

# ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

fimp  Federazione  
Italiana  
Medici *Pediatr*i

**FIMP**

XVIII Congresso Nazionale

Il Pediatra di Famiglia,  
una scelta di fiducia  
per le sfide del futuro

26 | 29 Settembre 2024  
Palazzo dei Congressi  
Rimini

*Verso Rimini  
2024*

La narcolessia, le *Red Flags* e il diario di  
monitoraggio

Età pediatrica: esposizione solare e ruolo  
della vitamina D

La sindrome da attivazione di PI3K $\delta$ : una  
rara forma di IEI

Le vaccinazioni nell'ambulatorio del  
Pediatra di Famiglia

2 2024



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

## Editoriale del Presidente

- 1 A. D'Avino

## Editoriale del Direttore

- 2 A. Ballestrazzi

## Attività professionale

- 3 **La narcolessia, le Red Flags e il diario di monitoraggio**  
Imma La Bella, Maria Carmen Verga

## Approfondimenti e notizie

- 14 **Età pediatrica: esposizione solare e ruolo della vitamina D**  
Flavia Prodam
- 19 **La sindrome da attivazione di PI3Kδ: una rara forma di IEI**  
Claudio Pignata, Federico Le Piane

## Attualità

- 23 **Le vaccinazioni nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia**  
A cura della FIMP - Area Vaccini e Immunizzazioni

### DIRETTORE ESECUTIVO

Antonio D'Avino

### DIRETTORE EDITORIALE

Alessandro Ballestrazzi

### DIRETTORE RESPONSABILE

Eleonora Mancini

### COMITATO DI REDAZIONE

Alessandro Ballestrazzi

Lucia Peccarisi

Roberto Sacchetti

Giovanni Semprini

Immacolata La Bella

### CONTATTI

[ilmedicopediatra@fimp.pro](mailto: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](http://www.pacinieditore.it)

### DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA

Fabio Poponcini • Business Unit Manager  
Tel. 050 31 30 218 • [fpoponcini@pacinieditore.it](mailto:fpoponcini@pacinieditore.it)  
Alessandra Crosato • Account Manager  
Tel. 050 31 30 239 • [acrosato@pacinieditore.it](mailto:acrosato@pacinieditore.it)  
Francesca Gori • Business Development & Scientific Editorial Manager  
[fgori@pacinieditore.it](mailto:fgori@pacinieditore.it)  
Manuela Mori • Digital Publishing & Advertising  
Tel. 050 31 30 217 • [mmori@pacinieditore.it](mailto:mmori@pacinieditore.it)

### REDAZIONE

Valentina Barberi  
Tel. 050 31 30 285 • [vbarberi@pacinieditore.it](mailto:vbarberi@pacinieditore.it)

### STAMPA

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

### A.N.E.S.

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA



# Editoriale del Presidente



Antonio D'Avino

Care Colleghe e cari Colleghi, questo editoriale giunge a ridosso della recentissima firma dell'Accordo Collettivo Nazionale relativo al triennio 2019-2021. A differenza del precedente Accordo Collettivo, firmato nel febbraio 2022 al termine di un iter lunghissimo e poliennale, questo Accordo ha visto una contrattazione relativamente breve.

Si tratta di una scelta ben precisa, volta a superare il ritardo oramai cronico della contrattazione che vedeva regolarmente la firma di Accordi Collettivi relativi a trienni oramai trascorsi da tempo. Sotto questo punto di vista è bene ricordare che l'Accordo Collettivo è uno strumento, frutto di contrattazione tra la parte sindacale e la parte pubblica, che essendo soggetto all'Atto di indirizzo, cioè alle indicazioni relative al comparto della Conferenza Stato-Regioni, contiene una serie di sviluppi normativi che sono parte integrante del nostro modo di lavorare e quindi della nostra attività quotidiana. In altre parole, l'Accordo Collettivo non è un semplice insieme di regole o, al limite, un modo per fare avere alla categoria i giusti aumenti contrattuali. È certamente queste cose, ma è anche uno strumento che contiene in sé elementi di programmazione e di strategia, che permettono di traghettare la Pediatria di Famiglia nel futuro. Per questo motivo, abbiamo ritenuto importante chiudere questa partita e pensare fin da ora al prossimo Accordo Collettivo che prevedibilmente conterrà elementi normativi tali da iniziare a mettere mano a un'ormai non più rinviabile riforma della medicina territoriale.

Certamente l'Accordo appena firmato contiene spunti molto importanti, uno fra tutti l'aver mantenuto quell'insieme di deroghe al massimale che sono fondamentali per la categoria e la sua specificità, per esempio la deroga senza limitazioni alle scelte per ricongiungimento, risultato importante perché controcorrente rispetto alla volontà della parte pubblica di stabilire un limite rigido e invalicabile al massimale di scelte. Ancora, l'Accordo appena firmato contiene finalmente una rivalutazione economica che, pur prevista nella Legge di Bilancio, finalmente inverte la tendenza alle cosiddette 'isorisorse' che tanto ci ha penalizzato negli scorsi anni. Ma, al di là di questi pure importanti dettagli, il dato nuovo è che la contrattazione tornerà nei tempi fisiologici, consentendo al nuovo Accordo Nazionale, quello relativo al triennio 2022-24 sul quale stiamo già ragionando, di essere quello strumento di programmazione e riforma, oltre che di giusta valorizzazione economica e normativa, che può proiettare la categoria nel futuro, mantenendone specificità e peculiarità.

## Corrispondenza

Antonio D'Avino  
presidente@fimp.pro

**How to cite this article:** D'Avino A. Editoriale del Presidente. *Il Medico Pediatra* 2024;33(1):1.

© 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>

ilmedicopediatra 2024;33(2):2

# Editoriale del Direttore



Alessandro Ballestrazzi

Care Colleghe e cari Colleghi, questo secondo numero de Il Medico Pediatra contiene, come sempre, alcuni articoli di grande interesse scientifico, in particolare un importante lavoro sulla Narcolessia che fa parte delle iniziative FIMP sul neurosviluppo, un'ottima sintesi sulla Vitamina D con un aggiornamento sulle linee guida più recenti alla supplementazione e un lavoro sulla Sindrome di attivazione di PI3K $\delta$ , una malattia rara che fa parte delle malattie da errori congeniti dell'immunità, un'area nosologica ancora in corso di indagine e definizione. Troverete inoltre una guida sintetica alle vaccinazioni nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia che potrete anche scaricare, slide per slide, con un QR code. **Quello che però voglio sottolineare in questo editoriale, come già l'anno scorso, è l'importanza di un appuntamento che ci attende e mi riferisco al XVIII Congresso Scientifico Nazionale della FIMP, che si terrà dal 26 al 29 settembre a Rimini.**

In questi diciotto anni il nostro Congresso Scientifico Nazionale si è progressivamente affermato come uno dei più importanti congressi dell'area pediatrica del nostro Paese sia per la partecipazione, che per la qualità dei contenuti. In questi anni il congresso è stato frequentato da migliaia di colleghi, che hanno potuto accedere ad aggiornamenti e informazioni a 365 gradi su tutti gli ambiti della pediatria, ma soprattutto sulle tematiche che interessano il Pediatra di Famiglia e la sua attività professionale che, lo ricordo, rappresenta una vera e propria sottospecialità della pediatria e che richiede una formazione *ad hoc*, diversa da tutte le altre.

Il Congresso Scientifico Nazionale risponde appieno a queste esigenze e anche quest'anno non viene meno alla sua funzione. In questi giorni potete prendere visione del programma di quest'anno, ricco e articolato come sempre, frutto del lavoro del Board scientifico e del suo coordinatore, ma non solo.

Vi invito quindi a partecipare al Congresso, un'occasione unica di aggiornamento e di cultura professionale, oltre che di incontro tra colleghi che lavorano nelle realtà più diverse e complesse, un aspetto quest'ultimo, non secondario. Arrivederci a Rimini e naturalmente buone vacanze a tutti voi e alle vostre famiglie.

## Corrispondenza

Alessandro Ballestrazzi  
alessandroballestrazzi@gmail.com

**How to cite this article:** Ballestrazzi A. Editoriale del Direttore. Il Medico Pediatra 2024;33(2):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>

ilmedicopediatra 2024;33(2):3-13  
doi: 10.36179/2611-5212-2024-8

# La narcolessia, le *Red Flags* e il diario di monitoraggio

Imma La Bella<sup>1</sup>, Maria Carmen Verga<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Pediatra di famiglia, Roma;* <sup>2</sup> *Pediatra di famiglia Vietri sul Mare (SA)*

## Riassunto

La narcolessia è una condizione rara e invalidante dell'età infantile, preadolescenziale e adolescenziale spesso sottodiagnosticata, caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna, cataplessia, allucinazioni ipnagogiche, paralisi del sonno e sonno notturno alterato. Gli Autori descrivono un Diario narcolessia comprendente 13 segni e sintomi che costituiscono le *Red Flags*, vale a dire le manifestazioni di allarme che permettono di giungere a un sospetto di diagnosi.

## Summary

*Narcolepsy is a rare and invalidating condition characterised by day drowsiness, cataplexy, hypnagogic hallucinations, sleep paralysis and disturbances of night sleep. Narcolepsy can affect children, but especially teenagers and young adults and very often is underdiagnosed. The Authors describe a narcolepsy diary composed of 13 items aimed to detect the disease Red Flags and to establish an early diagnosis.*

## Corrispondenza

Imma La Bella  
immacolatalabella@gmail.com

Maria Carmen Verga  
mariacarmenverga@gmail.com

**How to cite this article:** La Bella I, Verga MC. La narcolessia, le Red Flag e il diario di monitoraggio. Il Medico Pediatra 2024;33(2):3-13. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2024-8>

© 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>

## La narcolessia

La narcolessia è una malattia rara ed è riconosciuta dal Ministero della Salute con codice RF 0150<sup>1</sup>. È una patologia cronica e invalidante che necessita di un trattamento per tutta la vita, con due picchi di diagnosi in età pediatrica, a 10-14 anni e 15-19 anni, e un picco a 35 anni<sup>2</sup>. Nei paesi occidentali, la prevalenza della narcolessia è stimata tra 20 e 50/100.000<sup>3</sup>, che porterebbe a un numero teorico di circa 12.000-30.000 in Italia, mentre quelli realmente diagnosticati sono molto meno numerosi, circa 2000.

L'attuale classificazione<sup>4</sup> distingue tra narcolessia di tipo 1 (NT1) e narcolessia di tipo 2 (NT2). Entrambi i tipi sono caratterizzati da sonnolenza diurna, confermata da studi polisonnografici, mentre un livello di orexina (ipocretina) inferiore a 110 pg/ml e la presenza di cataplessia caratterizzano solo NT1.

Pertanto, NT1 è collegato alla perdita dei neuroni orexinergici ipotalamici, mentre l'eziopatogenesi di NT2 rimane sconosciuta.

Il danno neuronale è dovuto a cause multifattoriali, come fattori genetici, ambientali, meccanismi di autoimmunità.

La maggior parte dei pazienti affetti da narcolessia è portatrice del gene *HLA-DQB1\*0602* e di un link a polimorfismi in altri geni non-HLA, che influiscono sulla regolazione del sistema immunitario e su diversi fattori scatenanti infettivi, a supporto di una patogenesi autoimmune<sup>5,6</sup>.

Il ritardo diagnostico per il mancato riconoscimento dei sintomi può superare anche i 10 anni e rende conto dell'ampia imprecisione dei dati epidemiologici.

Ciò suggerisce che sono numerosi i pazienti narcolettici che non ricevono una diagnosi corretta e ciò vale in particolare per bambini e adolescenti che sopportano il peso della malattia, senza ricevere l'assistenza necessaria.

Nei bambini l'eccessiva sonnolenza diurna patologica è sottovalutata o scambiata per una forma di svogliatezza o di disattenzione e negli adolescenti non la si distingue dalle conseguenze della mancanza di sonno notturno dovuta a uso di dispositivi mobili.

Gli attacchi di cataplessia sono talvolta interpretati come sintomi di epilessia e le allucinazioni vengono associate a psicosi e ad altre malattie psichiatriche. I narcolettici pertanto corrono il rischio di essere trattati con farmaci antiepilettici o antipsicotici.

Un bambino o un adolescente narcolettico può incontrare gravi difficoltà nella frequenza a scuola e negli studi e subire gravi ripercussioni psicologiche, se la malattia non è riconosciuta e trattata tempestivamente e se le attività scolastiche non vengono adattate alle sue esigenze.

La narcolessia è classicamente caratterizzata dalla pentade sintomatologica:

1. **Eccessiva sonnolenza diurna:** attacchi di sonno incoercibili, ma anche sonnolenza marcata durante il giorno.
2. **Cataplessia:** perdita improvvisa del tono muscolare, generalizzata o parziale, provocata da emozioni, che dura alcuni secondi o pochi minuti ed è presente solo nella narcolessia di tipo 1 (NT1).

3. **Allucinazioni ipnagogiche o ipnopompiche:** visioni vivide, spesso orrifiche, che si percepiscono all'addormentamento o al risveglio.

4. **Paralisi del sonno:** impedimento a muoversi o a parlare, della durata di pochi secondi, che si presenta all'addormentamento o al risveglio.

5. **Sonno notturno alterato:** frammentazione del sonno con risvegli frequenti e prolungati.

Non tutti i pazienti presentano la pentade sintomatologica completa e, soprattutto in età pediatrica, le manifestazioni possono essere atipiche.

Per questo molti narcolettici devono aspettare anni prima di ricevere una diagnosi corretta, con gravi ricadute sulla qualità della vita<sup>7</sup>, loro e delle loro famiglie.

I principali ostacoli al sospetto diagnostico della narcolessia sono l'insufficiente conoscenza dei sintomi di esordio e l'insufficiente capacità di riconoscere i sintomi atipici.

L'Associazione Italiana Narcolessia (AIN) ha perciò promosso un progetto multidisciplinare e multiprofessionale, di cui uno dei tre obiettivi è stato quello di identificare segnali di allarme e sviluppare "bandierine rosse" (*Red Flags*) da implementare nella pratica clinica dei medici non esperti in medicina del sonno (neurologi, medici di medicina generale e pediatri), per facilitare la formulazione del sospetto diagnostico<sup>8</sup>.

### **Red Flags per il paziente pediatrico<sup>9</sup>**

#### **Cosa fare se si conferma la presenza dei seguenti segni e sintomi?**

*Eccessiva sonnolenza diurna e/o cataplessia*

Inviare il soggetto a un centro specializzato in medicina del sonno.

*Sintomi atipici nel sonno (allucinazioni ipnagogiche/ ipnopompiche, paralisi del sonno, sonno notturno disturbato)*

Indagare l'eventuale presenza di eccessiva sonnolenza diurna o di cataplessia (*Red Flag 1*) anche se non spontaneamente riferita.

*Segni di pubertà precoce o incremento ponderale fino alla comparsa di obesità*

Indagare l'eventuale presenza di eccessiva sonnolenza diurna o di cataplessia (*Red Flag 1*), anche se non spontaneamente riferita.

### Red Flag 1a

**Eccessiva sonnolenza diurna:** può manifestarsi in uno dei seguenti modi:

- **addormentamenti improvvisi**, che avvengono in situazioni inusuali e non monotone, sono spesso di breve durata, con effetto ristoratore e spesso accompagnati da sogni vividi;
- **modificazione (acuta o progressiva) del ritmo sonno-veglia** con la tendenza a prolungare le ore totali di sonno notturno, spesso con aumento del numero dei risvegli, oppure con la ripresa dell'abitudine a fare il pisolino pomeridiano (in genere dopo i 5-6 anni di età) o la tendenza ad andare a letto prima alla sera o a svegliarsi più tardi e con più difficoltà al mattino;
- **iperattività, disattenzione, irritabilità e comportamenti automatici**. Tali sintomi sono particolarmente osservabili a scuola, ad esempio scrivere con una grafia grossolana, o con parole improprie fino alla completa interruzione della scrittura.

*Ricorda: nei bambini la narcolessia viene talvolta confusa con le seguenti condizioni: privazione cronica di sonno, disagio psicologico, crisi epilettiche, eventi infettivi. Pertanto, in caso di sospetto di una di queste condizioni si deve considerare anche la narcolessia nella diagnosi differenziale.*

### Red Flag 1b

**Cataplessia:** può essere scatenata da emozioni, spesso positive come la visione di un video divertente, e può manifestarsi in uno dei seguenti modi:

- **perdita di tono muscolare** in assenza di perdita di coscienza, scatenata da emozioni e solitamente di breve durata (secondi-minuti). La perdita di tono può essere parziale (ptosi palpebrale, spianamento della rima buccale, ptosi della bocca, caduta del capo, modificazione improvvisa e transitoria dell'eloquio, con abbassamento del tono della voce e

parola come da ubriaco) e/o generalizzata (caduta a terra);

- **facies ipotonica** con tendenza ad avere la mandibola semiaperta, la lingua protrusa, gli occhi semichiusi. La facies ipotonica può essere un fenomeno subcontinuo con esacerbazioni intermittenti, correlate o meno alle emozioni o alle attività della vita quotidiana (mangiare, giocare, fare un compito che richiede un coinvolgimento emotivo quale un video-game, film. ecc);
- **aspetto generale ipotonico**, che può interessare capo e/o collo (con episodi di caduta/iperestensione del capo), tronco (con episodi di flessione del tronco) o tutto il corpo e gli arti inferiori, dando l'impressione di una marcia instabile che, a tratti, può simulare una marcia atassica;
- **movimenti attivi** intermittenti, che possono coinvolgere il volto (smorfie facciali, discinesie peribucali, tic) o altre parti del corpo (movimenti similcoreici, stereotipie degli arti superiori o anche del tronco).

*NB: diagnosi differenziale con malattie neuromuscolari o disturbi del movimento ipercinetici. La presenza di fluttuazioni (non indotte dall'esercizio) e l'eventuale associazione con eccessiva sonnolenza diurna potranno indirizzare la diagnosi.*

### Red Flag 2

**Sintomi atipici del sonno:** possono manifestarsi come:

- **allucinazioni** multimodali (per lo più visive) o illusioni percettive all'addormentamento;
- (ipnagogiche) o al risveglio (ipnopompiche).
- **sogni** vividi, molto spesso a contenuto terrifico.
- **paralisi del sonno**, cioè risvegli con l'angosciante sensazione di non riuscire a muoversi (fino a 1-2 minuti di durata), associati o meno ad allucinazioni/illusioni;
- **sonno notturno molto disturbato**, con la tendenza ad agitarsi molto nel sonno e/o presenza di **disturbo del comportamento in sonno REM (RBD)** e cioè la presenza durante il sonno di comportamenti motori congrui con il contenuto del sogno (il

paziente mima il sogno che sta sperando e al risveglio spesso racconta/ricorda un sogno vivido).  
*NB: quando la malattia è conclamata questi sintomi saranno associati all'ipersonnia o alla cataplessia. Tuttavia, per quanto raro, può accadere che tali sintomi siano la manifestazione di esordio. In tal caso, possono essere difficili da indagare, per la difficoltà da parte del bambino nel riconoscere, e dunque nel*

*raccontare, tali sintomi (per scarsa consapevolezza o senso di vergogna).*

### **Red Flag 3**

- **Sintomi endocrinologici:** pubertà precoce o incremento ponderale improvviso e rapido fino alla comparsa di obesità. In questi casi sarà opportuno indagare l'eventuale presenza dei sintomi segnalati nelle Red Flags 1 e 2.

## **Domande e risposte**

### **Risponde il Professor Oliviero Bruni**

*Professore ordinario di Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera-Universitaria Sant'Andrea, Roma*

#### **Un genitore riferisce che il figlio "dorme sempre" come va approfondita l'anamnesi, per capire l'origine del problema?**

Per prima cosa va fatta una accurata anamnesi ipnologica, valutando gli orari di addormentamento e di risveglio. Questa parte può essere facile nei bambini piccoli, ma in età preadolescenziale e adolescenziale può essere difficile perché i genitori spesso non sanno cosa può fare il figlio durante la notte e non hanno il controllo sull'orario di addormentamento. Pertanto va valutata la presenza di devices (smartphone) nella stanza dell'adolescente, per capire se all'addormentamento o nel corso della notte l'adolescente è sveglio o dorme. La sonnolenza in questo caso potrebbe essere il risultato di un disturbo del ritmo circadiano, come una sindrome da fase di sonno ritardata.

Va valutato se c'è stata una modificazione repentina degli orari di sonno e se sono presenti sonnellini pomeridiani a casa o se gli addormentamenti avvengono in situazioni di noia (es. viaggio in macchina anche di pochi chilometri). Spesso la sonnolenza si accompagna a un rapido aumento del peso corporeo, fino a una vera obesità. La comparsa di stanchezza e del sonno pomeridiano può essere un sintomo importante, così come gli addormentamenti a scuola.

Infine bisogna chiedere se ci sono sintomi relativi a eventuali disturbi del sonno, come apnee ostruttive o disturbi del movimento in sonno.

È sempre bene fare compilare un diario del sonno ai genitori, per capire anche le variazioni che possono esserci fra giorni di scuola e weekend. Se possibile, somministrare una scala della sonnolenza diurna per capire se questa è a livelli patologici.

#### **Un bambino o un adolescente presentano "strani" movimenti della testa o del collo o assumono espressioni del viso insolite, come distinguere i sintomi della narcolessia e dei tic?**

Differenziare tra i movimenti attivi e passivi della narcolessia infantile e dei tic può essere difficile, ma ci sono caratteristiche cliniche che possono aiutare a fare una distinzione.

Il bambino con narcolessia può presentare dei movimenti degli arti e della faccia che possono far pensare a dei tics, ma sono movimenti sempre di compenso sia attivo che passivo.

Vicino all'insorgenza della malattia, la cataplessia si presenta spesso come un disturbo del movimento complesso, con fenomeni negativi e attivi.

**Fenomeni negativi**

Condizione ipotonica subcontinua, senza un chiaro legame con gli stimoli emotivi, caratterizzato da un generale aspetto floppy, andatura alterata, frequenti e molto brevi (pochi secs) cadute a terra, e una tipica “facies cataplettica”, con ipotonia facciale, ptosi bilaterale, apertura della bocca e protrusione della lingua.

**Fenomeni positivi**

Caratteristiche ipercinetiche coinvolgendo principalmente il distretto facciale come movimenti periorali/della lingua, smorfie facciali, alzata delle sopracciglia, ma anche le altre aree del corpo con comportamenti motori stereotipati, e movimenti discinetici/distonici.

In linea generale, è abbastanza semplice differenziare i fenomeni cataplettici dai tics, che sono movimenti motori improvvisi, ripetitivi e non ritmici eseguiti contro la volontà della persona; possono includere sbattere le palpebre, scrollare le spalle o scuotere la testa. Il bambino di solito è consapevole del tic, ma potrebbe non essere in grado di controllarlo. Gli episodi di cataplessia sono spesso scatenati da forti emozioni. I tic possono essere esacerbati dallo stress o dalla stanchezza, ma generalmente non sono collegati a specifici fattori emotivi. La cataplessia e gli attacchi di sonno sono in genere di breve durata.

I tic possono persistere per periodi più lunghi e possono aumentare e diminuire nel tempo. I movimenti legati a una caduta del tono muscolare suggeriscono i fenomeni cataplettici, mentre i movimenti attivi, ripetitivi e intenzionali suggeriscono i tics e spesso sono preceduti da un impulso premonitore.

Partendo dagli esiti di questo progetto, la FIMP ha ideato per i propri iscritti un **Diario informatizzato per registrare e seguire nel tempo i segni e sintomi di allarme della narcolessia**, che può essere scaricato dall’area riservata del sito [www.fimp.pro](http://www.fimp.pro). Il Diario comprende 13 voci riferite a segni e sintomi relativi a disturbi del sonno e comportamentali. Le 13 voci sono corredate da *infopoint* e *clipart* esplicative. Il Diario va compilato dal genitore quotidianamente per 4 settimane e il Pediatra analizza i risultati sul cruscotto di monitoraggio presente sul sito. È importante che, al momento di consegnare il Diario, il Pediatra condivida con il genitore le 13 voci per dirimere ogni dubbio di interpretazione e avere risposte attendibili.

## Descrizione dei segni e sintomi da registrare nel diario informatizzato

### 1. Eccessiva sonnolenza diurna

Consiste in una tendenza generale a dormire più di

quanto accadesse in precedenza o più di quanto dormono di solito i soggetti della stessa età. A volte il soggetto recupera abitudini che aveva quando era più piccolo e che negli anni aveva perso, come fare pisolini durante il giorno, andare a letto molto presto, svegliarsi più tardi o con maggiore difficoltà (Fig. 1).

### 2. Attacchi di sonno di giorno

Occasioni nelle quali il bambino si addormenta in situazioni non abituali per il sonno, non monotone e che non conciliano il sonno, come vedendo un cartone animato. Di solito il sonno dura poco, ma il bambino dopo si sveglia bene, riposato e spesso ricorda un sogno.

### 3. Disattenzione

È uno dei sintomi che si possono rilevare anche a scuola, quindi sarebbe bene parlarne con gli insegnanti. Il bambino spesso sembra essere fra le nuvole, cambia continuamente i giochi che sta facendo, non mantiene l’attenzione, se non per tempi molto brevi; spesso se viene chiamato non sa riferire cosa l’insegnante stesse spiegando.

**FIGURA 1.**

**Eccessiva sonnolenza diurna.**



#### 4. Irritabilità

Il bambino è eccessivamente irritabile, senza motivi evidenti.

#### 5. Iperattività

Il bambino è sempre in attività, non sta mai fermo, a scuola o a casa si alza spesso dalla sedia o rimane fermo solo per pochi secondi.

#### 6. Movimenti automatici

Il bambino fa dei movimenti in automatico, come camminare da una stanza all'altra o prendere delle cose senza averne piena coscienza e spesso non ricordandole dopo.

#### 7. Episodi di cataplessia totale

Questo sintomo si presenta sotto forma di brevi episodi di perdita del tono dei muscoli di tutto il corpo. Gli episodi di cataplessia totale si presentano nel soggetto sveglio, sono provocati da emozioni, durano alcuni secondi o pochi minuti e possono essere causa di cadute, se il soggetto non si siede o non si stende (Fig. 2).

#### 8. Episodi di cataplessia parziale

Si manifestano come brevi episodi di perdita del tono di alcuni muscoli solo di certe parti del corpo. Per esempio, il collo o il busto si inclinano in avanti, si abbassano, "cadono", oppure le gambe "cedono".

**FIGURA 2.**

**Episodi di cataplessia totale.**



A volte il soggetto cammina con le gambe più larghe del normale, allargando la base d'appoggio per la perdita del tono dei muscoli delle gambe. Gli episodi di cataplessia parziale sono provocati da emozioni, si presentano quando il soggetto è sveglio e durano alcuni secondi o pochi minuti (Fig. 3).

### 9. Episodi di espressione del volto "cadente".

Sono episodi nei quali si verificano: abbassamento delle palpebre, apertura della bocca e protrusione della lingua. Ai suddetti movimenti, dovuti alla perdita del tono dei muscoli del volto, se ne possono associare altri che li compensano e li "contrastano": inarcamento delle sopracciglia, movimenti insoliti della bocca e protrusione della lingua. Il tutto può apparire come una sequenza di "smorfie". Tali episodi possono manifestarsi a intermittenza e peggiorare in corrispondenza di alcune attività giornaliere come mangiare, giocare o essere coinvolti in situazioni che suscitano emozioni (Fig. 4).

### 10. Allucinazioni

Il soggetto ha l'impressione di vedere persone o oggetti che non ci sono. Spesso spaventano molto i bambini che poi hanno paura di addormentarsi. Di solito tali sensazioni si avvertono al momento di addormentarsi o al risveglio.

### 11. Paralisi nel sonno

Il bambino può non riferire tali sensazioni, ma può spaventarsi per l'impossibilità di muoversi pur essendo sveglio. Gli episodi sono solitamente brevi e a risoluzione spontanea. Le paralisi del sonno insorgono immediatamente dopo il risveglio o subito prima di addormentarsi.

### 12. Sonno notturno disturbato

Il bambino è molto agitato durante il sonno e si sveglia spesso. Durante il sonno, a volte si muove come se da sveglio eseguisse le azioni corrispondenti a quelle che sta sognando: correre, lottare, andare in bicicletta, ecc. Quando il paziente presenta questi disturbi nel sonno, al risveglio ricorda un sogno molto realistico, coerente con i movimenti che ha eseguito.

**FIGURA 3.**  
Episodi di cataplessia parziale.



## Domande e risposte

### Risponde il Professor Giuseppe Plazzi

*IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna*

#### **Sulla base dell'anamnesi e del diario dei sintomi si conferma il sospetto di una ipersonnia patologica, qual è il percorso diagnostico che permetterà di formulare la diagnosi?**

Il percorso diagnostico che permette una diagnosi di narcolessia si articola in molteplici accertamenti, che includono aspetti polisonnografici, aspetti biologici e aspetti inerenti le possibili comorbidità. In prima battuta è indispensabile escludere che la sonnolenza sia il risultato di un'alterazione intrinseca del sonno o della sua ritmicità, eventualmente integrando l'anamnesi con documentazioni del ritmo sonno-veglia anche a livello domiciliare tramite un monitoraggio protratto di tipo actigrafico. Per documentare la ipersonnia e qualificarne la tipologia serve un percorso effettuabile in un laboratorio del sonno che includa una video-polisonnografia completa seguita da un test di vigilanza dal nome "test delle latenze multiple dell'addormentamento". Tali esami, nel caso della narcolessia, evidenzieranno una elevata propensione al sonno (latenza media di addormentamento al test minore di 8 minuti), con ricorrente emersione precoce del sonno REM (almeno due episodi tra i cinque test diurni e la notte precedente l'esame). Un approccio più approfondito di tipo polisonnografico prevede anche la documentazione del fabbisogno nictemerale di sonno mediante registrazione polisonnografica continuativa: valutazione che può permettere di comprendere la sonnolenza anche in casi di ipersonnia di tipo non narcolettico (fabbisogno di sonno nictemerale superiore alle 11 ore) oppure di identificare i marcatori della narcolessia (addormentamenti in sonno REM) anche in contesti non strettamente di laboratorio del sonno (e.g. monitoraggi protratti eventualmente effettuati in contesto di altro sospetto iniziale, quale ad esempio di epilessia). Terminano l'iter diagnostico per sospetta narcolessia la documentazione dei livelli di orexina liquorale: esame che richiede esecuzione di una rachicentesi, possibilmente la documentazione tramite analisi genetica dei predisponenti alla malattia (in particolare HLA DQB1 \*06:02), ed esami volti ad escludere forme secondarie (quali una RMN encefalo).

Essendo la patologia gravata, anche in ambito pediatrico, da importanti comorbidità endocrino metaboliche quali obesità e alterazione dello sviluppo puberale, fino alla possibilità di una pubertà precoce, è spesso necessario procedere a un approfondimento ulteriore mediante valutazione specialistica endocrinologica pediatrica ed eventuali esami ormonali specifici (di base o sotto stimolo). Infine, visto l'impatto della malattia su aspetti psicologici e di vita sociale, laddove necessario sarebbe utile un approfondimento anche di tipo psicologico, una possibilità di supporto al paziente e alla famiglia, nonché l'eventuale identificazione di strumenti di sostegno anche in ambito scolastico, mediante un approccio multidisciplinare (psicologico, neuropsichiatrico infantile, medico legale, ecc.).

#### **Quali sono le cure disponibili per bambini e adolescenti con narcolessia e qual è il loro bilancio tra efficacia e tollerabilità?**

La terapia della narcolessia deve iniziare da un'adeguata informazione del paziente e della famiglia, che possa fornire gli strumenti necessari a impostare un'adeguata igiene del sonno e terapia comportamentale fondata sull'esecuzione di pisolini programmati, su corretta igiene del sonno e sullo svolgimento di regolare attività fisica.

Attualmente sono disponibili differenti cure farmacologiche per alleviare specifici sintomi della malattia, in particolare sonnolenza, cataplessia e sonno notturno disturbato. I differenti farmaci, seppure sintomatici e non curativi, sono di dimostrata efficacia nell'adulto e, perlomeno per quanto riguarda alcuni principi attivi, hanno confermato una buona efficacia e sicurezza anche nei bambini, risultando approvati dalle agenzie americana, europea ed italiana del farmaco. In genere è importante scegliere la terapia dopo una approfondita condivisione con genitori e paziente, al fine di identificare quale o quali sintomi abbiano un maggiore impatto sulla quotidianità. Un approccio sodio oxibato (farmaco prescrivibile in età pediatrica), un potente sedativo che viene somministrato di notte in due dosi, può consentire, tramite un consolidamento del sonno notturno, un miglioramento sia della sonnolenza che della cataplessia. Un trattamento diurno con pitolisant cloridrato

(farmaco prescrivibile in età pediatrica) può anch'esso determinare un miglioramento sia della sonnolenza che della cataplessia. Altri medicinali promotori della veglia (modafinil, solriamfetolo cloridrato) possono agire positivamente sulla sonnolenza senza modificare altri sintomi della malattia (farmaci registrati nella malattia, ma non per i pazienti minori). Infine, seppure siano a tutti gli effetti fuori indicazione, numerosi antidepressivi hanno un potente effetto anticataplettico. Sulla base delle numerose possibilità è indispensabile un percorso di presa in carico farmacologica che dapprima identifichi e colpisca il sintomo o i sintomi più impattanti, per poi proseguire nel corso dello sviluppo e delle differenti necessità dei bambini e dei ragazzi con narcolessia ad adeguare la terapia, anche ricorrendo a più agenti farmacologici. Tale percorso prenderà sempre in considerazione il bilancio tra effetti positivi ed effetti avversi (cefalea, ansia, tachicardia, talora compaiono in corso di terapia stimolante), al fine di consentire una normale qualità di vita. Vi sono infine numerose prospettive per lo sviluppo di nuovi farmaci, anche attivi sul sistema dell'orexina, che potranno ulteriormente fornire una risposta ai sintomi della malattia.

### 13. Altri segni o sintomi

Se il soggetto presenta sintomi o comportamenti diversi dai precedenti, ma che si ritengono importanti, si consiglia di prenderne nota, per riferirli dettagliatamente al pediatra.

### Conclusioni

È particolarmente importante formulare la corretta diagnosi di narcolessia già in età pediatrica, al fine di affrontare tempestivamente le conseguenze, come lo scarso rendimento scolastico e le difficoltà sociali <sup>10</sup>.

Proprio nella narcolessia pediatrica sono più comuni gli errori diagnostici, poiché i sintomi possono manifestarsi in modo diverso rispetto agli adulti <sup>11</sup>.

Il ritardo diagnostico comporta già diversi anni prima della diagnosi uno stato socio-sanitario negativo, ma anche dopo la diagnosi comporta costi sanitari diretti netti aggiuntivi (servizi del medico di base, servizi ospedalieri e farmaci) e costi indiretti (perdita di reddito dal mercato del lavoro) <sup>12</sup>.

Al contrario, una diagnosi tempestiva significa esiti migliori: è stato riportato che i pazienti diagnosticati prima dei 30 anni hanno tassi di disoccupazione più bassi e una migliore percezione della salute rispetto a quelli diagnosticati in età più avanzata <sup>13</sup>.

Se la conferma diagnostica si può avere solo con esami specifici da eseguire presso un Centro di Medicina del sonno, i pediatri possono giocare un ruolo fondamentale nel cambiare la storia naturale della narcolessia e,

**FIGURA 4.**

Espressione di volto cadente.



soprattutto, la vita dei malati e delle loro famiglie, individuando precocemente le *Red Flags* della malattia.

**Bibliografia**

<sup>1</sup> Istituto Superiore di Sanità ([https://www.iss.it/malattie-rare/-/asset\\_publisher/9P-Ba3dbogbRa/content/registro-nazionale-malattie-rare-1](https://www.iss.it/malattie-rare/-/asset_publisher/9P-Ba3dbogbRa/content/registro-nazionale-malattie-rare-1), ultimo accesso 27.05.2024)

<sup>2</sup> Dauvilliers Y, Montplaisir J, Molinari N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in France and Quebec. *Neurology* 57:2029-2033.

<sup>3</sup> Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, et al. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A(H1N1) pandemic and vaccination campaigns. *Vaccine* 2013;31:1246-1254.

<sup>4</sup> Rochester, MN: American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual. 2<sup>nd</sup> ed. 2005.

<sup>5</sup> Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med* 2015;373:2654-2662.

<sup>6</sup> Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, et al. The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Med Rev* 2018;38:70-85.

<sup>7</sup> Ingravallo F, Gnucci V, Pizza F, et al. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med* 2012;13:1293-300.

<sup>8</sup> Vignatelli L, Antelmi E, Ceretelli I, et al. Red Flags for early referral of people with symptoms suggestive of narcolepsy: a report from a national multidisciplinary panel. *Neuro Sci* 2019;40:447-456.

<sup>9</sup> [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433801/bin/10072\\_2018\\_3666\\_MOESM1\\_ESM.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6433801/bin/10072_2018_3666_MOESM1_ESM.pdf), ultimo accesso 27.05.2024.

<sup>10</sup> Thorpy MJ, Hiller G. The Medical and economic burden of narcolepsy: implications for managed care. *Am Health Drug Benefits* 2017;10:233-241.

<sup>11</sup> Pizza F, Franceschini C, Peltola H, et al. Clinical and polysomnographic course of childhood narcolepsy with cataplexy. *Brain* 2013;136:3787-3795.

<sup>12</sup> Frandsen R, Asah C, Ibsen R, et al. Health, social, and economic consequences of rapid eye movement sleep behavior disorder: a controlled national study evaluating societal effects. *Sleep* 2021;44:zsaa162.

<sup>13</sup> Ingravallo F, Gnucci V, Pizza F, et al. The burden of narcolepsy with cataplexy: how disease history and clinical features influence socio-economic outcomes. *Sleep Med* 2012;13:1293-300.

**TABELLA I.**

**Diario cartaceo della narcolessia.**

		1° Settimana							2° Settimana							3° Settimana							4° Settimana						
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
1	Eccessiva sonnolenza diurna																												
2	Attacchi di sonno di giorno																												
3	Disattenzione																												
4	Irritabilità																												
5	Iperattività																												
6	Movimenti automatici																												
7	Episodi di cataplessia totale																												
8	Episodi di cataplessia parziale																												
9	Episodi di espressione del volto "cadente"																												
10	Allucinazioni																												
11	Paralisi nel sonno																												
12	Sonno notturno disturbato																												
13	Altro segno o sintomo																												

ilmedicopediatra 2024;33(2):14-18  
doi: 10.36179/2611-5212-2024-6

# Età pediatrica: esposizione solare e ruolo della vitamina D

Flavia Prodam

Dipartimento di Scienze della Salute; SCU Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

## Introduzione

La vitamina D, ormone liposolubile, è presente in natura in due forme, la vitamina D<sub>3</sub> (coleciferolo), di origine animale, e la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferolo), di origine vegetale. La principale sorgente di vitamina D nell'uomo deriva dalla sintesi a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare. La vitamina D è anche presente in numerosi alimenti, ma solo pochi di essi ne contengono quantità significative (salmone, sardine, olio di fegato di merluzzo, funghi). Per lo svolgimento delle sue funzioni fisiologiche, pertanto, l'apporto dietetico rimane trascurabile, intorno al 10-20% di quanto necessario, a eccezione di eventuali fortificazioni di alimenti. La fortificazione su base nazionale dei prodotti caseari è una strategia adottata in numerosi paesi nordeuropei per contrastare il deficit di vitamina D. Ciò determina che la prevalenza di ipovitaminosi D in tali nazioni sia inferiore a quella registrata in nazioni a una latitudine di minor rischio, come l'Italia o la Spagna<sup>1,2</sup>. Non adeguati stili alimentari, come l'abolizione della colazione o la sostituzione di latte e latticini con bevande a minor valore nutrizionale riducono ulteriormente il potenziale approvvigionamento dietetico quotidiano di vitamina D. Inoltre, una dieta "western", eccessivamente ricca di sodio e proteine, determina un aumento del fabbisogno calcico che, se carente, riduce l'efficacia della vitamina D endogena o esogena<sup>2-4</sup>.

A livello cutaneo, dal 7-deidrocolesterolo si ottiene la previtamina D<sub>3</sub>, che si trasforma in vitamina D<sub>3</sub> (coleciferolo) attraverso un processo di termo-conversione. Il coleciferolo raggiunge il fegato veicolato da una proteina di trasporto, la VDBP (*vitamin D-binding protein*). Nel fegato il coleciferolo viene idrossilato in posizione 25 dalla 25-idrossilasi, originando la 25(OH)D, o calcidiolo, il quale costituisce il marcatore dello stato vitaminico D, essendone il metabolita con la maggior emivita (circa 4 settimane). Il calcidiolo viene ulteriormente idrossilato a livello re-

### Corrispondenza:

Flavia Prodam

E-mail: flavia.prodam@med.uniupo.it

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Menarini e Abiogen. Gli eventuali prodotti di un'azienda non sono citati nel testo.

**How to cite this article:** Prodam F. Età pediatrica: esposizione solare e ruolo della vitamina D. Il Medico Pediatra 2024;33(1):14-18. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2024-7>

© 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>

nale da parte dell'1-alfa-idrossilasi, dando origine alla 1,25(OH)<sub>2</sub>D, o calcitriolo, la forma biologicamente attiva della vitamina D. L'attività della 1-alfa-idrossilasi è regolata dal PTH e dal *fibroblast growth factor 23* (FGF23) a livello renale<sup>2,5-10</sup>.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D si lega al recettore della vitamina D (VDR), esplicando numerose delle sue funzioni, in particolare la regolazione del metabolismo fosfo-calcico, svolgendo un ruolo fondamentale nei processi di mineralizzazione ossea. In caso di carenza di vitamina D, solo il 10-15% del calcio e il 60% del fosforo presenti nella dieta vengono assorbiti a livello dell'intestino tenue<sup>2,5-10</sup>.

Il metabolismo della vitamina D è molto più complesso di quanto riassunto poc'anzi rispetto alla regolazione del sistema fosfo-calcico. La 1-alfa-idrossilasi è espressa in numerosi altri tessuti, come i macrofagi e i monociti, in cui la sua attività è regolata da fattori differenti dal PTH e dal FGF23, tra cui numerose citochine. Ciò implica una produzione locale di calcitriolo, indipendente dal PTH, e una azione autocrina e paracrina. Inoltre, studi recenti hanno mostrato come il metabolismo della vitamina D sia caratterizzato da altri metaboliti/cataboliti intermedi con idrossilazioni in posizione 17, 20, 23 e 24. Tali metaboliti sono coinvolti nelle funzioni di regolazione delle attività tessuto-specifiche, implicate nelle cosiddette azioni "extra-scheletriche" della vitamina D<sup>8-10</sup>.

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato come ridotti livelli circolanti di 25(OH)D si associno a varie condizioni patologiche, tra cui le patologie autoimmuni, le patologie metaboliche, incluso il diabete mellito di tipo 2, e le infezioni respiratorie. I recenti trial di intervento, in particolare il VITAL, hanno dimostrato che uno stato di euvitaminosi D o il trattamento con colecalciferolo possano contribuire alla riduzione del rischio di alcune di queste patologie, in particolare autoimmuni, nei soggetti adulti a rischio. Seppure le basi fisiopatologiche siano solide, sono necessari ulteriori studi di intervento, in particolare in età pediatrica, per dimostrare l'efficacia di un trattamento con vitamina D

nella riduzione del rischio di sviluppo o di gravità di queste patologie. Sono, inoltre, necessari studi che valutino anche il ruolo dei metaboliti intermedi<sup>2,8,9,11,12</sup>.

## Il metabolismo cutaneo della vitamina D e sue implicazioni cliniche

Come già introdotto, la vitamina D nell'uomo deriva dalla sua sintesi a livello cutaneo in seguito all'esposizione solare. La più frequente causa di deficit di vitamina D è la scarsa esposizione solare, in particolare nelle zone verso i Poli (40 parallelo).

Il colecalciferolo è prodotto a livello cutaneo a partire dal 7-deidrocolesterolo dopo un'esposizione a raggi UVB con specifica lunghezza d'onda (280-315 nm). La sintesi avviene attraverso un processo sequenziale. Il 7-deidrocolesterolo è prima convertito in pre-colecalciferolo, che successivamente isomerizza a colecalciferolo in una reazione non-enzimatica termo-indotta. Il grado di intensità degli UVB e il contenuto cutaneo di melanina influenzano gli UVB che realmente modulano il 7-deidrocolesterolo determinando, pertanto, il rischio di minore sintesi di vitamina D nei fototipi più scuri<sup>2,7,9,10</sup>.

La pelle più sottile, come negli anziani, ha una ridotta capacità di sintesi della vitamina D (riduzione del 13% circa per decade a partire dai 20 anni di età). L'eccessiva esposizione solare, a sua volta, degrada il pre-colecalciferolo e il colecalciferolo in foto-prodotti inattivi, come il lumisterolo. Pertanto, l'esposizione breve agli UVB aumenta la sintesi di colecalciferolo. Il picco di sintesi cutanea nei soggetti a fenotipo cutaneo chiaro si ottiene nelle ore 10.00-15.00, con un'esposizione solare di 15 minuti su circa un quarto di superficie corporea (braccia e volto; oppure braccia, mani e gambe; > 40% di superficie corporea, invece, nei soggetti anziani).

In popolazioni adulte è stato dimostrato che l'esposizione a luce UVB a metà della minima dose eritematosa, 3 volte a settimana per 3 mesi su una superficie corporea del dorso di 1000 cm<sup>2</sup>, sia in grado di aumentare i livelli di 25(OH)D da 10 ng/ml a 24 ng/ml in modo sovrapponibile alla supplementazione orale

con 400 UI/die di colecalciferolo, mentre non vi sono ancora dati sull'esposizione corporea completa <sup>2,7,9,10</sup>. Per l'età pediatrica, l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) nel 2008 ha concluso che 2 ore di esposizione solare a settimana in bambini completamente vestiti, ma senza cappello, sia sufficiente per mantenere dei livelli di vitamina D > 11 ng/ml nei fototipi chiari <sup>13</sup>. Nei paesi africani, ove la supplementazione con vitamina D come strategia preventiva del rachitismo è valutata attualmente solo nei soggetti fortemente a rischio, si propone l'esposizione solare al mattino (8.00-10.00) per 10 minuti svestiti o per 30 minuti vestiti a partire dalla seconda settimana di vita <sup>14</sup>. Inoltre, sembra che i fenotipi cutanei asiatici necessitino di un'esposizione 2-3 volte superiore ai fenotipi caucasici, perlomeno negli adulti <sup>6,9</sup>.

Una stima precisa della sintesi cutanea di vitamina D a ogni età è comunque difficile da ottenere, essendo numerosi i fattori contribuenti, in particolare l'intensità solare degli UVB (stagione dell'anno e precipitazioni), il fototipo cutaneo, la superficie corporea esposta all'irraggiamento solare, la latitudine di residenza, l'ora del giorno di esposizione e altri fattori ambientali quali l'inquinamento, il tipo di terreno ecc., che influenzano la rifrazione solare. A tali fattori si aggiungono, ovviamente, l'uso di parasoli e di filtri solari e l'area di protezione cutanea attraverso di essi.

Se il deficit di vitamina D ha una minor prevalenza nei mesi a maggior irraggiamento solare è, comunque, frequente nei mesi a minor irraggiamento anche nelle regioni geografiche più prossime all'Equatore 6-10. Tali dati sono confermati anche in studi pediatrici condotti nel Sud Italia <sup>15</sup>. Il rischio di bassa esposizione va, pertanto, valutato in modo sartoriale in base all'età, al fototipo cutaneo, all'etnia, allo stile di vita e alle abitudini quotidiane <sup>6-10</sup>.

Recentemente, un documento programmatico ha riassunto la legislazione e le problematiche inerenti all'esposizione solare nei paesi del G7, in Australia e Nuova Zelanda. Sulla base del fatto che i benefici della protezione solare superano i possibili rischi, gli

Autori suggeriscono alcune strategie da implementare a livello globale, che in ambito pediatrico includono la protezione cutanea attraverso filtri solari detassati, per favorirne l'utilizzo, la presenza di aree adeguatamente attrezzate a ridurre l'esposizione solare in strutture scolastiche e sportive, oltre che tessuti protettivi correttamente etichettati. Gli Autori sottolineano che tali strategie potrebbero incrementare il deficit di vitamina D e che tale azione preventiva dovrebbe essere controbilanciata da un'ulteriore politica di fortificazione alimentare o supplementazione con vitamina D nelle categorie a rischio per il deficit <sup>16</sup>. Queste indicazioni di prevenzione *in primis* dei tumori cutanei, su cui vi sono dati scientifici certi, sono in linea con le indicazioni della AAP <sup>13</sup> e della Consensus della SIP, SIPSS e FIMP sulla vitamina D in età pediatrica <sup>2</sup>, partendo dal presupposto che a oggi non vi sia ancora una definizione condivisa di esposizione solare ottimale per la sintesi di vitamina D.

Si può, pertanto, suggerire che le esposizioni brevi cautelative nelle prime ore del mattino, in presenza di filtri solari nelle stagioni a maggiore irraggiamento, sia attualmente una raccomandazione di cautela corretta a cui aggiungere la prevenzione del deficit attraverso supplementazione; in particolare quando coesistano altri fattori di rischio per il deficit, come l'eccesso ponderale, il fenotipo cutaneo più scuro, i malassorbimenti o le terapie interferenti con il metabolismo della vitamina D <sup>2</sup>.

### Definizione dello stato vitaminico D

Lo stato vitaminico D si valuta con il dosaggio della 25(OH)D, il metabolita epatico della vitamina D a maggior emivita. I livelli di normalità della 25(OH)D sono fortemente discussi in letteratura, da parte di numerose Società Scientifiche, riferendosi a dati di adulti e anziani con rischio di fragilità ossea <sup>5,6</sup>. Senza entrare nella disamina della scelta di un limite rispetto a un altro, dopo attenta revisione di tutti i dati scientifici ed epidemiologici pubblicati, nonché le posizioni di numerose Società Scientifiche, la Consensus della SIP, SIPSS e FIMP sulla vitamina D in età pediatrica defi-

nisce il deficit di vitamina D in presenza di livelli di 25(OH)D < 20 ng/ml. Definisce, inoltre, un deficit grave se i livelli di 25(OH)D sono < 10 ng/ml, limite sotto cui è elevato il rischio di sviluppare un rachitismo carenziale. Livelli di 25(OH)D compresi tra 20 e 29 ng/ml definiscono uno stato di insufficienza di vitamina D, mentre  $\geq 30$  ng/ml uno stato vitaminico D sufficiente, a cui sembrano associarsi gli effetti pleiotropici<sup>2,9</sup>. Con il termine di ipovitaminosi D si indica sia il deficit sia l'insufficienza, ovvero si definisce per livelli di 25(OH)D < 30 ng/ml<sup>2,6</sup>.

### Prevenzione e trattamento del deficit di vitamina D in condizioni di bassa esposizione solare in età evolutiva

La Consensus della SIP, SIPSS e FIMP sulla vitamina D in età pediatrica pone le indicazioni sia per la profilassi con vitamina D dalla nascita ai 18 anni, sia per il trattamento del deficit di vitamina D<sup>2</sup>. La profilassi con vitamina D dovrebbe, pertanto, essere eseguita nelle condizioni di ridotta esposizione solare a dosaggi giornalieri, che sono influenzati dall'età del soggetto e dalla presenza di eventuali fattori di rischio aggiuntivi, in particolare l'obesità.

Il colecalciferolo è la terapia di prima scelta sia nella prevenzione sia nel trattamento della carenza di vitamina D. I metaboliti/analoghi idrossilati sono indicati in particolari condizioni cliniche (epatopatie, ipoparatiroidismo, malassorbimenti, ecc.)<sup>2</sup>. La Nota 96 AIFA, che ha regolamentato la rimborsabilità della vitamina D nella popolazione adulta, ha mantenuto invariate le indicazioni in età pediatrica<sup>17</sup>.

Riguardo la profilassi, per mantenere livelli adeguati di vitamina D nei bambini e adolescenti è raccomandato un supplemento giornaliero di 600 UI, mentre è raccomandato un supplemento di 400 UI nel primo anno di vita. Nei bambini e adolescenti a rischio di deficit, il dosaggio suggerito può essere aumentato fino a 1.000 UI/die. Tra i diversi fattori di rischio per l'incremento di dosaggio fin dalla nascita vi è l'etnia non caucasica con fenotipo cutaneo scuro. Nei bambini e adolescenti con scarsa esposizione solare durante

l'estate, si suggerisce una supplementazione con colecalciferolo nel periodo autunno-primavera (novembre-aprile), mentre tale supplementazione è da proseguire tutto l'anno in caso di fattori di rischio permanenti per il deficit (come il fenotipo cutaneo). Se vi è anche una condizione di obesità, si suggeriscono 1.500 UI/die almeno durante il periodo novembre-aprile. Se il soggetto con obesità presenta una ridotta esposizione solare anche nei mesi primaverili-estivi, solitamente per abitudini di vita sedentarie, se ne consiglia la profilassi a dosi aumentate durante tutto l'anno<sup>2,6,18-20</sup>.

Riguardo il deficit di vitamina D, i dosaggi di colecalciferolo consigliati sono, invece, 2.000 UI/die o 50.000 UI/settimana per 6-8 settimane, per ottenere uno stato di sufficienza di vitamina D. In condizione di obesità si suggeriscono dosi raddoppiate-triplicate (4.000-6.000 UI/die) con medesimo schema settimanale, come da indicazioni dell'*Endocrine Society*. Dopo il trattamento, si suggeriscono le dosi per la supplementazione secondo i fattori di rischio coesistenti<sup>2,6</sup>.

Inoltre, la Consensus della SIP, SIPSS e FIMP promuove l'esposizione alla luce solare secondo le indicazioni soprastanti e l'attività fisica all'aria aperta durante il periodo primaverile ed estivo<sup>2</sup>.

### Conclusioni

I dati presenti in letteratura dimostrano con chiarezza che la ridotta esposizione solare è un fattore di rischio per il deficit di vitamina D, anche in aree geografiche a più elevato irraggiamento. Non vi sono ancora dati sufficienti volti a dimostrare la dose di UVB ideale in base ai molteplici fattori implicati nella sintesi di vitamina D a livello cutaneo come l'età, il fenotipo cutaneo o l'etnia. Si suggerisce, pertanto, di promuovere uno stile di vita sano, una dieta adeguata, l'attività fisica e il gioco libero all'aperto, con adeguate protezioni solari nelle ore a maggior irraggiamento per la prevenzione dei tumori cutanei. Una supplementazione con vitamina D è suggerita se esistono fattori di rischio concomitanti o se non vi sia esposizione solare adeguata nelle prime ore del mattino, in particolare nei mesi autunnali-primaverili.

## Bibliografia

- 1 Isaia G, Giorgino R, Rini GB, et al. Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 2003;14:577-582.
- 2 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>
- 3 Manzani A, Ricotti R, Caputo M, et al. A systematic review of the association of skipping breakfast with weight and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. What should we better investigate in the future? *Nutrients* 2019;11:387. <https://doi.org/10.3390/nu11020387>
- 4 Savastano S, Barrea L, Savanelli MC, et al. Low vitamin D status and obesity: role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:215-225. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9410-7>
- 5 Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53-58. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2704>
- 6 Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- 7 Giustina A, Bouillon R, Binkley N, et al. Controversies in vitamin D: a statement from the Third International Conference. *JBM Plus* 2020;4:E10417. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10417>
- 8 Fletcher J, Bishop EL, Harrison SR, et al. Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocr Connect* 2022;11:E210554. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0554>
- 9 Holick MF. The One-hundred-year anniversary of the discovery of the sunshine vitamin D3: historical, personal experience and evidence-based perspectives. *Nutrients* 2023;15:593. <https://doi.org/10.3390/nu15030593>
- 10 Giustina A, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin D in the older population: a consensus statement. *Endocrine* 2023;79:31-44. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03208-3>
- 11 Hahn J, Cook NR, Alexander EK, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:E066452. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
- 12 Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Consensus statement from 2<sup>nd</sup> International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:89-116. <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>
- 13 Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1894>
- 14 Tadesse A. *Front Public Health* 2023; Unicef, FMOH and WHO. Integrated management of newborn and childhood illness, Part 2. Module 2012;2:1-180.
- 15 Rutigliano I, De Filippo G, De Giovanni D, et al. Is sunlight enough for sufficient vitamin D status in children and adolescents? A survey in a sunny region of southern Italy. *Nutrition* 2021;84:111101. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111101>
- 16 Conte S, Aldien AS, Jetté S, et al. Skin cancer prevention across the G7, Australia and New Zealand: a review of legislation and guidelines. *Curr Oncol* 2023;30:6019-6040. <https://doi.org/10.3390/currenol30070450>
- 17 Nota 96. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 252 del 26/10/2019*.
- 18 Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, et al. Genetic factors and molecular mechanisms of vitamin d and obesity relationship. *Ann Nutr Metab* 2018;73:89-99. <https://doi.org/10.1159/000490669>
- 19 Ebeling PR, Adler RA, Jones G, et al. Management of endocrine disease: therapeutics of Vitamin D. *Eur J Endocrinol* 2018;179:R239-R259. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0151>
- 20 Prodam F, Zanetta S, Ricotti R, et al. Influence of ultraviolet radiation on the association between 25-Hydroxy vitamin d levels and cardiovascular risk factors in obesity. *J Pediatr* 2016;171:83-89.E1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.12.032>

ilmedicopediatra 2024;33(2):19-22  
doi: 10.36179/2611-5212-2024-7

# La sindrome da attivazione di PI3K $\delta$ : una rara forma di IEI

Claudio Pignata<sup>1</sup>, Federico Le Piane<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II", Napoli; <sup>2</sup>Dipartimento Scientifico, Planning Congressi Srl, Bologna

## Introduzione

Gli errori congeniti dell'immunità (*Inborn Errors of Immunity*, IEI) sono malattie rare con incidenza stimabile di circa 1/5000 per la popolazione generale, anche se è bene precisare che è molto complesso stabilire un'incidenza reale in quanto con l'arrivo della nuova diagnostica molecolare vengono ogni anno descritte decine di nuovi deficit immunologici. Oggi sono stati identificati più di 500 geni, la cui alterazione è responsabile di insorgenza di una IEI.

Le numerose forme "non convenzionali", scoperte negli ultimi anni, sono caratterizzate da fenotipi estremamente eterogenei e dunque ancora più complesse da diagnosticare.

All'interno di quest'ultimo gruppo rientra la sindrome da attivazione di PI3K $\delta$  (*Activated phosphoinositide 3-kinase (PI3K $\delta$ ) syndrome*, APDS) una patologia descritta per la prima volta nel 2013 caratterizzata da un fenotipo estremamente eterogeneo contrassegnato da infezioni ricorrenti, manifestazioni autoimmuni, linfoproliferazione benigna, e nei casi peggiori, linfomi. Proprio a causa della recente definizione e della complessa standardizzazione del quadro clinico, non è ancora possibile stabilire la reale incidenza di questa patologia; secondo il registro ESID (*European Society of Immunodeficiencies*), in Europa sono presenti 177 pazienti, di cui 23 in Italia. È tuttavia molto probabile che i casi reali siano decisamente superiori a quelli diagnosticati fino a oggi.

Questo articolo si pone come obiettivo quello di aumentare il livello di attenzione nei confronti delle immunodeficienze e, in modo particolare, di una forma di recente introduzione come l'APDS. Fondamentale aumentare l'awareness, ricordando i principali segnali di allarme e quali tipologie di indagini possano essere eseguite ai diversi livelli in caso di sospetto clinico di patologia.

### Corrispondenza:

Federico Le Piane  
E-mail: f.lepiane@planning.it

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti o ha in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Pharming Group NV. Gli eventuali prodotti di un'azienda non sono citati nel testo.

**How to cite this article:** Pignata C, Le Piane F. La sindrome da attivazione di PI3K $\delta$ : una rara forma di IEI. *Il Medico Pediatra* 2024;33(1):19-22. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2024-7>

© 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>

## La malattia

L'APDS è causata da alterazioni genetiche a carico dei geni *PIK3CD* o *PIK3R1*, i quali codificano, rispettivamente per la subunità effettrice e la subunità regolatoria di PI3K $\delta$ . Pertanto vengono distinte due forme di APDS tipo 1, se è mutato (*gain of function*) il gene *PIK3CD* e tipo 2 se è mutato (*loss of function*) il gene *PIK3R1*. La APDS è una malattia ereditaria a trasmissione autosomica dominante, ossia è sufficiente che un genitore sia portatore di mutazione perché ci sia il 50% di probabilità di avere, a ogni gravidanza, un figlio malato. È necessario specificare che esistono anche casi, riportati in letteratura, di malattia insorta *de novo*, quindi comparsa in presenza di genitori sani. L'attivazione di PI3K $\delta$  causa il blocco dei linfociti B, i quali rimangono in una forma immatura: in grado di produrre IgM, ma non IgG. I linfociti T, al contrario, divengono cellule senescenti, dotate di scarsa funzionalità e che dunque tendono a morire spontaneamente.

I primi sintomi clinici compaiono mediamente intorno a 1 anno e 6 mesi di vita con infezioni frequenti, in particolare del tratto sino-polmonare come polmoniti, otiti e sinusiti. I germi più pericolosi per i soggetti affetti da APDS sono i batteri capsulati (In particolare lo *Streptococcus pneumoniae* e l'*Haemophilus influenzae*) e alcune tipologie di virus molto diffusi che sono innocui nella popolazione generale, ma che nei pazienti con APDS sono particolarmente pericolosi quali Herpes Simplex virus (HSV), il virus della varicella zoster (VZV), il Citomegalovirus (CMV) e il virus di Epstein Barr (EBV).

In età adolescenziale o nella prima età adulta compaiono generalmente le malattie autoimmuni. Queste possono colpire qualsiasi organo; tuttavia le due principali forme riscontrate nei pazienti con APDS sono l'anemia (manifestata con stanchezza, pallore cutaneo, ittero e affanno respiratorio) e la citopenia di più linee cellulari (che si manifesta con sanguinamenti del cavo orale e del naso). Risulta spesso colpito anche l'apparato gastrointestinale, dove si assiste alla comparsa di sintomi Chron-like, quali: diarrea, forti dolori addominali,

improvvisa perdita di peso. La conseguenza più grave dell'APDS è il rischio aumentato di sviluppare tumori, in particolare il linfoma.

## La diagnosi

I sintomi e le caratteristiche immunologiche descritti precedentemente possono condurre al sospetto clinico di APDS, ma non dimostrarlo in modo univoco in quanto anche altre immunodeficienze sono caratterizzate da manifestazioni simili. Dunque la diagnosi definitiva di APDS può essere effettuata solamente mediante test genetico. Oggi, in questo settore, la genetica ha fatto degli enormi passi in avanti e sono disponibili tecniche avanzate di screening genetico, quali ad esempio la *Next Generation Sequencing* (NGS), la *Whole Genome Sequencing* (WGS), e la *Whole Exome Sequencing* (WES). L'utilizzo di tali tecniche permette di valutare la presenza di mutazioni sul gene di interesse.

Tuttavia nonostante la disponibilità di queste nuove tecniche di analisi genetica, la diagnosi è tutt'oggi complessa e nella maggioranza dei casi arriva solamente dopo anni di sofferenza da parte dei pazienti, i quali prima di arrivare all'accertamento della patologia operano un lungo pellegrinaggio, passando da uno specialista all'altro.

Secondo alcuni dati presenti in letteratura, per questi pazienti, la prima visita con uno specialista immunologo può arrivare anche con 10 anni di ritardo.

Proprio per questa ragione è fondamentale aumentare l'attenzione della comunità medica a patologie rare come questa. È mandatorio, nel contesto italiano, stabilire due livelli di attenzione: un primo livello destinato ai generalisti, i quali devono essere in grado di identificare i primi campanelli d'allarme e indirizzare i giovani pazienti a uno screening di primo livello. Già una conta leucocitaria alterata rispetto all'età del paziente può essere un primo indizio e quindi sufficiente per inviare il paziente verso un centro di secondo livello (preferenzialmente di immunologia), dove uno specialista, a seguito di valutazione clinica, scelga in modo opportuno se sottoporre il paziente a test genetico.

## La sfida terapeutica: come si cura l'APDS?

A oggi non esiste ancora una terapia indicata per l'APDS, per questo motivo i pazienti vengono trattati in maniera empirica con una terapia rivolta al miglioramento del sintomo. Il trattamento deve agire sia sulle infezioni dovute al deficit immunitario sia curare le manifestazioni autoimmuni con terapie immunosoppressive, che riducono ulteriormente la funzione immunitaria. Per quello che riguarda l'aspetto infettivo, la terapia è principalmente basata su:

- **terapia sostitutiva con immunoglobuline:** somministrata per via endovenosa e/o sottocutanea (terapia salvavita – attualmente non sospendibile) da effettuare quando è documentato un deficit dell'immunità umorale;
- **profilassi antimicrobica:** tuttavia l'aumentata attenzione nei confronti delle resistenze antibiotiche ha reso la profilassi eleggibile solo per quei pazienti in cui non risultino alternative accettabili;
- **trattamento aggressivo delle infezioni:** trattamento con antivirali e stretto monitoraggio di viremia da EBV e CMV;
- **profilassi vaccinale:** si ritiene fondamentale operare, laddove possibili, vaccini di protezione. Questi pazienti tuttavia mostrano una risposta alterata ai vaccini, la cui funzione è indipendente dal comparto T (es. vaccino anti pneumococco).

Per quanto riguarda la componente delle manifestazioni autoimmuni, le terapie possono essere variegata in funzione del tipo di patologia autoimmune che si manifesta. I farmaci più utilizzati sono corticosteroidi e immunosoppressori come il rituximab e la rapamicina. Quest'ultima, ha come target specifico la proteina mTOR, la quale rientra nella cascata attivata da PI3Kdelta e dunque agisce direttamente sul meccanismo della patologia. La rapamicina si è dimostrata efficace nel ridurre le linfadenopatie, ma non per la parte gastrointestinale della malattia e meno ancora sulla componente autoimmune.

Oggi l'unica reale possibilità di guarigione per questa Sindrome è rappresentata dal trapianto di midollo os-

seo (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT*). Tuttavia, sebbene questa rappresenti una grande possibilità, il trapianto non è una opzione in prima linea in quanto non è oggi possibile determinare un reale bilancio rischio-beneficio per i pazienti con diagnosi di APDS. I dati presenti in letteratura evidenziano come in questi pazienti vi sia un elevato rischio di reazioni avverse e/o di fallimento nell'attecchimento di cellule staminali. A ogni modo è necessario sottolineare che questi dati sono inficiati da un bias, in quanto il trapianto è stato condotto in situazioni cliniche già gravemente compromesse. Risulterebbe necessario costruire un algoritmo decisionale che permetta di comprendere quale sia il paziente maggiormente indicato al trapianto, oggi la scelta più facile risulta operare questa preferenza sulla base del possibile donatore: qualora il paziente in questione abbia un fratello/sorella aploidentico APDS negativo oppure sia presente nella lista dei volontari un donatore MUD 10/10, allora il soggetto risulta un buon candidato al trapianto. In tutti gli altri casi risulta preferibile, in prima linea, un approccio farmacologico.

La maggiore conoscenza dei meccanismi patogenetici all'origine di questa sindrome ha permesso di sviluppare inibitori specifici per PI3Kδ. Questa nuova classe di farmaci, grazie alla sua azione target potrebbe essere la chiave di volta per il trattamento dell'APDS. Il leniolisib, oggi in fase 3 di sperimentazione clinica, ha dimostrato anche in studi a lungo termine ottimi risultati in termini di efficacia e sicurezza.

## Conclusioni

L'APDS resta una malattia rara di recente scoperta e, come tale, ancora tanto deve essere chiarito in merito alla patogenesi della malattia. Oggi il progresso della medicina, sia nell'ambito della diagnostica che della farmacologia, rende migliore la prospettiva di questi malati.

Dunque diviene sempre più fondamentale aumentare la conoscenza dei medici e contribuire a incrementare l'attenzione per le patologie rare. Una particolare attenzione dovrà essere riservata alle IEI, in quanto

tutt'oggi in Italia gli specialisti immunologi sono pochi e fin troppo spesso vengono coinvolti tardi nel processo decisionale. Attori fondamentali devono e dovranno essere i pediatri di libera scelta, in quanto primi professionisti sanitari di questi soggetti avranno il compito fondamentale di riconoscere i campanelli d'allarme così da ottenere una quanto più possibile precoce diagnosi.

### Bibliografia di riferimento

- Carpier JM, Lucas CL. Epstein-Barr virus susceptibility in activated PI3K $\delta$  syndrome (APDS) immunodeficiency. *Front Immunol* 2017;8:2005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02005>
- Dimitrova D, Nademi Z, Maccari ME, et al. International retrospective study of allogeneic hematopoietic cell transplantation for activated PI3K-delta syndrome. *J Allergy Clin Immunol* gennaio 2022;149:410-421.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.036>
- Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase  $\delta$  syndrome 2: a cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:210-218.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.022>
- Moriya K, Mitsui-Sekinaka K, Sekinaka Y, et al. Clinical practice guideline for activated phosphatidylinositol 3-kinase-delta syndrome in Japan. *Immunol Med* 2023;46:153-157. <https://doi.org/10.1080/25785826.2023.2210366>
- Rao VK, Kulm E, Šedivá A, et al. Interim analysis: open-label extension study of leniolisib for patients with APDS. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:265-274.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.032>
- Redenbaugh V, Coulter T. Disorders related to PI3K $\delta$  hyperactivation: characterizing the clinical and immunological features of activated PI3-Kinase Delta syndromes. *Front Pediatrics* 2021;9:702872. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.702872>
- Ricci S. Il sospetto di immunodeficienza primitiva. *Il Medico Pediatra* 2017:22-27.

ilmedicopediatra 2024;33(2):23-29

# Le vaccinazioni nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia

A cura della FIMP - Area Vaccini e Immunizzazioni

Questa presentazione dell'attività vaccinale nell'Ambulatorio del Pediatra di Famiglia ha lo scopo di definire in modo sintetico necessità, caratteristiche e modalità di tale attività che già alcuni Pediatri svolgono nel loro ambulatorio, ed è frutto del lavoro e dell'impegno che a vari livelli la FIMP ha espletato sul campo in questi anni.

Alcuni aspetti possono parere ovvi, ma ancora oggi l'idea di vaccinare i propri assistiti nel proprio ambulatorio rappresenta per alcuni qualcosa di talmente complesso da scoraggiarne l'attuazione. È certamente vero che vaccinare nel proprio ambulatorio richiede l'implementazione di sinergie che non possono non trovare attuazioni in accordi aziendali o regionali, alcuni esempi fra tutti il mantenimento della catena del freddo o gli aspetti assicurativi o anche quelli burocratici. Tuttavia, è di fondamentale importanza comprendere che l'attività vaccinale è un'attività squisitamente pediatrica e quindi intrinseca alla nostra attività quotidiana, e d'altra parte sempre di più ci viene richiesto sia su base locale che su base più allargata di farci partecipi e anche protagonisti dell'attività vaccinale.

Occorre quindi un cambio di mentalità per riappropriarci di un aspetto fondamentale del nostro lavoro, in tempi e modi che di necessità debbono essere declinati anche e soprattutto a livello locale, ma che per forza di cose si rende necessario, perché i tempi sono cambiati e con essi il nostro modo di lavorare. Non a caso la FIMP da sempre attraverso la rete vaccini nelle sue diverse evoluzioni ha attribuito enorme importanza all'attività vaccinale che si è tradotta in corsi e convegni, che negli ultimi anni sono stati particolarmente numerosi e che lo saranno ancor di più in futuro. Per concludere, il rapporto di fiducia con le famiglie è una delle colonne portanti del nostro modo di lavorare e su che cosa, se non il rapporto di fiducia, si basa il convincimento consapevole delle famiglie alle vaccinazioni che permette di superare dubbi e timori? Dobbiamo dare una risposta e la risposta passa anche nell'assunzione in prima persona della responsabilità vaccinale nell'ottica di una presa in carico a tutto tondo del bambino e delle sue necessità.

© 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>*



# LE VACCINAZIONI NELL'AMBULATORIO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA

## L'AMBULATORIO

L'ambulatorio del Pediatra di famiglia è il luogo migliore per accogliere i pazienti da vaccinare.

Deve essere dotato di:

- spazi adeguati all'attesa prima e dopo la vaccinazione
- spazio per l'effettuazione della vaccinazione
- spazio per il colloquio con il paziente e dei suoi familiari
- deposito per i materiali e per l'archivio

## L'AMBULATORIO i dispositivi

Per vaccinare nel proprio ambulatorio sono indispensabili alcuni dispositivi e attrezzature mediche:

- fonendoscopio pediatrico e per adulti, saturimetro, sfigmomanometro con bracciali di varie dimensioni, disinfettante chirurgico, cotone idrofilo, garze cerotti e guanti sterili
- laccio emostatico, siringhe da insulina, aghi butterfly, set per infusione con asticella per flebo
- distanziatori con maschera per lattanti, bambini e adulti, apparecchio per aerosol, ambu pediatrico e per adulti, maschere facciali

## L'AMBULATORIO i farmaci

Adrenalina fl 1:1000

Salbutamolo

Idrocortisone

Ipratropio bromuro

Soluzione fisiologica

Clorfenamina

Siringa pre-riempita di adrenalina, autoiniettabile

*\* Controllare regolarmente la scadenza e il numero di confezioni presenti in studio*

## L'AMBULATORIO le procedure

- Invito e informazioni sulle vaccinazioni da eseguire mediante:
  - Dispositivi informatici
  - E-mail
  - Chiamata telefonica
  - Visita programmata
- Avvertenze sui possibili effetti collaterali
- Consigli utili per i genitori
- Consenso/dissenso alla vaccinazione
- Registrazione atto vaccinale sulla piattaforma regionale
- Smaltimento del materiale d'uso

## Conservazione dei vaccini

Frigo nel quale posizionare al centro un termometro del tipo "massima-minima" e un data logger per la registrazione e memorizzazione della temperatura. Evitare di disporre i vaccini vicino all'elemento refrigerante e alle pareti per il rischio di congelamento.



## CHIAMATA ATTIVA

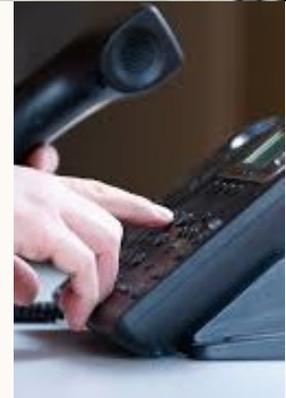
L'attività vaccinale inizia con l'**identificare** i pazienti che saranno **invitati** a eseguire la vaccinazione (customizzazione).



Attraverso i propri **gestionali** si possono selezionare i pazienti eleggibili alla vaccinazione. Alcuni gestionali hanno attivato la modalità per inviare i messaggi (**SMS**) a singoli o gruppi di pazienti selezionati.

Sono disponibili anche delle **applicazioni web** che si interfacciano con l'anagrafica del gestionale e permettono di inviare messaggi e materiale informativo.

In caso di mancata risposta alla convocazione si può ricorrere al sollecito telefonico e predisporre colloqui in presenza per comprendere le ragioni dell'esitazione o del rifiuto alle vaccinazioni.



## INFORMAZIONE

Il Pediatra di famiglia, nel ruolo di persona fidata e competente, informerà i genitori sulle vaccinazioni.

L'informazione è un momento importante ed essenziale della prestazione sanitaria.

Pertanto, è necessario:

- **favorire un colloquio motivazionale** per affrontare l'eventuale perplessità sulle vaccinazioni che alcuni genitori possono avere
- Informare sui **benefici** delle vaccinazioni e sulla loro **necessità** per il **controllo delle malattie** e delle loro **complicanze**
- portare a conoscenza i rari eventi avversi **dei vaccini** e i **rischi legati alla mancata vaccinazione**
- **L'informazione deve essere trasparente, empatica** ed espressa con linguaggio comprensibile da tutti



## SOMMINISTRAZIONE DEI VACCINI

- Offrire la vaccinazione **in un contesto familiare come l'ambulatorio del Pediatra di famiglia**, dove **quotidianamente si ricevono le cure**, può favorire l'accettazione della vaccinazione anche per i genitori esitanti
- Si può far coincidere gli appuntamenti per i **bilanci di salute** con la somministrazione dei vaccini, così si riducono gli spostamenti per necessità sanitarie a vantaggio della compliance alla vaccinazione
- È possibile organizzare anche delle **giornate dedicate** alle vaccinazioni, soprattutto durante le campagne vaccinali.



## REGISTRAZIONE DELLE VACCINAZIONI

Ogni vaccinazione eseguita va registrata sul proprio **software gestionale** di studio, sul **libretto del paziente** e, laddove sia possibile, sul sistema che gestisce l'**Anagrafica Vaccinale Regionale**.

Con l'accesso all'anagrafica vaccinale regionale, il pediatra può controllare lo **stato vaccinale** del bambino, eseguire **riepiloghi** periodici delle vaccinazioni eseguite ed eventualmente individuare eventuali **inadempienti**



**A CURA DELLA  
FIMP  
AREA VACCINI E  
IMMUNIZZAZIONI**

Scarica il Documento originale



## Correzione autori

Nella versione di questo articolo, originariamente pubblicata sul fascicolo 1/2024 (volume 33) de "Il Medico Pediatra", è stato inserito un elenco degli autori e loro affiliazioni non definitivo.

## Errata

# Prodotti naturali di origine vegetale che attenuano il riflesso della tosse durante l'infezione acuta virale

Ahmad Kantar<sup>1</sup>, Michele Ghezzi<sup>2</sup>, Luca Pecoraro<sup>3</sup>,  
Monica Benedetti<sup>4</sup>, Alessandra Gori<sup>5</sup>, Vincenzo Ragazzo<sup>6</sup>,  
Martino Barretta<sup>7</sup>, Danilo Buonsenso<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG); <sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale del Bambino "Vittore Buzzi", Università di Milano; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona; <sup>4</sup>Pediatra di libera scelta, Verona; <sup>5</sup>Dipartimento Materno Infantile e Scienze UroGinecologiche, Sapienza - Università di Roma; <sup>6</sup>Unità Operativa di Neonatologia e Pediatria, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU); <sup>7</sup>Pediatra di libera scelta, Crotone; <sup>8</sup>Dipartimento della Salute della donna e del bambino e salute pubblica, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma

## Corrige

# Prodotti naturali di origine vegetale che attenuano il riflesso della tosse durante l'infezione acuta virale

Ahmad Kantar<sup>1</sup>, Michele Ghezzi<sup>2</sup>, Luca Pecoraro<sup>3</sup>, Emanuela Pedevilla<sup>4</sup>,  
Alessandra Gori<sup>5</sup>, Vincenzo Ragazzo<sup>6</sup>, Martino Barretta<sup>7</sup>,  
Iolanda Chinellato<sup>8</sup>, Alfredo Boccaccino<sup>9</sup>, Danilo Buonsenso<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Ponte San Pietro (BG); <sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale del Bambino Vittore Buzzi, Università di Milano; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona; <sup>4</sup>Pediatra di libera scelta, Bressanone; <sup>5</sup>Dipartimento Materno Infantile e Scienze UroGinecologiche, Sapienza - Università di Roma; <sup>6</sup>Unità Operativa di Neonatologia e Pediatria, Ospedale Versilia, Lido di Camaiore (LU); <sup>7</sup>Pediatra di libera scelta, Crotone; <sup>8</sup>Direttore Pediatria e Nido, Stabilimento Ospedaliero di Castellaneta (TA); <sup>9</sup>Pediatra di libera scelta, Benevento; <sup>10</sup>Dipartimento della Salute della donna e del bambino and salute pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

© 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>



**fimp**  Federazione  
Italiana  
Medici *Pediatr*i

## **XVIII CONGRESSO NAZIONALE**

**Rimini, 26-29 settembre 2024**

**“IL PEDIATRA DI FAMIGLIA,  
una scelta di fiducia  
per le sfide del futuro”**

# Nuovo sito dedicato a ilmedicopediatra rivista ufficiale fimp

Federazione  
Italiana  
Medici *Pediatr*i

[www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it](http://www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it)

## ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatrici

fimp



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

Home

Ultimo Fascicolo

Archivio

La Rivista

Comitato Editoriale

Norme Per Autori

Contatti

Video Gallery

Cerca

cerca

fimp

### ilmedicopediatra



rivista ufficiale F.I.M.P.  
trimestrale

**DIRETTORE ESECUTIVO**

Paolo Biasci

**DIRETTORE RESPONSABILE**

Valdo Flori

**COMITATO DIRETTIVO**

Paolo Biasci, Luigi Nigri, Antonio  
D'Avino, Costantino Gobbi

#### FIMP 1-2023 online

In questo numero:

Editoriale del Direttore  
Alessandro Ballestrazzi

FIMP e Previdenza: un'opportunità informativa per tutti gli iscritti  
Antonello Antonelli

Dalla laurea alla pensione. La guida completa per i medici di medicina generale - 2a parte

Le Guide del Giornale della Previdenza - Enpam

La tecnologia digitale in Pediatria ovvero come promuoverne un uso giudizioso nei bambini

Giovanni Cerimoniale, Emanuela Malorgio, Flavia Ceschin, Giovanni Vitali Rosati, Paolo Becherucci, G Ragni, Grazia Minardo, Paolo Brambilla, Silvia Gambotto, Gaetano Bottaro, Pier Luigi Tucci

Una rara lussazione posteriore di spalla nel bambino  
Salvatore Bonfiglio, Alessandro Famoso

News

[VAI al fascicolo FIMP 1-2023](#)

#### In evidenza

##### Editoriale del Presidente

Antonio D'Avino

## ilmedico pediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatrici

**Aggiornamenti Flash**

#### Il pediatra di famiglia e i disturbi del neurosviluppo

Leucodistrofia Metacromatica

Identificazione precoce dell'atrofia muscolare spinale (SMA): il progetto BE SMARt

Il Riconoscimento Precoce Della Distrofia Muscolare Duchenne

Focus su Distrofia Muscolare di Duchenne e Ipotonia

Ipotonia, il video tutorial DELLA FIMP

**PACINI EDITORE MEDICINA**

Finito di stampare nel mese di Giugno 2024  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)

