to cite this article: D'Avino A. Editoriale del Presidente. Il Medico Pediatra 2022;31(3):1-2.

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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>

ta, e a questo proposito va a questi colleghi, egregiamente coordinati da Pino Di Mauro, il ringraziamento della FIMP. Vi aspettiamo quindi nella bella cornice di Riva del Garda non solo per partecipare a un Congresso che si preannuncia ricco e interessante ma anche per conoscervi e ascoltare le vostre voci, nello spirito di condivisione e rinnovamento che ci contraddistingue.

Crediamo infatti di avere le carte in regola per affrontare a viso aperto questa sfida consapevoli del mandato che i nostri iscritti – non soltanto quelli attuali, ma anche e soprattutto quelli che in futuro vorranno continuare la nostra opera professionale – ci hanno dato, quello cioè di traghettare la Pediatria di Famiglia nel futuro per innovare dove necessario, ma mantenendo intatti determinati punti fermi, primo tra tutti il rapporto di fiducia con le nostre famiglie e la necessaria capillarità della presenza sul territorio.

A questa prospettiva di fondo si somma la difficoltà di gestire un ACN che, è inutile nasconderselo, ha diviso la categoria e la cui firma è stata alla base del cambiamento di dirigenza del marzo 2022. Non vogliamo rinfocolare polemiche che dovrebbero essere superate, ma certamente nei prossimi mesi è necessaria un'azione incisiva del sindacato per dare una svolta che si concretizzi già nelle trattative per il nuovo ACN.

In questo quadro generale, la ristrutturazione de "Il Medico Pediatra" si pone come un importante tassello del più generale rinnovamento del sindacato che passa anche attraverso un nuovo approccio a tutti i media siano essi nuovi come i social o più tradizionali, come appunto la rivista che deve essere svecchiata e resa maggiormente fruibile come necessario e imprescindibile strumento per la crescita professionale.

La storia della FIMP è anche la storia della sua capacità di cambiare e affrontare circostanze e sfide sempre nuove e per questo sono pienamente fiducioso che anche quelle che ho voluto delineare, sia pure sommariamente, sono sfide che possiamo affrontare e vincere tutti insieme.

ilmedicopediatra 2022;31(3):3-9;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-10

Le Guide per il Pediatra di famiglia

A cura di Alessandro Ballestrazzi

Si ringraziano Pino De Mauro (coordinatore) e tutti gli Autori*

Quest'anno, a latere di un ricco programma scientifico, il Congresso Scientifico Nazionale FIMP di Riva del Garda si arricchisce di un evento significativo. Gli iscritti potranno ritirare gratuitamente quattro diverse guide riguardanti diverse problematiche professionali, dalla Guida alla prevenzione degli incidenti e manovre salvavita alla Guida pratica per i genitori, passando per la Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza e a Vaccinare in sicurezza nell'ambulatorio del Pediatra.

Si tratta di testi di elevato valore scientifico frutto della collaborazione tra diverse società scientifiche tra cui naturalmente FIMP e curati da colleghi appartenenti a vari ambiti scientifici e professionali coordinati da Pino De Mauro.

Prime di una lunga serie, le guide che troverete a Riva sono state concepite per coadiuvare i Pediatri di famiglia nella loro attività quotidiana con nozioni e riferimenti squisitamente centrati sul saper fare e sul sapere comunicare, cioè su quelle che sono le basi della nostra attività quotidiana, senza per questo sacrificare – come si è detto – la qualità e il livello scientifico dei testi.

Per ultimo, ma non da ultimo, sarà disponibile anche il Documento di consenso intersocietario sull'alimentazione complementare, anche questo prodotto dalla collaborazione tra FIMP e altre società scientifiche, una messa a punto quanto mai necessaria in questi tempi di profonda revisione dell'alimentazione del bambino alla luce del concetto dei primi 1000 giorni di vita che profila da un punto di vista radicalmente nuovo l'assistenza al bambino nei cosiddetti due *golden years*.

Di seguito le introduzioni alle quattro guide e al Consensus sull'alimentazione complementare, adattate per Il Medico Pediatra, un assaggio in vista del congresso che vedrà a Pediatra da tutti Italia riuniti nello splendido scenario di Riva del Garda per celebrare l'orgoglio e l'appartenenza a una professione sempre più proiettata nel futuro.

* Per l'elenco completo degli Autori si rimanda alle Guide per il Pediatra di famiglia.

Corrispondenza

Alessandro Ballestrazzi
alessandroballestrazzi@gmail.com

How to cite this article: Ballestrazzi, a cura di.
Le Guide per il Pediatra di famiglia. Il Medico
Pediatra 2022;31(3):3-9. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-10>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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>

Mamma, papà... mi proteggete? **Guida alla prevenzione degli incidenti e manovre salvavita**

La prevenzione è la mission principale dei Pediatri, qualsiasi sia la loro "sub-specializzazione" o ambito di lavoro (territorio, ospedale, università). Gli incidenti e la loro prevenzione sono sicuramente uno degli argomenti principali dell'attività (appunto di prevenzione) dei Pediatri.

Gli infortuni negli ambienti di lavoro sono da tempo oggetto di un'attenta analisi in merito all'incidenza, alla tipologia, alle cause strutturali, tecnologiche, organizzative e alle conseguenze per la persona e per l'azienda. In ambito occupazionale gli aspetti della prevenzione sono disciplinati da un ampio retroterra legislativo italiano e comunitario.

Non altrettanto si può affermare per quanto riguarda gli eventi infortunistici che interessano la persona nel proprio ambiente di vita. Nell'ambito generale degli incidenti, quelli domestici in età pediatrica – solo per fare un esempio – rappresentano un problema di salute importante e non indagato a fondo. I dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità indicano che nei Paesi occidentali gli infortuni domestici rappresentano la prima causa di morte per i bambini; il 20% dei ricoveri in età pediatrica è dovuto a infortunio. L'età più a rischio è quella tra i due e i quattro anni.

Negli ultimi anni, sono state molteplici le iniziative (opuscoli, pubblicazioni, etc.) da parte delle istituzioni o di Società scientifiche, per cercare di intervenire in modo organico ed efficace nella prevenzione degli incidenti domestici in età pediatrica. Queste pubblicazioni e iniziative sono generalmente indirizzate ai genitori e gli argomenti trattati contengono gli accorgimenti strutturali e comportamentali da mettere in pratica per la prevenzione degli incidenti (più spesso quelli che possono verificarsi in ambiente domestico).

Mamma, papà... Mi proteggete? Guida alla prevenzione degli incidenti e manovre salvavita

è il titolo di questa guida intersocietaria prodotta da SIPPS insieme a FIMP e SIMEUP. La guida è indirizzata ai Pediatri italiani al fine di renderli protagonisti principali della informazione educativa in tema di prevenzione degli incidenti in età evolutiva, intendendo l'età compresa tra 0 e 16 anni. È una guida volta ad illustrare in modo chiaro ed esaustivo tutto ciò che è possibile fare per prevenire gli incidenti a questa età.

Nella guida sono stati presi in considerazione tutti gli ambienti (indoor e outdoor) in cui si possono verificare gli incidenti, sono stati quindi descritti i principali pericoli per il bambino e le raccomandazioni in tema di prevenzione degli incidenti. Gli argomenti, sistematizzati in capitoli e appendici, trattano dei pericoli in viaggio, di quelli domestici, dei pericoli derivanti da acqua, fuoco ed elettricità, fino ai pericoli nelle attività sportive. L'inalazione di corpo estraneo e il trauma cranico sono altri due argomenti importanti della guida, come pure una parte importante è stata dedicata alla comunicazione della prevenzione da parte del Pediatra (come farlo e su cosa) e alle tempistiche (quando farlo nell'attività ambulatoriale), con un capitolo a parte per quel che riguarda il Progetto Salute Infanzia 0-36 mesi, inserendo i consigli sulla prevenzione durante l'attività svolta per i Bilanci di Salute.

Nelle intenzioni degli Autori, Mamma, papà, mi proteggete? Guida alla prevenzione degli incidenti e manovre salvavita rappresenterà lo strumento attraverso il quale i Pediatri illustreranno la prevenzione degli incidenti ai genitori che si recano nei loro ambulatori. È stata scritta pensando, come utilizzatore finale, non solo il Pediatra ma anche il genitore che potrà trovare strumenti utili di prevenzione da adottare per il bene del proprio figlio. A questo proposito è stato inserito un video tutorial sul PBLIS che sarà possibile visionare grazie ad un codice QR.

La guida, infine, potrà fungere da spunto per realizzare eventi informativi per i genitori nelle varie iniziative che vedono protagonisti i Pediatri.

Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza: una guida pratica per il Pediatra

È oramai assodato che i problemi ginecologici possono cominciare già in giovanissima età. La guida Ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza: una guida pratica per il Pediatra si propone come uno strumento aggiornato e attuale nell'ambito di una ultraspecializzazione che nasce – come spesso accade per le subspecialità pediatriche – come filiazione dalla Ginecologia del “mondo dell'adulto”, ma ha caratteristiche peculiari e patologie proprie, a cavallo fra varie subspecialità quali sono quelle pediatriche e ginecologiche, ma anche Endocrinologia e Chirurgia.

La guida, pertanto, vuole riproporsi come uno strumento utile per tutti coloro che nel lavoro quotidiano si trovano a seguire nel tempo bambine che si affacciano all'età fertile, con tutti i problemi che ciò può comportare per un organismo in piena fase di sviluppo.

Crescita e differenziazione sessuale, valutazione del ciclo mestruale e delle sue alterazioni, sono solo alcuni degli argomenti che sono stati trattati e aggiornati nella guida.

Specialisti Ginecologi-Pediatrati e Pediatrati devono accompagnare lo sviluppo e la consapevolezza di queste bimbe che, diventando grandi, inizieranno ad affrontare problematiche legate al proprio apparato genitale, alla fertilità, alle mestruazioni, ai farmaci assunti.

Permettere il funzionamento adeguato della riproduzione è di fondamentale importanza per il benessere globale dell'individuo, come pure è importante la fertilità futura delle piccole pazienti.

Gli Autori della guida auspicano che possa essere utile a tutti i Pediatrati che ogni giorno si prendono cura di bambine e adolescenti, sia sane che con problematiche di salute ginecologica, e che dovrebbero avere, quando necessario, uno specialista dedicato che la-



vori in piena collaborazione con il proprio Pediatra e, successivamente, con il proprio medico di famiglia.

Il bambino nella sua famiglia **Guida pratica per i genitori**

Questa guida, rinnovata nella forma e nell'impostazione rispetto alla precedente, ormai risalente a 10 anni fa, e di dimensioni ridotte per essere a portata di mano nelle diverse occasioni, si rivolge ai genitori per accompagnarli nel gioioso, ma a volte difficile, compito di far crescere sani e felici i figli. È stata scritta da più autori, tanti, ciascuno molto affidabile per esperienza, capacità didattica e valore professionale; essi appartengono inoltre alle più importanti Società Scientifiche dell'area Materno-Infantile, in rappresentanza, appunto, di tutti i Pediatri italiani. Non da ultimo i contenuti sono stati, per quanto possibile, sottoposti a revisione in base alle più aggiornate acquisizioni dalla letteratura internazionale.

Gli argomenti trattati sono numerosissimi, dalle attenzioni in epoca preconcezionale e per la donna in gravidanza, agli incidenti e alle manovre di rianimazione, passando dall'alimentazione ai problemi di comportamento del bambino e alle regole, ai diritti della donna madre e lavoratrice. È nato quindi uno strumento di formazione ed educazione alla salute prezioso e completo, ben strutturato e organizzato, facile da consultare e da capire.

La guida potrà essere letta e assimilata man mano che il bambino diventa grande; riletta, consultata e meditata in caso di dubbio o insicurezza permetterà ai genitori di "crescere" assieme ai propri figli.

Rappresenta quindi un riferimento sicuro, oggettivo e autorevole anche rispetto ad altri mezzi di informazione divulgativi ma di incerta fonte che caratterizzano il nostro tempo, come i social network, dove domina il dibattito tra pari e molto meno il parere degli esperti. Questo libro può costituire un valido supporto e un riferimento autorevole a sostegno di una genitorialità consapevole per risolvere dubbi e soddisfare la voglia di saperne di più, di approfondire, di "comprendere" e di prendersi cura dei propri figli con la supervisione

e l'alleanza del Pediatra di fiducia, che rimane comunque il punto di riferimento principale per la salute del bambino.

La guida è stata costruita per consentire sia una lettura continuativa, sia una consultazione parziale e autonoma dei singoli argomenti: l'indice generale all'inizio del volume rende facilmente individuabili i contenuti generali ricercati. Il ricco e dettagliato indice analitico invece, alla fine del documento, semplifica la ricerca di argomenti specifici attraverso l'utilizzo di alcune parole-chiave presenti nel testo. Alcuni argomenti, per la loro importanza, sono trattati, con un taglio diverso, in più punti della guida: li abbiamo segnalati chiaramente, utilizzando il colore del capitolo corrispondente.

Ogni capitolo sviluppa un argomento specifico: la nascita, l'alimentazione, la crescita, l'educazione, la cura, la sicurezza, la legge, la prevenzione preconcezionale e la gravidanza. Ogni tema si evidenzia visivamente con facilità. Infatti, ogni capitolo è contraddistinto da un colore specifico per individuarlo in modo facile e intuitivo. Alla fine di ogni capitolo sono stati raccolti alcuni consigli pratici relativi all'argomento trattato, per facilitare la risoluzione di alcune situazioni di comune riscontro.

Non è facile trovare la forma giusta per riferirsi al bambino. Maschile, femminile, a volte uno, a volte l'altro? In questa guida si è scelto di nominare sia la bambina sia il bambino utilizzando il genere maschile, semplicemente perché la lingua italiana, priva di una forma neutra che metterebbe d'accordo tutti, opta per il genere maschile quando coesistono un soggetto maschile e uno femminile. Ovviamente tutti i contenuti sviluppati nella guida sono validi per entrambi i sessi.

Nel riferirsi alla persona che si occupa del bambino si è scelto invece di utilizzare il plurale, per svincolarsi dal comune abito mentale che considera la madre come unico riferimento nella gestione quotidiana dei figli. In una realtà, come quella attuale, che sta facendo i primi passi verso cambiamenti sostanziali della famiglia e dove la figura del padre, per scelta ed esigenze di vita oggettive, assume sempre più peso e importanza,

si è ritenuto necessario considerare e coinvolgere, con l'uso del genere plurale, entrambi i protagonisti della coppia genitori.

Vaccinare in sicurezza nell'ambulatorio del Pediatra

Il coinvolgimento attivo del Pediatra, e in particolare del Pediatra di famiglia, è ormai considerato essenziale per la promozione delle vaccinazioni e il controllo delle coperture vaccinali. Il Pediatra di famiglia è ritenuto il professionista del Servizio Sanitario che più di tutti ha la possibilità di incidere sulle coperture vaccinali, grazie al rapporto fiduciario con le famiglie e alla sua capillarità assistenziale, che gli permette di raggiungere facilmente tutti i soggetti in età pediatrica. Ovviamente, siamo consci del fatto che la promozione e la qualità dell'offerta vaccinale si realizza anche con la collaborazione di tutte le articolazioni del Servizio Sanitario, sia nazionale sia regionale. L'integrazione dei vari operatori di salute è fondamentale nell'attuazione dei Piani Vaccinali Nazionali e Regionali.

I Pediatri, da molti anni, hanno inserito nei loro programmi di formazione professionale i vaccini e le vaccinazioni.

Sono stati programmati ed effettuati vari corsi di formazione (sia regionali sia nazionali), dove sono state date indicazioni condivise rivolte anche agli aspetti di sicurezza e rispetto delle normative previste per le vaccinazioni inserite nel calendario nazionale e regionale. Tali iniziative sono state condotte con lo scopo di facilitare i Pediatri di famiglia a effettuare una corretta ed esauriente informazione sulle malattie prevenibili dalle vaccinazioni, anche al fine di ottenere il massimo consenso sull'opportunità di salute offerta ai propri assistiti. Proprio in ottica di sicurezza vaccinale, il Pediatra, prima di somministrare un vaccino, deve verificare la presenza di controindicazioni e adottare le eventuali precauzioni necessarie. Deve, inoltre, conoscere quali sono le false controindicazioni alla vaccinazione (sintomi e/o condizioni che – in realtà – non controindicano la vaccinazione) al fine di evitare ritardi vaccinali, se non addirittura perdere l'opportunità della sommini-

strazione dei vaccini.

La vaccinazione presenta una peculiare differenza rispetto a una terapia farmacologica. Quest'ultima viene utilizzata quando sono manifesti i sintomi di una malattia, mentre la vaccinazione viene proposta ed effettuata, in pieno benessere del soggetto, per prevenire una malattia. Ne consegue che è un dovere del Pediatra interagire per persuadere la famiglia riguardo all'utilità di accettare un'azione sanitaria in un soggetto sano, pur considerando i possibili – sebbene rari – effetti collaterali.

L'esistenza in Italia di un doppio regime di vaccinazione, obbligatoria e raccomandata, rende a volte più difficile la proposta della vaccinazione, perché i genitori tendono a pensare che ciò che non è obbligatorio sia meno importante per la salute del proprio figlio.

SIPPS e FIMP hanno deciso di produrre una Guida pratica, con argomenti indirizzati specificatamente alla "organizzazione" dell'atto vaccinale nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia. Questa Guida, nelle intenzioni degli autori e dei coordinatori, dovrebbe essere un documento dinamico, in grado di fornire un "protocollo operativo" al Pediatra che si organizza per eseguire le vaccinazioni nel proprio ambulatorio.

Per fare ciò, la Guida è stata organizzata in 4 capitoli. Il primo verte sugli aspetti generali dei vaccini. In questo capitolo vengono affrontati argomenti che vanno dalle "generalità" sui vaccini, al calendario vaccinale, alle interazioni con altri farmaci e sostanze. Attenzione particolare viene data agli aspetti delle controindicazioni in situazioni e condizioni particolari.

Il secondo capitolo è dedicato all'organizzazione dello studio medico e all'organizzazione dell'atto vaccinale. Si parla, fra le altre cose, di attrezzature e di personale di studio; si affronta la questione del consenso e del dissenso informato con un occhio particolare alla loro raccolta; non poteva mancare, ovviamente, una parte pratica sulla somministrazione dei vaccini (controllo delle infezioni e tecnica sterile, vie e sedi di somministrazione consigliate) e sulla gestione dei rifiuti speciali.

Il terzo capitolo si occupa delle eventuali reazioni avverse e, soprattutto, dell'anafilassi e del suo trattamento tempestivo; a questi argomenti è stato aggiunto materiale per la segnalazione dell'evento avverso con link ai siti ufficiali AIFA e la nuova scheda di segnalazione, di recente istituzione da parte di AIFA. Nell'ultimo capitolo viene trattato il counseling vaccinale con un paragrafo che ha un taglio particolare di cui, però... viene lasciato al lettore il piacere della scoperta.

**Documento intersocietario:
raccomandazioni sull'alimentazione
complementare, strumento
per la prevenzione delle malattie croniche
non trasmissibili e per la riduzione
delle ineguaglianze sociali**

Un'alimentazione adeguata ed equilibrata dal concepimento ai primi anni di vita è indispensabile per una crescita e uno sviluppo ottimali di neonato, lattante e bambino/a ed è anche premessa fondamentale di una vita in salute a lungo termine. L'alimentazione complementare cade in un periodo della vita, i cosiddetti "primi 1000 giorni" (per l'esattezza 180 giorni di gravidanza + 730 giorni dei primi due anni di vita), che ormai si sanno essere cruciali per il futuro della salute. Fin verso la fine dello scorso secolo, si era abituati a considerare il fenotipo – quanto meno dello zigote – come il risultato diretto delle "istruzioni geniche" contenute nel DNA. I geni, per il "central dogma" della biologia molecolare, venivano considerati immuni da qualunque influenza ambientale. Ma proprio i risultati del progetto genoma, completato nel 2003, cominciarono a far comprendere che i rapporti fra genotipo e fenotipo dovevano essere molto più complessi. Il dato più sorprendente fu la scoperta che i geni, che si era abituati ad identificare con l'intero genoma, ne rappresentano invece il 2-3% soltanto. In questa piccola parte del DNA sono contenute, in poco meno di 20.000 geni, le istruzioni necessarie per sintetizzare le proteine dell'organismo umano. E ancor più sorprendente fu la scoperta che il restante 97% del DNA viene comunemente trascritto in RNA. A cosa può servire questo DNA

che non codifica proteine ("DNA non codificante") e perché mai viene trascritto?

Nel frattempo si era accumulato un gran numero di dati epidemiologici sui rapporti tra influenze ambientali in gravidanza e nelle primissime età della vita (i "primi 1000 giorni" o "Two golden years") e rischio di sviluppare malattie non comunicabili o non trasmissibili (NCD) sia nel bambino (es. asma e obesità) che decine di anni più tardi (malattie cardiovascolari, diabete, tumori...). Esemplari al riguardo le ricerche pionieristiche di David Barker sui rapporti fra una malnutrizione fetale durante i tre trimestri di gravidanza e lo sviluppo di NCD in età adulta. Barker infatti scoprì come una malnutrizione grave durante il primo trimestre di gravidanza, pur potendo dare un peso neonatale nella norma, dava luogo ad una maggiore presenza di malattie cardiovascolari e metaboliche in età adulta, mentre una malnutrizione altrettanto grave nel secondo e terzo trimestre comportava un peso neonatale inferiore alla norma e una maggiore incidenza di intolleranza glucidica in età adulta 2,3,4. Come possono eventi simili così precoci condizionare rischi diversi a decine di anni di distanza?

È noto oggi che il DNA non codificante funziona come una sorta di interfaccia tra ambiente e genotipo. I segnali che arrivano dall'ambiente vengono tradotti dal DNA non codificante in meccanismi di regolazione dell'espressione genica: l'espressione di alcuni geni viene "spenta" e quella di altri viene "accesa", quella di altri ancora viene rallentata oppure accelerata. E quel che più conta, questa programmazione dell'espressione genica, una volta impostata in utero e nelle primissime età della vita (nei "primi mille giorni"), rimarrà operativa per sempre, per tutta la vita. Si è assistito in questo modo ad una vera e propria rivoluzione della biologia evolutiva. Gli esseri viventi, per adattarsi all'ambiente, non hanno a disposizione soltanto la selezione naturale di mutazioni casuali a carico dei 20.000 geni circa che codificano le proteine, un meccanismo adattativo, questo, che necessita di molti secoli per manifestarsi e che beneficia

la specie, non necessariamente l'individuo. Gli esseri viventi dispongono anche di un meccanismo adattativo a breve termine: l'espressione dei geni, la loro traduzione in proteine, si adatta alle condizioni ambientali che sono incontrate in utero e nelle primissime età della vita nella previsione che queste condizioni rimarranno immutate, quanto meno fino all'età riproduttiva. È la cosiddetta plasticità fenotipica, guidata dalla risposta adattativa predittiva (PAR).

Il successo assai limitato dell'adozione in età adulta di stili di vita salutari è una ulteriore dimostrazione che a questa età gran parte dei giochi è già stata fatta. Mantenere il peso, ad esempio, è estremamente difficile anche perché i determinanti neuroendocrini della fame sono già stati orientati alla ricerca del cibo molti decenni prima, nei "primi mille giorni".

L'uomo è vissuto per poco meno di 300.000 anni affrontando periodiche e gravi carenze di cibo, dovendo coprire lunghe distanze per procurarselo e per sfuggire ai pericoli dell'ambiente. Con il pieno sviluppo dell'era industriale, si trova invece a disporre di grandi quantità di cibo senza alcuno sforzo fisico. Le conseguenze biologiche sono state innumerevoli ed estremamente positive. Basti pensare al crollo della mortalità infantile e all'impressionante aumento dell'aspettativa di vita. Certo, l'*Homo sapiens* si trova oggi a fare i conti con un gran numero di situazioni e di sfide biologiche che non hanno precedenti nell'evoluzione. Obesità materna, ipernutrizione del lattante, nascita pretermine, diabete gestazionale, alcol, inquinanti, fumo sono soltanto alcune delle numerosissime situazioni del tutto nuove per la specie umana che, di conseguenza, non hanno potuto avere nessun ruolo né nella selezione naturale né nello sviluppo di PAR. Ma i meccanismi molecolari della PAR sono pur sempre operativi e nelle prime età della vita "leggono" in modo spesso inappropriato i messaggi generati da queste situazioni evolutivamente inattese.

Gli sviluppi della DOHaD hanno certamente mutato nel profondo la comprensione della biologia e della medicina evolutiva, ma hanno anche aperto

una nuova strategia di prevenzione primaria per tutte le NCD6. I "primi mille giorni" rappresentano infatti una straordinaria finestra di opportunità preventiva. Le condizioni ambientali che condizionano la nutrizione dell'embrione, del feto, del neonato e del lattante rappresentano anche, in questo periodo della vita, i messaggi più importanti che guidano la plasticità fenotipica.

La corretta alimentazione parte naturalmente con l'allattamento materno, evento tanto naturale quanto importante, che si è sempre compiuto in modo simile in tutti i Paesi del mondo. Non ci possono essere dubbi in merito all'allattamento al seno, che è sempre più supportato da tante ricerche che chiariscono i meccanismi biologici dei suoi molteplici effetti positivi. L'alimentazione complementare invece è ancora condizionata da scelte socio-culturali, dalla disponibilità di determinati alimenti e non di altri, dalle tradizioni familiari e anche infine dalle convinzioni del Pediatra. Non deve quindi meravigliare se esso è ancora oggetto di non pochi dubbi e controversie.

Questo documento è la dimostrazione concreta che anche l'AC è o mai riconducibile ad una rigorosa analisi scientifica. Com'era prevedibile, alcune tradizioni ne escono rafforzate, altre vanno abbandonate, altre ancora necessitano di ulteriori studi, particolarmente difficili da compiere, sia per problemi di disegno, sia per problemi etici.

Per il Pediatra si apre certamente una nuova, entusiasmante stagione di impegno professionale e sociale. Dopo aver dato un contributo essenziale al crollo della mortalità infantile con lo studio, la prevenzione e la cura delle malattie infettive, oggi la Pediatria, accanto all'Ostetricia, è chiamata a dare un contributo essenziale alla prevenzione delle NCD, a partire dai "primi mille giorni".

Questo documento vuole essere uno strumento, basato sulle evidenze scientifiche nel campo dell'AC, che possa essere utile al Pediatra nel suo lavoro di promozione della salute del bambino, dell'adulto e dell'anziano.

ilmedicopediatra 2022;31(3):10-14;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-11

Il Bilancio di Salute Digitale: valutazione pediatrica dell'esposizione alle nuove tecnologie

Luca Pisano¹, Osama Al Jamal², Michela Sanna³,
Laura Concas⁴, Gesuina Cherchi⁵, Antonella Boi⁶,
Marinella Ariu⁷, Pierpaolo Mascia⁸, Giorgio Marras⁹,
Irene Urrai¹⁰, Domenico Galimi¹¹

¹Psicologo psicoterapeuta, Direttore Master in Criminologia IFOS e Osservatorio Cybercrime Sardegna; ²Pediatra, Segretario regionale FIMP e Segretario regionale SIP; ³Pediatra, Segretario regionale FIMP Sassari, Oristano; ⁴Pediatra, Segretario regionale FIMP FIMP Cagliari; ⁵Psicologa, Direttore Distretto di Nuoro, ASL Nuoro; ⁶Pediatra; ⁷Ginecologa; ⁸Psicologo, IFOS sezione bullismo e cyberbullismo; ⁹Psicologo, IFOS sezione bullismo e cyberbullismo; ¹⁰Psicologa, IFOS sezione bullismo e cyberbullismo; ¹¹Academic tutor at University of Essex Online

Corrispondenza

Osama Al Jamal
osama.aljamal33@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interesse.

How to cite this article: Pisano L, Al Jamal O, Sanna M, et al. Le Il Bilancio di Salute Digitale: valutazione pediatrica dell'esposizione alle nuove tecnologie. Il Medico Pediatra 2022;31(3):10-14. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-11>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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>

Riassunto

Recenti studi hanno mostrato i possibili effetti negativi dell'esposizione precoce dei bambini agli stimoli digitali con particolare riferimento allo *screen time*. Infatti, l'utilizzo eccessivo dei *digital media* può avere importanti ripercussioni sullo sviluppo, sull'apprendimento e sulla qualità della vita familiare. Inoltre, i dispositivi collegati a Internet rappresentano la chiave di accesso alla subcultura digitale, i cui contenuti veicolati possono avere un impatto negativo sullo sviluppo psicologico, fisico e morale del bambino. Considerato l'impatto delle nuove tecnologie e in particolare della subcultura digitale su bambini, preadolescenti e adolescenti, si propone di ampliare il concetto di salute, prevedendo accanto alla dimensione biologica, psichica e sociale anche la dimensione digitale e quindi il rapporto con i *digital device*. In questo lavoro introduciamo il concetto di salute digitale che fa riferimento al benessere di tutti gli individui, in particolare dei soggetti in età evolutiva esposti ai *digital device*, e si fornisce ai pediatri una nuova procedura sanitaria, chiamata Bilancio di Salute Digitale (BSD). Il BSD, finalizzata alla va-

lutazione delle abitudini digitali, dello *screen time* e dei contenuti digitali visionati dal minore, si compie durante le periodiche visite di controllo. Riteniamo infatti che i pediatri abbiano un ruolo fondamentale nella tutela della salute a 360 gradi, inclusa quella digitale. Il BSD consentirebbe al pediatra, che segue la crescita dalla nascita all'adolescenza, di prevenire e/o cogliere tempestivamente i segnali di eventuali comportamenti digitali a rischio, manifestati dai genitori e dai loro figli. In quest'ottica, il pediatra può orientare la manifestazione di comportamenti digitali adeguati, rappresentando di conseguenza il primo servizio di promozione della salute digitale e favorendo lo sviluppo della consapevolezza digitale in famiglia.

Introduzione

I percorsi formativi dell'Istituto di Formazione Sardo (IFOS), rivolti dal 2014 agli operatori dei consultori familiari di Nuoro - ASL Nuoro, hanno favorito in questi ultimi otto anni lo sviluppo di nuove procedure per prevenire e contrastare il disagio familiare. Nello specifico sono state redatte le linee guida per aiutare pediatri, ginecologi, psicologi e assistenti sociali a raccogliere informazioni sulla vita digitale dei pazienti (anamnesi digitale), considerato che i diversi componenti del sistema familiare trascorrono una buona parte della loro vita nel mondo virtuale. Al fine di prevenire la precoce esposizione di neonati, bambini, preadolescenti e adolescenti all'uso e abuso dei *digital media* – pensiamo, ad esempio, alle ecografie dei feti pubblicati sui social network o all'uso/abuso di tablet e smartphone prima dell'età consigliata e/o per molte ore al giorno – sono stati individuati specifici protocolli per salvaguardare il benessere dei pazienti nel mondo virtuale. Nell'ambito delle attività di studio e ricerche sviluppate dall'IFOS in collaborazione con la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), è stata infine progettata, nel 2021, una specifica procedura, il Bilancio di Salute Digitale (BSD), per tutelare la salute dei soggetti in età evolutiva che si avvicinano alle nuove tecnologie.

La salute digitale

Con la recente esplosione delle nuove tecnologie – sino al 2009 non esisteva neanche WhatsApp – e la possibilità di essere sempre connessi, bambini, pre-adolescenti e adolescenti sono stati precocemente esposti a un nuovo mondo di stimoli digitali. Smartphone e tablet sono allora diventati i “giocattoli” preferiti sin dalle primissime fasi dello sviluppo con importanti ripercussioni sulla salute, in particolare sul sonno, sulla vista, sull'udito, sulle funzioni metaboliche, sulle relazioni genitori-figli e sullo sviluppo emotivo¹⁻¹¹. Inoltre, i device sono diventati la principale chiave di accesso alla cultura digitale, i cui contenuti, valori e visioni del mondo sono promossi da social network, youtuber, streamer, videogame, serie tv, musica rap, trap e reggaeton. Talvolta questi contenuti possono promuovere la manifestazione di comportamenti trasgressivi (soprattutto abuso di alcool e droghe, e uso di violenza fisica e verbale), ma anche l'enfatizzazione del degrado, del discontrollo delle emozioni, del sessismo e della misoginia. In questi casi in cui la legalità e la giustizia sono rappresentate negativamente perché le trasgressioni e la violenza sono ritenute la normalità, emerge la “subcultura digitale”¹², una struttura della modernità¹³, spesso sconosciuta ai genitori, in cui i minorenni sono inseriti e che tende a oggettivare pensieri e comportamenti, dissolvendo in molti casi la soggettività.

Considerato l'impatto delle nuove tecnologie e in particolare della subcultura digitale sulla vita di bambini, preadolescenti e adolescenti, si propone di ampliare il concetto di salute, prevedendo accanto alla dimensione biologica, psichica e sociale anche la dimensione digitale (il rapporto con le nuove tecnologie). Con il termine “salute digitale” possiamo allora indicare una forma specifica di salute che segnala il benessere o malessere di tutti gli individui, in particolare dei soggetti in età evolutiva che entrano in contatto con dispositivi elettronici collegati ad internet. In questa direzione è anche orientato il lavoro di Bozzola et al.¹⁴ che suggeriscono ai pediatri di discutere con i genitori le conseguenze dell'uso e abuso delle nuove tecnologie sulla salute dei

bambini. Ma anche l'*American Academy of Pediatrics*¹⁵ raccomanda ai pediatri di porre ai bambini e ai loro genitori domande sulle loro abitudini digitali in modo da stimolare la famiglia a costruire un piano educativo per la tutela dei figli. Infatti, l'*Australian guidelines*¹⁶ rileva che non raramente l'attività digitale sostituisce quella sportiva, con il rischio di gravi conseguenze sulla salute dei bambini e degli adolescenti (disturbi cardiovascolari, diabete, osteoporosi, obesità ecc.). Sotto questo profilo i pediatri hanno un ruolo fondamentale nella tutela della salute, valutando l'impatto delle attività sedentarie (guardare la TV, giocare con i videogame, ascoltare gli youtuber) sulla vita dei loro assistiti.

Le visite di controllo e il Bilancio di Salute Digitale

Al fine di promuovere la salute digitale, si propone ai pediatri una nuova procedura sanitaria finalizzata a valutare se gli strumenti tecnologici utilizzati, il tempo di esposizione e i contenuti digitali visionati sono compatibili con l'età e le caratteristiche psico-fisiche del minore. Questa specifica valutazione, da compiere durante le periodiche visite di controllo, si potrebbe denominare Bilancio di Salute Digitale (BSD). Il processo di crescita fisica e psico-affettiva, che caratterizza l'infanzia e l'adolescenza, richiede infatti interventi valutativi efficaci per prevenire eventi acuti o cronici in grado di ostacolare l'evoluzione fisiologica. Il bilancio di salute digitale consentirebbe, allora, al pediatra, che segue la crescita dalla nascita all'adolescenza, di prevenire e/o cogliere tempestivamente i segnali di eventuali comportamenti digitali a rischio, manifestati dai genitori e dai loro figli.

Oltre ad avere una valenza valutativa, il Bilancio di Salute Digitale potrebbe avere anche una funzione propositiva in quanto favorisce lo sviluppo della consapevolezza digitale in famiglia che "non dovrebbe essere intesa come il traguardo di un percorso informativo formativo che interessa solamente i figli, ma come l'espressione di un modo autentico e responsabile di pensare il digitale e di essere nel mondo virtuale che riguarda tutti i componenti della famiglia. È infatti nella

circularità delle interazioni tra i genitori e i figli che si co-costruiscono significati e procedure per la corretta gestione delle nuove tecnologie"¹⁷.

Il pediatra di base, entrando nella circularità delle dinamiche familiari, può orientare i comportamenti digitali adeguati nei genitori e nei loro figli, e rappresentare di conseguenza il primo servizio di promozione della salute digitale incontrato dalle famiglie. Bisogna infatti considerare che psicologi, educatori, assistenti sociali e neuropsichiatri infantili agiscono solitamente quando il problema si è ormai concretizzato (dipendenza, cyberbullismo, sexting ecc.), perché il loro lavoro è prevalentemente orientato alla gestione e rimozione delle condotte digitali patologiche. Il pediatra di base, invece, ha la possibilità di promuovere la salute, valutando precocemente il sistema di cure più o meno adeguate che i figli ricevono dai loro genitori relativamente all'uso e abuso delle nuove tecnologie.

Le cure digitali e la patologia della fornitura di cure

La letteratura scientifica internazionale prevede che nella classificazione degli abusi all'infanzia rientrino, accanto agli abusi sessuali, anche i maltrattamenti (fisici e psicologici), la violenza assistita e la patologia della fornitura di cure che, a sua volta, si articola in tre quadri: l'incuria (assenza di cure), la discuria (cure presenti ma inadeguate al momento evolutivo) e l'ipercura (cure patologiche ed eccessive). Per quanto riguarda la discuria sono previste tre sottocategorie: l'anacronismo delle cure, l'imposizione di ritmi di acquisizione precoce e le aspettative irrazionali. In questa sede si è approfondita la discuria perché è il quadro clinico che più frequentemente si manifesta all'attenzione del pediatra. Si tratta, spesso, di genitori ignari degli errori educativi che stanno commettendo e che, al contrario, pensando di agire per il bene dei propri figli, possono inconsapevolmente causare danni maggiori.

Al fine di aggiornare le caratteristiche della discuria che nella sua versione originaria degli anni '80 non poteva prevedere l'esposizione dei minori alle nuove tecnologie, si propone di considerare anche le cure digitali. Il

TABELLA I.

Anacronismo delle cure (nella sua forma classica, indica un atteggiamento dei genitori non corretto rispetto allo stadio evolutivo raggiunto dal bambino: ad esempio bambini in età scolare a cui la madre somministra solo dieta lattea o cibi frullati).

Divieto assoluto, dopo i 12 anni, dell'utilizzo dello smartphone
Divieto assoluto, dopo i 13 anni, dell'utilizzo dei social network
Divieto assoluto, dopo i 6 anni, dell'utilizzo dei videogiochi anche se il PEGI è adeguato all'età
Imporre a un bambino tra i 6 i 10 anni di giocare con i videogame solamente alla presenza dei genitori
Divieto assoluto, dopo i 6 anni, di seguire le serie TV anche se i contenuti sono adeguati all'età
Divieto assoluto, dopo i 10 anni, di seguire youtuber e streamer
Controllare e supervisionare quotidianamente, anche tramite un'app di parental control, i contenuti digitali (social network, chat, ecc.) di un ragazzo che non manifesta problematiche individuali, familiari, sociali e scolastiche

TABELLA II.

Imposizione di ritmi di acquisizione precoci (nella sua forma classica, rappresenta il tentativo di adeguare i ritmi del bambino a quello degli adulti: pretendere che un neonato abbia un adeguato ciclo sonno-veglia o acquisisca il controllo sfinterico).

I genitori pretendono che il figlio sia perfettamente in grado e capace di comprendere i rischi che possono derivare da un utilizzo improprio dell'uso del cellulare e del tablet
I genitori pretendono che il figlio sia in grado di scegliere e discriminare i contenuti adeguati alla sua età come ad esempio serie TV, youtuber, videogiochi, anime, manga, musica rap, trap e reggaeton
I genitori pretendono che un bambino comprenda perfettamente che cosa sono la realtà e l'identità virtuale
I genitori che non supervisionano le attività online del figlio perché pretendono che sia consapevole dei contenuti che pubblica sul web, esponendolo di conseguenza a rischi di cyberbullismo, adescamento online, sexting, revenge porn
I genitori permettono al figlio di autogestirsi per quanto riguarda il tempo di utilizzo delle nuove tecnologie, smartphone, tablet, videogame, senza sollecitare il corretto bilanciamento tra attività sportive, sociali, scolastiche e sedentarie
I genitori consentono al figlio di utilizzare lo smartphone o il tablet nella propria camera durante le ore notturne
I genitori non supervisionano il figlio quando è in compagnia di parenti che possono introdurre comportamenti digitali a rischio

pediatra potrebbe allora indagare le abitudini digitali in famiglia al fine di rilevare se le cure fornite sono anacronistiche, precoci o irrazionali. Di seguito proponiamo tre schemi esemplificativi delle cure digitali distorte (sviluppati con il contributo degli studenti del Master in Criminologia clinica e Psicologia Giuridica IFOS, A.A 2020/2021), per esplicitare le diverse forme di discoria in relazione all'uso delle nuove tecnologie (Tabb. III). Il pediatra potrebbe pertanto valutare, durante le periodiche visite di controllo, il sistema di cure digitali fornito dai genitori ai propri figli, al fine di aiutare la famiglia a sviluppare un'adeguata consapevolezza digitale. Per compiere il bilancio di salute digitale, il pediatra può indagare le seguenti aree tematiche (Tab. IV). I risultati dell'indagine potranno essere, infine, incrociati con gli altri dati già rilevati dal pediatra: visite di controllo, bilanci di salute (ordinari e digitali già compiuti), rendimento scolastico, ulteriori informazioni riportate dai genitori.

Il software Bilancio di Salute Digitale (BSD)

Al fine di favorire il lavoro del pediatra, IFOS Educare al Digitale ha sviluppato un software, chiamato "Bilancio di Salute Digitale" (BSD), che permette di compiere la valutazione tramite un sistema automatizzato. I genitori (e dai 7 anni anche i loro figli) potranno rispondere, tramite computer o smartphone, alla lista di domande

TABELLA III.

Aspettative irrazionali (nella sua forma classica, si manifesta quando i genitori richiedono ai propri figli prestazioni superiori alla norma o alle loro possibilità).

I genitori si aspettano che il figlio, particolarmente dotato in un certo videogame, possa diventare un pro-player professionista
I genitori si aspettano che dal momento in cui il figlio possiede maggiori conoscenze sulla tecnologia, possa avere sviluppato una consapevolezza tale da potere consigliare agli adulti che cosa guardare: ad esempio un certo tipo di serie TV
I genitori che si aspettano che il figlio/a diventi un influencer o un youtuber dopo avere aperto un profilo/canale
I genitori che pretendono che il figlio risolva, senza essere aiutato da uno specialista, il problema della dipendenza dalle nuove tecnologie, del ritiro sociale e dell'Hikikomori

TABELLA IV.**Aree tematiche da indagare .**

1.	Comprensione della realtà e dell'identità virtuale
2.	Cyberbullismo
3.	Adescamento online
4.	Sexting
5.	Dipendenza da internet
6.	Ritiro sociale e Hikikomori
7.	Smartphone, tablet, computer
8.	Social network e app
9.	Videogiochi
10.	Youtuber/streamer
11.	Serie animate e anime
12.	Fumetti e manga
13.	Serie Tv
14.	Musica rap/trap/reggaeton
15.	Tempo dedicato all'attività sportiva e sedentaria
16.	Presenza di fratelli/sorelle, zii, cugini o altri familiari che possono introdurre in famiglia comportamenti digitali a rischio

indicate nel paragrafo precedente e le risposte saranno elaborate in tempo reale dal software che fornirà le necessarie indicazioni sull'esito del BSD. Nello specifico il pediatra, accedendo al software, potrà generare il link che inoltrerà ai genitori per accedere al questionario informatizzato. I risultati saranno poi discussi con i genitori e, quando è possibile, con i loro figli, al fine di valutare la possibilità di inviare la famiglia a un servizio psicologico specializzato.

Conclusioni

Il Bilancio di Salute Digitale (BSD) è uno strumento, teorico e pratico, work in progress, che necessita di essere perfezionato e aggiornato sulla base dei risultati provenienti dalla sperimentazione condotta dai pediatri e dalle successive ricerche. Uno strumento in costruzione che dovrà tenere conto dell'evoluzione delle nuove tecnologie e dei contenuti provenienti dalla cultura e subcultura digitale. Si tratta pertanto di un primo riferimento

teorico-pratico che può orientare il lavoro dei pediatri e che, allo stesso tempo, sarà orientato dai contributi degli specialisti che seguiranno la sperimentazione. Sotto questo profilo il BSD è un framework, teorico e pratico, da sviluppare con il contributo della rete dei pediatri e dei ricercatori che seguiranno la sperimentazione.

Bibliografia

- Kabali HK, Irigoyen MM, Nunez-Davis R, et al. Exposure and Use of Mobile Media Devices by Young Children. *Pediatrics*. 2015;136:1044-1050. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-2151>
- Dusi E Bambini, già a un anno con il cellulare. *La Repubblica*. January 5, 2017.
- Hinkley T, Verbestel V, Ahrens W, et al. Early childhood electronic media use as a predictor of poorer well-being: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014;168:485-492. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.94>
- Cain N, Gradisar M. Electronic media use and sleep in school-aged children and adolescents: a review. *Sleep medicine* 2010;11:735-742.
- Weaver E, Gradisar M, Dohnt H, Lovato N, Douglas P. The effect of presleep video-game playing on adolescent sleep. *J Clin Sleep Med*. 2010;6:184-189.
- Lee HS, Park SW, Heo H. Acute acquired comitant esotropia related to excessive Smartphone use. *BMC Ophthalmol* 2016;16:37. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0213-5>
- Radesky J, Miller AL, Rosenblum KL, Appugliese D, Kaciroti N, Lumeng JC. Maternal mobile device use during a structured parent-child interaction task. *Acad Pediatr* 2015;15:238-244. <https://doi.org/10.1016/j.acap.2014.10.001>
- Moon JH, Kim KW, Moon NJ. Smartphone use is a risk factor for pediatric dry eye disease according to region and age: a case control study. *BMC Ophthalmol* 2016;16:188. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0364-4>
- Canadian Paediatric Society, Digital Health Task Force, Ottawa, Ontario . Screen time and young children: promoting health and development in a digital world [published correction appears in *Paediatr Child Health* 2018;23:83]. *Paediatr Child Health* 2017;22:461-477. <https://doi.org/10.1093/pch/pxx123>
- Reid Chasiakos YL, Radesky J, Christakis D, Moreno MA, Cross C; COUNCIL ON COMMUNICATIONS AND MEDIA. Children and Adolescents and Digital Media. *Pediatrics* 2016;138:e20162593. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-2593>
- Inoue C, Hashimoto Y, Ohira M. Mothers' habitual smartphone use, infants during breastfeeding, and mother-infant bonding: A longitudinal study. *Nurs Health Sci* 2021;23:506-515. <https://doi.org/10.1111/nhs.12837>
- Pisano L, Urrai I, Marras G. Generazione Z: la sessualità degli adolescenti nell'era della subcultura digitale. In *Mastropasqua I, Bracalenti R, Totaro S. Minorenni autori di reati sessuali e giustizia minorile. Quaderni dell'Osservatorio sulla devianza minorile in Europa*. Roma, IT: Gangemi Editore 2021, pp. 141-156.
- Foucault M. *History of madness*. London: Routledge 2009.
- Bozzola E, Spina G, Ruggiero M, et al. Media devices in pre-school children: the recommendations of the Italian pediatric society. *Ital J Pediatr* 2018;44:69. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0508-7>
- Council on Communications and Media. Children, Adolescents, and the Media. *Pediatrics* 2013;132:958-961. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-2656>
- Australian Bureau of Statistics. Australian health survey: physical activity, 2011-12. Released 19/07/2013. www.abs.gov.au
- Pisano L, Cherchi G. Smart family. Manuale per la consapevolezza digitale in famiglia. Come educare i bambini all'uso delle nuove tecnologie. Youcanprint 2022.

ilmedicopediatra 2022;31(3):15-20;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-12

Update sul ruolo della vitamina D nel sistema immunitario in età pediatrica

Diego Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università di Pisa; UO di Pediatria, AOUP, Pisa

LA VITAMINA D OGGI, IL PERCHÉ DI UNA CONTROVERSIA

La vitamina D (VD) rappresenta uno dei maggiori argomenti di discussione e talvolta di controversia in ambito medico. Assodato il ruolo della VD nello sviluppo del sistema muscolo-scheletrico, le funzioni attribuite alla VD sul sistema immunitario rappresentano un argomento con nuove certezze, ma anche con molti dubbi. Tale vitamina non è certo da considerare la panacea per tutti i mali, ma nuove acquisizioni scientifiche ne fanno argomento di profondo interesse. Il numero delle pubblicazioni scientifiche pubblicate nell'ultimo decennio testimonia l'elevato grado di attenzione sulle molte indicazioni che riguardano il bambino e il sistema immunitario. Diversi studi clinici ed epidemiologici hanno messo in relazione VD anche con incidenza e severità di molte patologie autoimmuni, come l'artrite reumatoide e il diabete ¹. È inoltre da tenere ben presente come la VD rappresenti un "sorvegliato speciale" per AIFA e per gli organi regolatori, per il trend in crescita delle vendite e per il possibile uso inappropriato da parte dei pazienti. Per questo è necessario concentrare la nostra attenzione sui meccanismi e sulle evidenze d'azione che rappresentano la plausibilità biologica per lo sviluppo delle indicazioni d'uso, che vanno al di là dei noti effetti sul sistema muscolo-scheletrico.

VITAMINA D: NON SOLO APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

I metaboliti attivi della VD agiscono sul metabolismo e sul riassorbimento dell'osso, regolando la costituzione della massa ossea, che lo ricorda, si forma durante tutta l'età pediatrica e che poi viene portata in dote nell'età adulta. Il recettore della VD, detto VDR, media la maggior parte, se non tutte, le funzioni del suo ligando preferenziale l'1,25(OH)₂D o calcitriolo, ed è rappresentato in molti tessuti del corpo umano. Molti di

Corrispondenza:

Diego Peroni
diego.peroni@unipi.it

Conflitto di interessi:

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Peroni D Update sul ruolo della vitamina D nel sistema immunitario in età pediatrica. *Il Medico Pediatra* 2022;31(3):15-20. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-12>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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>

questi tessuti contengono anche l'enzima CYP27B1, che converte il maggiore metabolita circolante della VD, 25(OH)D o calcidiolo, nella forma attiva, 1,25(OH)₂D. Ecco perché la VD è in grado di esercitare la sua azione non solo sui classici tessuti e organi che regolano il metabolismo osseo come l'apparato muscolo-scheletrico, l'intestino e il rene, ma anche su altri organi come il sistema immunitario e, in particolare, sui meccanismi di difesa che comprendono sia l'immunità innata che quella adattativa. L'attivazione della risposta innata porta a un'attivazione del sistema immunitario di lunga durata, in cui le cellule coinvolte sono principalmente quelle dell'epitelio respiratorio, i macrofagi alveolari e le cellule dendritiche (DC). Tutte queste cellule esprimono il CYP27B1, l'enzima che produce 1,25(OH)₂D il metabolita attivo della VD, ed esprimono anche il VDR. L'espressione del CYP27B1 è costitutiva sulle cellule epiteliali respiratorie e può essere aumentata da infezioni virali². La risposta immunologica adattativa è a sua volta indirizzata dalle cellule del sistema innato come DC e macrofagi che presentano l'antigene, ma è rappresentata da cellule effettrici della risposta adattativa come i B e i T linfociti. L'1,25(OH)₂D in generale esercita un'azione modulatrice sul sistema adattativo, bloccando la maturazione delle DC e quindi la loro capacità di presentare l'antigene alle cellule effettrici. Inoltre, l'1,25(OH)₂D è in grado di inibire la differenziazione delle cellule T, di tipo Th1 e Th17; in ultima analisi è in grado di modulare la risposta adattativa, promuovendo la tolleranza immunologica.

Come agente pleiotropico quindi la VD è in grado di attivare i linfociti T di memoria (Tregs), di modulare l'azione dei *Toll-like receptors* (TLR), di regolare la produzione di citochine (diminuzione delle citochine infiammatorie, aumento della IL-10), di attivare fattori dell'immunità innata, come catelicidine e defensine³.

LE FONTI DI VITAMINA D E IL RISCHIO DI IPOVITAMINOSI D

La VD viene sintetizzata da precursori a livello cutaneo per il 90-95%, mentre solo una piccola parte è

assicurata dalla dieta. Diversi sono gli alimenti che contengono la VD; molti di questi sono anche spesso poco graditi ai bambini. Bisogna ricordare che sempre più bambini assumono una dieta selettiva, se non spesso ristretta o di eliminazione, riducendo ulteriormente l'introito di VD. Ciò rappresenta la base razionale del perché la VD vada supplementata in molti casi. Abbiamo infatti situazioni di rischio per ipovitaminosi D che si realizzano prevalentemente nei Paesi ad alto tenore di vita: la mancata supplementazione con VD nei primi mesi di vita ha aumentato, e di molto, il rischio di rachitismo in Inghilterra, specie nelle etnie di pelle scura.

Tra i fattori critici per ipovitaminosi D abbiamo la mancata esposizione al sole (durata e vestizione), latitudine e stagionalità, altitudine e inquinamento, colore della pelle. Fattore di rischio è vivere a una latitudine che comporti la mancanza di radiazioni UVB efficaci per almeno 6 mesi all'anno, a causa della posizione geografica. Chi vive oltre il 37° parallelo sud o nord durante la stagione invernale non è in grado di avere un'adeguata sintesi di VD, perché l'angolo dello Zenith è più obliquo e lo strato di ozono blocca i raggi UV-B. L'efficacia dell'irraggiamento dipende anche dalla copertura con vestiti, dalle creme solari e dalla pigmentazione della pelle. L'etnia e il colore della pelle rappresentano spesso un ostacolo fisico per una minore produzione di VD. Per questo sono più a rischio di ipovitaminosi D i bambini di etnie a pelle scura. Sono molto importanti anche gli aspetti culturali che, se comportano la copertura durante tutto l'anno della quasi totalità della superficie corporea, possono determinare una riduzione significativa dell'effetto dovuto all'esposizione solare. Inoltre, la protezione attraverso le creme solari rappresenta a sua volta un ostacolo significativo alla formazione di VD, impedendo l'irraggiamento solare. Vi sono inoltre una serie di condizioni, tra i 12 mesi di vita e i 18 anni, che rendono più facile un deficit di VD (Tab. I). Le patologie croniche senza dubbio, ma anche l'obesità e i malassorbimenti, rendono problematico l'apporto di VD: questo è stato ben evi-

TABELLA I.**Condizioni a rischio di deficit di vitamina D di possibile riscontro tra 1 e 18 anni di vita.**

- Regimi dietetici inadeguati (ad esempio dieta vegana, dieta ricca di fitati)
- Insufficienza epatica cronica
- Insufficienza renale cronica
- Obesità
- Malassorbimenti (ad esempio fibrosi cistica, MICI, celiachia alla diagnosi, ecc.)
- Malattie granulomatoze (ad esempio tubercolosi)
- Terapie croniche: antiepilettici (fenobarbital, fanitoina), corticosteroidi per via sistemica, farmaci antiretrovirali, antimicotici per via sistemica (ketoconazolo)
- Fratture ricorrenti o condizione associata a ridotta densità minerale ossea
- Immobilizzazione (paralisi cerebrale, malattie neuromuscolari)

denziato in una recente pubblicazione inter-societaria che ha indicato le situazioni di maggior rischio di ipovitaminosi D con possibili conseguenze per l'osso, ma anche per altri apparati come il sistema immunitario ⁴.

L'ASSOCIAZIONE TRA LIVELLI DI VITAMINA D ED EFFETTI SUL SISTEMA IMMUNITARIO IN ETÀ PEDIATRICA

I dati clinici di associazione tra ipovitaminosi D e prevalenza di malattie allergiche e/o immunologiche sono molteplici. Uno studio francese ha ben evidenziato come bassi livelli di VD nel sangue cordonale si associno a un aumentato rischio di sviluppare dermatite atopica a 5 anni di vita ⁵. Gli autori non hanno trovato nella stessa coorte lo stesso effetto sull'incidenza di *wheezing*, anche se un altro studio ha messo in risalto come i bassi livelli nel sangue cordonale fossero associati a una peggiore funzionalità polmonare a 6 mesi di vita, con un aumentato rischio di infezioni del tratto respiratorio. L'associazione ipovitaminosi D e maggiore severità delle malattie dell'apparato respiratorio è stata osservata in bambini di età prescolare, con infezione respiratoria causata da virus respiratorio sinciziale o da metapneumovirus. I bambini che presentavano all'esordio dell'infezione livelli molto bassi di VD, con maggior probabilità avrebbero avuto bisogno di un

supporto ventilatorio oppure di essere ricoverati in terapia intensiva pediatrica ⁶. L'insufficienza di VD è inoltre stata associata, in letteratura, a un numero elevato di infezioni virali come da Ebstein Barr, varicella zoster, cytomegalovirus, virus respiratorio sinciziale, epatite B, HIV, papilloma umano.

È dimostrata anche una relazione tra VD, sistema immunitario e sviluppo di asma bronchiale: il riscontro di episodi di ipovitaminosi D nel corso dei primi 10 anni di vita era associato a una maggiore probabilità di sviluppare la malattia nel corso degli anni ⁷. Inoltre è stato anche dimostrato che i bambini con asma e con bassi livelli di VD presentavano un minor controllo della patologia respiratoria (più ospedalizzazioni, più visite in emergenza, più farmaci, ecc.) ⁸. Il meccanismo che spiega questo è rappresentato dal fatto che i bassi livelli persistenti di VD comporterebbero un rischio aumentato di infezioni delle basse vie aeree con febbre e infiammazione, maggior rischio di sviluppare una sensibilizzazione allergica caratterizzata da infiammazione bronchiale e iperreattività bronchiale.

STUDI CLINICI DI SUPPLEMENTAZIONE

Gli effetti della supplementazione in studi sull'uomo rappresentano una controversia molto partecipata e discussa, alla quale contribuisce una recente revisione della letteratura da parte di un gruppo canadese molto noto in campo endocrinologico ⁹. La revisione parte dal riconoscimento che VD e VDR sono presenti in molti organi apparentemente molto lontani dall'apparato muscolo-scheletrico. I dati di efficacia dell'integrazione sono però poco esaltanti, anche se il limite delle conclusioni è determinato proprio dall'estrema eterogeneità degli studi. Gli autori sottolineano la non efficacia dei trial di supplementazione in pazienti adulti carenti, per la prevenzione di cancro, diabete mellito tipo 1, di eventi cardiovascolari ma anche sulla densità ossea e il rischio di cadute e fratture nell'anziano. Una post-hoc analisi ha dimostrato un modesto ritardo della perdita ossea, della progressione del diabete tipo 2 e un miglioramento della funzionalità polmonare. Nelle conclusioni gli autori ribadiscono la convinzione che

la supplementazione con VD in individui carenti non generi sempre e comunque benefici di salute, raccomandando di correggere i livelli severi di deficienza di VD ⁹.

Comunque dalla letteratura emergono dati interessanti che ipotizzano anche come livelli subottimali di VD durante fasi critiche precoci possano costituire rischio per sviluppo di malattie allergiche ¹⁰. Studi di integrazione già nella mamma gravida hanno valutato gli effetti protettivi di sintomi comuni nell'infanzia, come ad esempio nel broncospasmo del bambino. I due studi più recenti di integrazione con VD in epoca prenatale hanno messo a confronto l'effetto della terapia comune nei paesi anglosassoni durante la gravidanza di 400 UI/die, rispetto alla supplementazione con 2400 UI/die o 4000 UI/die, rispettivamente. Nel primo studio il rischio di *wheezing* persistente si è ridotto, ma non in maniera significativa, anche a causa di un ampio intervallo di confidenza nei risultati ottenuti. Nel secondo studio, utilizzando una dose maggiore, si è invece sfiorata la significatività per una riduzione nel gruppo trattato per asma o *wheezing* ricorrente nel corso dei primi 3 anni di vita. Se pur la supplementazione materna sia stata generosa (4400 IU/die invece di 400 IU/die), gli autori hanno osservato solo un trend, peraltro non significativo, per la protezione da *wheezing* a 3 anni, ma nessun effetto sull'incidenza di asma a 6 anni. Ciò ha portato alla considerazione che tra i punti ancora da chiarire, e che potrebbero essere determinanti, abbiamo qual è il momento ideale per l'integrazione con VD nella mamma, qual è l'influenza dell'etnia e dei livelli sierici di partenza, l'opportunità di una supplementazione anche al neonato/bambino, se la risposta varia a seconda dell'agente microbiologico che determina l'episodio di *wheezing*. Il *wheezing* pre-scolare, infatti, è molto più spesso legato ad agenti infettivi, mentre l'asma bronchiale resta una patologia multifattoriale. Questo è stato ribadito in una recente pubblicazione dove, sulla base della *evidence-based medicine*, l'effetto della VD come terapia preventiva per le riaccerbazioni di asma, non ha

ancora dimostrato delle evidenze così solide da poter essere raccomandata di routine ¹¹.

Vi sono dati che la supplementazione con VD possa determinare un effetto positivo nelle patologie delle alte vie respiratorie. È il caso di uno studio, in cui l'integrazione con 1000 IU/die per 4 mesi in bambini con suscettibilità all'otite media acuta ha determinato una riduzione significativa degli episodi acuti di OMA rispetto al placebo ¹².

Una revisione e metanalisi del 2017, molto citata, riguardo i dati presenti in letteratura sull'efficacia della somministrazione di VD e prevenzione delle infezioni acute dell'apparato respiratorio ha dato risultati contrastanti ¹³. Questo risultato, in parte peraltro atteso, è dovuto all'eterogeneità degli studi presi in esame, alla diversità per età e tipologia dei pazienti, alle diverse dosi e durata dell'integrazione, alla variabilità dei risultati valutati nei diversi studi. È chiaro che le revisioni sistematiche considerano studi molto diversi per dose, tempi e modalità di somministrazione, ma il dato molto interessante che emerge da questa pubblicazione è che i risultati clinici più evidenti dell'integrazione si sono avuti nei pazienti che presentavano i livelli sierici di VD più bassi al momento dell'arruolamento e che erano trattati con dosi di supplementazione giornaliere o settimanali, e non con boli mensili ¹³.

INFEZIONE DA SARS-CoV-2 COME MODELLO DI INTERAZIONE TRA VITAMINA D E SISTEMA IMMUNITARIO

In questi ultimi due anni, caratterizzati dalla pandemia da SARS-CoV-2, diverse segnalazioni hanno interessato anche gli effetti della VD sull'infezione e sulla malattia COVID-19. Anche se più spesso si tratta di segnalazioni su pazienti adulti, l'interesse sui meccanismi d'azione e gli effetti preventivi e terapeutici ben interessano anche il Pediatra. Nel caso specifico del COVID-19, numerosi studi hanno dimostrato che i soggetti con deficit di VD (< 20 ng/ml) avevano una maggiore probabilità di essere positivi al tampone. Questa relazione inversa, maggiore positività in chi aveva i livelli di VD più bassi, era indipendente da latitudine,

etnia, sesso ed età. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato come bassi livelli sierici di VD fossero associati non solo a un maggior rischio di contrarre la malattia, ma anche a una maggiore severità e mortalità, indipendentemente dal Paese dove lo studio è stato condotto.

Un punto molto importante, che deriva da lavori scientifici che si focalizzano su VD e COVID-19, riguarda l'evidenza della maggior efficacia dell'integrazione giornaliera di VD rispetto a quella attuata con alte dosi in bolo mensile. La spiegazione biologica è plausibile e consiste nel fatto che le alte dosi in bolo inducono l'espressione a lungo termine degli enzimi catabolici 24-idrossilasi e FGF23 (*fibroblast growth factor 23*), che hanno effetti paradossali di inattivazione della VD. Ne deriva che una spiegazione ulteriore dei risultati discordanti della letteratura dovrebbe anche considerare che dosi cumulative mensili sono associate a un improvviso picco del livello plasmatico di VD, seguito dopo pochi giorni da una riduzione drastica dovuta agli effetti catabolici della 24-idrossilasi, che viene attivata e che trasforma la VD eccedente in metaboliti inattivi¹⁵. Le implicazioni pratiche di questo effetto sono evidenti; l'effetto di una maggior efficacia per la dose giornaliera era stato già segnalato peraltro in una revisione del 2013.

IN CONCLUSIONE: LA SUPPLEMENTAZIONE CON VITAMINA D A CHI, QUANDO E COME?

La VD ha un effetto fisiologico sui meccanismi di prevenzione delle infezioni dell'apparato respiratorio e delle patologie immunologicamente mediate. C'è senz'altro bisogno di approfondire con trial clinici randomizzati (RCT) di supplementazione, le attuali evidenze e capire se i bassi livelli di VD siano da considerare causali oppure consequenziali (causalità inversa).

Sebbene quindi il ruolo della VD nelle malattie infettive e auto-immunitarie resti controverso, dal punto di vista pratico, pensando ai meccanismi, alle evidenze di associazione e di supplementazione disponibili, consideriamo gli effetti benefici della VD sul sistema immunitario. Tali effetti sono dipendenti dai livelli sierici che, se vogliamo ottenere un effetto immunologico, debbono essere sufficienti per il benessere muscolo-scheletrico. Abbiamo visto quali siano le condizioni a rischio di ipovitaminosi D che nella valutazione del nostro piccolo paziente vanno considerate; quasi mai è necessario il dosaggio sierico di VD.

La supplementazione esterna di VD è quindi spesso più che appropriata: infatti, nella popolazione pediatrica l'esposizione solare è scarsa in inverno e spesso poco efficace (i bambini giocano in casa), l'introito con l'alimentazione di VD quasi sempre insufficiente. È quindi importante rifarsi alle indicazioni delle società scientifi-

TABELLA II.

Fabbisogni giornalieri di vitamina D raccomandati tra 1-18 anni.

Età	IOM 2011 e AAP 2012			LARN 2012			Endocrine Society 2011	
	EAR, UI/die	RDA, UI/die	UL, UI/die	EAR, UI/die	RDA, UI/die	UL, UI/die	Fabbisogno giornaliero, UI/die	UL, UI/die
1-3 anni	400	600	2.500	400	600	2.000	600-1.000	4.000
4-8 anni	400	600	3.000	400	600	2.000 (4-10 anni)	600-1.000	4.000
9-18 anni	400	600	4.000	400	600	4.000 (11-18 anni)	600-1.000	4.000

EAR: Estimate Average Requirement (fabbisogno medio: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni del 50% della popolazione); RDA: Recommended Dietary Allowances (assunzione raccomandata per la popolazione: apporto stimato in grado di coprire i fabbisogni di oltre il 97,5% della popolazione); UL: Tolerable Upper Intake levels (livello massimo tollerabile di assunzione: apporto al di sopra del quale è possibile l'insorgenza di eventi avversi).
* Fabbisogni consigliati per i soggetti a rischio di deficit di vitamina D.

che per supplementare con dosi adeguate, specie nei mesi invernali, non solo i lattanti ma anche i bambini della 2° e 3° infanzia e gli adolescenti (Tab. II) per ottimizzare gli effetti extrascheletrici. Infine, va considerato che l'integrazione con dose giornaliera, che rende più fisiologico l'utilizzo della VD somministrata, è probabilmente più efficace rispetto a quella con dosi a boli mensili.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gianni S, Giusti A, Minisola S, et al. The immunologic profile of vitamin D and its role in different immune-mediated diseases: an expert opinion. *Nutrients* 2022;14:473. <https://doi.org/10.3390/nu14030473>
- 2 Bikle DD. Vitamin D regulation of immune function. *Curr Osteoporos Rep* 2022;20:186-193. <https://doi.org/10.1007/s11914-022-00732-z>
- 3 Gröber U, Spitz J, Reichrath J, et al. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol* 2013;5:331-347. <https://doi.org/10.4161/derm.26738>
- 4 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. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
- 5 Baiz N, Dargent-Molina P, Wark JD, et al.; EDEN Mother-Child Cohort Study Group. Cord serum 25-hydroxyvitamin D and risk of early childhood transient wheezing and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:147-153. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.017>
- 6 Hurwitz JL, Jones BG, Penkert RR, et al. Low retinol-binding protein and vitamin D levels are associated with severe outcomes in children hospitalized with lower respiratory tract infection and respiratory syncytial virus or human metapneumovirus detection. *J Pediatr* 2017;187:323-327. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.04.061>
- 7 Hollams EM, Teo SM, Kusel M, et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:472-481.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.032>
- 8 Brehm JM, Acosta-Pérez E, Klei L, et al. Vitamin D insufficiency and severe asthma exacerbations in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:140-146. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0431OC>
- 9 Bouillon R, Manousaki D, Rosen C, et al. The health effects of vitamin D supplementation: evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol* 2022;18:96-110. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00593-z>
- 10 Rueter K, Siafarikas A, Palmer DJ, et al. Pre- and postnatal vitamin D status and allergy outcomes in early childhood. *Biomedicines* 2022;10:933. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10050933>
- 11 Comberlati P, Peroni DG. Vitamin D supplementation in pregnancy does not prevent school-age asthma. *Allergy* 2020;75:2143-2144. <https://doi.org/10.1111/all.14337>
- 12 Marchisio P, Consonni D, Baggi E, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1055-1060. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829be0b0>
- 13 Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>
- 14 Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One* 2020;15:e0239252. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0239252>
- 15 Griffin G, Hewison M, Hopkin J, et al. Perspective: vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. *Clin Med (Lond)* 2021;21:e144-e149. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0035>

ilmedicopediatra 2022;31(3):21-26;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-13

I prodotti naturali per la tosse: una *case series* dall'ambulatorio del Pediatra con un nuovo sciroppo a base di Demultox[®], malva e miele

Luisa Perazzelli¹, Maria Teresa Tosi²

¹ *Pediatra di libera scelta, San Giorgio di Piano (BO);*

² *Pediatra di libera scelta, Faenza (RA)*

Corrispondenza

Luisa Perazzelli
luisa.perazzelli@yahoo.it

Conflitto di interessi

Le Autrici dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Perazzelli L, Tosi MT. I prodotti naturali per la tosse: una *case series* dall'ambulatorio del Pediatra con un nuovo sciroppo a base di Demultox[®], malva e miele. Il Medico Pediatra 2022;31(3):21-26. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-13>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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>

Riassunto

Secondo la definizione data dalla normativa, si identificano come dispositivi medici tutti i prodotti il cui meccanismo d'azione è di norma fisico (ad esempio l'azione meccanica, la lubrificazione, la barriera fisica come la creazione di un film, ecc.) e non farmacologico/metabolico/immunologico anche se, nello svolgimento della propria funzione, possono essere coadiuvati con funzione accessoria da sostanze che agiscono con questi ultimi meccanismi di azione. Tra questi prodotti rientrano anche certi sciroppi per la tosse, la cui attività si realizza creando un film protettivo sulla mucosa della faringe limitando il contatto con gli agenti esterni e riducendo il processo irritativo. In questa *case series* è stato testato un dispositivo medico a base naturale, contenente il complesso Demultox[®], miele e mucillagini da malva, in 11 bambini di età < 3 anni (età media circa 19 mesi) in setting ambulatoriale somministrato anche in concomitanza ad altre terapie farmacologiche. La sperimentazione, per quanto limitata, ha prodotto risultati molto incoraggianti: lo sciroppo ha mostrato di possedere una ottima efficacia e tollerabilità. Questo dispositivo medico si è pertanto dimostrato un prodotto ideale da utilizzare anche in bambini molto piccoli proprio per il suo peculiare meccanismo di azione di tipo non farmacologico, riducendo il rischio di possibili interazioni con eventuali altre terapie.

Premessa

Sono molti i prodotti a base naturale che quotidianamente ci vengono presentati dagli informatori medico scientifici per calmare la tosse.

Alcuni di questi rientrano nella categoria dei dispositivi medici, uno statuto regolatorio considerato il parente stretto del farmaco vero e proprio, dai quali però si differenziano per il meccanismo di azione. La normativa ¹ li definisce come *“qualunque strumento (...) o altro articolo (prodotto), destinato dal fabbricante a essere impiegato sull'uomo, da solo o in combinazione, per una o più delle seguenti destinazioni d'uso mediche specifiche: — diagnosi, prevenzione, monitoraggio, previsione, prognosi, trattamento o attenuazione di malattie (...), e che non esercita nel o sul corpo umano l'azione principale cui è destinato mediante mezzi farmacologici, immunologici o metabolici, ma la cui funzione può essere coadiuvata da tali mezzi”*.

Tipicamente, l'azione principale del dispositivo medico è ottenuta con mezzi fisici (compresa l'azione meccanica, la barriera fisica come la creazione di un film, la lubrificazione, ecc.).

Gli sciroppi per la tosse classificati come dispositivi medici esercitano, quindi, la loro azione antitussiva creando un film protettivo sulla mucosa della faringe che limita il contatto con gli agenti esterni e riduce pertanto il processo irritativo che crea lo stimolo a tossire. Con questo meccanismo di azione agisce anche il prodotto innovativo a base vegetale che abbiamo voluto testare nei nostri ambulatori. Contiene un complesso di polisaccaridi derivati da Inula, Piantaggine, Elicriso (Demultox®), mucillagini da malva e miele.

L'azione del miele sulla tosse è nota da tempo. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha identificato il miele come possibile trattamento demulcente per la tosse ^{2,3}. Si definisce “demulcente” una sostanza, di solito costituita da polisaccaridi, che genera un film protettivo sulla gola e riduce il dolore quando la mucosa è irritata, aumentando la produzione di saliva per ridurre il riflesso della tosse ⁴.

L'azione della malva è descritta in letteratura. Nella medicina tradizionale viene usata per trattare le infezioni del tratto respiratorio superiore, grazie alla sua azione demulcente ⁵. L'estratto utilizzato nello sciroppo

è un estratto acquoso di foglie contenente non meno dell'80% di mucillagini.

L'inula, piantaggine ed elicriso (il complesso Demultox®) concorrono al meccanismo di azione demulcente esercitato dal dispositivo medico, dato che gli estratti delle tre piante presenti nello sciroppo sono titolati in polisaccaridi minimo 30% ⁶.

Il prodotto ha dati clinici a supporto dell'uso in età pediatrica ⁷. Lo studio pubblicato (Carnevali et al., 2021) rivela infatti una buona efficacia del trattamento nella riduzione della tosse diurna e notturna nei bambini fra i 3 e i 6 anni affetti da tosse acuta persistente da almeno 3 giorni consecutivi. I dati relativi alla riduzione della tosse risultano molto buoni già dopo il primo giorno di trattamento, dimostrando una rapida manifestazione dell'effetto.

Mancano tuttavia dati di efficacia clinica sui bambini di età inferiore ai 3 anni in setting ambulatoriale. Sappiamo bene che la tosse rappresenta per i pediatri uno dei principali motivi di accesso all'ambulatorio, soprattutto nella fascia di età 1-3 anni, nella quale i bambini sono maggiormente esposti a contrarre infezioni delle vie respiratorie che si manifestano con la tosse. Risulta pertanto molto utile poter ricorrere a prodotti naturali che contengano ingredienti sicuri anche per l'impiego in età pediatrica e che abbiano un meccanismo di azione di tipo meccanico, come i dispositivi medici, al fine di non intraprendere terapie farmacologiche se non strettamente necessarie. Abbiamo pertanto condotto questa piccola raccolta dati, con l'obiettivo di esplorare la possibilità di trattare la tosse con un prodotto a base naturale e con un meccanismo di azione di tipo non farmacologico.

Protocollo

Lo scopo di questa raccolta dati è, pertanto, di testare il prodotto in *Real Life*, su bambini di età < 3 anni. I pazienti sono stati arruolati nei nostri ambulatori di Bologna e Faenza, tra febbraio e maggio 2022, dopo aver consegnato ai genitori/tutori i moduli del consenso informato ed aver acquisito l'autorizzazione al trattamento dei dati. Sono stati arruolati pazienti in

trattamento con altri farmaci, al fine di testare la tollerabilità del prodotto anche quando somministrato in contemporanea ad altri trattamenti.

La case series ha coinvolto 11 pazienti, con le seguenti caratteristiche di età e genere:

- età media: 19,55 mesi \pm 6,58 mesi;
- maschi: 36%; femmine: 64%

Tutti i pazienti sono stati trattati per 8 giorni, alla posologia indicata nel foglietto illustrativo.

La gravità della tosse è stata valutata tramite una scala Likert a 6 punti, che ci ha permesso di attribuire un punteggio all'intensità del sintomo, che poteva variare da 5 (molto severo) a 0 (assente). La valutazione è stata effettuata sia per la tosse diurna (D), che la tosse notturna (N), ed è stata valutata al T0 al momento dell'arruolamento in ambulatorio a seguito della visita, e al giorno T8 al termine del trattamento.

La media dei valori attribuiti alla gravità del sintomo a T0, calcolati come somma del punteggio della tosse diurna (D) + tosse notturna (N) è di 5,18.

10 pazienti su 11 hanno utilizzato il prodotto in abbinamento ad altri trattamenti.

Gli effetti collaterali eventualmente registrati durante il trattamento sono stati raccolti e valutati singolarmente. La tollerabilità del trattamento è stata valutata tramite rilevazione soggettiva dei pazienti (ottima, buona, sufficiente o insufficiente).

Risultati

I dati ottenuti mostrano che, partendo da un valore medio di 5,18 al T0 relativo alla somma totale dei punteggi attribuiti alla tosse diurna e alla tosse notturna al momento dell'arruolamento, il punteggio medio della tosse al termine del trattamento al T8 si assesta intorno al valore 1, producendo una riduzione percentuale del 80,7% (Tab. I, Fig. 1).

La riduzione media del punteggio attribuito alla tosse per ciascun paziente derivante dalla somma del valore della tosse notturna + tosse diurna al T0 (D + N al T0) rispetto al T8 (D + N al T8) è di 4,18 punti. Pertanto, la tosse migliora significativamente, dimostrando l'efficacia del trattamento nella riduzione del punteggio

TABELLA I.

Punteggio della tosse diurna (D) + notturna (N) prima e dopo il trattamento con il DM per ciascun paziente.

Paziente	T0		T8	
Paz 1	TO D+N	8	T8 D+N	0
Paz 2	TO D+N	6	T8 D+N	2
Paz 3	TO D+N	2	T8 D+N	2
Paz 4	TO D+N	3	T8 D+N	0
Paz 5	TO D+N	4	T8 D+N	0
Paz 6	TO D+N	3	T8 D+N	1
Paz 7	TO D+N	8	T8 D+N	1
Paz 8	TO D+N	7	T8 D+N	0
Paz 9	TO D+N	6	T8 D+N	2
Paz 10	TO D+N	4	T8 D+N	1
Paz 11	TO D+N	6	T8 D+N	2
MEDIA	TO D+N	5,18	T8 D+N	1

totale (D+N) di ciascun paziente al termine del trattamento (Tab. II).

I dati raccolti per ciascun paziente sono riportati nella Figura 2, da cui emerge che i pazienti numero 1, 4, 5 e 8 hanno mostrato una risoluzione completa della

FIGURA 1.

Variazione media del punteggio relativo a tosse diurna + notturna da T0 a T8

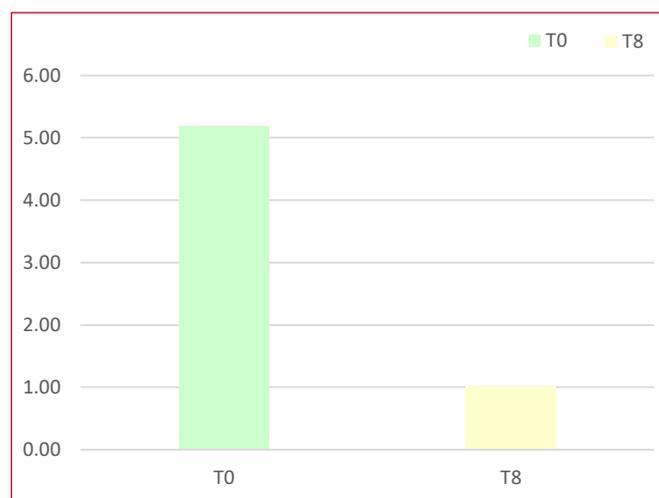


TABELLA II.

Differenza del punteggio totale della tosse prima e dopo il trattamento con il DM per ciascun paziente.

Paziente	T0	T8	Differenza
Paz 1	8	0	-8
Paz 2	6	2	-4
Paz 3	2	2	0
Paz 4	3	0	-3
Paz 5	4	0	-4
Paz 6	3	1	-2
Paz 7	8	1	-7
Paz 8	7	0	-7
Paz 9	6	2	-4
Paz 10	4	1	-3
Paz 11	6	2	-4
MEDIA			-4,18

problematica, riportando un punteggio 0 al T8 (osse assente al termine del trattamento). Solo un paziente (paziente n. 3) non ha mostrato alcun effetto a seguito del trattamento.

È interessante notare che tra i 10 pazienti che hanno effettuato il trattamento in concomitanza ad altri farmaci il 18% ha assunto anche un antibiotico e il 45% ha assunto anche del paracetamolo (Fig. 3).

La tollerabilità del trattamento è risultata molto buona, raccogliendo il 100% di valutazioni ottime e buone (Fig. 4).

Nessun effetto avverso è emerso durante il trattamento.

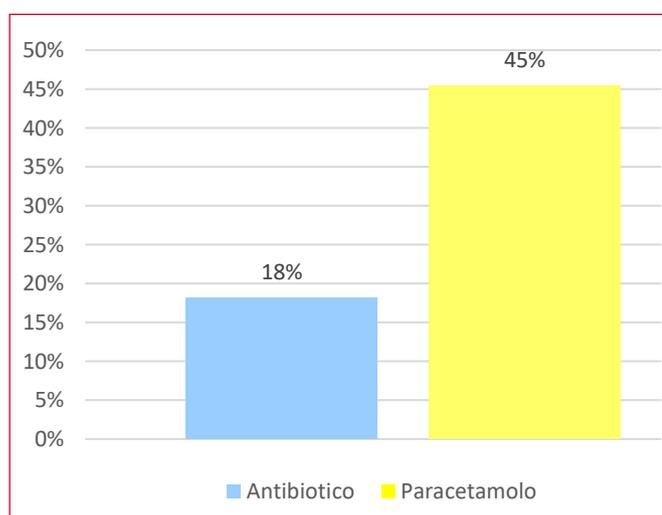
Discussione

I dati raccolti, per quanto limitati, depongono a favore dell'efficacia del trattamento con il dispositivo medico anche su bambini di età inferiore ai 3 anni. Inoltre, il trattamento ha dimostrato di possedere una ottima tollerabilità anche quando utilizzato in concomitan-

FIGURA 2.

Variazione soggettiva del punteggio della tosse da T0 a T8 per ciascun paziente.



FIGURA 3.**Farmaci somministrati in contemporanea con il dispositivo medico.**

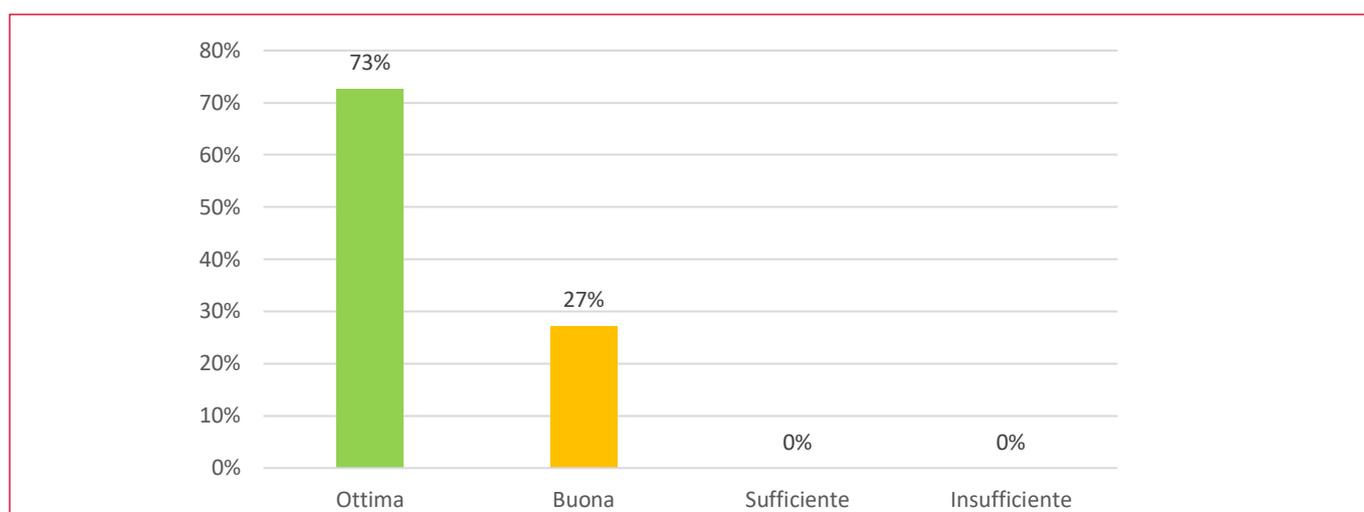
za con altre terapie farmacologiche, soprattutto paracetamolo ed antibiotici. Probabilmente, il peculiare meccanismo di azione di tipo meccanico (formazione di un film protettivo ad effetto barriera, grazie alla alta percentuale di mucillagini e polisaccaridi) e la composizione naturale, rendono il prodotto adatto alla somministrazione contemporanea con altri

farmaci, rendendolo uno strumento utile nella pratica quotidiana del pediatra.

Due sono i casi su cui approfondire la riflessione: il paziente numero 9 e numero 10, entrambi provenienti dall'ambulatorio di Faenza.

Paziente numero 9 di 29 mesi.

All'anamnesi remota non ha patologie croniche di rilievo, ma mostra di avere una tosse persistente e ricorrente da ottobre con riacutizzazione mensile e scolo retronasale. Al TO presenta una tosse diurna di grado lieve (punteggio 2) e una tosse notturna di grado severo (punteggio 4). Prescrivo quindi lo sciroppo al dosaggio di 5 ml due volte al giorno per 8 giorni e consiglio alla madre di aggiungere eventualmente della levodropropizina in gocce alla sera durante la fase acuta ed eventualmente durante la notte al bisogno, dato che la tosse notturna risulta essere molto intensa e fastidiosa. La madre riferisce tuttavia di aver utilizzato la levodropropizina solo una volta la prima sera, mentre ha utilizzato solo lo sciroppo a base di Demultox® per il prosieguo della terapia. Già dopo il primo giorno di trattamento (T1) la tosse notturna è migliorata, per migliorare nettamente al giorno 8 (molto lieve, punteggio 1). Contattata a distanza di qualche

FIGURA 4.**Tollerabilità.**

tempo dal termine del trattamento, la madre riferisce che dopo mesi di tosse ricorrente, avendo eseguito 2-3 cicli con lo sciroppo a base di Demultox®, malva e miele la sintomatologia è totalmente scomparsa.

Paziente numero 10 di 14 mesi.

All'anamnesi remota si rilevano episodi febbrili ricorrenti e uno scarso accrescimento staturponderale. Al momento dell'arruolamento mostra rinite e tosse, con scarsa sintomatologia ed obiettività. La tosse sia notturna, che diurna, è di grado lieve (punteggio 2). Viene prescritto lo sciroppo al dosaggio di 5 ml per due volte al giorno, ma dopo il primo giorno di trattamento (T1) la madre riferisce un peggioramento della sintomatologia con la comparsa della febbre, tosse diurna severa (punteggio 4) e tosse notturna moderata (punteggio 3). Nel frattempo, i familiari sono risultati positivi al COVID e il bambino si positivizza per SARS-CoV-2 il giorno successivo (T2). Alla terapia già impostata viene pertanto aggiunto paracetamolo per due giorni, vitamina D e vitamina C. La madre riferisce un netto miglioramento già al quinto giorno (T5), e la situazione al termine del trattamento al giorno 8 (T8) mostra un quadro in totale risoluzione, con tosse diurna molto lieve (punteggio 1) e tosse notturna totalmente assente.

Conclusioni

I dati raccolti nella presente *case series* permettono di gettare una prima luce sull'utilizzo del prodotto a

base di Demultox®, mucillagini da malva e miele nei pazienti pediatriche di età inferiore ai 3 anni in setting ambulatoriale. Il prodotto mostra una buona efficacia nei casi trattati. Il meccanismo di azione di tipo meccanico (bioadesione) e la composizione naturale del dispositivo medico permettono un utilizzo agevole e relativamente sicuro anche in concomitanza con altri trattamenti farmacologici.

Bibliografia

- 1 Regolamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 5 aprile 2017 relativo ai dispositivi medici, che modifica la direttiva 2001/83/CE, il regolamento (CE) n. 178/2002 e il regolamento (CE) n. 1223/2009 e che abroga le direttive 90/385/CEE e 93/42/CEE del Consiglio.
- 2 Ahmed N, Sutcliffe A, Tipper C. Feasibility study: honey for treatment of cough in children. *Pediatr Rep* 2013;5:31-34. <https://doi.org/10.4081/pr.2013.e8>
- 3 WHO. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children. Geneva: World Health Organization 2001. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66856>
- 4 Ziment I. Herbal antitussives. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:327-33333. <https://doi.org/10.1006/pupt.2002.0343>
- 5 Edible medicinal and non-medicinal plants - Vol. 8. https://books.google.it/books?id=nvGBAAQBAJ&pg=PA395&lpg=PA395&dq=ed-ible+medicinal+and+non-medicinal+plants+vol.+8+malva&source=bl&ots=NIUwdn-jKng&sig=ACfU3U1aHfXscoVotD-s6Hj7IKBIHoONZg&hl=it&sa=X&ved=2ahUKEwiipK_#v=onepage&q=ed-ible%20medicinal%20and%20non-medicinal%20plants%20vol.%208%20malva&f=false
- 6 Schmidgall J, Schnetz E, Hensel A. Evidence for bioadhesive effects of polysaccharides and polysaccharide-containing herbs in an ex vivo bioadhesion assay on buccal membranes. *Planta Med.* 2000;66:48-53. <https://doi.org/10.1055/s-2000-11118>
- 7 Carnevali, I., La Paglia, R., Pauletto, L. et al. Efficacy and safety of the syrup "KalobaTUSS®" as a treatment for cough in children: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial *BMC Pediatr* 21,29 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02490-2>

ilmedicopediatra 2022;31(3):27-34;
doi: 10.36179/2611-5212-2022-14

Patologie neoplastiche benigne e maligne nella neurofibromatosi 1

Irene Bruno

Responsabile Malattie Metaboliche e Rare, IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Corrispondenza

Irene Bruno
irene.bruno@burlo.trieste.it

Conflitto di interessi

L'Autrice dichiara di aver collaborato per numerosi Advisory Board con ditte private, quali Roche, Biogen e Alexion.

How to cite this article: Bruno I. Patologie neoplastiche benigne e maligne nella neurofibromatosi 1. Il Medico Pediatra 2022;31(3):27-34. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2022-14>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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>

Cos'è la neurofibromatosi 1?

La neurofibromatosi (NF1) è un disordine genetico che predispone gli individui affetti allo sviluppo di varie problematiche, tra cui anche lo sviluppo di tumori. Il gene NF1 codifica per la neurofibromina, una proteina attivante la RAS GTPasi che entra a far parte della catena di geni responsabile della cascata RAS-MAPK correlata a malattie predisponenti il cancro ¹. In questo senso, modernamente, la malattia è inserita in un gruppo di patologie chiamate RASopatie.

I tumori associati alla NF1 più frequentemente presentano un andamento benigno e richiedono prevalentemente un trattamento conservativo. Quando invece le neoplasie sono maligne rappresentano la causa di morte più comune negli individui affetti da NF1 e provocano una riduzione dell'aspettativa di vita che può arrivare a 10-15 anni in meno rispetto alla popolazione generale.

Quali sono i tumori più frequenti nei pazienti NF1?

I tumori più frequenti in NF1 sono prevalentemente benigni, tra questi i neurofibromi cutanei, i neurofibromi plessiformi e il glioma delle vie ottiche.

Neurofibromi cutanei

Quasi tutti i pazienti NF1 sviluppano neurofibromi cutanei (Fig. 1), tumori benigni dei nervi periferici che cominciano a manifestarsi quasi sempre dopo la pubertà e possono aumentare progressivamente negli anni. Possono essere cutanei o sottocutanei, di dimensioni tra 0,5 e 30 mm e, anche se benigni, quando presenti nelle pieghe o in zone di appoggio possono causare dolore; se presenti in zone visibili quali il volto, possono risultare deturpanti.

Il trattamento principale dei neurofibromi cutanei è la rimozione chirurgica, che è efficace in molti casi. Tra gli svantaggi della rimozione chirurgica

FIGURA 1.

Neurofibromi cutanei, aumentati di numero e dimensione dopo la gravidanza.



troviamo il rischio di cicatrici più o meno grandi, di crescita di tumori e comparsa di nuovi tumori nel tempo.

Neurofibromi plessiformi

I neurofibromi plessiformi sono presenti in circa il 30% dei pazienti (50% se viene eseguita una *RM total body*) e, nonostante la loro istologia benigna, possono presentare una crescita rapida e causare morbidità importante ².

Il neurofibroma plessiforme è caratterizzato dal coinvolgimento di fasci nervosi e vascolari adiacenti intrecciati che vanno a costituire una massa multinodulare ricca di spesse fibre collagene circondate da tessuto mixoide spesso edematoso.

Da un punto di vista macroscopico, questi tumori si presentano solitamente durante l'infanzia o l'adolescenza, come lesioni nodulari confinate al nervo o come tumori diffusi che interferiscono con i circostanti tessuti molli e potrebbero associarsi a ipertrofia ossea, cambiamenti vascolari, sovrastante pigmentazione o eccessiva crescita pilifera. La localizzazione preferenziale è il tronco (44%), seguita da arti (38%) e testa/collo (18%) (Fig. 2A,B).

Oltre alla possibile evoluzione in malignità (MPNST), che si verifica nel 10% della popolazione, soprattutto in presenza di PN di grandi dimensioni, i neurofibromi

FIGURA 2A.

Neurofibroma plessiforme del tronco con tipica chiazza scura sovrastante.



FIGURA 2B.

Neurofibroma plessiforme del braccio con tipica chiazza scura sovrastante.



potrebbero causare effetto massa con compressione degli organi vitali ³ (come esofago, trachea o vasi), compressioni dei nervi periferici, delle radici dei nervi spinali e delle corde nervose e determinare dismorfismo, dolore e deficit neurologici, ma anche potenziali emorragie e infezioni conseguenti alla chirurgia ³.

È importante sottolineare, a scopi sia prognostici che terapeutici, la possibilità che i PN siano per anni asintomatici e non visibili macroscopicamente. In merito a questo, assume particolare rilevanza lo studio di Mautner et al.,

2008⁴, di 39 pazienti sottoposti a una *MRI total body*, che ha rivelato la presenza di PN interni in 22 pazienti, ovvero il 56%, andando perciò a sottolineare la rilevanza che potrebbe assumere questo genere di esame strumentale nella stratificazione dei pazienti con NF1.

La terapia dei neurofibromi plessiformi è, in prima battuta, chirurgica, quando il tumore è piccolo e superficiale. A causa dell'ampia varietà di queste lesioni e della loro localizzazione anatomica è noto, però, che la completa resezione chirurgica è tecnicamente complicata e frequentemente infattibile.

Questo ha portato, negli anni, alla ricerca di un'alternativa nella terapia medica, soprattutto per i PN definiti inoperabili.

Nonostante i neurofibromi plessiformi siano tumori benigni essi possono rappresentare un grave problema di morbilità e associarsi anche a una mortalità aumentata. Il *pathway* RAS è coinvolto nella loro genesi⁵; quindi, un approccio di trattamento logico è stata la valutazione di farmaci che andassero ad agire con un'inibizione targettizzata del *pathway*: i MEK inibitori.

I MEK inibitori, infatti, hanno mostrato la maggiore attività tra i vari agenti testati nel modello animale di neoplasie NF1 correlate e, nello specifico, si sono mostrati efficaci nel trattamento di neurofibromi plessiformi e MPNST⁶.

All'interno di questa classe di farmaci, selumetinib, un inibitore orale selettivo di MEK 1 e 2, è stata la prima molecola a dimostrare l'abilità di inficiare la crescita dei PN.

Tumore maligno delle guaine nervose periferiche, MPNST

Il neurofibroma plessiforme per sua natura è benigno, ma vi è un rischio di degenerazione maligna che arriva, nell'arco della vita di un paziente, al 10% di probabilità. Il tumore che ne deriva per seconda mutazione è il *Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor* (MPNST) e rappresenta un'importante causa di mortalità nei pazienti NF1⁷.

Il tumore maligno delle guaine nervose periferiche (MPNST) è il tumore maligno più frequentemente diagnosticato nelle persone con NF1. Si tratta di un sarcoma a cellule fusate scarsamente differenziato del nervo

periferico che appare come un rigonfiamento fusiforme e non capsulato. Può insorgere de novo o dalla trasformazione maligna di un neurofibroma plessiforme.

Il MPNST è più comune nella popolazione adolescente-adulta affetta da NF1 rispetto a quella pediatrica e insorge tipicamente nei nervi più grandi del tronco o della porzione prossimale degli arti. Circa la metà di questi sarcomi si riscontra nei pazienti con neurofibromatosi; infatti, un individuo affetto da NF1 ha il 10% di probabilità di sviluppare un MPNST nel corso della sua vita. Rispetto alla popolazione generale, i tumori MPNST tendono a manifestarsi più precocemente nelle persone con NF1, spesso nell'adolescenza o nella prima età adulta.

La presenza di un neurofibroma plessiforme o sottocutaneo aumenta il rischio di insorgenza di un MPNST, inoltre la probabilità d'insorgenza del MPNST aumenta nelle sedi sottoposte a pregresse terapie radianti. Questi sarcomi esordiscono con *dolore persistente*, tipicamente notturno, e non responsivo alla terapia antidolorifica; possono inoltre dar luogo a modificazioni nelle dimensioni e nella consistenza della lesione preesistente, con la comparsa di deficit neurologici inspiegati. Il trattamento prevede la resezione completa, qualora possibile, a seconda della localizzazione anatomica, con radioterapia adiuvante per tutte le neoplasie di grado intermedio/alto; la chemioterapia viene riservata ai pazienti che presentano metastasi o tumori non asportabili chirurgicamente anche se purtroppo spesso sono tumori resistenti a chemio- e radioterapia.

Perché i neurofibromi tendono ad aumentare in pubertà o durante le gravidanze?

È esperienza del clinico vedere che la crescita nei neurofibromi cutanei e spesso anche dei neurofibromi plessiformi accelera in alcune fasi di crescita del bambino, durante la pubertà e durante la gravidanza. Questo dato comincia a trovare alcune recenti spiegazioni in letteratura: è stato recentemente segnalato come la neurofibromina sia un corepressore del recettore alfa degli estrogeni. La mancanza quindi di neurofibromina fa esprimere più recettore per gli estrogeni ai tessuti. Gli

estrogeni a loro volta favoriscono la produzione di fattori di crescita come il *Fibroblast Growth Factor 2* (FGF2) ⁸.

I tumori del Sistema Nervoso Centrale

I tumori del Sistema Nervoso Centrale (SNC) si manifestano in circa il 20% dei soggetti affetti da NF1 e sono circa cinque volte più frequenti rispetto alla popolazione generale.

Un tumore caratteristico e comune è il glioma delle vie ottiche (OPG), talmente caratteristico che anche esso, come il neurofibroma plessiforme, rappresenta un criterio diagnostico di NF1 ⁵. È un glioma tipico dell'età pediatrica che può manifestarsi soprattutto fino ai 12 anni di vita (Fig. 5).

Si tratta solitamente di astrocitomi pilocitici di I grado (classificazione WHO) che possono coinvolgere qualsiasi tratto delle vie ottiche. Sebbene il loro decorso sia più indolente degli OPG sporadici, e spesso vada incontro a regressione spontanea, il 10-20% dei pazienti sviluppa sintomi o segni clinici (deficit dell'acuità visiva, pallore pupillare, strabismo, deficit campimetrico, proptosi) che rendono necessaria una terapia medica per arrestarne l'accrescimento.

La presenza di atrofia ottica e di ridotta acuità visiva all'esordio sono correlati a una peggiore prognosi visiva. Le indicazioni all'avvio della chemioterapia sono molto strette e protocollate e dipendono fondamentalmente da tre criteri: il calo rapido e progressivo dell'acuità visiva; l'aumento rapido e progressivo delle dimensioni del glioma, la presenza di sindrome ipotalamica (pubertà precoce (39%), l'eccesso/deficit di GH e la sindrome diencefalica).

La presenza di segni di compressione/idrocefalo trova invece indicazione soltanto al drenaggio liquorale.

Anche i gliomi delle vie ottiche sembrano rispondere bene ai MEK inibitori, in tal senso è in procinto di partire un RCT che confronterà i risultati della chemioterapia tradizionale vs selumetinib nel trattamento di prima linea dei gliomi del nervo ottico.

Sono descritti anche gliomi cerebellari e cerebrali (che tendono a presentare una maggiore aggressività rispetto a quelli del tratto ottico-chiasmatico e del tronco

encefalico) e, più raramente, tumori di basso grado extra-ottici, quali ependimomi e medulloblastomi, che spesso sono diagnosticati accidentalmente durante risonanze di controllo, anche se nel tempo possono manifestarsi clinicamente. La prognosi associata a tali tumori è generalmente buona, con sopravvivenza a 5 anni maggiore del 90%, anche se nei pazienti con più lesioni extra ottiche purtroppo la prognosi è peggiore e la progressione di malattia può essere rapida ⁹.

Altri tumori

I pazienti con NF1 presentano un rischio aumentato di tumorigenesi che è circa il doppio rispetto alla popolazione generale ¹⁰. Per esempio, in uno studio del 2013, il rischio relativo di presentare tumore è risultato di 3,3 volte superiore per il tumore dell'esofago, di 2,8 volte per lo stomaco, di 2 volte per il colon, di 3,8 volte per il fegato, di ben 19,6 volte per l'osso, di 4,9 volte per la tiroide, di 3 volte per il polmone, di 3,6 volte per il melanoma, di 3,3 volte per il linfoma non Hodgkin, di 6,7 volte per la leucemia mieloide cronica, di 2,7 volte per il tumore al seno e di 3,7 volte per il tumore ovarico. Più raramente si osservano anche altri tipi di tumori, quali la leucemia mielomonocitica giovanile (JMML) ¹¹, il feocromocitoma ¹², i tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST), i tumori del glomo, lo xantogranuloma giovanile, il rhabdomyosarcoma e i lipomi.

Tumori stromali del tratto gastrointestinale (GIST) e feocromocitoma

Il feocromocitoma è un tumore neuroendocrino che si manifesta nello 0,1-5,7% dei pazienti affetti da NF1. Molto spesso la diagnosi è incidentale durante il normale follow-up clinico-laboratoristico, altre volte, invece, la sua presenza si manifesta con i classici sintomi quali ipertensione arteriosa sia essa a picchi o elevata stabilmente, *flushing* al viso, sudorazione, tachicardia o cefalea. La terapia è sempre chirurgica.

La terapia è chirurgica

Circa il 4-25% dei pazienti affetti da NF1 possono presentare tumori gastrointestinali stromali (GIST) di ori-

gine mesenchimale, detti carcinoidi. Nella popolazione sana, questo tipo di tumore ha un'incidenza molto rara intorno allo 0,1-3% della popolazione e di solito si localizza nello stomaco. Nei pazienti con NF1, invece, è più tipica la localizzazione nell'ileo.

Si stima che il rischio per una persona affetta da NF1 di sviluppare tale complicanza sia superiore di circa 45 volte rispetto a quello della popolazione generale. Solitamente sono asintomatici; solo il 5% dei casi esordisce con una sintomatologia aspecifica data da dolore addominale, segni di sanguinamento gastroenterico e raramente ostruzione intestinale. La prognosi è solitamente migliore rispetto ai casi sporadici e il trattamento di scelta prevede la resezione chirurgica.

Il tumore della mammella

Che il tumore al seno sia di incidenza aumentata nelle donne NF1 è molto dibattuto.

Recenti studi avrebbero definito la situazione identificando un aumento di rischio relativo di avere il tumore al seno per le donne NF1 e molto maggiore per le donne più giovani (30-50 anni), quando le donne sane hanno un rischio molto basso.

Il rischio relativo di tumore al seno nelle coorti di donne NF1/vs sane divise per età è RR (rischio relativo) 6,5 per le donne in età 30-39 anni, 4,4 nelle donne 40-49 anni, 2,9 50-59 anni, 1,9 60-69 anni.

Il RR evidenziato nelle donne NF1 sotto i 50 anni porrebbe l'indicazione a eseguire regolarmente la mammografia in questa categoria di donne.

Per tale motivo è indicato che le donne affette da NF1 eseguano controlli senologici/mammografici annuali a partire dai 40 anni. Il trattamento non differisce da quello utilizzato nei casi sporadici.

La mortalità per cancro in generale nelle femmine NF1 è in generale più alta rispetto ai controlli e anche per tumore al seno [SMR 5,20 (2,38-9,88; $p < 0,001$)].

Tumori dei glomi subungueali

I tumori dei glomi subungueali sono neoformazioni benigne rare nella popolazione generale più frequenti nei soggetti affetti da NF1. Normalmente ci si pensa

quando, in un paziente con NF1, compare un dolore acuto a un polpastrello o a un'unghia che insorge spontaneamente o in seguito a un trauma.

Tipicamente il dolore recede con il calore e si esacerba con il freddo.

La diagnosi è clinica, anche se deve essere accompagnata dalla diagnostica per immagini (radiografia, ecografia e risonanza magnetica nucleare in alcuni casi) per la precisa localizzazione delle lesioni. La terapia è chirurgica e generalmente risolutiva sui sintomi.

Il rischio di tumori secondari

Oltre ai tumori primariamente legati alla NF1, i pazienti affetti sono a rischio anche di sviluppare secondi tumori dovuti alla radioterapia: in questo senso è importante valutare la reale opportunità e indicazione di quest'ultima prima di irradiare un paziente NF1.

I neurofibromi plessiformi (PN) e la speranza terapeutica

Nonostante i neurofibromi cutanei e sottocutanei siano tumori benigni associati alla NF1, il *pathway* RAS/RAF è coinvolto nella loro genesi; quindi, basandosi sui meccanismi molecolari precedentemente descritti, un approccio di trattamento logico è stata la valutazione di farmaci che andassero ad agire con un'inibizione targettizzata del *pathway* RAS-MAP chinasi attraverso MEK inibitori, dimostratosi di successo in modelli preclinici di NF1^{6,12}. I MEK inibitori, infatti, hanno mostrato la maggiore attività tra i vari agenti testati nel modello animale di neoplasie NF1 correlate e, nello specifico, si sono mostrati efficaci nel trattamento di neurofibromi plessiformi e MPNST⁶.

A supporto di questo pensiero, in uno studio del 2017 sulla trascrittoma in cui è stato comparato il tessuto PN al normale tessuto, è stato dimostrato che l'up-regolazione della proliferazione cellulare supporta l'ipotesi del coinvolgimento di un *pathway* RAS/RAF/MEK/ERK compromesso nella NF1.

Tra i farmaci MEK inibitori, il selumetinib (AZD6244 o ARRY-142886), un inibitore orale selettivo di MEK 1 e 2 ha dimostrato una promettente attività contro diversi

tumori avanzati nell'adulto: è stata la prima molecola a dimostrare l'abilità di inficiare la crescita dei PN¹³.

Selumetinib

Selumetinib appartiene alla classe di farmaci inibitori di MEK, oggetto di trial clinici a partire dal 1995, quando in letteratura apparve la descrizione del PD098059, primo agente appartenente a questa categoria.

Per comprendere meglio il meccanismo d'azione di questi farmaci è necessario, in primo luogo, andare ad analizzare i *pathways* di *signaling* con cui queste molecole vanno a interagire: i *pathway* protein kinasi mitogeno attivati (MAPK).

I MEK inibitori attualmente utilizzati o investigati nella pratica clinica sono diversi, tra questi i più noti sono sicuramente selumetinib, trametinib e colimetinib. Altri agenti attualmente investigati nella pratica clinica, sia in monoterapia che in associazione, sono ad esempio pimasetib, iPD-0325901, binimetinib e refametinib.

Il loro meccanismo di azione si basa sul fatto che, a partire da una moltitudine di stimoli di diversa natura (fattori di crescita, ormoni, citochine e stress ambientali) una famiglia di protein kinasi andrà a trasdurre il proprio segnale attraverso azioni di fosforilazione selettive sui residui serina/treonina o tirosina, determinando risposte intracellulari distinte che giocano ruoli cruciali in varie funzioni cellulari, tra cui la differenziazione, la motilità, l'angiogenesi, la proliferazione e la sopravvivenza.

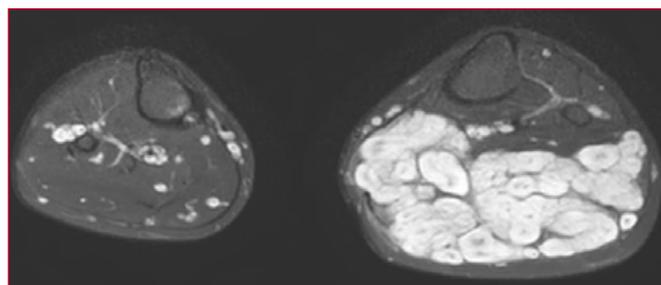
Nell'aprile 2020, sulla base dei risultati del trial di fase II SPRINT, l'FDA ha approvato l'utilizzo del selumetinib nei pazienti pediatrici, di età maggiore ai 2 anni, per il trattamento di neurofibromi plessiformi sintomatici e inoperabili; l'Unione Europea, invece, nel 2021 ha stabilito l'approvazione condizionata del selumetinib in pazienti di età maggiore uguale ai 3 anni (Fig. 3).

Correlazioni tra genotipo e rischio oncologico: a qualcuno possiamo dire se avrà un alto o basso rischio di avere problemi?

La grande maggioranza (90-95%) delle mutazioni del gene *NF1* sono intrageniche e meno del 10% sono

FIGURA 3.

Neurofibroma plessiforme all'arto inferiore in risonanza magnetica nucleare, esame fondamentale per valutazione caratteristiche e dimensioni delle lesioni



rappresentate da delezioni che coinvolgono l'intero gene e le regioni genomiche fiancheggianti¹⁴.

In letteratura si segnala che i pazienti con microdelezione 17q11.2 presentano in genere un numero elevato di neurofibromi cutanei e sottocutanei a esordio precoce e più neurofibromi spinali (principalmente di tipo plessiforme). Questi pazienti presentano anche una maggiore incidenza di MPNST.

Sono associate a una maggiore prevalenza di neurofibromi spinali sintomatici e plessiformi superficiali mutazioni missenso nei codoni 844-848 (Leu844, Cys845, Ala846, Leu847, Gly848) (Cys845 e Ala846), con un rischio aumentato di sviluppare MPNST e tumori maligni (rabbdomiosarcomi, leucemia mielomonocitica giovanile e neuroblastomi).

Vi sono anche delezioni che si associano a un fenotipo più lieve, come quella *in-frame* di tre nucleotidi nell'esone 17 di *NF1* (c.2970_2972delAAT), che si associa all'assenza di neurofibromi plessiformi cutanei, sottocutanei o superficiali, oltre che alla presenza di OPG asintomatici¹⁵. In questo senso esistono anche alcune altre segnalazioni di fenotipi *mild* legati a mutazioni specifiche. Qualche correlazione genetica vi è anche tra la predisposizione a sviluppare OPG e mutazioni nel 5'terzile di *NF1* (esone 1-21) e nel dominio CSRD (*Cysteine-Serine Rich Domain*) (residui 543-909) rispetto a quelli con mutazioni nel dominio HLR (*HEAT-like repeat regions*).

Diagnosi differenziale

Obiettivo di questo paragrafo non è elencare le numerose patologie che entrano in diagnosi differenziale con la NF1, né tutte le patologie predisponenti i tumori in età pediatrica, ma di citare una condizione molto rara e poco conosciuta che può essere confusa con una NF1 e che si può giovare, invece, di una diagnosi precoce e corretta.

Parliamo di *Constitutional Mismatch Repair Deficiency Syndrome* o CMMR-D22, una sindrome caratterizzata da un ampio spettro di tumori maligni che compaiono già in età infantile, tra questi neoplasie ematologiche, tumori cerebrali e intestinali.

I pazienti fenotipicamente presentano chiazze caffelatte in più di 2/3 dei casi, alcuni hanno anche efelidi ascellari e noduli di Lisch e tipicamente vengono diagnosticati come NF1.

La CMMR-D invece non è dovuta a una mutazione nel gene della neurofibromina ma a una mutazione in MLH1, MSH2 e MSH6 o PMS2; esistono dei criteri di letteratura per sospettarla. La diagnosi corretta e tempestiva permette in questi bambini di avviare uno screening oncologico precoce costituito da esami specifici (CEA), risonanza encefalo e valutazioni endoscopiche regolari. Anche l'utilizzo della chemioterapia è diverso e ragionato e ci sono anche nuove terapie specifiche in studio^{16,17}.

Qualche storia di NF1 pediatrica

Gioia

Diagnosi di NF1 alla nascita.

Normale sviluppo psicomotorio, presenza di chiazze ed efelidi.

All'età di 7 anni, diagnosi di neurofibroma plessiforme a livello del tripode celiaco trovato a una eco addome di follow-up in paziente asintomatica.

Il neurofibroma plessiforme è stato monitorato annualmente con risonanze di controllo che mostravano una lenta ma progressiva crescita: la lesione presentava numerosi noduli di diversa natura, alcuni anche calcifici al loro interno. Vista la progressiva crescita di alcuni dei noduli con aumento dell'*enhancement* sia

periferico che centrale, abbiamo eseguito una PET-Tac che ha evidenziato la presenza di un SUV pari a 4, un valore di attenzione ma non di assoluto allarme in NF1. Valutata però la crescita e le caratteristiche della lesione e la diagnosi di base è stata eseguita una biopsia chirurgica con escissione della lesione retropancristica che ha evidenziato la presenza di alcune cellule di ganglioneuroblastoma (Fig. 4).

La bambina è stata quindi sottoposta a intervento chirurgico e a chemioterapia.

Al secondo anno di chemioterapia è stato necessario sottoporre Gioia anche ad artrodesi vertebrale visto l'aggravarsi della scoliosi.

A 14 anni asportazione di parte di un neurofibroma plessiforme sacrale che le causava dolore quando seduta e che, vista la localizzazione molto superficiale è stato facilmente asportabile con successo.

A 15 anni asportazione di un altro neurofibroma plessiforme della coscia che causava parestesie e iniziava a causare impotenza funzionale, ancora ben capsulato e facilmente asportabile.

A 16 anni avviata terapia con selumetinib vista l'evi-

FIGURA 4.

Neurofibroma plessiforme: voluminosa massa paravertebrale-pararenale sinistra estesa all'incirca da T12 a L2, composta dalla confluenza di multiple lesioni ovalari e rotondeggianti. Tale massa polilobata presenta sempre segnale sempre molto disomogeneo, è dotata di spiccato e diffuso *enhancement* e prende stretto contatto con l'aorta e la vena cava che impronta.



denza di ricrescita del plessiforme addominale e gluteo e della presenza di numerosi neurofibromi sottocutanei dolenti per i quali si spera di avere un beneficio secondario dalla terapia.

Ettore

Diagnosi di glioma delle vie ottiche in seguito alla comparsa di nistagmo e deficit visivo con contestuale diagnosi di NF1.

Nei mesi precedenti storia di frequenti cadute e risvegli notturni con mal di testa. Successivamente riscontro di papilledema.

Il glioma si è mostrato refrattario alla prima e seconda linea di chemioterapia previste.

Attualmente il bambino è in terapia per "uso compassionevole" con selumetinib con regressione della lesione anche se persistente danno del visus (Fig. 5).

Bibliografia

- 1 Harrisingh MC, Lloyd AC. Ras/Raf/ERK signalling and NF1. *Cell Cycle* 2004;3:1255-1258.
- 2 Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138-143.
- 3 Tucker T, Friedman JM, Friedrich RE, et al. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet* 2009;46:81-85.
- 4 Mautner VF, Asuagbor FA, Dombi E, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2008;10:593-598.
- 5 Ferner RE, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1 (NF1): diagnosis and management. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V. 2013, vol. 115, pp. 939-955.
- 6 Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Investig* 2013;123:340-347.
- 7 Evans DG, O'Hara C, Wilding A, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011;19:1187-1191.
- 8 Atallah I, Rivera A, Lezcano O et al. Increased serum concentrations of estrogen-induced growth factors Midkine and FGF2 in NF1 patients with plexiform neurofibroma *Am J Transl Res* 2022;14:3180-3188.
- 9 Guillamo JS, Creange A, Kalifa C, et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003;126:152-160.
- 10 Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013;108:193-198.
- 11 Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994;70:969-972.
- 12 Gross AM, Walters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382:1430-1442.
- 13 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.
- 14 Kehrer-Sawatzki H, Mautner VF, Cooper DN. Emerging genotype-phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. *Hum Genet* 2017;136:349-376.
- 15 Koczkowska M, Callens T, Gomes A, et al., Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): an update of genotype-phenotype correlation. *Genet Med* 2019;21:867-876.
- 16 Wimmer K, Kratz CP. Constitutional mismatch repair-deficiency syndrome. *Haematologica* 2010;95:699-701.
- 17 Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Genet* 2014;51:355-465.

FIGURA 5.

Glioma dei nervi ottici, trattato con due linee di chemioterapia e in terza linea di terapia, con successo, con selumetinib.

