Giugno - ISSN 2611-5573 (print) - ISSN 2611-5212 (online) - Periodico trimestrale. Poste Italiane Srl - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004 n°46 art.1, comma 1, DCB PISA - Aut. Trib. di Pisa n. 6/92 del 6/2/1992

fimp Federazione Italiana Medici Pediatri

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

Verso Cagliari 2025

La pandemia silenziosa

Violenza domestica e "primi 1000 giorni" di vita

La sindrome di Alagille: guida pratica per il pediatra

Le IEI e i risvolti multidisciplinari: quando sospettare una diagnosi

2 2025

PueriMed S.R.L.

PACINI EDITORE MEDICINA

ilmedicopediatra
Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri
02 2025
www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it
fimp Federazione Italiana Medici Pediatri
www.fimp.pro

Editoriale del Presidente

1 A. D'Avino

Editoriale del Direttore

2 A. Ballestrazzi

Attività professionale

4 **La pandemia silenziosa**
Giovanni Cerimoniale

9 **Violenza domestica e "primi 1000 giorni" di vita**
Anna Libera Latino

13 **La sindrome di Alagille: guida pratica per il pediatra**
Fabiola Di Dato, Valeria Delle Cave, Melania Gammella, Raffaele Iorio

Approfondimenti

22 **Le IEI e i risvolti multidisciplinari: quando sospettare una diagnosi**
Vassilios Lougaris, Matteo Bramuzzo, Adele Civino, Federico Le Piane

News

30 **Safeguarding children on Welsh roads: the 20 mph policy and the road ahead**
Turner S, Pouliol T, Fry R, et al.

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

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.pacinimedicina.it

DIVISIONE PACINI EDITORE MEDICINA
Fabio Poponcini • Business Unit Manager
Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it
Alessandra Crosato • Account Manager
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it
Francesca Gori • Business Development & Scientific Editorial Manager
fgori@pacinieditore.it
Manuela Mori • Digital Publishing & Advertising
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

REDAZIONE
Valentina Barberi
Tel. 050 3130285 • vbarberi@pacinieditore.it

STAMPA
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

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

PueriMed S.R.L.

PACINI EDITORE MEDICINA

Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici a opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Ospedaletto (Pisa). Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http: www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/informativa-privacy-privacy-policy/. Nota dell'Editore: www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it/la-rivista/.

Nuovo sito dedicato a

ilmedicopediatra

rivista ufficiale

fimp Federazione Italiana Medici Pediatri

www.ilmedicopediatra-rivistafimp.it

PACINI EDITORE MEDICINA

ilmedicopediatra 2025;34(2):1-3

Editoriale del Presidente

Antonio D'Avino

Come ogni anno, giugno è il momento in cui si comincia a pensare alle ferie, mentre molti dei nostri pazienti iniziano a frequentare i centri estivi e ad andare in vacanza. Complice finalmente un certo allentamento delle patologie stagionali, si ha finalmente il tempo di fare un bilancio in vista della ripresa dell'attività dopo la stagione estiva.

Il periodo appena trascorso ha visto sotto i riflettori e in prima fila la questione del passaggio alla dipendenza del personale convenzionato con il SSN per i nuovi ingressi e per il futuro lavorativo. Molto è stato scritto e molto è stato detto su questo tema che interessa da vicino molti di noi, soprattutto i più giovani, in quanto il passaggio alla dipendenza, oltre ad avere un impatto rilevante sul futuro della professione, quale noi la conosciamo, implica la necessità di compiere scelte difficili per chi ha ancora di fronte diversi anni di carriera, tanto più che tali scelte potrebbero essere influenzate anche e soprattutto da fattori locali e regionali, più che dalla normativa nazionale.

Mi riferisco infatti al fatto che non passa giorno senza che i partiti di governo mutino atteggiamento rispetto alla questione, sia nei tempi che nell'applicazione. Si va infatti dall'ipotesi di un passaggio alla dipendenza su base facoltativa a ipotesi maggiormente coinvolgenti per la maggior parte dei pediatri. Un aspetto da considerare è dato anche, e soprattutto, dai modelli di sanità regionali: vi sono regioni con una visione fortemente dirigista del sistema sanitario, che quindi sono interessate a 'spingere' sul modello della dipendenza, e al contrario vi sono regioni con un approccio più liberista che invece potrebbero privilegiare il modello attuale basato sul convenzionamento. Come si vede, a parte l'incertezza del momento, il rischio concreto è che, nell'ipotesi di passaggio alla dipendenza, la diversità tra i sistemi sanitari regionali potrebbe diventare ancora più profonda allentando l'unità della categoria. Quello che è certo è che in questo momento l'attività della FIMP, mai come prima, è volta nell'interlocuzione con la politica, a cercare di influenzare e al limite di indirizzare sui binari giusti quella riforma delle cure primarie ormai ineludibile. Quindi il dado non è tratto e a mio parere vi sono ancora margini di intervento per ottenere una soluzione equa per tutti, per il pubblico e per i professionisti.

Un ambito in cui sarà possibile incontrarci sarà il Congresso Scientifico a Cagliari a fine settembre, un evento importante a livello scientifico ma anche per la possibilità di parlare e scambiarsi opinioni a tutti i livelli. Vi auguro quindi vacanze serene, anche se la congiuntura internazionale oltre che nazionale è certo motivo di preoccupazione, come sottolineato nel suo intervento dal Direttore Editoriale, e arrivederci a Cagliari.

Corrispondenza
Antonio D'Avino
presidente@fimp.pro

How to cite this article: D'Avino A. Editoriale del Presidente. Il Medico Pediatra 2025;34(2):1.

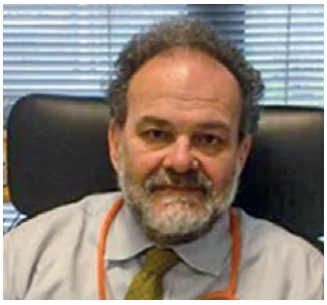
© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri

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 2025;34(2):1-3

Editoriale del Direttore



Alessandro Ballestrazzi

Care Colleghe e cari Colleghi, questo numero è meno 'monotematico' del solito e come potete vedere i contenuti sono piuttosto diversificati, anche se come di consueto di elevato livello scientifico e culturale. Trovate quindi un'interessante messa a punto sul tema degli errori congeniti dell'immunità la cui riorganizzazione nosologica è in pieno sviluppo, un bellissimo articolo sugli effetti della violenza agita e assistita nei primi 1000 giorni di vita (anche questo un tema purtroppo di grande attualità), un articolo su una patologia epatica rara, la Sindrome di Alagille, ma che è necessario conoscere e che è stata al centro di una survey della FIMP di cui vengono presentati i risultati, un interessante articolo sulla cosiddetta 'pandemia silenziosa', cioè il drammatico dilagare delle infezioni da microrganismi antibiotico-resistenti (FIMP è presente al tavolo ministeriale dedicato), e altro ancora.

Tuttavia, voglio dedicare questo editoriale a un tema di attualità che ci riguarda tutti, come professionisti che hanno a cuore la salute e la vita dei bambini, ma anche come donne e come uomini. Quello che sta avvenendo non lontano dal nostro Paese, nella striscia di Gaza, ma non solo, non è accettabile. Non voglio entrare nel merito delle cause storiche, vicine e lontane, che hanno determinato la situazione attuale, ma quello che deve essere chiaro è che non è concepibile che il 'nemico' che viene colpito con ogni mezzo, terrestre e aereo, sia la popolazione civile.

Dopo mesi e mesi di guerra, la gente di Gaza vive oramai in condizioni di pura e semplice sussistenza fin negli aspetti più basilari della vita quotidiana, mancanza di cibo e di acqua, mancanza di cure mediche, la paura costante della violenza, senza di fatto avere alcuna via d'uscita praticabile. Siamo tutti rimasti scossi dalla tragica morte durante un attacco aereo di nove dei dieci figli di una collega pediatra palestinese. Questa tragedia rispecchia quella più grande di tutti i bambini che vivono nella striscia, costretti a vivere in condizioni disumane.

Ma parlare solo di Gaza sarebbe riduttivo. L'infanzia è esposta in tutti i teatri di guerra ad abusi e violenza di ogni tipo e non possiamo tralasciare la tragedia ucraina e tutti i focolai di violenza che si moltiplicano nel mondo in quella che giustamente Papa Francesco ha definito 'Terza guerra mondiale a pezzi'. E ai fatti che riempiono notiziari e prime pagine, occorre aggiungere le tragedie dimenticate, in paesi che spesso ignoriamo. Mi riferisco, per esempio, alla guerra devastante che sta insanguinando vari paesi dell'Africa centrale.

Come pediatri non possiamo rimanere insensibili di fronte a queste tragedie e dobbiamo fare sentire la nostra voce con energia e a tutti i livelli per cercare di influire su quanto sta avvenendo. Purtroppo, ogni guerra porta con

Corrispondenza
Alessandro Ballestrazzi
alessandroballestrazzi@gmail.com

How to cite this article: Ballestrazzi A. Editoriale del Direttore. Il Medico Pediatra 2025;34(2):2-3.

© 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

sé elementi di novità e quanto sta avvenendo a Gaza e altrove dimostra una cosa che già si era resa evidente all'epoca delle guerre jugoslave degli anni '90, cioè – mi si passi il brutto termine – lo 'sdoganamento' della popolazione civile come bersaglio legittimo di operazioni militari, in barba al diritto e alle convenzioni internazionali.
Cosa sarà dei bambini sopravvissuti? Come pediatri sappiamo benissimo che la grande maggioranza di quei bambini soffrirà per tutta la vita delle conseguenze di quanto hanno patito e di quanto hanno dovuto testimoniare. Per questo dobbiamo far sentire a tutti i livelli la nostra voce, perché ne va della vita di domani, di tutti e per tutti.

ilmedicopediatra 2025;34(2):4-8;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-05

La pandemia silenziosa

Giovanni Cerimoniale

Pediatra di Famiglia, membro del tavolo ministeriale PNCAR

Riassunto

Negli ultimi anni, l'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) ha lanciato diversi allarmi riguardo alla crescente incidenza della resistenza antimicrobica, causata dall'uso inappropriato degli antibiotici, dando origine a quella che viene definita una "pandemia silenziosa", con gravi conseguenze per la salute pubblica negli anni a venire. L'Autore affronta il tema con particolare riferimento alla situazione italiana.

Parole chiave: pandemia silenziosa, resistenza antimicrobica, OMS

Summary

In the last years the WHO (World Health Organization) has launched several warnings about the growing incidence of antimicrobic resistence caused by inappropriate use of antibiotics, leading to a so-called 'silent pandemic' with severe consequences for public health in the years to come. The Author discusses the issue with particular reference to the italian situation.

Key words: *silent pandemic, antimicrobic resistence, WHO*

Negli ultimi due decenni, la Pediatria italiana ha affrontato con impegno le nuove esigenze di salute derivanti dalla costante crescita delle malattie non trasmissibili realizzando progetti di grande rilevanza nell'ambito della prevenzione e della cura di queste patologie.

L'approvazione del **Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale** e la diffusione del **Calendario Vaccinale per la Vita** hanno drasticamente ridotto in Italia la prevalenza delle malattie infettive, rafforzando la percezione che le malattie trasmissibili appartenessero ormai al passato. In anni recenti però, la pandemia da SARS-CoV-2 prima e, poi l'allarme lanciato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riguardo a una possibile "**Pandemia Silenziosa**" nel 2050 – con un potenziale impatto di circa 10 milioni di decessi dovuti alla crescente resistenza agli antibiotici da parte dei batteri hanno riportato con urgenza l'attenzione sul tema delle malattie infettive, ribadendo la necessità di un costante impegno nella prevenzione, nella ricerca e sull'uso giudizioso degli antibiotici (Fig. 1).

È noto a tutti che il primo antibiotico disponibile è stato la **penicillina**, la cui scoperta accidentale è attribuita ad Alexander Fleming nel 1928. Tuttavia, è forse meno conosciuto il fatto che, circa trent'anni prima, il

Corrispondenza
Giovanni Cerimoniale
giovanni.cerimoniale@gmail.com

Conflitto di interessi
L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Cerimoniale G. La pandemia silenziosa. Il Medico Pediatra 2025;34(2):4-8. https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-05

© 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

FIGURA 1.

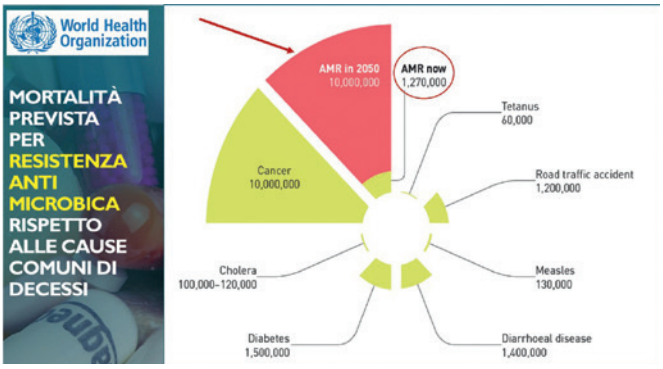


FIGURA 2.

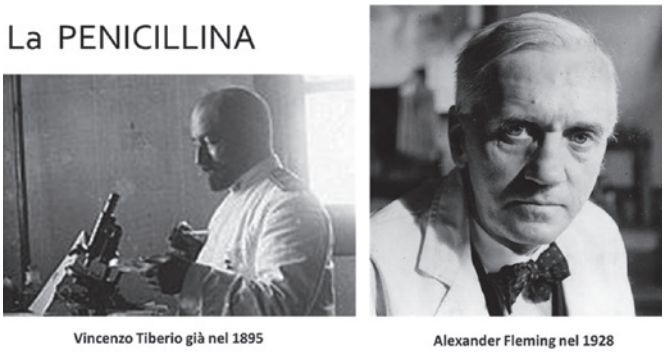
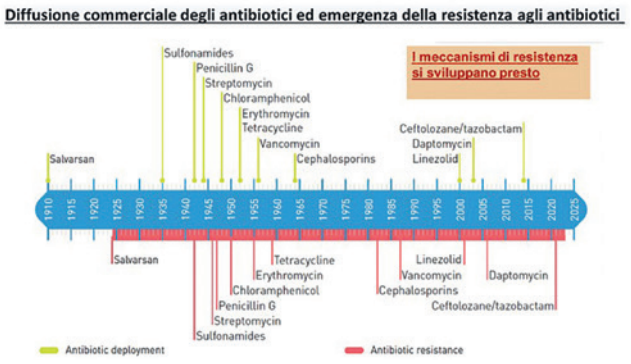


FIGURA 3.



ricercatore italiano Vincenzo Tiberio avesse già descritto la capacità di alcune muffe di inibire la crescita dei batteri (Fig. 2).

Da allora, i ricercatori hanno sviluppato diverse molecole antibiotiche che ci hanno permesso di sconfiggere numerose malattie e di cambiarne la storia naturale, basti pensare alla tubercolosi. Ma i dati dimostrano che, dopo la commercializzazione e diffusione di questi farmaci, si verifica rapidamente la selezione di batteri resistenti alla loro azione. È pertanto evidente che il contrasto alle infezioni, basato sull'impiego di dosi sempre maggiori di antibiotici e sull'introduzione di nuove molecole si rivela una strategia inefficace e destinata al fallimento (Fig. 3).

Il meccanismo di sviluppo delle resistenze si articola in due principali modalità. La prima, di tipo verticale, avviene attraverso la diffusione di mutazioni cromosomiche ed è caratterizzata da un'evoluzione più lenta. La seconda, di tipo **orizzontale** e **trasferibile**, consiste nel passaggio di geni di resistenza da un batterio all'altro, mediato da plasmidi, integroni e trasposoni. Quest'ultima modalità risulta particolarmente pericolosa per la rapidità con cui si diffonde (Fig. 4).

Esiste, dunque, un rischio concreto che il numero di germi multiresistenti continui ad aumentare, sommando nuovi ceppi a quelli già noti, come lo *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina (MRSA), Enterococchi resistenti alla vancomicina (VRE), Enterobatteriacee produttrici di beta-lattamasi a spettro esteso (ESBL) tra cui *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, oltre a *Pseudomonas aeruginosa* e *Clostridium difficile*.

Si tratta di veri e propri "**superbatteri**", agenti patogeni che potrebbero rappresentare una minaccia sempre più grave per la salute pubblica. Secondo le stime, nel 2035 il 90% delle infezioni sarà causato da germi multiresistenti.

Per queste ragioni, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha emanato un pacchetto di interventi a supporto dei piani nazionali, con un approccio incentrato sulle persone, per contrastare la resistenza antimicrobica nell'ambito della salute umana. Questo modello mira a garantire un'azione coordinata e capillare, adattata alle specifiche esigenze dei diversi contesti sanitari. Tale strategia prevede quattro livelli di attuazione: Comunità, Assistenza primaria, Assistenza secondaria e terziaria, nazionale e/o subnazionale (Fig. 5).

FIGURA 4.

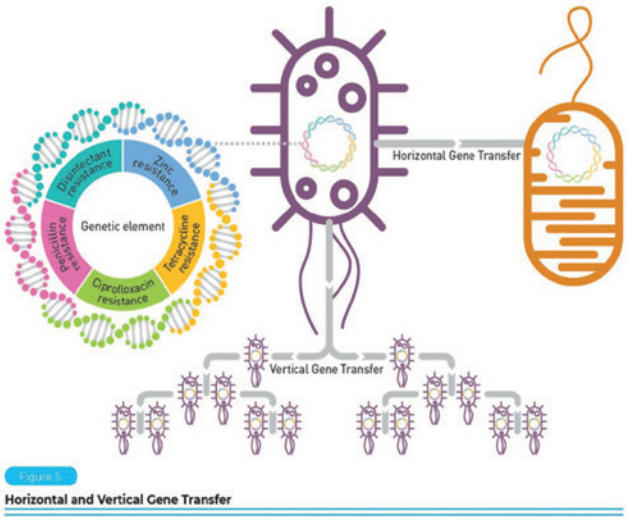
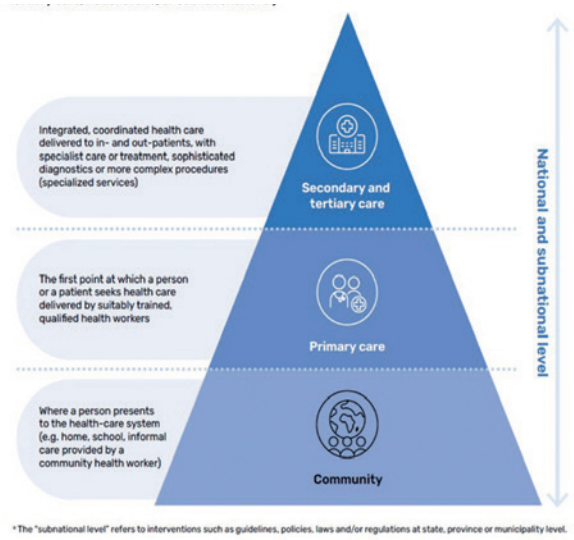


FIGURA 5.



In questo contesto emerge il ruolo centrale dei medici del settore delle cure primarie i quali, grazie al rapporto fiduciario con i pazienti, possono svolgere un'efficace azione educativa all'interno della comunità. La loro vicinanza ai cittadini consente di promuovere comportamenti responsabili nell'uso degli antibiotici e sensibilizzare sulla prevenzione delle infezioni.

Oltre all'uso eccessivo di antimicrobici, che esercitano una pressione selettiva sui microrganismi, un ulteriore fattore determinante per l'insorgenza dell'antimicrobicoresistenza è la diffusione e la trasmissione incrociata di microrganismi resistenti. Questo fenomeno si verifica non solo tra esseri umani, ma anche tra animali, oltre che tra uomo, animali e ambiente, contribuendone alla rapida propagazione.

Sarebbe quindi illusorio pensare di contrastare efficacemente questo fenomeno intervenendo esclusivamente nel settore umano. È necessario adottare un approccio globale, noto come "**One Health**", che integri tre specifici ambiti di intervento:

1. **Sorveglianza e monitoraggio integrato** dell'antimicrobicoresistenza (ABR), dell'uso di antibiotici, delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) e dell'impatto ambientale;
2. **Prevenzione** delle ICA sia in ambito ospedaliero che comunitario, nonché delle malattie infettive e zoonosi;
3. **Uso appropriato degli antibiotici** in ambito umano e veterinario, con una gestione corretta dello smaltimento degli antibiotici e dei materiali contaminati.

Solo attraverso un'azione coordinata e multidisciplinare sarà possibile affrontare in modo efficace questa emergenza globale.

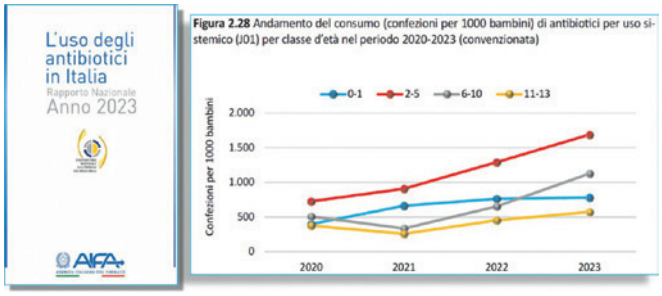
A tale riguardo, desideriamo evidenziare il preoccupante utilizzo degli antimicrobici negli allevamenti intensivi, dove, per logiche commerciali, gli animali, allevati in spazi ristretti e in condizioni igieniche precarie, sono sottoposti alla somministrazione di ingenti quantità di antibiotici. Le conseguenze di tale pratica sono allarmanti, non solo per la diffusione di ceppi batterici resistenti, ma anche per l'ecosistema, contribuendo in modo significativo ai cambiamenti climatici, le cui ripercussioni sono ormai evidenti (Fig. 6).

Attualmente in Europa i batteri resistenti ai farmaci sono la causa principale di circa 25.000 decessi ogni anno, il cui impatto economico, tra spese sanitarie e perdita di produttività, è stato valutato in circa 1,5 miliardi di euro (Fig. 7).

Si calcola che in Italia si verifichino ogni anno non meno di 11.000 decessi per antibiotico-resistenza, e

FIGURA 6.

FIGURA 7.



un terzo di queste morti sono tra soggetti giovani.

Secondo il rapporto dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), nel 2023 l'uso degli antibiotici ha registrato un aumento del 5,8% e tra questi soprattutto quelli ad ampio spettro come l'associazione della amoxicillina con gli inibitori della betalattamasi.

In particolare, tra i bambini, la fascia di età 2-5 anni è quella per la quale è stato prescritto il maggior numero di antibiotici.

In una recente indagine condotta, tramite un questionario rivolto ai Pediatri di Famiglia sulla gestione delle più comuni malattie infettive in ambito territoriale, è emerso un utilizzo significativo delle penicilline protette anche per patogeni che non ne richiederebbero l'impiego, come *Streptococcus Pyogenes* e *Streptococcus Pneumoniae*. Questo dato sottolinea la necessità di un monitoraggio attento e di strategie mirate a promuovere un uso più appropriato di questi farmaci, al fine di contrastare l'insorgenza di resistenze antimicrobiche (Fig. 8).

Il Ministero della Salute ha emanato il Piano Nazionale di Contrasto all'Antibiotico-Resistenza (PNCAR) e istituito un tavolo tecnico, coinvolgendo tutti gli stakeholder interessati a questo tema. Tra i partecipanti figurano anche rappresentanti della Pediatria di Famiglia, a testimonianza del ruolo attivo che può svolgere nella strategia di contrasto alla resistenza antimicrobica.

In considerazione del fatto che il **90% delle prescrizioni di antibiotici** avviene da parte dei medici che operano sul territorio, il **Tavolo Tecnico Ministeriale** ha sviluppato strategie mirate a ridurre l'impatto dei fattori che ne condizionano un uso improprio, tra cui:

- la **potenziale ridotta compliance** dovuta a somministrazioni giornaliere multiple e alle **pressioni esercitate dai genitori** o percepite dai pediatri;
- la **difficoltà nel determinare con certezza l'eziologia dell'infezione** in ambito ambulatoriale.

Per affrontare queste criticità, è stata definita un'azione di **Antimicrobial Stewardship** in ambito territoriale, articolata nelle seguenti strategie:

1. **Monitoraggio** del consumo di antibiotici e delle resistenze antibiotiche;
2. **Formazione** attraverso la definizione di algoritmi per la valutazione dei pazienti con sospetta infezione, l'implementazione delle linee guida regionali e la creazione di protocolli specifici per le infezioni più frequentemente trattate in modo inappropriato (diagnosi microbiologica e trattamento antibiotico);
3. **Diagnostica di primo livello** per la diagnosi delle infezioni, ove prevista da convenzioni regionali con Medici di Medicina Generale (MMG) e Pediatri di Libera Scelta (PLS).

In merito a quest'ultimo punto, si coglie l'occasione per esprimere preoccupazione per la mancata utilizzazione dei fondi destinati al finanziamento delle apparecchiature sanitarie di supporto ai Medici di Medicina Generale (MMG) e ai Pediatri di Libera Scelta (PLS) (Fig. 9).

FIGURA 8.

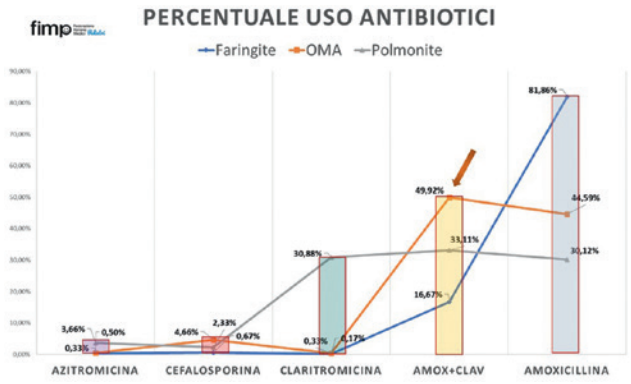


FIGURA 9.

Entità del finanziamento (GU n.226 del 27-9-2022)

Euro **235.834.000,00** Ripartito in quota capitaria alle Regioni

Piemonte	17.361.205,46 €	Lazio	23.178.116,60 €
Valle D'Aosta	503.510,02 €	Abruzzo	5.210.680,78 €
Lombardia	40.381.001,15 €	Molise	1.210.173,37 €
Veneto	19.648.194,58 €	Campania	23.002.713,22 €
Friuli Venezia Giulia	4.857.413,54 €	Puglia	15.919.899,27 €
Liguria	6.140.451,17 €	Basilicata	2.227.945,47 €
Emilia Romagna	17.976.939,50 €	Calabria	7.627.552,24 €
Toscana	14.869.862,97 €	Sicilia	19.632.718,88 €
Umbria	3.504.141,26 €	Sardegna	6.489.973,32 €
Marche	6.091.507,20 €		

Nel frattempo, il Governo ha emanato misure volte a favorire la realizzazione delle cosiddette "**Farmacie di Servizio**", dove è possibile effettuare diversi test diagnostici, tra cui tamponi per l'individuazione di patogeni (SARS-CoV-2, *Streptococcus Pyogenes*, ecc.), ECG, Holter, spirometrie, nonché la misurazione del livello di colesterolo ematico e della PCR. Tuttavia, riteniamo fondamentale sottolineare che, per evitare interpretazioni errate e decisioni terapeutiche inappropriate, in particolare riguardo all'uso degli antibiotici, tali indagini non dovrebbero essere fatte senza la relativa prescrizione, come purtroppo spesso accade, ma essere parte di un percorso clinico supervisionato da un medico.

Sarebbe pertanto auspicabile che le risorse del DM 226 venissero utilizzate in modo efficace, garantendo ai medici del territorio i mezzi necessari per una gestione più accurata delle infezioni. L'implementazione di strumenti diagnostici di primo livello negli studi dei Medici di Medicina Generale e dei Pediatri di Famiglia rappresenta un elemento cruciale per migliorare l'appropriatezza prescrittiva degli antibiotici e contrastare l'antimicrobico-resistenza.

Il Ministero della Salute ha recentemente (27/03/2025) inviato alla approvazione la bozza di intesa in tra Governo, Regioni e Province autonome per il riparto delle risorse destinate al Piano nazionale di contrasto all'antibiotico-resistenza (Pncar) 2022-2025. Sul piatto ci sono complessivamente 120 milioni di euro (40 milioni per ciascuna annualità dal 2023 al 2025).

Il provvedimento punta a rendere attuative le misure di sorveglianza, prevenzione e uso appropriato degli antibiotici, con un approccio integrato tra ambito umano, veterinario e ambientale.

Bibliografia di riferimento

Allen HK, Donato J, Wang HH, et al. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. Nat Rev Microbiol 2010;8:251-259.

Dolejska M, Papagiannitsis CC. Plasmid-mediated resistance is going wild. Plasmid 2018;99:99-111.

European Medicines Agency (EMA). EMEA 2009 Annual Report [Internet]. 2009 [cited 2025 Jun 13]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500008770.pdf

Graham DW, Collignon P, Davies J, et al. Underappreciated role of regionally poor water quality on globally increasing antibiotic resistance. Environ Sci Technol 2019;53:7210-7219.

Ministero dell'Agricoltura. Decreto Ministeriale n. 226 del 27 settembre 2022.

Murray CJL, Ikuta KS, Sharara F, et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399:629-655.

O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The Review on Antimicrobial Resistance, 2016.

One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP), World Health Organization. One Health definition and operational framework. WHO; 2021.

Presidenza del Consiglio dei Ministri. Decreto-Legge 7 giugno 2024, n. 73. Misure urgenti per la riduzione dei tempi delle liste di attesa per l'erogazione delle prestazioni sanitarie.

The European House – Ambrosetti. Rapporto 2023. Milano; novembre 2023

Topp E, Larsson DGJ, Miller DN, et al. Antibiotics, antibiotic resistance and the environment: an overview. Front Microbiol 2018;9:1-10.

WWF. Un pianeta "allevato". Report WWF; 23 luglio 2021.

ilmedicopediatra 2025;34(2):9-12;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-06

Violenza domestica e "primi 1000 giorni" di vita

Anna Libera Latino

Pediatra di famiglia, Foggia; Responsabile Area "Abuso e Maltrattamento" FIMP

Riassunto

I *"primi mille giorni"*, ossia il periodo temporale compreso approssimativamente tra il concepimento e i primi due anni di vita, sono fondamentali per la salute futura dell'individuo. Gli studi di epigenetica hanno dimostrato che lo stato di salute e lo sviluppo di bambine e bambini non sono solo frutto del patrimonio genetico ereditato dai genitori, ma sono influenzati anche da fattori legati all'ambiente di vita intra- ed extrauterino, fin dal periodo precedente al concepimento e poi per tutta la vita prenatale e postnatale. Tali fattori, infatti, possono modificare la stessa espressione genica, determinando cambiamenti nella struttura del DNA a loro volta trasmissibili di generazione in generazione. E proprio alla luce di queste nuove evidenze scientifiche vanno considerati e interpretati gli effetti negativi sulla salute di un organismo in via di sviluppo determinati da un ambiente di vita maltrattante, tanto più se la violenza si esprime proprio all'interno delle mura domestiche, ben lontane, in tal caso, dall'assicurare sicurezza e protezione a chi le abita.

Parole chiave: epigenetica, sviluppo nella prima infanzia, violenza domestica

Summary

The "first thousand days," referring to the period approximately from conception to the first two years of life, are critical for an individual's future health. Epigenetic studies have demonstrated that the health status and development of infants are not solely determined by the genetic inheritance from their parents but are also influenced by intrauterine and extrauterine environmental factors, beginning even before conception and continuing throughout both prenatal and postnatal life. These factors can alter gene expression itself, leading to structural changes in DNA that may be transmitted across generations. In light of these scientific findings, the detrimental health effects on a developing organism exposed to an abusive living environment must be carefully considered, especially when such violence occurs within the home, which should otherwise be a place of safety and protection.

Key words: *epigenetics, early-life development, domestic violence*

La violenza domestica su donne e minori: l'importanza della prevenzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) considera la violenza domestica un serio problema di salute pubblica: ne è vittima il 35% delle

Corrispondenza
Anna Libera Latino
annalibera.latino@virgilio.it

Conflitto di interessi
L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Latino AL. Violenza domestica e "primi 1000 giorni" di vita. Il Medico Pediatra 2025;34(2):9-12. https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-06

© 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

donne in tutto il mondo [1]. Sebbene vivere in un contesto familiare maltrattante rappresenti sempre, di per sé, un gravissimo fattore di rischio per la salute e anche se nella stragrande maggioranza dei casi è soprattutto la donna a essere vittima di violenza domestica, questa condizione compromette non solo la salute della madre ma anche quella dei figli, a loro volta vittime dirette o indirette di detta violenza, cui essi assistono indifesi e spesso invisibili (*violenza assistita*). Bambine, bambini e adolescenti, infatti, anche quando non sono direttamente coinvolti nella violenza tra partner o ex partner in ambito familiare, possono in ogni caso subirne indirettamente gli effetti a causa dell'impatto che la violenza interpersonale determina sui loro caregiver e, di conseguenza, sull'accudimento parentale [2]. La Dichiarazione di Minsk, sottoscritta nel 2015 da tutti i Ministri della Salute della Regione Europea dell'OMS nel sottolineare che "il percorso della vita umana è influenzato da eredità genetiche, epigenetiche e intrauterine, dall'esposizione ambientale, dalla famiglia accudente e dalle relazioni sociali, da scelte comportamentali, da norme sociali e opportunità che vengono portate nelle generazioni future e da contesti storici, culturali e strutturali", evidenzia insieme alla OMS la necessità di "agire precocemente", attraverso la prevenzione primaria dei fattori di rischio, nella convinzione che gli interventi preventivi o curativi, realizzati con tempestività in quella primissima finestra temporale dei *primi mille giorni di vita*, portino a risultati di salute positivi a breve, medio e lungo termine [3].

La violenza in gravidanza: conseguenze sulla salute della madre e della prole

Una fattispecie ancora più particolare di violenza di genere perpetrata tra le mura domestiche è la violenza esercitata da un partner o da un ex partner su una donna gravida: anche in questo caso, le conseguenze negative sulla salute saranno importanti sia a carico della madre, quali aborti spontanei, travaglio e parto prematuro nonché ritardata assistenza prenatale, sia a carico del feto e del neonato per i quali, invece, aumenta il rischio di natimortalità, di basso peso alla nascita e/o di successive gravi sequele sullo sviluppo fisico, psicomotorio e cognitivo soprattutto nei primissimi anni di vita [4]. Se possono essere facilmente immaginabili i danni che una violenza di tipo fisico può causare su una donna gravida e sul suo prodotto del concepimento, forse non sono altrettanto prontamente intuibili gli effetti che può determinare la violenza psicologica, agita dal partner nei confronti della futura madre, sia a danno di quest'ultima che del nascituro. La violenza psicologica, infatti, sempre subdola, sottile, spesso sottovalutata dalla donna stessa, è in realtà gravissima e diventa ancora più pericolosa qualora sia perpetrata ai danni di una donna gravida o di una puerpera, in quanto va ad alterare precocemente le rappresentazioni mentali che la donna costruisce del bambino e di se stessa in quel particolare e specifico periodo che ella sta vivendo e la induce, piuttosto, a adottare comportamenti a rischio non solo per la propria salute, tra cui abuso di alcool, fumo o sostanze, ma altrettanto nocivi anche per la salute di chi porta in grembo. Inoltre, come segnalato in letteratura, uno stile parentale di vita poco salubre durante la gravidanza, oltre ad avere effetti negativi diretti sul feto prima e poi sul neonato, rappresenta a sua volta un ulteriore importante fattore di rischio di maltrattamento anche in epoche di vita successive, poiché potrebbe tradursi in incuria o trascuratezza nei confronti della prole a causa dell'impiego di risorse economiche per l'acquisto di beni voluttuari quali sigarette o droghe, anziché di beni necessari alla salute e al benessere del resto della famiglia [5]. Riguardo ancora alla relazione tra violenza domestica e salute della donna in gravidanza, altri studi hanno dimostrato gli effetti sulla gestante causati da un trauma da lei vissuto durante l'infanzia: ad esempio, donne che da bambine sono state vittime di un neglect severo proprio da parte delle figure primarie di riferimento e responsabili del loro accudimento sono predisposte a un rischio aumentato di gravidanza in sovrappeso, mentre l'obesità è stata riscontrata fortemente associata a una storia di abuso fisico seve-

ro subito in età infantile. Poiché sovrappeso e obesità sono già di per sé riconosciute quali gravi fattori di rischio per la gravidanza stessa, è evidente che queste donne rappresentano certamente un sottogruppo con bisogni di salute speciali da attenzionare già nel corso dell'assistenza prenatale. Inoltre, con l'esposizione precoce, fin dalle primissime epoche di vita, a situazioni di violenza domestica o maltrattamento (*Adverse Childhood Experiences,* ACEs) aumenta in età infantile il rischio di esiti negativi quali sintomi internalizzanti, comportamenti esternalizzanti, sintomi da stress post-traumatico, disfunzionalità percettiva e cognitiva, difficoltà scolastiche e relazionali [6]. Studi di metanalisi hanno dimostrato che tutto questo può tradursi in età adulta in difficoltà socio-relazionali e manifestazioni psicopatologiche di vario tipo ed entità che a loro volta possono avere gravi ripercussioni e compromettere in diversi modi la diade madre-figlio/a [7]. Le ACEs, infatti, sono state correlate a sintomi depressivi della puerpera nel periodo perinatale e nel postpartum. Ma, secondo numerosi altri studi, la depressione materna può essere anche l'esito di violenze subite durante la gravidanza e in tal caso risulta maggiore il rischio di suicidio. Indipendentemente dalla sua origine, uno stato depressivo materno costituisce comunque un fattore di rischio predittivo di maltrattamento sui minori: una madre depressa, infatti, non solo è meno disponibile nei confronti del neonato, ha difficoltà a regolarlo emotivamente e risponde meno alle sue esigenze e ai suoi bisogni, ma spesso urla, è arrabbiata, fino a rendersi lei stessa direttamente responsabile di violenza nei confronti della prole. Il rischio maggiore che tutto questo accada è soprattutto nel periodo neonatale e nella prima infanzia, quando è assoluta la dipendenza del bambino dal caregiver: una situazione emblematica e di particolare gravità è rappresentata dalla cosiddetta Sindrome del Bambino Scosso (*Shaken Baby Syndrome*). Quest'ultima è una grave forma di maltrattamento fisico, generalmente perpetrata a danno di bambini e bambine di età inferiore ai due anni: il neonato viene scosso violentemente dal caregiver nel momento in cui questi risponde al suo pianto inconsolabile con tale reazione incontrollata, generata piuttosto da ansia, frustrazione e senso di inadeguatezza genitoriale.

FIGURA 1.

Fonte: Viola Dauna - O.d.V. (con autorizzazione; riutilizzabile con attribuzione)

In letteratura è dimostrata, nondimeno, anche la trasmissione intergenerazionale delle punizioni corporali a danno della prole soprattutto da parte di madri che da bambine avevano a loro volta subito violenza [8].

Conclusioni

Quanto fin qui esposto dimostra l'importanza di escludere già durante lo screening prenatale eventuali situazioni di violenza domestica vissute dalla donna, siano

esse attuali o pregresse alla gravidanza, al fine di mettere in atto adeguate misure di prevenzione, primaria e secondaria, della salute materno-infantile per i *primi mille giorni di vita* e per tutta la vita futura. Il pediatra di famiglia può svolgere anche in questo caso un ruolo importante qualora, avendo già in carico un altro figlio o figlia e conoscendo già la famiglia, sospetti o rilevi che la donna, nel corso della nuova gravidanza o del puerperio, sia vittima di violenza da parte del partner. In virtù del rapporto di fiducia che il pediatra instaura con il minore e con entrambi i genitori e in particolare con la madre, caregiver di riferimento specie nelle primissime epoche della vita, il suo ambulatorio rappresenta sicuramente un osservatorio privilegiato di eventuali contesti di violenza domestica. Ma in tali situazioni è altrettanto importante che il pediatra di famiglia sappia interfacciarsi anche con altre figure professionali per permettere alla madre e alla prole di intraprendere al più presto un percorso di accompagnamento verso la fuoriuscita dalla violenza.

Bibliografia

1. Global status report on preventing violence against children. Geneva: World Health Organization 2020.
2. Wathen CN, Macmillan HL. Children's exposure to intimate partner violence: impacts and interventions. Paediatr Child Health 2013;18:419-422.
3. World Health Organization. The Minsk Declaration. Copenaghen: 2015.
4. Donovan BM, Spracklen CN, Schweizer ML, et al. Intimate partner violence during pregnancy and the risk for adverse infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. BJOG 2016;123:1289-1299.
5. CESVI. Indice regionale sul maltrattamento all'infanzia in Italia "L'ombra della Povertà, 2019.
6. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Reprint of: relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: the Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am J Prev Med 2019;56:774-786.
7. Noonan CB, Pilkington PD. Intimate partner violence and child attachment: a systematic review and meta-analysis. Child Abuse Negl 2020:109:104765
8. European Report on Preventing Child Maltreatment -WHO, 2013.

ilmedicopediatra 2025;34(2):13-21;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-08

La sindrome di Alagille: guida pratica per il pediatra

Fabiola Di Dato, Valeria Delle Cave, Melania Gammella, Raffaele Iorio

UOS Epatologia Pediatrica, AOU Federico II di Napoli; Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università di Napoli Federico II

Riassunto

La sindrome di Alagille (ALGS) è una rara malattia genetica causata da varianti patogene nei geni *JAG1* o *NOTCH2*. La sindrome coinvolge diversi organi e sistemi, con manifestazioni fenotipiche che interessano principalmente fegato, cuore, apparato scheletrico, reni e occhi. Le manifestazioni cliniche più rilevanti comprendono colestasi cronica, cardiopatie congenite (in particolare la stenosi dell'arteria polmonare), anomalie vertebrali, anomalie oftalmologiche (embriotoxon posteriore, anomalie retiniche), alterazioni vascolari, disturbi renali e tratti facciali caratteristici. A causa dell'espressione pleiotropica della sindrome, la diagnosi di ALGS risulta spesso complessa e tardiva. Per questo motivo è necessario un elevato indice di sospetto clinico e una maggiore consapevolezza da parte dei medici. La gestione efficace della ALGS richiede un approccio multidisciplinare, al fine di affrontare le varie problematiche cliniche, le loro complicanze e garantire un adeguato supporto terapeutico e genetico. Il prurito colestatico rappresenta spesso uno dei sintomi più invalidanti, con un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente e della sua famiglia. Negli ultimi anni, nuovi trattamenti farmacologici, come gli inibitori del trasporto degli acidi biliari, hanno dimostrato efficacia nel migliorare il prurito e il benessere dei pazienti con ALGS.

Parole chiave: prurito colestatico, stenosi dell'arteria polmonare, inibitori del trasporto degli acidi biliari, *JAG1, NOTCH2*

Summary

Alagille syndrome (ALGS) is a rare genetic disorder caused by pathogenic variants in JAG1 or NOTCH2 genes. The syndrome has a multisystemic involvement with phenotypic expression primarily affecting liver, heart, skeletal system, kidneys and eyes. The most prominent clinical manifestations include chronic cholestasis, congenital heart disease (especially pulmonary artery stenosis), vertebral abnormalities, ophthalmologic abnormalities (posterior embryotoxon, retinal anomalies), vascular abnormalities, renal disorders and characteristic facies. Due to the pleiotropic expression of the syndrome, the diagnosis of ALGS is often complex and delayed. For these reasons a high index of suspicion and awareness among clinicians is required. Efficient management of ALGS requires a multidisciplinary approach to manage the complex clinical issues, their complications and provide appropriate therapeutic and genetic support. Cholestatic pruritus often represents one of the most disabling symptoms with

Corrispondenza
Raffaele Iorio
riorio@unina.it

Fabiola Di Dato
fabiola.didato@unina.it

Conflitto di interessi
Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Di Dato F, Delle Cave V, Gammella M, et al. La sindrome di Alagille: guida pratica per il pediatra. Il Medico Pediatra 2025;34(2):13-21. https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-08

© 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

a significant impact on quality of life of the patient and his family. In recent years, new pharmacological treatments, such as bile acid transport inhibitors, have shown efficacy in improving itch and the wellness of ALGS patients.

Key words: *cholestatic pruritus, pulmonary artery stenosis, bile acid transport inhibitors, JAG1, NOTCH2*

Introduzione

La sindrome di Alagille (ALGS) è una patologia genetica rara a trasmissione autosomica dominante, caratterizzata da un coinvolgimento multisistemico che interessa principalmente fegato, cuore, sistema scheletrico, occhio, sistema vascolare e rene. Nella maggioranza dei casi la ALGS è causata da mutazioni nel gene *JAG1*, mentre sono molto più rari i casi dovuti a mutazione del gene *NOTCH2*. Entrambi i geni sono implicati nella differenziazione cellulare che si verifica durante lo sviluppo del feto. *JAG1* e *NOTCH2* codificano per proteine transmembrana coinvolte nella via di segnalazione Notch, e nello specifico, JAG1 funge da ligando e NOTCH2 da recettore.

L'alterazione dell'interazione tra *JAG1* e *NOTCH2* può causare diverse alterazioni morfologiche e tra queste rientra la paucità dei dotti biliari che è una delle manifestazioni cliniche principali dell'ALGS. La prevalenza stimata è di circa 1:30.000 – 1:70.000 nati vivi, ma si tratta probabilmente di un dato sottostimato in considerazione dell'estrema variabilità fenotipica e della presenza di casi pauci-asintomatici di difficile identificazione se non specificamente ricercati. Dal punto di vista fenotipico, si va da quadri epatici o cardiaci potenzialmente letali a manifestazioni subcliniche che possono facilmente sfuggire alla valutazione clinica.

Le caratteristiche cosiddette maggiori della ALGS sono: 1) epatopatia colestatica cronica; 2) anomalie cardiache varie (più frequentemente la stenosi dell'arteria polmonare, ma anche tetralogia di Fallot, pervietà del dotto arterioso, coartazione aortica), nel 50% dei casi la cardiopatia è asintomatica e non progressiva; 3) facies caratteristica (fronte prominente, ipertelorismo, occhi infossati, radice nasale appiattita, mento piccolo e appuntito); 4) anomalie scheletriche (più spesso vertebre a farfalla); 5) embriotoxon posteriore (accumulo di materiale pigmentario sulla superfice interna della cornea); 6) manifestazioni renali (displasia renale). I progressi nella diagnostica molecolare hanno permesso una comprensione più ampia del fenotipo della malattia, riconoscendo il coinvolgimento renale come nuovo criterio diagnostico di sospetto dell'ALGS. Esistono pazienti con ALGS che presentano più di una delle suddette caratteristiche e pazienti con una singola manifestazione per cui, a differenza del passato, in cui erano richieste un numero definito di alterazioni cliniche, attualmente il sospetto diagnostico di ALGS va posto anche sulla base di una singola alterazione clinica e/o laboratoristica e/o strumentale che suggerisca l'ALGS.

L'estrema variabilità fenotipica, osservabile anche tra individui portatori della medesima mutazione all'interno della stessa famiglia, rende la diagnosi particolarmente impegnativa. La diagnosi ALGS dovrebbe essere considerata anche in presenza di una storia familiare positiva per ALGS. Attualmente, considerata la diffusa disponibilità della diagnostica molecolare appare opportuno inviare allo specialista i pazienti sospetti per la opportuna prescrizione del test genetico. Una volta confermata la diagnosi, data la trasmissione autosomica dominante della patologia, appare ragionevole sottoporre a screening molecolare i genitori e, se uno dei due è positivo, i rispettivi familiari di primo grado. È chiaro che, se entrambi i genitori risulteranno esenti da mutazioni, si sospetterà nel probando una mutazione *de novo*. Considerato che la prescrizione dei test molecolari tramite il SSN è appannaggio di pochi centri specialistici, è opportuno che il pediatra indirizzi i casi sospetti presso tali centri.

La presa in carico dei pazienti con ALGS richiede non raramente un approccio multidisciplinare per il coinvolgimento significativo di più organi e apparati. Non esiste un trattamento farmacologico specifico per la tale condizione, per cui la gestione si basa sul trattamento

delle singole manifestazioni cliniche. In merito all'epatopatia, questa può essere, talvolta, così severa da rappresentare indicazione all'epatotrapianto. Prima dell'avvento degli inibitori del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT), anche il prurito intrattabile che i pazienti possono presentare, costituiva da solo un'indicazione all'epatotrapianto. Altre indicazioni, oltre la colestasi severa a esordio neonatale con progressione in cirrosi, sono l'ipertensione portale e più raramente lo scompenso ascitico.

Come si presenta al pediatra il bambino con sindrome di Alagille?

Manifestazioni epatiche

La colestasi è una delle caratteristiche più comuni della ALGS e, di solito, si presenta nel periodo neonatale o nei primi mesi di vita, con ittero protratto a iperbilirubinemia diretta. I pazienti con tale esordio tendono ad avere un decorso clinico più grave rispetto ai casi identificati nelle epoche successive e che spesso hanno una colestasi anitterica. L'assenza di ittero può ritardare il sospetto diagnostico. Le conseguenze cliniche della colestasi includono prurito (spesso debilitante e da solo indicazione all'epatotrapianto, quando intrattabile), xantomi cutanei, carenza di vitamine liposolubili, malnutrizione e ritardo di crescita, fino a cirrosi epatica con ipertensione portale e sue complicanze. Solitamente, il prurito tende a manifestarsi non prima dei tre mesi di vita e più frequentemente a partire dai 5-6 mesi. La caratteristica istologica più frequentemente riportata nella ALGS è la scarsità di dotti biliari (definita come un rapporto dotto biliare-tratto portale < 0.5, rispetto all'intervallo normale che varia da 0.9 a 1.8), ma questa caratteristica può non essere rilevabile se l'esame istologico epatico è effettuato prima dei sei mesi di età. Altre caratteristiche istologiche, tra cui la proliferazione duttulare ed epatite gigantocellulare possono essere riscontrate anche in altre condizioni quali l'atresia delle vie biliari. Negli ultimi anni, il ricorso alla biopsia epatica si è notevolmente ridotto

sia per la disponibilità della diagnosi genetica sia per evitare i rischi connessi alla procedura, in particolare quello emorragico a cui i pazienti con ALGS sono particolarmente esposti per le associate anomalie vascolari che possono presentare. D'altra parte, la paucità dei dotti biliari può essere legata anche a condizioni diverse rispetto all'ALGS.

Manifestazioni cardiache

Il soggetto con ALGS può presentare diverse anomalie cardiache, tra cui la più comune è la stenosi o ipoplasia dell'arteria polmonare e delle sue diramazioni periferiche, che può variare da forme lievi a quadri emodinamicamente significativi. Altre anomalie conge-

nite associate includono la tetralogia di Fallot, il dotto arterioso pervio, il difetto del setto interatriale o interventricolare e la coartazione dell'aorta. Quando la cardiopatia congenita non è associata alle altre caratteristiche cliniche tipiche e, in particolare, all'epatopatia colestatica, il sospetto diagnostico di ALGS può essere trascurato. Questo è particolarmente rilevante nei pazienti pediatrici in cui la presentazione iniziale può essere isolata a livello cardiaco. La presenza di una cardiopatia congenita rappresenta una delle principali determinanti della sopravvivenza dei pazienti ALGS, influenzandola in modo significativo soprattutto in casi complessi o associati a insufficienza multiorgano e/o complicanze vascolari o renali.

Manifestazioni vascolari

Le alterazioni vascolari nei soggetti con ALGS possono interessare prevalentemente le arterie cerebrali, addominali e renali. Queste anomalie contribuiscono in modo sostanziale alla morbilità e alla mortalità dei pazienti con ALGS, rendendole un aspetto clinico cruciale da monitorare. Le anomalie vascolari cerebrali comprendono aneurismi dell'arteria basilare e alterazione dell'arteria carotide interna. Queste alterazioni possono predisporre a emorragie intracraniche, ictus ischemici e altri eventi neurologici acuti. In particolare, nell'ALGS è stata osservata anche la "Moyamoya", una patologia cerebrovascolare che comporta occlusione progressiva delle arterie intracraniche con possibili eventi ischemici cerebrali. Il nome "Moyamoya" deriva dal giapponese e significa "nuvola di fumo", riferendosi all'aspetto angiografico della rete di piccoli vasi che si sviluppa per compensare l'ostruzione dell'arteria principale. Altre malformazioni vascolari che possono riscontrarsi sono la stenosi dell'arteria renale e altre anomalie reno-vascolari, con possibile conseguente ipertensione arteriosa secondaria, potenzialmente severa e difficile da controllare, contribuendo ulteriormente al rischio cardiovascolare globale del paziente.

Caratteristiche facciali

Molti pazienti con ALGS presentano caratteristiche facciali peculiari, tra cui forma triangolare del viso, fronte prominente, occhi infossati con moderato ipertelorismo, radice nasale appiattita, mento prominente e appuntito. Sebbene la facies tipica del paziente con ALGS sia facilmente riconoscibile a un occhio esperto, può sfuggire a chi non ha consuetudine con tale sindrome. Il fenotipo facciale rappresenta sicuramente una sfida diagnostica in età neonatale, dove i tratti somatici distintivi possono sfuggire anche a un occhio esperto. Talvolta supporta l'orientamento diagnostico l'osservazione delle caratteristiche facciali di uno dei genitori o di uno dei nonni. In età adulta la facies si modifica: il mento diviene progressivamente più prominente fino a configurare un quadro di prognatismo, ed è più predominante rispetto alla fronte.

Anomalie scheletriche

L'anomalia scheletrica più comune nella ALGS è rappresentata dalle cosiddette vertebre "a farfalla", presenti in circa il 70% dei casi.

Questa condizione deriva da un difetto di fusione dei centri di ossificazione dei corpi vertebrali, che conferisce alla vertebra un aspetto bifido simile a una farfalla, ben visibile all'esame radiografico.

Sebbene asintomatico e privo di implicazioni funzionali, questo reperto può essere utile come elemento diagnostico di supporto, pur non essendo esclusivo della sindrome.

Nell'ALGS sono state descritte altre anomalie scheletriche, tra cui anomalie dell'osso temporale e difetti ossei dell'orecchio medio, con aumentato rischio di otite media cronica e ipoacusia.

Altre caratteristiche scheletriche assiali includono il restringimento della distanza interpeduncolare nella colonna lombare, il processo anteriore appuntito di C1, la spina bifida occulta e la fusione di vertebre adiacenti, emivertebre e l'assenza della dodicesima costa. È stata segnalata inoltre la craniosinostosi, così come sinostosi radioulnare, e le dita possono mostrare un accorciamento delle falangi distali con dita dall'aspetto fusiforme.

Manifestazioni renali

A causa dell'elevata prevalenza, il coinvolgimento renale è stato proposto come un criterio maggiore per la diagnosi di ALGS. Le alterazioni renali descritte includono: malformazioni congenite del tratto urinario (CAKUT), acidosi tubulare renale, glomerulopatia con proteinuria e displasia renale (la più comune). In alcuni pazienti, la nefropatia può evolvere fino a insufficienza renale con necessità di trapianto. Il coinvolgimento renale nei pazienti ALGS epatotrapiantati richiede un attento monitoraggio, anche in quei soggetti inizialmente asintomatici dal punto di vista nefrologico, in quanto può influenzare notevolmente l'evoluzione clinica post-trapianto e talvolta è aggravato dalla nefrotossicità dei farmaci antirigetto (tacrolimus, ciclosporina).

Anomalie oculari

L'embriotoxon posteriore è l'accumulo di materiale pigmentario sulla superfice posteriore della camera anteriore dell'occhio ed è la caratteristica oculare più comune nella ALGS. La valutazione di tale segno in età pediatrica, tuttavia, può risultare complessa per la scarsa collaborazione del paziente. Se non visibile all'esame con lampada a fessura, può essere rilevato più chiaramente attraverso la gonioscopia. L'embriotoxon posteriore non influisce sull'acuità visiva, ma è utile come supporto diagnostico. Altri reperti oculari presenti nella ALGS possono includere ipopigmentazione di iride e retina, microcornea, alterazioni del fondo oculare, *drusen* del nervo ottico e riduzione dell'acuità visiva. Di solito, la valutazione oftalmologica nel paziente con ALGS viene effettuata per la ricerca di tali anomalie e quindi per supportare il sospetto diagnostico. È più raro invece che sia l'oculista per primo a sospettare la sindrome, perché le suddette anomalie oculari non sono esclusive di questa sindrome e possono dipendere anche da altre condizioni.

Scarsa crescita

Il ritardo di crescita è comune nella ALGS, con più della metà dei pazienti che hanno statura e/o peso al di sotto del 5° percentile per la loro età. Il ritardo di crescita è probabile che sia multifattoriale e può essere correlato al malassorbimento (a causa della colestasi), al difetto genetico sottostante ed, eventualmente, all'insensibilità all'ormone della crescita. Anche l'ipotiroidismo è stato osservato in alcuni pazienti con ALGS. Come pure è osservabile comunemente un ritardo della pubertà. I difetti di crescita sono comunque così comuni e aspecifici in età pediatrica che essi non possono costituire di per sé un elemento di sospetto della ALGS.

Sviluppo cognitivo e psicomotorio

Quasi la metà dei bambini con ALGS ha deficit neurocognitivo e necessita di un sostegno scolastico. I pazienti con ALGS presentano un deficit intellettivo significativo, con un QI da 60 a 80. Inoltre, alcuni individui sperimentano una qualità della vita ridotta e problemi di salute mentale legati a prurito incontrollabile e xantomatosi. È anche vero però che esistono soggetti con ALGS senza alcun deficit intellettivo.

Quando sospettare la Sindrome Di Alagille?

Alterazioni cliniche

Quando il fenotipo della ALGS è espresso con più di una delle caratteristiche cliniche sopra descritte, il sospetto diagnostico è agevole se il pediatra ha conoscenza ed esperienza della problematica. Nei casi pauci o asintomatici, invece, l'orientamento diagnostico è meno agevole. In età neonatale, una prima difficoltà diagnostica è quella di riconoscere il neonato colestatico nell'ambito di quelli con ittero protratto. Una volta identificata la presenza di colestasi, bisognerà definire se si tratta di atresia delle vie biliari, forma che deve essere precocemente trattata chirurgicamente, o se invece la colestasi dipenda da altre cause extra- o intra-epatiche, e tra queste ultime l'ALGS. Non sono rari i casi di ALGS falsamente diagnosticati e trattati come atresia delle vie biliari, con conseguente rischio di interventi chirurgici non necessari.

In effetti, la ALGS andrebbe sospettata in tutti i neonati colestatici soprattutto se concomitano cardiopatie congenite o altre malformazioni (Fig. 1). Per cui è auspicabile che i neonatologi delle unità di Terapia Intensiva Neonatale (TIN) siano sensibilizzati su tale problematica. Nelle età successive, l'epatopatia correlata ad ALGS può inizialmente essere completamente asintomatica o manifestarsi solo con prurito, che può essere erroneamente attribuito a cause immuno-allergiche o dermatologiche. Il prurito è una comune complicanza che si verifica nell'80% dei pazienti con ALGS e può compromettere significativamente la qualità della vita. Come detto sopra, il sospetto diagnostico di ALGS può essere posto in presenza di una o più delle caratteristiche cliniche tipiche o in presenza di un consanguineo affetto. È chiaro che i casi di cui non c'è epatopatia e in assenza di una facies tipica, il sospetto è più difficile da porre.
In tutti i casi dubbi o complessi, è fortemente raccomandata la consulenza con un centro specialistico di riferimento per le malattie epatiche pediatriche.

Alterazioni laboratoristiche

In assenza di un fenotipo clinico evidente, l'ALGS può essere sospettata sulla base di alterazioni biochimiche persistenti. Di seguito se ne riportano le principali.

Ipertransaminasemia protratta, soprattutto se coesiste iper-gamma-glutamil transpeptidasi (GGT)

L'aumento degli enzimi ALT (alanina aminotransferasi) e AST (aspartato aminotransferasi) può costituire, soprattutto in Italia dove il loro dosaggio viene effettuato talvolta in assenza di una chiara indicazione clinica, il primo segnale di allarme dell'ALGS, in particolare nelle fasi inziali della malattia. Il dosaggio della GGT è un indice molto sensibile di colestasi e in età pediatrica rappresenta un parametro molto più affidabile della fosfatasi alcalina. Nella comune pratica clinica, di fronte al riscontro di ipertransaminasemia si tende sempre a escludere le infezioni, ma sempre di più è auspicabile che il Pediatra, soprattutto nei casi di ipertransaminasemia protratta, ponga attenzione a condizioni croniche che possono sottendere l'ipertransaminasemia. Tra queste ricordiamo la celiachia, l'epatite autoimmune e le malattie genetico-metaboliche, tra cui anche l'ALGS.

Aumento dei livelli sierici degli acidi biliari

I livelli sierici di acidi biliari nei pazienti ALGS risultano frequentemente elevati, anche in assenza di ittero clinicamente evidente. È auspicabile che il Pediatra determini i loro livelli in ogni paziente con prurito non spiegato e in tutti i casi i cui sospetti colestasi, indipendentemente dalla presenza di ittero. Una storia di colestasi gravidica anche deve costituire una indicazione a valutarli, perché spesso la colestasi gravidica può essere sostenuta da cause genetiche quali le colestasi intraepatiche progressive familiari (PFIC).

Dislipidemia

L'ipercolesterolemia e la presenza di xantomi rappresentano segni distintivi caratteristici dell'ALGS, sebbene la loro patogenesi e il loro impatto clinico non siano ancora completamente compresi. L'ipercolesterolemia nei pazienti con ALGS è in gran parte di natura secondaria, conseguenza della colestasi cronica che comporta: ridotta escrezione biliare di colesterolo e acidi biliari, aumento del colesterolo totale e della LDL, possibile presenza di xantomi cutanei o tendinei. L'alterazione del quadro lipidico è associata spesso alla comparsa di xantomi cutanei visibili, soprattutto nei bambini, suscettibili a regressione in seguito al miglioramento della funzionalità epatica. La coesistenza di dislipidemia e almeno un altro elemento clinico-laboratoristico sospetto per ALGS dovrebbe sempre comportare un ulteriore approfondimento diagnostico in tal senso.
Questa condizione va distinta dalle dislipidemie primarie (come l'ipercolesterolemia familiare), poiché non è legata a mutazioni nei geni del metabolismo lipidico, ma è una conseguenza del danno epatico. La colestasi cronica severa che comporta una scarsa qualità della vita, tra cui prurito refrattario, xantomi deturpanti, fratture ossee e ritardo della crescita, sono state le in-

dicazioni più frequenti a epatotrapianto rispetto alla malattia epatica in fase terminale.

Carenza di vitamine liposolubili

L'insufficiente presenza di sali biliari nel lume intestinale nei pazienti con ALGS comporta un malassorbimento di grassi e vitamine liposolubili (A, D, E e K). La carenza di vitamine liposolubili rappresenta uno dei principali problemi nutrizionali del paziente con epatopatia colestatica cronica e i bambini in attesa di epatotrapianto sono particolarmente a rischio di sviluppare tale condizione. Pertanto, fin dalla fase più precoce, lo stato vitaminico dei pazienti con ALGS deve essere monitorato e adeguatamente supplementato. Una volta iniziata la supplementazione delle vitamine liposolubili, è opportuno monitorare i loro livelli sierici per verificare che siano nel range terapeutico ed evitare tossicità legate al sovradosaggio. Pertanto, il riscontro di carenza delle vitamine liposolubili, anche in assenza di segni clinici evidenti di malassorbimento, deve rappresentare un campanello d'allarme per il sospetto di colestasi e anche di ALGS.

Parametri emocoagulativi

Nell'ALGS, soprattutto nei pazienti con colestasi prolungata e insufficienza epatica, si osserva un aumento dei valori del tempo di protrombina (PT) e del PT-INR. L'alterazione dei parametri emocoagulativi comporta un aumentato rischio emorragico per i pazienti ALGS, che richiede un attento monitoraggio e un'adeguata supplementazione di vitamina K.

Come fare la diagnosi di ALGS?

La diagnosi può essere sospettata in base alle caratteristiche cliniche sopra descritte o in coloro che hanno un familiare di primo grado già diagnosticato con ALGS. In passato, prima dell'avvento dei test genetici avanzati, la diagnosi veniva effettuata principalmente in base al riscontro della paucità dei dotti biliari alla biopsia epatica e alla presenza di almeno tre fra i criteri diagnostici maggiori: colestasi cronica, cardiopatia congenita, anomalie oculari, anomalie scheletriche e caratteristiche facciali tipiche.

Oggi, la diagnosi di ALGS viene posta in modo definitivo quando si riscontrano varianti patogenetiche nei geni *JAG1* o *NOTCH2*. In presenza di una variante patogenetica, è sufficiente anche una singola manifestazione clinica tipica per la diagnosi in un probando senza storia familiare, mentre in presenza di una storia familiare positiva (cioè, un parente di primo grado con diagnosi molecolare confermata di ALGS), la presenza della sola variante patogenetica è considerata sufficiente per porre diagnosi, anche in assenza di manifestazioni cliniche evidenti.

Nei casi in cui non sia stata identificata una variante patogenetica, sono richiesti almeno due criteri clinici se vi è familiarità per ALGS, oppure almeno tre se il paziente è un probando senza storia familiare nota per ALGS. La conferma della diagnosi è effettuata attraverso test genetici avanzati specifici per la ricerca di mutazioni patologiche nei geni *JAG1* e *NOTCH2*. Il sequenziamento Sanger dei singoli geni, *JAG1* e *NOTCH2*, o più comunemente il *Next Generation Sequencing* (NGS), è capace oggi di identificare la maggior parte delle varianti patogeniche. Tuttavia, in caso di sospetto clinico di ALGS con NGS negativo, è fondamentale ricordare che l'NGS standard può non rilevare alcune varianti strutturali, come delezioni o duplicazioni di grandi dimensioni (*Copy Number Variants,* CNVs), che possono invece essere causa della malattia. Pertanto, occorre ricorrere ad altre metodiche quali l'analisi di delezioni mediante amplificazione multipla con sonda ligazione-dipendente (MLPA), che ha una sensibilità molto elevata per identificare CNVs su singoli esoni o interi geni o l'array-CGH nel caso si sospetti una delezione o duplicazione genetica.

È possibile effettuare, su richiesta, l'analisi molecolare su villocentesi o amniocentesi per i feti di donne affette da ALGS.

Gestione terapeutica della ALGS

La gestione medica dei pazienti con ALGS richiede un approccio multidisciplinare, personalizzato in base alle manifestazioni cliniche e alla gravità del fenotipo.

Per una gestione ottimale, è fondamentale affidarsi a centri specialistici con acclarata esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle malattie epatiche rare. Per quanto riguarda il coinvolgimento epatico, il trattamento principale è quello di supporto, mirato al controllo delle complicanze più invalidanti, in particolare prurito e xantomi, che compromettono in modo significativo la qualità di vita, non solo del paziente, ma anche del nucleo familiare. Storicamente il prurito è stato trattato con l'utilizzo di farmaci off-label, spesso scarsamente efficaci nel controllare questo sintomo. Un primo farmaco utilizzato è l'acido ursodesossicolico (UDCA), un coleretico che stimola il flusso biliare, comunemente usato per il trattamento di varie forme di colestasi. L'UDCA migliora il prurito in circa la metà degli individui con ALGS, ma non si ritiene che modifichi la progressione dell'epatopatia. Nei pazienti con prurito moderato-severo altre opzioni terapeutiche includono principalmente rifampicina, colestiramina e antagonisti degli oppioidi. Mentre la rifampicina è di qualche utilità in alcuni pazienti, almeno secondo chi scrive, gli altri due presidi sembrano di scarso aiuto e, in particolare, la colestiramina, agendo come resina, non solo riduce l'assorbimento degli acidi biliari, ma può interferire con l'assorbimento degli altri farmaci utilizzati per la colestasi (UDCA, IBAT). In alcuni casi, una derivazione biliare chirurgica o una resezione ileale è utilizzabile per i pazienti con colestasi grave refrattaria ad altri trattamenti. Nei casi di prurito intrattabile, il trapianto epatico rappresenta l'unica terapia definitiva.

Un nuovo approccio per agire sul prurito colestatico è l'inibizione del trasportatore ileale degli acidi biliari (IBAT), una molecola chiave nella circolazione enteroepatica che consente il riassorbimento degli acidi biliari dall'intestino. L'inibizione dell'attività di IBAT comporta l'interruzione della circolazione enteroepatica degli acidi biliari con conseguente loro maggiore escrezione fecale e riduzione del pool sierico con riduzione del prurito.

La ALGS è stata una delle prime patologie colestatiche per cui si sono utilizzati gli IBAT in età pediatrica.

Nel 2022, il maralixibat è stato approvato in Europa ed è attualmente prescrivibile in Italia per il trattamento del prurito colestatico in pazienti con ALGS dai due mesi di età. Il farmaco si è dimostrato efficace nel trattare il sintomo prurito nei pazienti con ALGS con buona tollerabilità, migliorando anche la qualità di vita dei pazienti. I primi trial a essere condotti su tale farmaco sono stati IMAGO e il suo studio di estensione IMAGE e lo studio ITCH e la sua estensione IMAGE II. L'odevixibat è un'altra molecola che sfrutta lo stesso meccanismo d'azione del maralixibat, anch'esso efficace nel migliorare il prurito riducendo gli acidi biliari sierici, ma non ancora prescrivibile in Italia per tale indicazione. Sebbene ad oggi siano considerati farmaci sintomatici, dati recenti sul maralixibat indicano la possibilità che questo farmaco sia in grado di rallentare anche la progressione di malattia, oltre che avere un effetto positivo sulla dislipidemia. Tali farmaci sono destinati a diventare una parte integrante dell'armamentario terapeutico per le colestasi pediatriche, sebbene sia essenziale condurre ulteriori studi per comprendere appieno il loro profilo di efficacia e sicurezza in diverse popolazioni di pazienti e condizioni.

La gestione della malnutrizione nella ALGS, spesso soprattutto conseguente alla colestasi cronica, richiede un approccio proattivo mediante supplementazione di vitamine liposolubili e acidi grassi essenziali e trigliceridi a catena media, soprattutto nei pazienti itterici. In alcune circostanze, può rendersi necessario il ricorso alla nutrizione artificiale enterale tramite sondino nasogastrico, al fine di promuovere la crescita e lo sviluppo ottimale del paziente. Il coinvolgimento di organi quali cuore, reni e sistema vascolare viene trattato sulla base della sintomatologia clinica, mentre le anomalie oftalmologiche e scheletriche, seppur rilevanti ai fini diagnostici, raramente richiedono interventi specifici. Nei pazienti con epatopatia avanzata o prurito refrattario a ogni intervento medico c'è indicazione al trapianto di fegato.

Conclusioni

La ALGS è una condizione complessa con una notevole eterogeneità fenotipica che rappresenta una sfi-

da diagnostica significativa per il medico, soprattutto nei casi pauci o asintomatici. La presenza isolata di un singolo segno clinico può non essere sufficiente a orientare correttamente il sospetto, determinando ritardi nella diagnosi. È essenziale mantenere un elevato indice di sospetto clinico, anche in presenza di manifestazioni cliniche lievi, affinché venga garantito un iter diagnostico mirato ed efficace. È necessaria, quindi, una maggiore consapevolezza della sindrome tra i clinici per garantire ai pazienti affetti da ALGS una diagnosi tempestiva e un'adeguata gestione medica ancor più alla luce delle nuove terapie farmacologiche disponibili che si propongono come possibilmente in grado di cambiare la storia naturale finora conosciuta dell'epatopatia correlata alla sindrome.

Bibliografia di riferimento

Bhadri VA, Stormon MO, Arbuckle S, et al. Hepatocellular carcinoma in children with Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41:676.

Black K, Ziogas IA, Thurm C, et al. Pediatric liver transplant survival in Alagille Syndrome is comparable to biliary atresia – A linked database analysis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;75:257.

D'Amico A, Perillo T, Cuocolo R, et al. Neuroradiological findings in Alagille syndrome. Br J Radiol 2022;95:20201241. https://doi.org/10.1259/bjr.20201241

Gaio P, Reffo E, Mescoli C, Cananzi, M. (2021). Alagille Syndrome. In: Floreani, A. (eds) Diseases of the Liver and Biliary Tree. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65908-0_4

Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R, et al. Alagille syndrome mutation update: comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification. Hum Mutat 2019;40:2197.

Kamath BM, Chen Z, Romero R, et al. Quality of life and its determinants in a multicenter cohort of children with Alagille syndrome. J Pediatr 2015;167:390.

Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA. Medical management of Alagille syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;50:580.

Kamath BM, Spinner NB, Piccoli DA, et al. Alagille syndrome. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver disease in children. Cambridge: Cambridge University Press 2021, pp. 222-241.

Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, et al.. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. Gut 2001;49:431.

Mattei P, von Allmen D, Piccoli D, et al. Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. J Pediatr Surg 2006;41:104.

McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome. Circulation 2002;106:2567.

Narkewicz MR, Smith D, Gregory C, et al. Effect of ursodeoxycholic acid therapy on hepatic function in children with intrahepatic cholestatic liver disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:49.

Ranchin B, Meaux MN, Freppel M, et al. Kidney and vascular involvement in Alagille syndrome. Pediatr Nephrol 2025;40:891-899. https://doi.org/10.1007/s00467-024-06562-8

Schindler EA, Gilbert MA, Piccoli DA, et al. Alagille syndrome and risk for hepatocellular carcinoma: Need for increased surveillance in adults with mild liver phenotypes. Am J Med Genet A 2021;185:719.

Spinner NB, Gilbert MA, Loomes KM, et al. Alagille syndrome. 2000 May 19 [Updated 2019 Dec 12]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle 1993-2022.

ilmedicopediatra 2025;34(2):22-29;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-07

Le IEI e i risvolti multidisciplinari: quando sospettare una diagnosi

Vassilios Lougaris[1], Matteo Bramuzzo[2], Adele Civino[3], Federico Le Piane[4]

[1] Pediatrics Clinic, Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Spedali Civili di Brescia, Brescia; [2] Pediatric Gastroenterology, Digestive Endoscopy and Clinical Nutrition Unit, Department of Pediatric, Institute for Maternal and Child Health IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste; [3] Department of Pediatric Immunology and Rheumatology, Vito Fazzi Hospital, Lecce; [4] Scientific Department Planning Congressi srl, Bologna

Riassunto

L'avvento di nuove tecniche di sequenziamento genico ha portato a un'attenzione sempre maggiore nei confronti delle patologie del sistema immunitario conosciute come Errori Congeniti dell'Immunità (*Inborn errors of Immunity*, IEI). Oggi sono stati descritti più di 500 geni identificati come patogenetici. Uno dei principali problemi legati alle IEI, così come per quasi tutte le patologie rare, è il ritardo diagnostico. Per tale ragione risulta sempre più fondamentale diffondere la cultura della multidisciplinarietà, in quanto talvolta anche dietro a quelle che potrebbero sembrare patologie, come il morbo di Crohn o il Lupus eritematoso sistemico, può esservi un errore congenito dell'immunità. Proprio per questa ragione è fondamentale che gli specialisti reumatologi e gastroenterologi, ma anche i pediatri di libera scelta operino grande attenzione alla presenza di specifici campanelli d'allarme come l'insorgenza precoce o il decorso atipico (es. resistenza ai farmaci) di patologie comuni.

Parole chiave: NGS, IEI, immunodisregolazione, gastroenterologia, reumatologia

Summary

The new discoveries in the field of advanced gene sequencing technologies have significantly increased awareness and understanding of immune system disorders collectively referred to as Inborn Errors of Immunity (IEI). To date, over 500 genes have been identified as having a pathogenic role in these conditions. One of the major challenges associated with IEIs – common to many rare diseases – is the considerable diagnostic delay. This underscores the critical importance of fostering a multidisciplinary approach, as seemingly common diseases such as Crohn's disease or systemic lupus erythematosus may, in some cases, represent the clinical manifestation of an underlying monogenic immune defect. It is therefore essential that specialists – including

Corrispondenza
Federico Le Piane
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: Lougaris V, Bramuzzo M, Civino A, et al. Le IEI e i risvolti multidisciplinari: quando sospettare una diagnosi. Il Medico Pediatra 2025;34(2):22-29. https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-07

© 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

rheumatologists, gastroenterologists, and primary care pediatricians – maintain a high index of suspicion and carefully evaluate specific red flags, such as unusually early onset or atypical disease course (e.g., treatment resistance), which may warrant further immunological or genetic investigation.

Key words: *NGS, IEI, gastroenterology, rehumatology, immunodisregulation*

Introduzione

Negli ultimi anni si è registrato un crescente interesse verso le patologie del sistema immunitario, in quanto appare sempre più evidente come il suo coinvolgimento non si limiti unicamente alle patologie immunologiche classiche, come le immunodeficienze, ma si estenda anche a condizioni che colpiscono altri organi e sistemi del corpo umano.

Grazie ai progressi nello **screening genetico**, è aumentato il numero di geni identificati come responsabili di **Errori congeniti dell'Immunità** (*inborn errors of immunity*, IEI), che oggi superano i 500. Questo scenario è ulteriormente complicato dal fatto che fenotipi clinici anche molto simili tra loro possono derivare da mutazioni in geni diversi.

Negli ultimi dieci anni si è inoltre affermata l'importanza di considerare il fenomeno dell'**immunodisregolazione**, che colpisce circa il 30% dei soggetti affetti da IEI. Questo fenomeno si caratterizza per un sistema immunitario che opera in modo incontrollato, al contrario del classico modello di ipoattività che rende l'organismo più suscettibile alle infezioni.

Molte patologie precedentemente classificate come auto-infiammatorie o autoimmuni possono oggi essere riconosciute come **IEI**. Questo evidenzia la necessità di considerare un possibile link in comune dietro a manifestazioni cliniche anche diverse, che va ricercato sotto forma di **difetto monogenico**.

Infine, nella diagnostica moderna, il **test genetico** rappresenta un'opportunità cruciale per individuare rapidamente la causa della patologia, permettendo interventi terapeutici più tempestivi ed efficaci.

Messaggi chiave:

- **Coinvolgimento del sistema immunitario**: il ruolo del sistema immunitario si estende oltre i tradizionali disturbi immunologici, coinvolgendo anche altre condizioni sistemiche.
- **Progressi nello screening genetico**: identificati ad oggi di oltre 500 geni legati agli Errori Congeniti dell'Immunità (IEI).
- **Complessità fenotipica**: presentazioni cliniche simili possono derivare da mutazioni in geni differenti e mutazioni nello stesso gene possono dare luogo a fenotipi clinici e immunologici diversi tra loro.
- **Immunodisregolazione**: una proporzione significativa di disfunzioni immunitarie riguarda una risposta immunitaria iperattiva.
- **Riclassificazione delle malattie**: molte malattie auto-infiammatorie e autoimmuni potrebbero in realtà essere immunodeficienze a base genetiche.
- **Importanza del test genetico**: fondamentale per una diagnosi tempestiva e una gestione adeguata delle diverse condizioni correlate al sistema immunitario.

Gastroenterologia: quando sospettare una IEI

La presenza di sintomi clinici come diarrea cronica, sangue nelle feci e dolori addominali, associata a segni sistemici come il ritardo di crescita, rappresenta un chiaro campanello d'allarme, particolarmente se supportato da valori di laboratorio anomali, come una **calprotectina fecale > 250 mg/kg**. In tali casi, il clinico deve sospettare una possibile **malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD)**.

È fondamentale sottolineare che le **IBD** possono manifestarsi a qualsiasi età, ma l'incidenza è maggiore tra l'adolescenza e la pre-adolescenza, nonché negli adulti tra i 30 e i 40 anni. L'insorgenza di IBD in bambini sotto i 6 anni è infrequente e deve essere considerata un campanello d'allarme nel sospetto di una **IEI.** La presenza di comorbidità, come ad esempio gravi infezioni o alterazioni muco-cutanee come la **leucoplachia** (ovvero una formazione di origine mucosale che può progredire verso lesione neoplastica anche maligna) in un paziente già diagnosticato con IBD rappresenta un segnale di allerta. Questi elementi atipici

(specie se in associazione) infatti indicano la presenza di una possibile **mutazione genetica**. Pertanto, si raccomanda l'analisi mediante **NGS (next generation sequencing)**, che può rivelare alterazioni come, ad esempio, quelle del gene *DKC1*, patognomoniche per la **discheratosi congenita**. Questa è una fra i tanti tipi di IEI, che causano infiammazione in vari organi e tessuti, la cui sintomatologia può essere confusa con quella dell'IBD.

In questi casi ci possono essere terapie mirate (nel caso della discheratosi congenita può essere d'aiuto il danazolo, un ormone che rallenta la degradazione dei telomeri tipica della patologia) e alle volte definitive, come il trapianto di midollo osseo.

È importante ricordare che il sistema immunitario è implicato nella genesi delle IBD, anche se l'eziologia precisa rimane sconosciuta. L'infiammazione nelle IBD deriva chiaramente da una **disregolazione immunitaria**. Tuttavia in pratica clinica, l'indagine immunologica non è standard ma deve essere destinata a quei casi segnati da condizioni particolari.

Lo studio dettagliato della popolazione cellulare del sistema immunitario è essenziale in due gruppi di pazienti pediatrici con IBD: i bambini molto piccoli (< 6 anni), dove un esordio precoce può indicare un'immunodeficienza, e in quelli con un decorso della malattia molto aggressivo o resistente alle terapie più innovative.

Inoltre, è cruciale considerare la storia **familiare del paziente** soprattutto se a essere colpiti sono i soggetti di sesso maschile.

Messaggi chiave:

- **Sintomi atipici come indicatori di IBD:** diarrea cronica, sangue nelle feci e dolori addominali, con segni organici di malattia e valori di laboratorio anomali, possono indicare un IBD.
- **IBD e incidenza per età:** l'IBD è rara sotto i 6 anni e la sua insorgenza precoce deve destare sospetti di immunodeficienza.
- **Comorbidità e lesioni precancerose in giovane età come segnali di allarme:** non sono di per sé una manifestazione tipica delle IBD, possono suggerire una IEI. È dunque importante condurre un'analisi genetica.
- **Importanza dell'analisi genetica:** NGS può rivelare mutazioni genetiche significative come nel gene *DKC1*, indicativa di discheratosi congenita.
- **Studio mirato del sistema immunitario:** essenziale per pazienti pediatrici con esordio precoce o decorso aggressivo.

Reumatologia: quando sospettare una IEI

È fondamentale considerare gli **IEI** anche in situazioni cliniche che sembrano indicare una patologia reumatologica.

Nella pratica clinica, è cruciale distinguere tra malattie reumatologiche e IEI. Le mutazioni nei geni *STAT3, PIK3CD, PIK3RI, CTLA4, LRBA* e *ADA2* sono spesso associate a IEI con disregolazione, autoimmunità e deficienza anticorpale con quadri che possono mimare una patologia di ambito reumatologico. Identificare precocemente questi pazienti consente di adottare strategie per ridurre il rischio di infezioni gravi, che aumenta ulteriormente in caso di terapia **immunosoppressiva**, spesso necessaria per controllare le manifestazioni immuno-disregolatorie. Inoltre, i pazienti con IEI devono essere sottoposti a un attento e precoce **screening oncologico**, per il significativo rischio di sviluppare tumori, in particolare linfomi.

Un quadro clinico caratterizzato da anemia emolitica e trombocitopenia autoimmune, rash, test di Coombs positivo e anticorpi anti-nucleo (ANA) positivi può suggerire una **malattia autoimmune reumatologica**, come il **lupus eritematoso sistemico (LES)**. Tuttavia, l'insorgenza precoce nei primi anni di vita, un decorso aggressivo o atipico può nascondere un IEI, come il deficit del complemento e le interferonopatie. In un caso clinico con iniziale sospetto di LES, la presenza di splenomegalia, linfoadenomegalia, epatite autoimmune e deficit di IgA ha portato al sospetto di un disordine immunologico con diagnosi finale di sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS). Quest'ultima condizione è un disordine congenito dell'apoptosi cellulare e si caratterizza per la frequente citopenia autoimmune che può coinvolgere più linee cellulari, la linfoproliferazione benigna e tipiche alterazioni di

laboratorio, tra cui l'aumento dei linfociti T doppi negativi, così denominati per la mancata espressione di CD4 e CD8.

La diagnosi di ALPS richiede la presenza di criteri specifici; in alcuni pazienti si identificano mutazioni nei geni *FAS, FAS-L, CASP10* o *CASP8*, tuttavia, molte forme di ALPS sono ancora attribuite a geni non identificati.

Quando sospettare un IEI in pazienti con malattia reumatologica:

1. **Storia familiare e consanguineità**: un'anamnesi familiare positiva può suggerire una predisposizione genetica.
2. **Età di esordio**: l'insorgenza precoce della malattia può indicare una IEI.
3. **Infezioni ricorrenti**: sebbene non sempre determinanti, la frequenza delle infezioni deve essere valutata.
4. **Manifestazioni autoimmuni multiple**: in particolare citopenie, associate a linfoproliferazione benigna, sono segnali importanti.
5. **Decorso della malattia**: un decorso atipico o aggressivo della malattia reumatica o una tossicità severa, inaspettata richiede un approfondimento diagnostico per escludere una IEI.

Prima di iniziare una terapia immunosoppressiva o steroidea, è necessario dosare le immunoglobuline e valutare attentamente l'emocromo, con particolare attenzione alla **linfocitopenia**.

Nel caso presentato, il trattamento con **micofenolato** e steroidi ha portato alla risoluzione della citopenia e alla normalizzazione degli indici epatici. A causa della riduzione delle IgG e dell'aumento delle infezioni, è stata avviata una terapia sostitutiva con immunoglobuline, e sono in corso indagini genetiche sull'intero nucleo familiare.

Fondamentale una diagnosi tempestiva al fine di poter condurre una gestione adeguata della malattia.

Messaggi chiave:

- **Considerare IEI in presenza di sintomi reumatologici atipici**: età precoce di esordio, citopenia autoimmune multipla, linfoproliferazione benigna.
- **Diagnosi precoce e indagini approfondite**: attenta valutazione di emocromo e dosaggio immunoglobuline prima di terapia immunosoppressiva, studio immunologico più approfondito se elementi atipici.
- **Importanza della diagnosi differenziale**: distinguere tra malattie reumatologiche e IEI è cruciale per una terapia appropriata.
- **Terapie mirate per IEI**: oltre alle terapie tradizionali con immunoglobuline, per diverse IEI sono disponibili terapie target con farmaci biologici o piccole molecole.
- **Screening oncologico e monitoraggio**: necessario per i pazienti con IEI per il significativo aumento del rischio di tumori.

Discussione

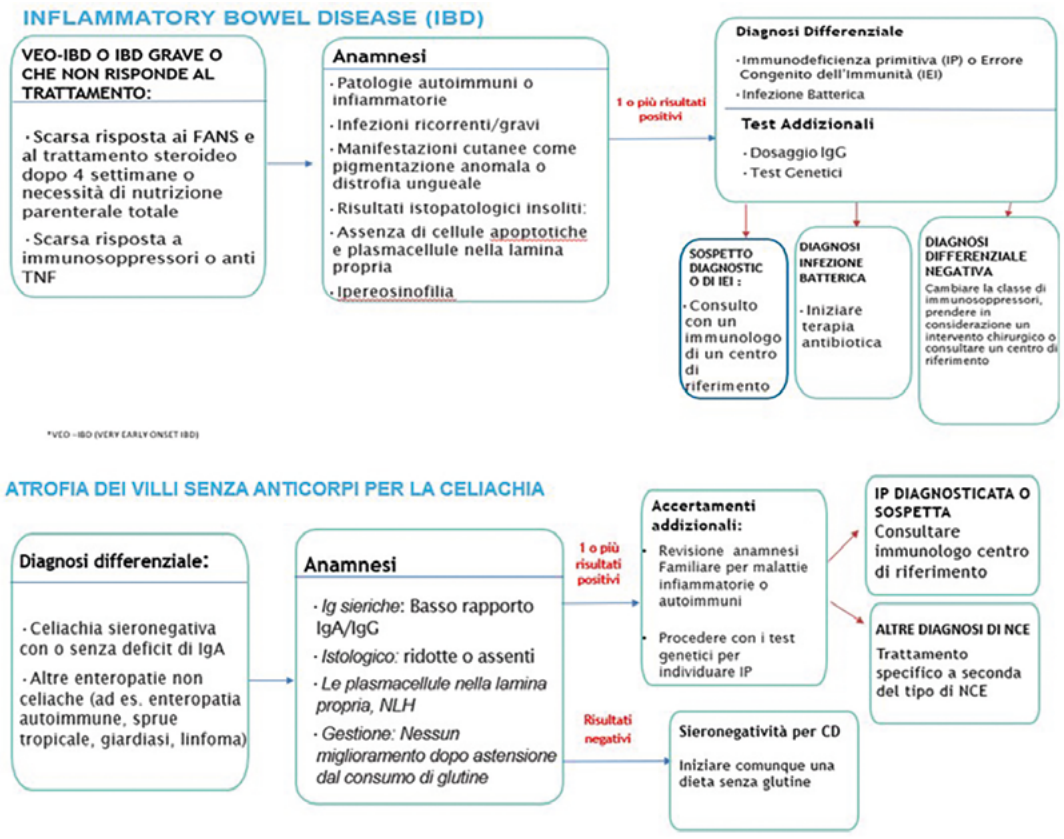
Nelle condizioni gastroenterologiche e reumatologiche, è evidente il coinvolgimento immunologico, viste le manifestazioni infiammatorie e autoimmuni. Nelle IBD, il sistema immunitario è coinvolto con infiammazione intestinale e sistemica dovuta a una disregolazione sia dell'immunità innata che acquisita.

Per le manifestazioni gastrointestinali, lo studio del sistema immunitario, incluse le sottopopolazioni linfocitarie e indagini di secondo livello, è generalmente dedicato a due fasce di età pediatrica con IBD: bambini sotto i 6 anni (specialmente sotto i 2) e casi con decorso aggressivo e/o refrattario alle terapie convenzionali e innovative. L'esordio precoce è un segnale d'allarme per sospettare una IEI (immunodeficienza primitiva) in IBD, ma anche esordi più tardivi non devono essere sottovalutati (Fig. 1). Adolescente con coinvolgimento perianale significativo, come fistole associate al Morbo di Crohn,

Messaggi chiave:

- **Sospetto di IEI**: decorso atipico della malattia e resistenza alle terapie devono portare a considerare un disturbo immunitario.
- **Rivalutazione diagnostica**: essenziale durante il follow-up, soprattutto se emergono nuovi sintomi, una mancata risposta alla terapia o complicanze inattese.
- **Evoluzione delle analisi genetiche**: I test genetici devono essere periodicamente rivisti alla luce delle nuove conoscenze.
- **Importanza dell'analisi clinica**: anche in assenza di conferma genetica, il trattamento basato su criteri clinici resta valido.

FIGURA 1.
Flowchart – Errori congeniti dell'immunità, indizi diagnostici per il gastroenterologo.



e storia infettiva complessa devono essere sottoposti a ulteriori indagini per sospetto di IEI. La ricerca genetica di malattie come la granulomatosa cronica (CGD) o il difetto di XIAP deve essere guidata da un sospetto clinico giustificato, non effettuata di default.

In ambito reumatologico, è cruciale considerare un disturbo innato dell'immunità (IEI) in presenza di elementi atipici quali, per esempio, l'esordio nei primi anni di vita, manifestazioni iper-infiammatorie ricorrenti, manifestazioni autoimmuni multiple, in particolare citopenie, decorso aggressivo resistente alle terapie standard (Fig. 2). La rivalutazione diagnostica è essenziale durante il follow-up: se un paziente, precedentemente stabile, risponde alla terapia per poi divenire meno sensibile con il tempo e sviluppare ulteriori manifestazioni, deve essere valutata la possibile presenza di una IEI, quindi diviene necessaria la conduzione di un test di screening genetico.

Le analisi genetiche sono fondamentali, ma è necessario tenere in considerazione che i risultati possono evolvere: mutazioni un tempo non note o considerate come non significative possono diventare rilevanti con il progresso della diagnostica molecolare. Quindi è importante rivalutare anche a distanza di anni quei pazienti la cui diagnosi iniziale non è mai stata dimostrata con certezza e che non hanno un decorso tipico per una specifica patologia. Le mutazioni somatiche rappresentano una sfida poiché difficili da validare come cause di patologia, ma potrebbero assumere importanza clinica futura.

FIGURA 2.

Flowchart – Errori congeniti dell'immunità, indizi diagnostici per il reumatologo.

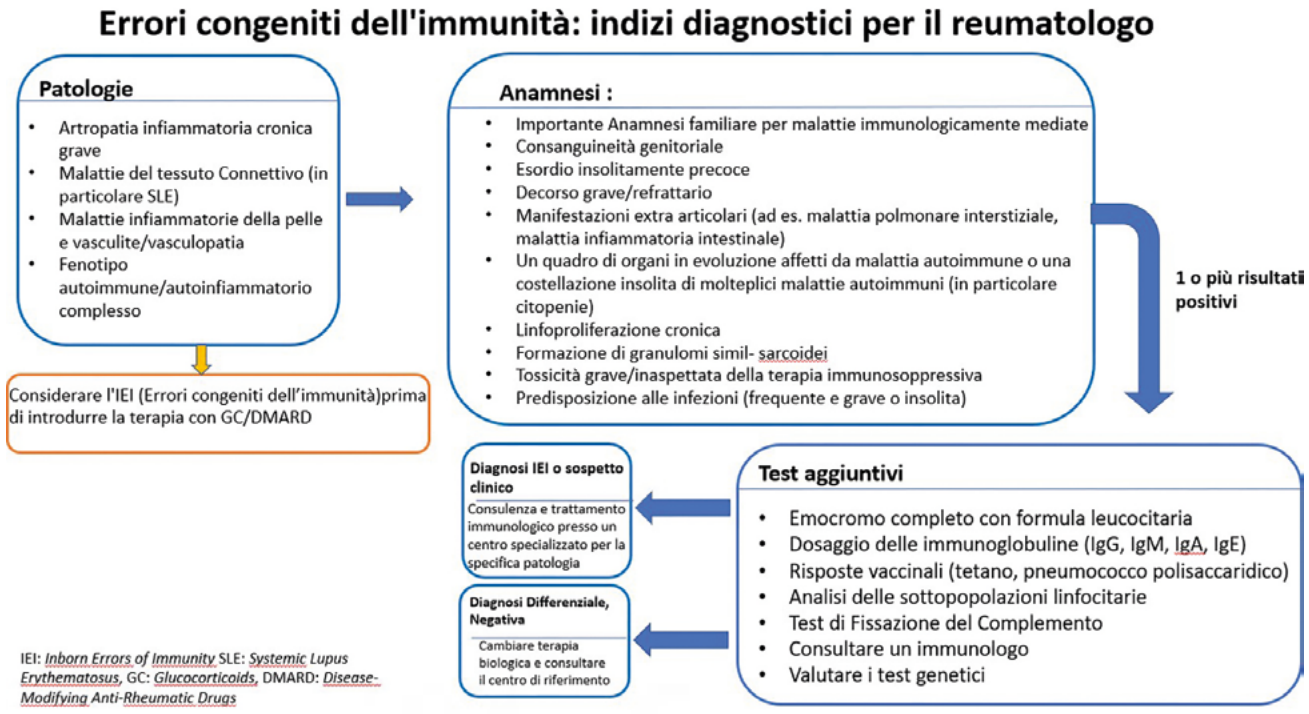


TABELLA I.

Segni clinici di allarme e test di primo livello che possono essere utili all'interno di un ambulatorio di pediatria.

Segni clinici di allarme	Test di screening primo livello
IBD in bambino di età < 6 anni	Dosaggio delle immunoglobuline (rapporto IgG/IgA)
Presenza di alterazioni muco-cutanee (es. leucoplachia) in soggetto già diagnosticato IBD	Emocromo completo con formula leucocitaria
Ritardo nella crescita o difficoltà nel mantenere il peso	Esame delle feci
Diarrea cronica (episodi di diarrea di durata superiori a 14 giorni) specie se associata a fenomeni infettivi frequenti	Esame chimico-fisico delle urine
Storia familiare di IEI	Determinazione anticorpale in risposta ai vaccini (anti tetano, anti difterite ecc)
Decorso atipico di malattia comune (resistenza ai farmaci)	Valutazione auxologica
Infezioni ricorrenti specie se resistenti agli antibiotici di prima linea	Test per la celiachia

Sebbene la genetica abbia rivoluzionato le terapie, l'analisi clinica resta cruciale.

Il coinvolgimento multidisciplinare e la consulenza immunologica sono fondamentali per una diagnosi precoce e corretta dei disordini dell'immunità che simulano patologie gastroenterologiche o reumatologiche.

Al fine di aumentare sempre di più la capacità di fare diagnosi precoce è fondamentale che anche il pediatra di libera scelta riconosca quei segnali di allarme riportati in Tabella I; la presenza di tali segni deve indurre quanto prima a un consulto specialistico possibilmente facendo riferimento a un centro immunologico.

Conclusioni

L'esperienza clinica suggerisce che non tutti i pazienti che si presentano al pediatra presentano un decorso "da manuale". Possono emergere esordi complessi e problematiche inattese che portano a un allungamento della lista degli esami prescritti, rendendoli inoltre più difficili da interpretare. È possibile che un paziente inizialmente risponda alla terapia, per poi perdere efficacia con il tempo e sviluppare ulteriori manifestazioni. Questi casi necessitano di una rivalutazione diagnostica. Una seconda indagine deve essere dedicata anche a quei soggetti distinti da un esordio patologico tardivo, poiché durante il follow-up potrebbero emergere nuovi elementi che completano il quadro clinico consentendo la diagnosi corretta. Un esempio classico è la riduzione progressiva delle immunoglobuline nell'immunodeficienza comune variabile, generalmente diagnosticata in età adulta, che può avere i primi segnali clinici di esordio già in età pediatrica. Inoltre, è fondamentale sottolineare l'importanza della rivalutazione nel tempo dei test genetici. L'identificazione di nuovi geni associati a IEI potrebbe oggi spiegare cause eziologiche precedentemente non individuate. La valutazione immunologica del paziente è cruciale, soprattutto in presenza di un decorso clinico complesso. L'esordio precoce della malattia è solo uno degli elementi di sospetto per IEI. Altri fattori includono una familiarità per deficit immunologici, e la comparsa altri segnali di allarme nel tempo.

Fino a che punto è necessario spingersi con la valutazione genetica? Quale potrebbe essere oggi il ruolo della valutazione di mutazioni somatiche? Dimostrare il ruolo causativo di una mutazione somatica è complesso, tuttavia nelle patologie linfoproliferative queste mutazioni sono dimostrate essere un fattore causale. Oggi lo studio delle mutazioni somatiche è ancora fuori dalla pratica clinica, soprattutto se i risultati dell'esoma non sono disponibili.

Per quanto riguarda la gestione terapeutica del paziente, è ancora necessario basarsi prevalentemente sul fenotipo clinico per scegliere il farmaco più appropriato, se già disponibile. Ad esempio, una sindrome ALPS-like che risponde al trattamento indica che il percorso diagnostico e terapeutico scelto è probabilmente corretto. Ogni ulteriore approfondimento può fornire maggiori informazioni, ma la scelta terapeutica deve essere principalmente indirizzata al beneficio clinico del paziente.

Messaggi chiave:

- I sintomi di esordio dei IEI possono indirizzare verso il sospetto di una patologia gastroenterologica o reumatologica pediatrica.
- L'indagine genetica non è una prassi comune nel sospetto di malattie rare gastroenterologiche, ma è fondamentale nei casi giustificati e i risultati possono evolvere con il progresso medico.
- L'esordio precoce o atipico delle IBD richiede indagini approfondite per sospetto di PID.
- In ambito reumatologico, un decorso clinico atipico o la resistenza alle terapie standard suggerisce un possibile IEI.

Bibliografia di riferimento

Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;140:1827-1837.e2. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.045

Dimitriades VR, Sorensen R. Rheumatologic manifestations of primary immunodeficiency diseases. Clin Rheumatol 2016;35:843-850. https://doi.org/10.1007/s10067-016-3229-6

Guida pratica: le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra, 2a edizione, 2023.

Kitcharoensakkul M, Cooper MA. Rheumatologic and autoimmune manifestations in primary immune deficiency. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2019;19:545-552. https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000583

Oliveira JB, Bleesing JJ, Dianzani U, et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): report from the 2009 NIH International Workshop. Blood 2010;116:E35-E40. https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-280347

Schiepatti A, Sanders DS, Baiardi P, et al. Nomenclature and diagnosis of seronegative coeliac disease and chronic non-coeliac enteropathies in adults: the Paris consensus. Gut 2022;71:2218-2225. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326645

Sogkas G, Witte T. The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity.

EBioMedicine 2023;90:104501. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104501

Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for telomere diseases. N Engl J Med 2016;374:1922-1931. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515319

Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, et al.; COLORS in IBD Study Group and NEOPICS. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2014;147:990-1007.e3. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.023

van der Werff Ten Bosch J, van den Akker M. Genetic predisposition and hematopoietic malignancies in children: Primary immunodeficiency. Eur J Med Genet 2016;59:647-653. https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.03.001

Dalla letteratura internazionale

a cura della redazione

Safeguarding children on Welsh roads: the 20 mph policy and the road ahead

Turner S, Pouliol T, Fry R, et al. BMJ Paediatrics Open, April 2025;9(1).

Capita davvero nel momento opportuno questo interessante articolo di un gruppo di ricercatori dell'Università di Swansea in Galles sui primi risultati della limitazione della velocità nei centri urbani a 20 miglia orarie (circa l'equivalente dei 30 km orari in vigore in molte città italiane).
Il numero crescente di amministrazioni del nostro Paese che introducono il limite dei 30 km orari nei centri storici allo scopo di salvaguardare l'incolumità di chi non usa l'auto per spostarsi e quindi, oltre che dei pedoni in senso lato, anche delle frange 'deboli' della popolazione (anziani, portatori di handicap, bambini) si accompagna a un coro altrettanto crescente di proteste. Il limite dei 30 km orari viene infatti visto da molti come una limitazione inaccettabile con pesanti ricadute sulla libertà di movimento e anche sull'attività lavorativa. In realtà, è in atto un cambiamento epocale della concezione di mobilità e del concetto stesso di strada, vista non più come proprietà esclusiva di chi usa l'automobile, ma come elemento centrale della convivenza tra cittadini portatori di istanze diverse ma tutte di pari dignità.
Inoltre, il limite dei 30 km orari non è come molti pensano ideologico o arbitrario, ma rappresenta un efficace compromesso tra velocità utile e riduzione al minimo dei danni alle persone in caso di investimento. Infatti, il rischio di lesioni gravi passa dal 10% a una velocità d'impatto di 17 miglia all'ora fino al 90% con una velocità d'impatto di 48 miglia all'ora. Inoltre è opportuno ricordare che gli incidenti stradali sono a livello mondiale la principale causa di morte dei soggetti da 5 a 29 anni e quindi l'adozione di misure preventive è della massima importanza per quanto riguarda l'età pediatrica.
Il Galles (parte costitutiva del Regno Unito, ma dotato di ampia autonomia amministrativa) ha istituito, fin dal settembre 2023, il limite di velocità di 20 miglia per ora per tutte le 'restricted road' del suo territorio, cioè le strade i cui i semafori sono situati a meno di 200 iarde di distanza (circa 180 metri).
I risultati sono stati positivi. Combinando i dati relativi alle strade con limite a 20 miglia con quelli delle strade con limite a 30 miglia, nel periodo compreso tra luglio e settembre 2024 è stata osservata la maggiore diminuzione di incidenti mortali da quando sono disponibili le statistiche, cioè dal 2014, con un impatto importante anche sulle emissioni di CO_2 e sulla velocità media.
Anche se nello stesso Galles è in corso un dibattito sull'efficacia di queste misure e sulla possibilità di 'riconvertire' in alcuni casi le strade a 20 miglia in strade a 30 miglia; non sembrano esserci dubbi che la politica di riduzione della velocità abbia un impatto significativo sul numero di incidenti stradali mortali. Questo esempio dovrebbe da un lato indurre a una maggiore incisività delle amministrazioni locali nel perseguire questi obiettivi, dall'altro dovrebbe rendere maggiormente consapevole la nostra categoria di promuovere localmente tutte le iniziative per rendere le strade più sicure per tutti e soprattutto per i bambini, altrimenti il concetto di città amica dei bambini è destinato a rimanere lettera morta.

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri OPEN ACCESS