

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri



*A Cagliari
per i bambini
di domani,
perché abbiano
un mondo
migliore*

3 2025



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Editoriale del Presidente

- 1 A. D'Avino

Editoriale del Direttore

- 3 A. Ballestrazzi

Attività professionale

- 5 **La malattia pneumococcica in età pediatrica: presente e futuro della prevenzione vaccinale**
Martino Barretta

- 11 **Dal dire al fare: lo screening del diabete mellito Tipo 1 in Calabria**

Mariella Bruzzese, Antonio Salvatore Gurnari, Monica Aloe, Eugenio Pitaro, Claudia Ventrici, Mimma Caloiero, Felice Citriniti, Fiorella De Berardinis, Rosaria De Marco, Nicola Lazzaro, Maria Carmela Lia, Rosanna Lia, Giacomo Santoro, Filomena Stamati, Rita Tutino, Tiziana Attinà, Stefano Gualtieri, Maria Mancuso, Elda Pitrolo, Maria Benedetta Rodio, Corrado Mammi, Mariarosa Calafiore, Domenico Minasi, Dario Iafusco, Francesco Mammi, Antonio D'Avino

- 21 **Infezioni respiratorie ricorrenti e immunomodulazione**

Marianna Maffio, Maria Lucia Pedio, Riccardo Castagnoli, Gian Luigi Marseglia

Approfondimenti

- 28 **Microbioma e immunità nel bambino: il contributo di probiotici e vitamina D**
Diego Peroni

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.pacinieditore.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



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Editoriale del Presidente



Antonio D'Avino

Carissimi, è con grande piacere che apro con questa nota il nuovo numero della nostra rivista che appare online proprio in corrispondenza del nostro Congresso Scientifico Nazionale di Cagliari.

Il Congresso scientifico è la principale occasione di cultura e di incontro della nostra Federazione e nel corso degli anni si è conquistato un posto di assoluta preminenza tra i molti congressi pediatrici che si tengono ogni anno in Italia.

Ciò è dovuto da un lato alla qualità del programma, ma anche a ciò che è la necessaria premessa, cioè lo straordinario impegno a tutti i livelli di tanti colleghi che a vario titolo si sono occupati dell'organizzazione. Questo impegno è la migliore dimostrazione di come la Fimp sia un organismo vivo e vitale che sa cogliere ogni opportunità per offrire ai propri iscritti contenuti e materiali scientifici di grande livello e questo fa ben sperare per il futuro. Non vi sono dubbi infatti, come da tempo e per tante volte è stato detto, che la Fimp non è soltanto un sindacato (anche se l'attività sindacale resta l'attività più importante), ma è anche un organismo che a trecentosessanta gradi si occupa del Pediatra di famiglia e della sua attività quotidiana e quindi anche dell'aggiornamento e in generale della cultura scientifica.

Tutto questo non si limita soltanto al Congresso Nazionale, ma comprende convegni locali, corsi e webinar. Da questo punto di vista voglio sottolineare lo straordinario successo dei Martedì Fimp, webinar che dallo scorso anno hanno visto la partecipazione entusiasta di centinaia di colleghi. Quindi anche attenzione alle nuove tecnologie e modalità di comunicazione e sotto questo punto di vista voglio annunciare che sono allo studio nuove iniziative e nuove modalità per rendere sempre più completa l'offerta: iniziative che vedranno la luce in un futuro prossimo. Come ho detto, l'attività sindacale resta comunque quella primaria della Federazione. In tutte le regioni sono in corso le trattative per la definizione degli Accordi Integrativi e in alcune sono già stati sottoscritti. È fondamentale che gli accordi vengano fatti prima della definizione del

Corrispondenza

Antonio D'Avino
presidente@fimp.pro

How to cite this article: D'Avino A. Editoriale del Presidente. Il Medico Pediatra 2025;34(3):1-2.

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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

prossimo ACN (quello relativo al triennio 2022-2024) che avrà un contenuto prevalentemente economico di ristoro, proprio per evitare di 'trascinare' nelle trattative prossime venture problematiche ancora aperte. Ho parlato di nuovo ACN e le relative trattative dovrebbero appunto iniziare in questa ripresa autunnale.

Tuttavia la categoria, come del resto tutto il comparto convenzionato, lamenta la mancata presentazione da parte della conferenza delle regioni e del comitato di settore dell'atto d'indirizzo, il documento di programma indispensabile per l'inizio delle trattative stesse. Questo è tanto più grave qualora si consideri che l'atto d'indirizzo per il comparto della dirigenza medica, cioè dei dipendenti, è già stato presentato.

Per protestare contro tale ritardo e per mettere la parte pubblica di fronte alle proprie responsabilità si è tenuta a Roma il giorno 11 settembre un'Intersindacale che ha visto la partecipazione congiunta delle segreterie nazionali dei tre principali sindacati di categoria, cioè Fimp, Fimmg e Sumai, che nella mozione finale ha invitato tutta la medicina convenzionata alla mobilitazione per lo sblocco della situazione. In particolare, ho proposto che in ogni regione i tre sindacati agiscano in modo congiunto e coordinato in modo da esercitare una pressione adeguata sui diversi livelli negoziali. L'obiettivo è giungere a un atto d'indirizzo per la medicina territoriale che prenda finalmente in considerazione tutti gli attori coinvolti e che possa essere la base per una riforma condivisa della medicina del territorio.

Chiudo con l'augurio di vedervi il più possibile numerosi a Cagliari, un'occasione di festa e anche di confronto tra noi.

Editoriale del Direttore



Alessandro Ballestrazzi

Care Colleghe e cari Colleghi, come ormai tradizione questo numero uscirà online ancor prima che nella versione cartacea in occasione della giornata inaugurale del Congresso Scientifico Nazionale, che quest'anno si tiene a Cagliari dal 25 al 28 settembre. È un modo questo per sottolineare anche simbolicamente l'importanza di tutte le attività culturali che contraddistinguono la nostra Federazione di cui il Congresso è un po' la celebrazione annuale. In questo numero troverete alcuni articoli tra cui voglio citare quello del Professor Marseglia e collaboratori sulla relazione tra infezioni respiratorie ricorrenti e immunomodulazione (un tema molto caro a noi pediatri), un articolo sulla vaccinazione antipneumococcica, un lavoro dei colleghi calabresi su un progetto nella loro regione riguardante lo screening per celiachia e diabete mellito Tipo 1 e una messa a punto sul ruolo di probiotici e vitamina D nella prevenzione delle patologie stagionali. Per quanto riguarda lo screening per celiachia e diabete Tipo 1, voglio sottolineare come la legge del 2023, che ha introdotto per la prima volta nel mondo lo screening in età pediatrica per queste due malattie, sia un grande successo della Fimp che ha contribuito in modo determinante alla stesura della legge e al suo iter: un successo di cui si deve andare davvero orgogliosi.

Tuttavia, ritengo davvero doveroso tornare su un tema drammatico sul quale mi ero già soffermato nel mio editoriale del numero di giugno e mi riferisco alla situazione a Gaza e nelle altre aree del mondo dove la popolazione civile soffre la violenza della guerra. Le notizie che giungono da Gaza sono drammatiche e anche se è tutta la popolazione a soffrire di un'azione militare condotta con metodi brutali e indiscriminati, non si può tacere il fatto che sono proprio i bambini a essere più colpiti da quanto sta avvenendo. A parte le migliaia di morti, non si può ignorare il fatto che un'intera generazione di bambini sta subendo ogni giorno e ogni ora un trauma le cui conseguenze nel futuro saranno catastrofiche, e mi riferisco alla malnutrizione, alla mancata scolarizzazione e in generale alle conseguenze dell'esposizione costante alla violenza. Credo – e sono convinto che molti condividano il mio pensiero – che

Corrispondenza

Alessandro Ballestrazzi
alessandroballestrazzi@gmail.com

How to cite this article: Ballestrazzi A. Editoriale del Direttore. Il Medico Pediatra 2025;34(3):3-4.

© 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>

sia giusto e direi doveroso che i pediatri facciano sentire la propria voce per denunciare quanto sta avvenendo. Pur consapevole che sul piano pratico ben poco si possa fare, protestare è comunque un modo per non essere complici con il proprio silenzio, tanto più che idealmente ognuno di noi, all'inizio della propria carriera, ha assunto un impegno che nel mondo attuale non si esaurisce soltanto nella ristretta anche se importante cerchia dei propri pazienti, ma nei confronti di tutti i bambini, ovunque siano, che soffrono per l'insensatezza della guerra. Se davvero ci consideriamo cittadini del mondo non possiamo fare altro che questo, far sentire la nostra voce per costruire un altro mondo possibile. Infine, voglio ricordare anche le tante guerre in corso, molte delle quali lontane dai nostri occhi e quindi dimenticate. C'è l'Ucraina con i continui attacchi alla popolazione civile, ma c'è anche il Congo, dove i morti si annoverano a migliaia e dove bambini e ragazzi sono obbligati dalle milizie a portare le armi. Potrei continuare e purtroppo l'elenco è lungo. L'importante resta non dimenticare. Mai.

ilmedicopediatra 2025;34(2):5-10;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-10

La malattia pneumococcica in età pediatrica: presente e futuro della prevenzione vaccinale

Martino Barretta

Referente nazionale "area vaccini e immunizzazioni FIMP"

Riassunto

La malattia pneumococcica è una rilevante causa di morbidità e mortalità nei bambini sotto i 5 anni. L'introduzione dei vaccini coniugati (PCV) ha ridotto drasticamente le forme invasive e respiratorie, ma la comparsa di sierotipi non coperti mantiene un carico residuo di malattia. Le nuove formulazioni (PCV15, PCV20 e, in ambito adulto, PCV21) ampliano la protezione, pur richiedendo ulteriori dati di efficacia sul campo. La ricerca prosegue con strategie innovative per superare i limiti della specificità sierotipica. Il ruolo del pediatra di famiglia rimane centrale per garantire alte coperture e una corretta informazione ai genitori.

Parole chiave: *Streptococcus pneumoniae*, malattia pneumococcica, vaccinazione pediatrica, PCV13, PCV15, PCV20, prevenzione

Corrispondenza

Martino Barretta
martino.barretta@gmail.com

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Barretta M. La malattia pneumococcica in età pediatrica: presente e futuro della prevenzione vaccinale. Il Medico Pediatra 2025;34(3):5-10. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-10>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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

Summary

Pneumococcal disease remains a major cause of morbidity and mortality in children under five. Conjugate vaccines (PCVs) have greatly reduced invasive and respiratory infections, yet non-vaccine serotypes sustain a residual disease burden. New formulations (PCV15, PCV20, and PCV21 for adults) broaden protection, though real-world effectiveness still needs confirmation. Ongoing research focuses on overcoming serotype-specific limitations with innovative strategies. Family pediatricians remain pivotal in maintaining high coverage and effective parental communication.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal disease, pediatric vaccination, PCV13, PCV15, PCV20, prevention

Introduzione

Streptococcus pneumoniae (pneumococco) rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nei bambini di età inferiore ai 5 anni a livello globale. Il batterio, comunemente ospite del rinofaringe, causa malattie quando si diffonde o invade sedi diverse dal suo habitat naturale.

FIGURA 1.
Evoluzione dei vaccini coniugati e sierotipi inclusi (da Feemster et al., 2024).

PCV7	4	6B	9V	14	18C	19F	23F													
PCV10	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F										
PCV13	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A							
PCV15 (V114)	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F					
PCV20	4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B

Le infezioni localizzate, come otite media e sinusite, derivano dalla diffusione dello pneumococco all'interno delle vie respiratorie superiori; la polmonite si sviluppa quando il patogeno raggiunge gli alveoli polmonari. Le forme più gravi si verificano quando lo pneumococco invade siti normalmente sterili dell'organismo, come sangue e meningi, causando malattia invasiva (*Invasive Pneumococcal Disease*, IPD), tra cui batteriemia/sepsi e meningite, con un rischio significativo di morte o di sequele permanenti.

L'infezione è particolarmente diffusa durante i mesi invernali e primaverili, spesso in concomitanza con infezioni virali (ad es. virus influenzali, virus respiratorio sinciziale – VRS, ecc.), e colpisce più frequentemente i bambini di età inferiore ai 2 anni e i soggetti con immunodepressione congenita o acquisita (sia per condizioni cliniche sottostanti che per trattamenti immunosoppressivi).

Ad oggi sono stati identificati circa 100 sierotipi di pneumococco, classificati in base alla composizione antigenica della capsula polisaccaridica che avvolge il batterio. La capsula rappresenta il principale fattore di virulenza, in quanto consente al microrganismo di aderire alle cellule ospiti e di eludere la risposta immunitaria. Gli anticorpi diretti contro la capsula possono conferire protezione sierotipo-specifica, ed è proprio su questi polisaccaridi capsulari che si basano i vaccini attualmente disponibili.

Storia ed efficacia dei vaccini coniugati

Gli sforzi per sviluppare vaccini antipneumococcici risalgono già al 1909. Tuttavia, con l'introduzione della penicillina negli anni '40, l'interesse per la vaccinazione contro lo pneumococco diminuì, finché non si osservò che molti pazienti continuavano a morire nonostante il trattamento antibiotico.

Negli anni '70 furono introdotte le prime versioni di vaccini antipneumococcici, basate su polisaccaridi capsulari purificati. La letteratura dell'epoca riportò benefici nel contenimento di focolai di polmonite pneumococcica, ad esempio tra i minatori in Sudafrica. Il primo vaccino raccomandato per l'uso negli adulti includeva i polisaccaridi di 14 sierotipi. Nel 1983 fu sviluppato un vaccino contenente 23 sierotipi (PPSV23), tuttora utilizzato nei soggetti ad alto rischio di età superiore ai 2 anni.

Tuttavia, questi vaccini polisaccaridici non risultavano efficaci nei bambini sotto i 2 anni, poiché gli antigeni polisaccaridici non inducono una risposta immunitaria efficace in questa fascia di età. Questo limite è stato superato grazie alla tecnica della **coniugazione**, che prevede il legame del polisaccaride a una proteina carrier, come avvenuto con successo per il vaccino contro *Haemophilus influenzae* di tipo B. A differenza dei polisaccaridi puri, i vaccini coniugati attivano risposte immunitarie T-dipendenti, più robuste nei bambini piccoli e potenziabili con dosi successive.

Nel 2000 è stato approvato il primo vaccino coniuga-

to pneumococcico (PCV7) per l'uso nei bambini sotto i 2 anni. Esso includeva polisaccaridi capsulari di 7 sierotipi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), selezionati per la loro elevata frequenza tra le forme invasive di malattia pneumococcica (IPD) e per l'elevata resistenza agli antibiotici. I polisaccaridi erano singolarmente coniugati alla proteina CRM197, una forma non tossica della tossina difterica.

L'introduzione del PCV7 nei programmi vaccinali ha portato a una rapida e marcata riduzione dell'incidenza di IPD, polmonite e otite media acuta causate dai sierotipi inclusi nel vaccino, rivelandosi un intervento di sanità pubblica di grande impatto. È stata inoltre osservata una riduzione delle malattie pneumococciche anche tra i soggetti non vaccinati, grazie all'immunità di gregge.

Tuttavia, l'emergere di sierotipi non inclusi nel vaccino (fenomeno noto come **replacement**) ha mantenuto un significativo carico di malattia pneumococcica, rendendo necessaria la realizzazione di vaccini con spettro sierotipico più ampio.

Dopo circa un decennio dall'introduzione del PCV7, sono stati sviluppati i vaccini coniugati di seconda generazione:

- il **PCV10**, che aggiunge 3 sierotipi (1, 5 e 7F) al PCV7;
- il **PCV13**, che ne aggiunge 6 (1, 3, 5, 6A, 7F, 19A).

L'inclusione del sierotipo 19A nel PCV13 ha avuto particolare rilevanza, poiché tale sierotipo era divenuto uno dei più virulenti e resistenti agli antibiotici.

Il PCV13 è stato il vaccino coniugato pneumococcico di riferimento in Italia per l'immunizzazione dei nuovi nati per oltre un decennio, rappresentando lo standard nella prevenzione delle forme gravi di malattia pneumococcica in età pediatrica.

Nuove formulazioni vaccinali: PCV15, PCV20

Nonostante l'introduzione del PCV13 abbia significativamente ridotto l'incidenza della malattia pneumococ-

cica invasiva (IPD), permane un residuo carico di malattia, attribuibile sia a sierotipi non inclusi nel vaccino, sia, in parte, a sierotipi già presenti, come il 3 e il 19A, noti per la loro parziale immunogenicità. Negli ultimi anni si è assistito a un'evoluzione verso i **vaccini coniugati di terza generazione**, caratterizzati da una copertura sierotipica più ampia.

Nel dicembre 2021, la Commissione Europea ha approvato l'utilizzo di un vaccino coniugato 15-valente (**PCV15**) per l'immunizzazione degli adulti. Il vaccino include tutti i sierotipi presenti nel PCV13, più due aggiuntivi: **22F** e **33F**. Nell'ottobre 2022, l'indicazione d'uso è stata estesa anche alla popolazione pediatrica, dai 6 settimane fino ai 17 anni.

Successivamente, nel marzo 2024, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha approvato l'utilizzo pediatrico del vaccino 20-valente (**PCV20**), con una schedula a 4 dosi (3+1). Il PCV20 comprende tutti i sierotipi contenuti nel PCV13, più 7 ulteriori sierotipi: **8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F** e **33F**, coniugati individualmente alla proteina CRM197.

Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, le aziende produttrici hanno dovuto dimostrare la **non inferiorità immunologica** dei nuovi vaccini rispetto a quelli già approvati.

Due sono i principali metodi sierologici utilizzati per valutare la risposta immunitaria:

- la **quantificazione delle IgG** anti-capsulari mediante saggio immunoenzimatico (EIA);
- la valutazione dell'**attività opsonofagocitica** (OPA) nel siero dei soggetti vaccinati.

Gli **studi preliminari sul PCV15** hanno dimostrato una risposta immunologica **non inferiore** per i sierotipi in comune con il PCV13, con una **risposta migliorata per il sierotipo 3** e un adeguato **correlato di protezione** per i due sierotipi aggiuntivi (22F e 33F), utilizzando una schedula a tre dosi 2+1 (2-4-10 mesi).

Per quanto riguarda il **PCV20**, i dati disponibili indicano una **non inferiorità immunologica** per i sierotipi condivisi con il PCV13 e un'**adeguata risposta anche per i 7 sierotipi aggiuntivi**, con una schedula a 4 dosi

FIGURA 2.

Calendario vaccinale per la Vita 2025.

Calendario di Immunizzazione per la Vita 2025 (Siti, SIP, FIMP, FIMMG, SIMG)
(vedere testo per le raccomandazioni specifiche relative a ciascuna vaccinazione)

Vaccino	2 mesi	3 mesi	4 mesi	5 mesi	6 mesi	10 mesi	12 mesi	13-14 mesi	5 anni	6 anni	11-18 anni	19-59 anni	50-64 anni	> 64 anni
DTPa	DTPa		DTPa			DTPa			DTPa		dTpaIPV			
IPV	IPV		IPV			IPV			IPV				dTpa** (ogni 10 anni)	
Epatite B	Ep. B		Ep. B			Ep. B								
Hib	Hib		Hib			Hib								
Pneumococco	PCV	(aggiuntiva) PCV*	PCV			PCV								PCV20 o PCV15/PPV
MPRV							MPRV		MPRV					
MPR							oppure MPR + V		oppure MPR + V					
Varicella							Men ACWY							
Meningococco ACWY											Men ACWY			
Meningococco B		Men B						Men B			Men B 2 dosi			
HPV											HPV: 2-3 dosi (in funzione dell'età)			
Influenza**							Influenza							Influenza
Herpes Zoster														HZ
Rotavirus		Rotavirus												
SARS-CoV-2**														SARS-CoV-2 ≥ 60 anni
VRS		Anticorpo monoclonale 0-12 mesi o Vaccino in gravidanza												Vaccino VRS ≥ 75 anni

* In caso di uso schedula 3+1 PCV20
 ** Vaccino fortemente raccomandato in gravidanza

(3+1), secondo uno dei due schemi proposti: 2-4-6-12/15 mesi oppure 2-3-4-10/12 mesi.

Tuttavia, per entrambi i vaccini, **l'efficacia nel mondo reale** resta da confermare attraverso la sorveglianza post-marketing.

L'introduzione del **PCV15** nel calendario vaccinale consente di estendere la protezione rispetto al PCV13, grazie ai 2 sierotipi aggiuntivi e al potenziale miglioramento della risposta verso il sierotipo 3. Il vaccino è compatibile con l'attuale schedula nazionale a 3 dosi (2+1).

Il **PCV20**, invece, offre una copertura ancora più ampia e il potenziale vantaggio di ridurre il fenomeno della **sostituzione sierotipica**, ma la schedula a 4 dosi (3+1) **richiede una rimodulazione dell'attuale calendario vaccinale**.

A tal proposito, il **Board del Calendario per la Vita**, composto da cinque società scientifiche, tra cui la

FIMP, nel recente aggiornamento del calendario di immunizzazione, ha sottolineato:

"Nel decidere sull'adozione di una strategia vaccinale basata su PCV15 o PCV20, si raccomanda alle Regioni di organizzare le somministrazioni in modo da mantenere elevate, o idealmente aumentare, le coperture vaccinali, garantendo il rispetto dei tempi previsti dal calendario. È noto, infatti, che le malattie pneumococciche colpiscono più frequentemente i bambini nei primi anni di vita, in particolare per alcuni sierotipi".

Recentemente, il **28 maggio 2025**, è stato approvato un nuovo vaccino coniugato a **21 sierotipi** (V116), attualmente autorizzato solo per l'uso negli adulti, in base alla selezione specifica degli antigeni polisaccaridici.

Prevedere l'evoluzione dell'**epidemiologia della malattia pneumococcica** non è semplice: esistono quasi

100 sierotipi di *S. pneumoniae*, con caratteristiche differenti in termini di diffusione, invasività, manifestazioni cliniche e virulenza.

Ciò che appare certo è che, nei prossimi mesi e anni, sarà fondamentale:

- mantenere elevata la sorveglianza epidemiologica;
- promuovere la diagnosi microbiologica delle infezioni pneumococciche;
- effettuare sistematicamente la **sierotipizzazione dei ceppi isolati**, per orientare in modo informato le scelte vaccinali e le strategie di sanità pubblica più appropriate.

Prospettive future

Nonostante il successo ottenuto con i vaccini pneumococcici coniugati (PCV), la ricerca prosegue per ottimizzarne l'efficacia e limitare il fenomeno della **sostituzione sierotipica**. L'ampliamento della copertura attraverso l'inclusione di un numero crescente di polisaccaridi capsulari ha migliorato la protezione, ma non ha eliminato del tutto il problema.

Fin dalle prime fasi di sviluppo dei PCV è emerso che l'aumento del numero di antigeni polisaccaridici può ridurre l'immunogenicità complessiva del vaccino. Questo effetto è attribuito a fenomeni di **interferenza immunologica** tra i vari antigeni e al possibile sovraccarico del sistema di coniugazione con le proteine carrier, che compromette la risposta anticorpale specifica verso alcuni sierotipi.

Per superare i limiti della **specificità sierotipica** e ottenere una protezione più ampia e duratura, sono attualmente in fase di studio approcci vaccinali alternativi, tra cui:

- **vaccini a base di antigeni proteici** condivisi tra diversi sierotipi (es. PspA, pneumolisina, CbpA);
- **vaccini a cellule intere inattivate** di *S. pneumoniae*.

Tuttavia, ad oggi, nessuno di questi approcci ha dimostrato un'efficacia clinica sufficiente per un utilizzo su larga scala nella popolazione pediatrica.

La maggior parte dei candidati vaccinali attualmente in fase avanzata di sviluppo si basa ancora sulla tec-

nologia coniugata tradizionale, ma con strategie innovative volte a migliorarne la performance. Tra queste:

- l'uso di **nuove proteine carrier** per migliorare la risposta immunitaria;
- l'adozione di **metodi di coniugazione alternativi** per ottimizzare il legame tra polisaccaridi e proteine e ridurre l'interferenza antigenica;

In prospettiva, l'obiettivo è sviluppare vaccini coniugati in grado di **coprire un maggior numero di sierotipi** senza comprometterne l'immunogenicità, offrendo così una protezione più efficace e duratura contro la malattia pneumococcica invasiva.

Conclusioni

La prevenzione delle malattie pneumococciche invasive in età pediatrica rappresenta indubbiamente uno dei maggiori successi della vaccinologia moderna. Tuttavia, la lotta contro lo pneumococco è tutt'altro che conclusa: l'evoluzione continua dei sierotipi richiede un impegno costante nella sorveglianza epidemiologica e nell'aggiornamento tempestivo delle strategie vaccinali.

L'introduzione di nuove formulazioni con coperture sierotipiche più ampie apre promettenti prospettive per ampliare la protezione e limitare il fenomeno della sostituzione sierotipica, benché il loro reale impatto debba essere attentamente valutato attraverso dati di efficacia sul campo. Allo stesso tempo, i limiti intrinseci dei vaccini coniugati tradizionali sottolineano la necessità di sviluppare approcci innovativi nella formulazione vaccinale.

In questo contesto, il ruolo dei pediatri di famiglia è cruciale non solo per garantire e mantenere elevate coperture vaccinali attraverso il loro diretto coinvolgimento nella somministrazione, ma anche per promuovere una comunicazione chiara e consapevole con i genitori, elemento essenziale per il successo delle campagne vaccinali.

Bibliografia di riferimento

Azzari C, Ciabattini C, Garofalo G, et al. La vaccinazione anti-pneumococcica per l'infanzia: come scegliere? *Area Pediatrica* 2024;25:160-163.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP Updates: recommendations for the Use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in children – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7238a4.htm>, Accessed June 17, 2025).
- Choi YH, Bertran M, Litt DJ, et al. Potential impact of replacing the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with 15-valent or 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in the 1 + 1 infant schedule in England: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2024;9:E654-E663. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(24\)00161-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(24)00161-0)
- Feemster K, Buchwald UK, Bannietis N, et al. Immunogenicity of current and next-generation pneumococcal conjugate vaccines in children: current challenges and upcoming opportunities. *Open Forum Infect Dis* 2024;11:ofae220. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae220>
- GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022;400:2221-2248.
- Grabenstein JD, Musher DM. Pneumococcal vaccines. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, eds. *Red Book: 2024 – Report of the Committee on Infectious Diseases*. 33^a ed. American Academy of Pediatrics 2024, p. 810.
- Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive, dati 2021-2023. Roma: ISS.
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. Children: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1415-1420.
- Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, et al.; Advisory Committee on Immunization Practices. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report* 2022;71:1174-1181.
- Korbal P, Wysocki J, Jackowska T, et al. Phase 3 safety and immunogenicity study of a three-dose series of twenty-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43:587-595.
- Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, et al. Invasive pneumococcal disease after 2 decades of pneumococcal conjugate vaccine use. *Pediatrics* 2024;153:E20230567. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-0567>
- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, et al. *Plotkin's Vaccines*. 8^a ed. Elsevier 2021. Capitolo: Pneumococcal polysaccharide vaccines, p. 869.
- Rodgers GL, Whitney CG, Klugman KP. Triumph of pneumococcal conjugate vaccines: overcoming a common foe. *Clin Infect Dis* 2021;72:1759-1763. Senders S, Klein NP, Tamimi N, et al. A phase three study of the safety and immunogenicity of a four-dose series of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 2024;43:596-603.
- Smith J, Brown L, Garcia M, et al. Modeling conjugate vaccine and naturally induced antibody correlates of protection for pneumococcal colonization and acute otitis media infection in young children. *Vaccine* 2023;41:15981605. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.01.045>
- UK Health Security Agency. Pneumococcal: chapter 25. In: *Immunisation against infectious disease (the Green Book)*. Online edizione aggiornata al 13 giugno 2025. GOV.UK 2025 (Disponibile da: GOV.UK, accesso il 17 giugno 2025).

ilmedicopediatra 2025;34(2):11-20;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-11

Dal dire al fare: lo screening del diabete mellito Tipo 1 in Calabria

Mariella Bruzzese¹, Antonio Salvatore Gurnari², Monica Aloe¹, Eugenio Pitaro¹, Claudia Ventrici¹, Mimma Caloiro³, Felice Citriniti³, Fiorella De Berardinis³, Rosaria De Marco³, Nicola Lazzaro³, Maria Carmela Lia³, Rosanna Lia³, Giacomo Santoro³, Filomena Stamati³, Rita Tutino³, Tiziana Attinà³, Stefano Gualtieri³, Maria Mancuso³, Elda Pitrolo³, Maria Benedetta Rodio³, Corrado Mammi⁴, Mariarosa Calafiore⁵, Domenico Minasi⁶, Dario Iafusco⁷, Francesco Mammi⁸, Antonio D'Avino⁹

¹Pediatra di Libera Scelta; ²Segretario Regionale FIMP Calabria; ³Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese; ⁴UOSD Genetica medica AO Reggio Calabria; ⁵Centro di Coordinamento "Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese"; ⁶Presidente Coordinamento Nazionale Primari Pediatria (CONAPP); ⁷Responsabile Centro Regionale di Diabetologia Pediatrica "G. Stoppoloni", Azienda Ospedaliera Università della Campania "Luigi Vanvitelli"; ⁸Già Coordinatore Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese; ⁹Presidente Nazionale FIMP (Federazione Italiana Medici Pediatri)

Corrispondenza

Francesco Mammi
francescomammi@libero.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Bruzzese M, Gurnari AS, Aloe M, et al. Dal dire al fare: lo screening del diabete mellito Tipo 1 in Calabria. Il Medico Pediatra 2025;34(3):11-20. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-11>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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

Riassunto

La Legge sullo screening del Diabete Mellito Tipo 1 (DT1) e della Celiachia in Italia (Legge 130/2023) rappresenta un'iniziativa pionieristica a livello mondiale per l'identificazione precoce dei soggetti a rischio in età pediatrica. Questo screening mira a ridurre la chetoacidosi diabetica, la grave complicanza all'esordio della malattia, e a modificare la storia naturale del DT1 attraverso diagnosi anticipate e nuove terapie. La Calabria, con un'incidenza elevata di DT1, è una regione chiave per l'implementazione di questo programma. Il progetto propedeutico D1CeScreen ha dimostrato la fattibilità dello screening e l'alta disponibilità alla partecipazione dei Pediatri di Libera Scelta. L'implementazione regionale richiederà una stretta collaborazione tra istituzioni sanitarie, Pediatri di Libera Scelta e Centri Specialistici, che in Calabria coincidono con la Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese, con particolare attenzione alla formazione, alla gestione dei dati e al supporto psicologico per le famiglie. È essenziale un coordinamento efficace e l'attivazione di una rete telematica per garantire il successo del programma e un accesso equo a tutti i bambini.

Parole chiave: screening diabete Tipo 1 e celiachia, Legge 130/23, Rete Diabetologica Pediatrica Calabrese, organizzazione sanitaria

Summary

The introduction of screening for type 1 Diabetes Mellitus (T1D) and coeliac disease in Italy, thanks to Law 130/2023, represents a pioneering global initiative for the early identification of at-risk pediatric patients. This screening aims to reduce diabetic ketoacidosis, a serious early complication of the disease, and to modify the natural history of T1D through earlier diagnosis and new drugs. Calabria, with a high incidence of T1D, is a key region for the implementation of this program. The propaedeutic project "D1CeScreen" has demonstrated the feasibility of screening and the high level of participation of Family Pediatricians. Regional implementation will require close collaboration between healthcare Institutions, Family Pediatricians, and Specialized Centers, which in Calabria coincide with the Calabrian Pediatric Diabetes Network, with particular attention to training, data management, and psychological support for families. Effective coordination and the activation of an electronic network are essential to ensure the success of the program and equitable access for all children.

Key words: screening of Type 1 diabetes and coeliac disease, Law 130/23, Pediatric Diabetology Network of Calabria, health organization

Premessa

L'introduzione in Italia dello screening del Diabete Mellito Tipo 1 (DT1) e della Celiachia, grazie alla Legge 130/2023, ha suscitato notevole interesse e attenzione nel mondo scientifico internazionale, perché l'Italia è il primo Paese al mondo ad avviare con una legge l'identificazione nella popolazione pediatrica generale dei soggetti a rischio di sviluppare queste malattie ¹.

Per quanto riguarda il DT1, l'introduzione dello screening apre nuovi scenari dal momento che la diagnosi precoce, fatta nelle fasi iniziali della malattia, prima della comparsa dei sintomi attraverso la ricerca di specifici autoanticorpi (GADA, IA-2A, IAA e ZnT8), e la disponibilità di nuove terapie mirate, in grado di modificare significativamente il decorso clinico della malattia stessa, consentono oggi di poter parlare di prevenzione del DT1, termine non considerato dal mondo scientifico sino a qualche anno addietro ²⁻⁴.

Conclusa la fase dello studio propedeutico, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità, che ha fornito risultati molto positivi, le regioni dovranno ora attendere i decreti attuativi della Legge 130/2023, previsti per settembre 2025, per definire un programma d'implementazione regionale nel rispetto della legge nazionale e delle indicazioni che sono emerse dallo studio pilota, contestualizzate sulla base delle specifiche risorse organizzative locali attivabili.

Il diabete mellito tipo 1 in età pediatrica

Il DT1, la forma di diabete più frequente che insor-

ge in età pediatrica, coinvolge bambini e ragazzi di ogni età, è in costante aumento sia come incidenza sia come prevalenza. È considerata una malattia multifattoriale di cui non si conoscono perfettamente le cause, anche se s'ipotizza che una combinazione di fattori genetici e ambientali sia coinvolta nello sviluppo della malattia. Più conosciuto è, invece, il meccanismo patogenetico che porta alla distruzione delle beta cellule pancreatiche deputate alla produzione di insulina.

La sua lunga storia naturale, che inizia con una fase presintomatica caratterizzata dalla presenza di autoanticorpi specifici, ha portato nel 2015 la JDRF (Endocrine Society e American Diabetes Association) a proporre una classificazione del DT1 in stadi, sulla base della progressione della malattia ⁶. Lo stadio 1 identifica l'inizio del DT1 in cui sono presenti 2 o più autoanticorpi, con funzione beta-cellulare ancora integra; nello stadio 2, oltre alla presenza di 2 o più autoanticorpi, ha inizio la riduzione della massa beta-cellulare, con una condizione di "disglicemia", identificabile attraverso parametri di laboratorio; lo stadio 3 si caratterizza per la progressiva distruzione delle beta cellule associata alla presenza di sintomi e segni clinici della malattia (polifagia, poliuria, polidipsia, stanchezza, dimagrimento) con glicemia a digiuno > 126 mg/dl (Fig. 1).

Gli obiettivi della legge

Un primo e importante obiettivo che la legge si prefigge di raggiungere attraverso la diagnosi precoce è la

FIGURA 1.**Progressione DT1 in stadi (ADA, guidelines for staging of T1DM, 2025).**

	Stage 1	Stage 2	Stage 3
Characteristics	• Autoimmunity • Normoglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Dysglycemia • Presymptomatic	• Autoimmunity • Overt hyperglycemia • Symptomatic
Diagnostic criteria	• Multiple islet autoantibodies • No IGT or IFG, normal A1C	• Islet autoantibodies (usually multiple) • Dysglycemia: – IFG: FPG 100–125 mg/dL (5.6–6.9 mmol/L) or – IGT: 2-h PG 140–199 mg/dL (7.8–11.0 mmol/L) or – A1C 5.7–6.4% (39–47 mmol/mol) or – ≥10% increase in A1C	• Autoantibodies may become absent • Diabetes by standard criteria

FPG = fasting plasma glucose, IFG = impaired fasting glucose, IGT = impaired glucose tolerance, 2-h PG = 2-h plasma glucose.

riduzione della chetoacidosi (DKA), una complicanza acuta grave, presente in circa il 40% dei casi di DT1 all'esordio, che richiede il rapido ricovero del paziente e che può lasciare danni permanenti o anche mettere in pericolo la vita stessa del bambino. Infatti, a lungo termine, come dimostrato da numerosi studi scientifici, la chetoacidosi grave può avere importanti ripercussioni a livello cerebrale, con alterazioni delle capacità cognitive, dell'apprendimento e della memoria ⁷. Lo studio Fr1da, condotto in Germania su 90.632 casi, ha dimostrato che la stadiazione precoce del DT1 porta a una riduzione drastica dell'incidenza della DKA ⁸. Recentemente, uno studio multicentrico ha analizzato un ampio campione di oltre novemila bambini e adolescenti con DT1, seguiti dall'esordio per due anni e suddivisi in tre gruppi in base alla gravità della chetoacidosi diabetica (DKA) all'esordio, con l'obiettivo di valutare se la presenza di DKA al momento della

diagnosi fosse correlata con alcuni parametri clinici fondamentali a lungo termine ⁹. I risultati hanno mostrato chiaramente come, sia dopo un anno che dopo due anni dall'esordio, i bambini che avevano avuto una DKA al momento della diagnosi, in particolare grave, presentavano valori di HbA1c più alti, un maggiore fabbisogno insulinico giornaliero e un valore di BMI più elevato rispetto a quelli senza DKA. Inoltre, la diagnosi precoce consente anche un maggiore tempo di adattamento del ragazzo e della famiglia alla diagnosi, con un migliore avvio degli aspetti educativi e del trattamento insulinico.

L'aspetto, però, innovativo e, forse, anche più importante del primo, è quello di poter modificare la storia naturale della malattia stessa, ritardandone e, si spera presto, arrestandone la progressione verso lo stadio sintomatico, grazie all'utilizzo di farmaci innovativi che hanno aperto nuovi scenari nel campo della preven-

zione, influenzando i meccanismi patogenetici che sono alla base del DT1 ^{10,11}.

Epidemiologia del DT1

In Italia, sono circa 20.000 i soggetti in età pediatrica con diabete, con un tasso d'incidenza medio di circa 14-15 casi su 100.000/anno, con lieve maggior riscontro nei maschi rispetto alle femmine. Questo tasso d'incidenza risulta in costante crescita, attorno al 3% anno. Dei nuovi esordi, il 40% esordisce con una chetoacidosi ¹². Il dato è stato confermato, a livello nazionale, in una successiva indagine, condotta nel periodo 2014-2016 ¹³.

La Calabria, sulla base di dati epidemiologici recenti, dopo la Sardegna, è tra le regioni con il più alto tasso d'incidenza. Nel periodo 2019-2021, questo è aumentato fino a 20,6 casi/100.000/anno, nella fascia di età 0-14, rispetto a 18 casi/100.000/anno del decennio 2004-2013, senza differenze significative tra i due sessi. L'incidenza è maggiore tra i bambini di età compresa tra 5 e 9 anni, pari a 24,1 casi/100.000 ¹⁴. Ogni anno i nuovi esordi di DT1, considerata una popolazione pediatrica di poco più di 280.000 residenti, sono tra 50-60. L'incidenza della DKA all'esordio del DT1 nella popolazione pediatrica, in questo studio, è risultata del 46%, poco al di sopra del valore medio nazionale.

Il progetto propedeutico D1CeScreen

Al fine di testare la fattibilità dello screening prima della sua implementazione su scala nazionale, il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità hanno coordinato un progetto propedeutico D1CeScreen che ha coinvolto 5.636 bambini di tre fasce di età, 2, 6, 10 anni, di quattro Regioni: Lombardia, Marche, Campania e Sardegna. Lo studio, partito nel maggio 2024, si è concluso il 30 giugno 2025 con la presentazione dei risultati presso l'Istituto Superiore di Sanità. Dai dati raccolti, è emersa una notevole disponibilità allo screening da parte sia delle famiglie, sia dei Pediatri di Libera Scelta, nonché la capacità del progetto di individuare i bambini a rischio ¹⁵.

Aspetti organizzativi da cui partire per l'implementazione della legge in Calabria

In attesa dei decreti attuativi della Legge 130/23, che dovranno essere approvati in Conferenza Stato-Regioni, i risultati del progetto propedeutico ci consentono di avviare per tempo in Calabria una riflessione su alcuni aspetti organizzativi importanti, che dovranno essere presi in considerazione nella definizione del programma di implementazione regionale.

Ruolo dei pediatri di libera scelta

Il progetto propedeutico D1CeScreen, nell'analizzare i principali fattori per l'implementazione dello screening a livello nazionale, ha messo in evidenza l'elevata disponibilità di partecipazione dei pediatri di libera scelta, la cui rete capillarmente diffusa è lo strumento operativo attraverso il quale verranno reclutati i bambini, considerato il carattere volontario di adesione allo screening. Da segnalare quanto ipotizzato in un recentissimo articolo, pubblicato a giugno 2025, che riporta le prime osservazioni sulla frequenza della DKA a seguito del progetto propedeutico D1CeScreen nella popolazione generale italiana ¹⁶. Secondo gli autori, *"la partecipazione attiva dei pediatri di famiglia dall'inizio del 2023 in poi, in qualità di attori chiave nel progetto propedeutico D1CeScreen, può essere stato un fattore significativo nell'aumentare la loro attenzione ai segni e ai sintomi della malattia e quindi alla diagnosi precoce del DT1, riducendo così il rischio di DKA"*. Negli anni 2023-2024, infatti, l'avvio della Legge 130/23 nelle quattro regioni pilota, ha avuto ricadute anche su tutto il territorio nazionale, determinando una riduzione nella popolazione generale del 26% degli esordi in chetoacidosi e del 49% degli esordi in chetoacidosi grave.

In Calabria, sulla base dei dati presenti nella banca dati del SSN, aggiornata al 2024, i PLS risultano 210, con una popolazione pediatrica (0-14) di 223.060, mediamente 1.000 assistiti per ogni pediatra. Nell'avvio del programma regionale servirà creare un network tra la pediatria di libera scelta e le strutture specialistiche distribuite sul territorio regionale, imple-

mentando un modello di scambio d'informazioni telematico tra le due reti dell'assistenza, quella territoriale e quella ospedaliera.

I compiti dei pediatri di libera scelta saranno quelli di acquisire, per ognuno dei partecipanti allo screening, il consenso informato e l'informativa sulla privacy, eseguire il prelievo di sangue capillare su cartoncino e inviarlo, secondo le modalità previste, al laboratorio di riferimento; ricevuti i risultati dei test, avranno il compito di comunicarli ai genitori e, in caso di positività, di inviare il bambino presso il Centro clinico di riferimento per la conferma diagnostica e il follow-up. Particolare attenzione dovrà essere riservata agli aspetti della comunicazione.

Ruolo dei Centri specialistici di riferimento

Il DT1 è una delle malattie croniche più complesse dell'età pediatrica che richiede una gestione multidisciplinare da parte di un team specialistico dedicato con ruoli e competenze specifiche: pediatra-diabetologo, infermiere, psicologo, nutrizionista, assistente sociale. In Calabria l'attività di prevenzione, diagnosi e cura di tutte le forme di diabete dell'età pediatrica è garantita attraverso la "Rete diabetologica pediatrica calabrese", un network assistenziale riconosciuto ufficialmente con delibera di Giunta Regionale n. 368/2009¹⁷ e, successivamente confermata, con il DCA 11/2018¹⁸. I Centri che fanno parte della "rete" sono ubicati in Presidi Ospedalieri (ASP/AO), nell'ambito delle Strutture complesse di Pediatria (Fig. 2).

In questi anni, sulla base di quanto previsto dal DPGR n.368/2009, molto stretta è stata la collaborazione con la UOSD di Genetica medica dell'Azienda Ospedaliera di Reggio Calabria, centro di riferimento per le tutte indagini genetiche specifiche in ambito diabetologico per la nostra regione e anche per altre^{19,20}. La stessa UOSD di Genetica medica di Reggio Calabria è disponibile per l'esecuzione dello screening genetico per la celiachia, previsto dalla legge 130/2023.

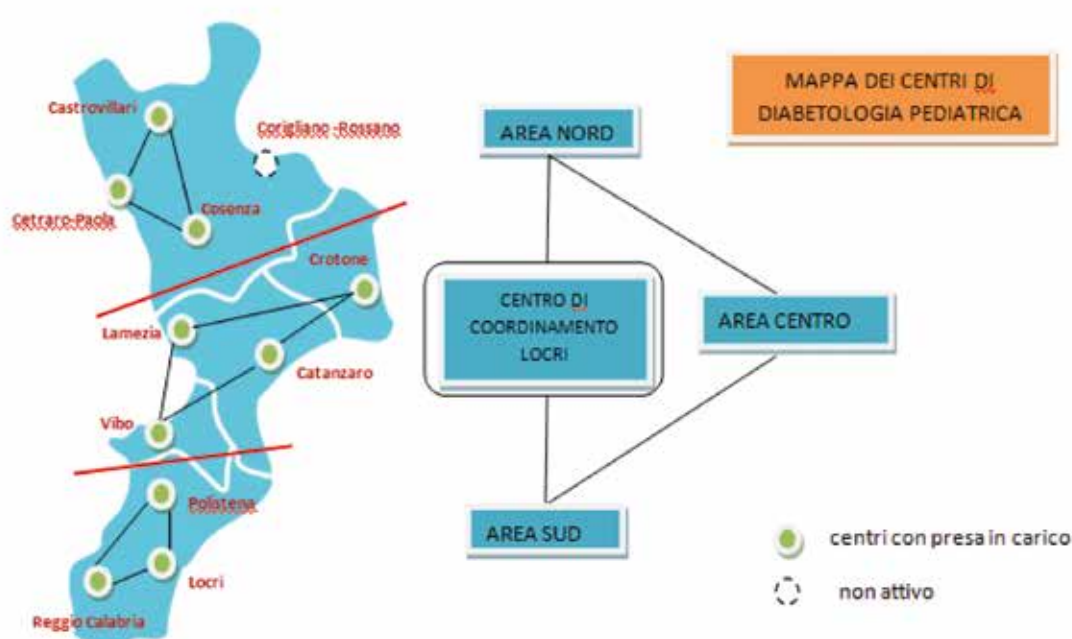
Con l'implementazione della Legge a livello regionale, i centri specialistici dovranno assicurare un percorso di

diagnosi, monitoraggio e cura tempestivo per i soggetti identificati a rischio attraverso lo screening. Avranno il compito di fornire consulenza scientifica, formazione e supporto pratico ai PLS che parteciperanno allo screening, di effettuare la conferma della diagnosi e di garantire la presa in carico dei soggetti che risultano positivi agli autoanticorpi e avviare il successivo follow-up. Se l'incidenza della positività anticorpale nella popolazione pediatrica sottoposta a screening sarà, nella nostra Regione, sovrapponibile a quella riscontrata dal progetto propedeutico, ci dobbiamo attendere un numero di casi positivi tra i soggetti scrinati di 3/1.000 nello stadio 1, in cui sono presenti due o più autoanticorpi, e di 2/1000 nello stadio 2 in cui, oltre alla presenza degli autoanticorpi, inizia a esserci anche una condizione di "disglicemia".

Da questo deriva che, per la corretta gestione dello screening, l'impegno del sistema sanitario regionale dovrà essere indirizzato a garantire nei centri specialistici le risorse necessarie per un percorso strutturato, realmente rispondente alla normativa in materia, con un numero di figure professionali adeguato all'aumento degli impegni assistenziali e con l'effettiva presenza di un team multidisciplinare, integrando il personale con le figure professionali mancanti²¹.

Problematiche psicologiche legate allo screening

Il Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 identifica esplicitamente la comunicazione come uno "strumento strategico" per favorire l'adesione ai programmi di prevenzione e promuovere il coinvolgimento attivo delle persone²². Questo presuppone l'attivazione di interventi mirati condotti, sin dalla fase pre-test, da professionisti con specifiche competenze in ambito diabetologico, che possono contribuire in modo sostanziale a migliorare la qualità dell'esperienza vissuta dalle famiglie, promuovendo una maggiore accettazione dell'esito, una gestione più efficace dell'incertezza e una migliore aderenza ai successivi percorsi di monitoraggio. Un supporto che assume un valore strategico non solo nella mitigazione dello stress emotivo acuto legato allo screening, ma anche nella

FIGURA 2.**Calabria - Centri "Rete diabetologica pediatrica calabrese".**

promozione di atteggiamenti consapevoli, collaborativi e responsabili rispetto alla tutela della salute del minore. La presenza di competenze specialistiche in ambito psicologico rappresenta anche un elemento cruciale nell'identificazione precoce di eventuali reazioni maladaptive, per il sostegno alla genitorialità nella gestione della comunicazione con il bambino e per la salvaguardia dell'equilibrio psico-emotivo dell'intero nucleo familiare. Tali reazioni, che possono includere vissuti di ansia, sentimenti di impotenza o comportamenti ipervigili, sono ampiamente documentate in letteratura e richiedono una presa in carico tempestiva e competente ²³⁻²⁸. Il coinvolgimento precoce di figure esperte consente inoltre di mediare in modo efficace la comunicazione clinica, riducendo il rischio di fraintendimenti relativi alle probabilità statistiche di malattia e favorendo un processo di adattamento più funzionale ²⁹⁻³¹.

Nello studio propedeutico D1CeScreen, finalizzato a valutare l'impatto psicologico dello screening sulle

famiglie, sono stati impiegati tre strumenti psicometrici validati a livello internazionale: SAI-6, HADS e EQ-5D-5L, somministrati sia al momento dell'adesione (tempo 0) che successivamente alla comunicazione dell'esito. I risultati hanno evidenziato come una maggiore comprensione del contesto e dei contenuti dello screening sia associata a una significativa riduzione dell'ansia e dello stress emotivo acuto legato allo screening, favorendo la promozione di atteggiamenti consapevoli, collaborativi e responsabili rispetto alla tutela della salute del minore.

Nella fase di arruolamento risulterà determinante la qualità della comunicazione per favorire l'adesione allo screening, per cui dovrà essere prevista una specifica formazione degli operatori coinvolti. Sarà infatti necessario spiegare, in modo chiaro e accessibile, un processo complesso di sanità pubblica, illustrando con precisione cosa sia lo screening, a cosa serva, come si svolga e quali siano i suoi vantaggi e limiti ³². La

qualità della comunicazione assume un rilievo ancora maggiore in caso di esito positivo allo screening. In questa fase è fondamentale la presenza dello psicologo nel team diabetologico pediatrico, in quanto entra in gioco la percezione soggettiva del rischio e dell'incertezza. Nonostante gli autoanticorpi forniscano stime di rischio quantitativamente affidabili, tale rischio può estendersi lungo un arco temporale ampio e indefinito. L'incertezza che ne deriva può generare vissuti emotivi significativi, quali ansia, preoccupazione e sintomi depressivi, influenzando negativamente le dinamiche familiari e il benessere psicologico dei bambini coinvolti. Risulta quindi necessario promuovere un inquadramento strutturale, per la figura professionale dello psicologo, all'interno del team specialistico di diabetologia, così come suggerito, nella riunione del 15 aprile 2025, dal Comitato Tecnico di esperti dell'Intergruppo Parlamentare endocrinologia e diabetologia pediatrica presieduto dal prof. Valentino Cherubini.

Il ruolo delle Associazioni

Un ruolo importante per favorire l'implementazione dello screening lo dovranno avere le Associazioni dei pazienti e dei loro genitori attraverso un coinvolgimento attivo nelle varie iniziative d'informazione e di sensibilizzazione che saranno messe in atto. In Calabria, le attività che sono realizzate dalle Associazioni, in sinergia con le Istituzioni e i servizi, sono numerose, da campagne d'informazione dirette ai cittadini, ai servizi di supporto per i pazienti e le famiglie, alla partecipazione a campi scuola, all'attività di advocacy e di dialogo con le Istituzioni. Si tratta di esperienze preziose che saranno molto utili per favorire l'adesione allo screening.

Raccolta, analisi, condivisione e trasmissione dei dati

Per la raccolta, l'analisi, la condivisione e la trasmissione dei dati sarà necessario attivare specifici strumenti, centralizzando tutti i dati in un database unico residente in cloud. Dovrà essere individuato un laboratorio di

riferimento, per la determinazione degli autoanticorpi su sangue capillare raccolto su cartoncino di Guthrie, metodica risultata facile e veloce da eseguire, poco costosa e scarsamente dolorosa per il bambino. Per la ricerca degli autoanticorpi, nel progetto propedeutico, è stato utilizzato il test 3-screen ELISA (IA-2A, GADA, ZnT8), che consente la misurazione simultanea in formato automatizzabile di tre autoanticorpi. Questo test ha dimostrato di avere una sensibilità del 96% e una specificità del 98%. Sui campioni positivi, prima di dare il risultato, è stata effettuata la conferma saggiando i singoli autoanticorpi separatamente, con aggiunta dello IAA, mediante tecnica LIPS. Questa strategia a due livelli si è dimostrata capace di ridurre i falsi positivi. Nel progetto propedeutico D1CeScreen, sono stati 37 i bambini su 4547 con positività anticorpale (0,81%); i positivi al test di conferma LIPS si sono ridotti a 21 (0,46%). Di questi, 12 sono risultati positivi a un solo anticorpo (0,26%) e 9 positivi a 2 o più anticorpi (0,20%). Dei 9 bambini con anticorpi multipli, 3 presentavano quattro anticorpi, 3 tre anticorpi e 3 due anticorpi.

Follow-up dei soggetti a rischio

Per quanto riguarda il monitoraggio dei soggetti positivi agli autoanticorpi, individuati allo screening, sono state predisposte da un gruppo di esperti, in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità, specifiche indicazioni, suddivise per le diverse età previste dal progetto propedeutico³³ (Fig. 3).

I colori del semaforo rappresentano il livello di attenzione che va dato al risultato dello screening. In tutti i casi in cui saranno presenti autoanticorpi sarà di importanza fondamentale l'educazione terapeutica e il supporto psicologico per il minore e la famiglia. Quando si comunica che un individuo, apparentemente sano, ha un'alta probabilità di ammalarsi di DT1, il supporto dello psicologo esperto è indispensabile. La presenza di un solo autoanticorpo suggerisce che il rischio di evoluzione verso la forma clinica è basso; tuttavia, se la positività per lo stesso autoanticorpo persiste nel tempo, la probabilità a 15 anni arriva al 45%.

FIGURA 3.

Programma di monitoraggio proposto sulla base dei risultati dello screening. I colori indicano il rischio di evoluzione verso la forma clinica di diabete. La dissoglicemia prende in esame il tempo che il paziente trascorre con una glicemia superiore a 140 mg/dl durante un monitoraggio di 14 giorni con un Holter Glicemico (CGM).

Età (anni)	Precedente Screening	Risultati a screening precedente	Risultati allo screening corrente	Test di conferma anticorpale	Pattern del glucosio ematico	Monitoraggio
2-2,9	No		Neg			● Ripetizione dello screening a 6-6,9 anni
2-2,9	No		Pos	Neg	Normoglicemia	● Ripetizione dello screening a 6-6,9 anni
2-2,9	No		Pos	Pos S-IA	Normoglicemia	● Programma per rischio intermedio
2-2,9	No		Pos	Pos M-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come Stadio 1
2-2,9	No		Pos	Pos S o M-IA	Disglicemia	● Monitoraggio come Stadio 2
6-6,9	No		Neg			● Ripetizione dello screening a 10-10,9 anni
6-6,9	No		Pos	Neg		● Ripetizione dello screening a 10-10,9 anni
6-6,9	Si	Neg	Neg			● Stop screening
6-6,9	Si	Pos S-IA	Neg	Neg	Normoglicemia	● Ripetizione dello screening a 10-10,9 anni
6-6,9	Si	Pos S-IA	Pos	Pos S-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come rischio intermedio
6-6,9	Si	Pos S-IA	Pos	Pos M-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come Stadio 1
6-6,9	Si	Pos S-IA	Pos	Pos S o M-IA	Disglicemia	● Monitoraggio come Stadio 2
10-10,9	No		Neg			● Stop screening
10-10,9	No		Pos			● Stop screening
10-10,9	Si	Neg	Neg			● Stop screening
10-10,9	Si	Pos S-IA	Neg	Neg	Normoglicemia	● Stop screening
10-10,9	Si	Pos S-IA	Pos	Pos S-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come rischio intermedio
10-10,9	Si	Pos S-IA	Pos	Pos M-IA	Normoglicemia	● Monitoraggio come Stadio 1
10-10,9	Si	Pos S-IA	Pos	Pos S o M-IA	Disglicemia	● Monitoraggio come Stadio 2

Neg: negativo; **Pos:** positivo; **Pos S-IA:** positività a singolo anticorpo; **Pos M-IA:** positività a più anticorpi; **Pos S o M-IA:** positività a 1 o più anticorpi

Il monitoraggio di coloro che si trovano nello stadio 1 prevede la verifica semestrale degli autoanticorpi, il controllo random della glicemia, dell'HbA1c e il supporto psicologico. Ogni tre mesi è possibile un contatto telefonico da parte dell'infermiere del team per assicurarsi che non si presentino sintomi.

Lo stadio 2 prevede visite più ravvicinate perché il rischio di evoluzione verso lo stadio 3 arriva al 50% già dopo due anni. In questi casi, il controllo con CGM permette di segnalare una elevata probabilità di progressione quando l'iperglicemia al di sopra della soglia di 140 mg/dl supera il 18% nelle 24 ore. Nello studio propedeutico l'uso dell'OGTT viene riservato a casi particolari in quanto è più invasivo rispetto al CGM e richiede l'accesso ospedaliero nei piccoli pazienti.

Aspetti formativi/informativi

È fondamentale che il piano regionale di screening preveda in modo sistematico il potenziamento della formazione attraverso il coinvolgimento dei centri di diabetologia pediatrica calabresi e il supporto dei centri universitari con competenze diabetologiche pediatriche, in particolare quelli della Università "Vanvitelli" e "Federico II" della Campania e quelli della Università di Messina, che in questi anni hanno contribuito al processo di crescita della "rete" diabetologica pediatrica calabrese.

È essenziale garantire un'ampia adesione allo screening da parte della popolazione target, attraverso campagne di informazione e sensibilizzazione mirate,

anche attraverso la distribuzione di locandine/materiale informativo idoneo, più sintetico nella fase d'invito al test e più approfondito nella fase di richiamo in caso di test positivo.

Coordinamento regionale del programma di screening

Il Piano Nazionale prevenzione (PNP) 2020-2025 evidenzia l'importanza di istituire un gruppo di Coordinamento regionale che avrà ruolo di indirizzo, coordinamento e monitoraggio, assicurando che le diversi componenti del programma di screening operino con efficacia ed efficienza. Tra i compiti del gruppo tecnico di coordinamento ci sarà quello di adattare le linee di indirizzo nazionali alle specificità del territorio; di assicurare le modalità per la copertura della popolazione target e il rispetto dei protocolli stabiliti; di individuare le risorse umane e gli strumenti necessari per l'esecuzione dello screening, garantendo la qualità dei servizi offerti; di monitorare l'andamento del programma di screening, valutandone l'efficacia e l'impatto sulla salute della popolazione; di garantire il flusso dei dati all'Osservatorio nazionale, istituito presso il Ministero della Salute, segnalando eventuali criticità e proponendo miglioramenti al programma di screening.

Strumenti da attivare

Prima dell'avvio dello screening, sarà necessario attivare un **codice di classificazione** identificativo per il DT1 in fase pre-sintomatica e un **codice di esenzione** specifico al fine di poter garantire alla popolazione positiva allo screening la conferma diagnostica, il follow-up, le tecnologie utili per il monitoraggio e l'utilizzo di farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia. Fondamentale sarà l'attivazione di una **rete telematica** con una piattaforma per la raccolta, l'analisi dei dati, gestione di questi e la trasmissione all'Osservatorio nazionale, già previsto presso l'Istituto Superiore di Sanità. Occorrerà gestire anche la comunicazione tra pazienti, medici e centri di screening, facilitando l'invio di risultati, la programmazione di

appuntamenti e la gestione del follow-up anche attraverso il monitoraggio da remoto.

Conclusioni

La legge 130/23, con cui è stato introdotto in Italia lo screening del DT1 e della celiachia nella popolazione generale pediatrica, rappresenta una grande sfida per il nostro Sistema Sanitario, perché richiede una stretta collaborazione tra le istituzioni sanitarie a livello nazionale, regionale e locale. Il passaggio da quanto previsto dalla legge e la fase di attuazione operativa ha necessità di mettere a sistema tutti i professionisti coinvolti a vario titolo, di realizzare l'efficientamento dei servizi interessati, assegnando maggiori risorse per il potenziamento dell'assistenza pediatrica specialistica, per la formazione del personale e per l'introduzione di tutti gli strumenti digitali necessari per alimentare i flussi informativi di raccolta, analisi, condivisione e trasmissione dei dati ³⁴. Le Regioni dovrebbero uniformare le politiche di screening che attueranno, in modo da assicurare uguaglianza di accesso a tutti i bambini. Anche se le esperienze di screening programmati, in Calabria, evidenziano che è difficile per vari motivi raggiungere livelli di partecipazione soddisfacenti, lo screening del DT1, coinvolgendo i professionisti dell'area pediatrica che hanno grande consapevolezza dell'importanza della prevenzione, è sicuramente un importante impegno ma è anche una grande opportunità per crescere e per cogliere i vantaggi che questa sfida offre.

Bibliografia

- ¹ Legge 15 settembre 2023, n. 130 - Disposizioni concernenti la definizione di un programma diagnostico per l'individuazione del diabete tipo 1 e della celiachia nella popolazione pediatrica. (23600140) (GU Serie Generale n. 226 del 27-09-2023), Sep 27, 2023.
- ² Moshe Phillip, Peter Achenbach, Ananta Addala, et al. Consensus guidance for monitoring individuals with islet autoantibody-positive pre-stage 3 type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2024;47:1276-1298.
- ³ Haller MJ, Bell KJ, Besser REJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2024: screening, staging, and strategies to preserve beta-cell function in children and adolescents with type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr* 2024;11:1-17.
- ⁴ Henriques FL, Buckle I, Forbes JM. Type 1 diabetes mellitus prevention: present and future. *Nat Rev Endocrinol* 2025;Jun 17. <https://doi.org/10.1038/s41574-025-01128-6>
- ⁵ Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022:

ilmedicopediatra 2025;34(2):21-27;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-12

Infezioni respiratorie ricorrenti e immunomodulazione

Marianna Maffio*, Maria Lucia Pedio*, Riccardo Castagnoli, Gian Luigi Marseglia

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS "Policlinico San Matteo di Pavia", Pavia

*Gli autori hanno contribuito in modo equivalente alla stesura

Riassunto

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono frequenti in età pediatrica, soprattutto nei primi anni di vita, e rappresentano una causa rilevante di morbidità e di ricorso alle cure. L'etiologia è principalmente virale, con possibili sovrainfezioni batteriche, favorita da immaturità immunitaria, fattori individuali (atopia, basso peso, malnutrizione) e ambientali (fumo passivo, comunità infantili). La diagnosi richiede anamnesi accurata, esame obiettivo e indagini di laboratorio, con attenzione a eventuali immunodeficienze.

Tra le strategie preventive e terapeutiche emergono gli **immunomodulatori**. Il pidotimod ha dimostrato efficacia nel ridurre episodi e gravità clinica, migliorando la risposta immunitaria e potenziando l'effetto degli antibiotici. Anche i lisati batterici (es. OM-85) riducono la frequenza delle IRR, mentre i probiotici offrono prospettive promettenti, ma ancora da confermare. La prognosi è in genere favorevole, con riduzione spontanea delle infezioni con la crescita, ma il pediatra deve riconoscere i casi che richiedono approfondimenti.

Parole chiave: infezioni respiratorie ricorrenti, pediatria, immunità, immunomodulazione, pidotimod, OM-85

Corrispondenza

Gian Luigi Marseglia
E-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Maffio M, Pedio ML, Castagnoli R, et al. Infezioni respiratorie ricorrenti e immunomodulazione. Il Medico Pediatra 2025;34(3):21-27. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-12>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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

Summary

Recurrent respiratory infections (RRIs) are common in childhood, especially in early years, and represent a major cause of morbidity and healthcare burden. Their etiology is mainly viral, sometimes complicated by bacterial superinfections, with risk factors including immune immaturity, atopy, low birth weight, malnutrition, and environmental exposures. Diagnosis relies on history, clinical examination, and laboratory investigations, with attention to possible immunodeficiencies.

Immunomodulators are key in prevention and management. Pidotimod has proven effective in decreasing frequency and severity of episodes, enhancing immune response, and supporting antibiotic therapy. Bacterial lysates (e.g., OM-85) also reduce recurrence, while probiotics show promise but need further validation. Prognosis is usually favorable, with natural decline of infections as immunity matures, although clinicians must detect cases suggestive of underlying disease.

Key words: recurrent respiratory infections, pediatrics, immunity, immunomodulation, pidotimod, OM-85

Definizione

Il quadro di infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) è di frequente riscontro durante l'infanzia, interessa infatti il 25% dei bambini sotto l'anno di età e il 6% dei bambini nei primi sei anni di vita, ed è una delle principali motivazioni di consulto al medico pediatra. Sebbene le IRR siano una patologia benigna con un decorso tendenzialmente favorevole, presentano un notevole impatto sul benessere del bambino e hanno un impatto considerevole sulla spesa sanitaria.

Per facilitare la gestione e la prevenzione, è stato elaborato un documento di consenso intersocietario che, a partire da un'analisi della letteratura scientifica internazionale, utilizzando la metodologia GRADE, tiene conto del numero di episodi infettivi e della loro tipologia per tre fasce d'età, permettendo quindi di classificare le IRR (Tabb. I e II) ¹.

Eziologia e fattori di rischio

L'eziologia delle IRR è prevalentemente di natura virale, tra i più comuni il *Virus Respiratorio Sinciziale (RSV)*, i *Rhinovirus* e i virus influenzali. Le infezioni virali possono talvolta creare un ambiente favorevole per una sovrainfezione batterica e i batteri coinvolti con maggior frequenza sono *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pyogenes*. Uno dei principali fattori che contribuiscono a una frequenza aumentata delle IRR in età pediatrica è l'imaturità del sistema immunitario, che raggiunge la sua piena funzione attorno ai 5 anni. Nei primi anni di vita, infatti, la produzione anticorpale è ridotta, soprattutto di quelli rivolti contro gli antigeni polisaccaridici,

e la risposta stessa risulta meno efficace con una memoria immunologica meno spiccata. Le infezioni stesse contribuiscono a un'azione immunodepressiva andando a ridurre il numero dei linfociti CD4+ circolanti, IgA e sottoclassi IgG, della capacità fagocitica dei macrofagi e del reclutamento dei neutrofili.

Esistono poi specifici fattori di rischio sia individuali che ambientali, che contribuiscono alla maggiore incidenza di IRR in età pediatrica.

Tra i fattori individuali figurano il basso peso alla nascita (< 1000 g), la malnutrizione e l'atopia, in particolare le allergie respiratorie, a causa dello squilibrio di risposta immunitaria a favore di una risposta T2 e una deficitaria risposta T1 che spesso si verifica nei soggetti allergici, che porta ad avere un'aumentata suscettibilità alle IRR, oltre che a intensificarne la gravità ².

Tra i fattori di rischio ambientali come l'esposizione al fumo passivo, il precoce inserimento in comunità per la precoce esposizione ad agenti infettivi, gli ambienti chiusi e affollati e la scarsa igiene, soprattutto delle mani, il cui lavaggio frequente riduce significativamente l'incidenza di IRR.

Presentazione clinica

Le infezioni respiratorie ricorrenti possono avere diversi quadri clinici di presentazione coinvolgendo tipicamente le vie aeree superiori, meno quelle inferiori. Sintomi aspecifici caratteristici delle infezioni virali includono febbre, ostruzione nasale o tosse.

Nello specifico i quadri clinici più specifici includono:

- **Otite media acuta (OMA):** sono una delle infezioni

TABELLA I.

Criteri per definire, in base all'età, le infezioni respiratorie ricorrenti.

Età	Criteri IRR
1-3 anni	≥ 6 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno o ≥ 2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno
3-6 anni	≥ 5 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno, o ≥ 2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno
6-12 anni	≥ 3 infezioni delle vie respiratorie (inclusa al massimo 1 polmonite, anche grave) in un anno o ≥ 2 polmoniti non gravi confermate clinicamente o radiologicamente in un anno

TABELLA II.

Definizione di gravità della polmonite.

Polmonite lieve-moderata	Polmonite grave
Temperatura < 38.5°C Frequenza respiratoria < 50 atti/minuto Lieve impegno respiratorio Assenza di vomito	Temperatura > 38.5°C Frequenza respiratoria > 50 atti/minuto Distress respiratorio grave Alitamento delle pinne nasali Cianosi Grunting Segni di disidratazione Tachicardia Tempo di refill capillare > 2"

ricorrenti che, se non trattate e inquadrare adeguatamente, portano a importanti complicanze soprattutto nel lattante, in seguito a perforazione timpanica;

- **Faringotonsillite:** spesso di origine virale, in una minore percentuale di casi di origine batterica, sostenuta prevalentemente da Streptococco beta emolitico di gruppo A;
- **Rinosinusite:** si presenta con congestione nasale e aumento della produzione di muco con senso di ovattamento auricolare, ostruzione nasale respiratoria, alterazione di olfatto e gusto, cefalea frontale e retro-orbitaria. Importante diagnosi differenziale a questo proposito è da porre con la fibrosi cistica;
- **Laringo-tracheobronchite:** sintomi caratteristici sono la tosse, difficoltà respiratoria a volte con rumori patologici al torace anche in condizioni di apiressia. In caso di episodi ricorrenti importante escludere presenza di atopia e/o anomalie anatomiche e funzionali;
- **Broncopolmonite:** per l'orientamento nella diagnosi importante considerare la localizzazione. Nei casi di coinvolgimento di un singolo lobo polmonare escludere l'ostruzione bronchiale o difetti anatomici, mentre nei casi di coinvolgimento di più lobi polmonari orientarsi verso patologie quali immunodeficienze, reflusso gastroesofageo, discinesia ciliare primitiva, fibrosi cistica. Da considerare anche l'asma non controllata come causa di polmonite ricorrente.

Gestione del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti

Ai fini di un buon inquadramento diagnostico nelle infezioni respiratorie ricorrenti, è fondamentale escludere patologie dal carattere cronico come varie malattie genetiche, fibrosi cistica, malformazioni o immunodeficienze primitive.

Il pediatra deve essere guidato pertanto in questo percorso diagnostico da un'anamnesi personale e familiare approfondita e da un esame obiettivo accurato. Un'anamnesi positiva per infezioni gravi e atipiche da patogeni opportunisti fin dai primi mesi di vita, scarso accrescimento del bambino o diarrea cronica pone il sospetto per un quadro di immunodeficienza primitiva con necessità di eseguire pertanto approfondimenti in senso immunologico.

Alla luce delle nuove evidenze è importante valutare anche la presenza di manifestazioni cliniche suggestive di immunodisregolazione come atopia, autoimmunità e linfoproliferazione. In circa il 10% dei pazienti queste ultime risultano essere i primi segni di malattia. Ad oggi, è stato definito infatti il gruppo dei Disordini Atopici Primari, disordini monogenici con predominante fenotipo allergico/infiammatorio, caratterizzati da eczema, rialzo importante delle IGE totali nei primi mesi di vita, eosinofilia marcata e/o allergia³.

Il percorso diagnostico deve essere mirato in base allo specifico distretto coinvolto in queste infezioni respiratorie ricorrenti. Le infezioni politipiche possono

necessitare di esami di primo, secondo e terzo livello prendendo sempre in considerazione per ogni caso il rapporto rischio-beneficio.

Una delle indagini fondamentali di primo livello risulta essere l'esame emocromocitometrico con formula. La conta cellulare deve essere sempre valutata in base all'età del paziente, in particolare nel bambino fino all'età dei 4-5 anni caratterizzata da una prevalenza dei linfociti sui neutrofili, rapporto che si inverte successivamente. Una linfopenia e/o neutropenia associato a infezioni gravi o causate da patogeni opportunisti richiede in genere ulteriori approfondimenti.

È importante sottolineare che varie comuni infezioni virali come Ebstein-Barr Virus (EBV), Citomegalovirus (CMV), Parvovirus B19 possono associarsi a quadri di neutropenia o linfopenia lievi/moderate e transitorie, mentre quadri di neutropenia severa ($< 500/\text{mmc}$), associati a sintomi a esordio precoce, devono far propendere verso forme di neutropenia congenita severa. Oscillazioni cicliche, invece, degli stessi sono tipiche delle forme di neutropenia ciclica. Una linfocitopenia severa ($< 300/\text{mmc}$) associata a diarrea cronica con distrofia, infezioni polmonari ricorrenti o severe da patogeni opportunisti, candidosi orale persistente o sistemica, dermatite grave o eritrodermia deve far sospettare una SCID (immunodeficienza combinata grave).

Determinante è anche considerare la conta e il volume piastrinico. La sindrome di Wiskott-Aldrich si manifesta con microtrombocitopenia, eczema e infezioni frequenti. La presenza invece di disordini degli eosinofili (ipereosinofilia) è associata ai disordini atopici primari. Il dosaggio delle immunoglobuline IgA, IgM, IgG, IgE, indagine di primo livello, consente di escludere gli errori congeniti dell'immunità più comuni come il deficit di IgA, l'ipogammaglobulinemia transitoria e l'immunodeficienza comune variabile.

Bassi livelli di IgG, invece, impongono l'esecuzione di ulteriori indagini. Tra questa figurano la risposta anticorpale verso antigeni specifici valutata tramite risposta vaccinale, soprattutto verso gli antigeni vaccinali di tetano, difterite, HbsAg, pneumococco o verso antige-

ni ematici gruppo-specifici (iso-emoagglutinine anti-A e anti-B) e il dosaggio delle sottoclassi IgG (IgG 1, IgG 2, IgG 3, IgG 4). A questo proposito occorre ricordare che le IgG1 e IgG3 sono implicate nella risposta verso antigeni proteici, mentre le IgG2 e IgG4 verso antigeni polisaccaridici.

Altre indagini di secondo livello includono il dosaggio della vitamina D, il cui deficit risulta associato a maggiore frequenza delle infezioni respiratorie, radiografia del torace e test del sudore, dirimente nell'esclusione della fibrosi cistica.

Tra gli approfondimenti di terzo livello a nostra disposizione possiamo annoverare lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie, il test di proliferazione dei linfociti dopo stimolo con mitogeni o antigeni, la citofluorimetria a flusso con diidrorodamina 123 nel sospetto della malattia granulomatosa cronica o la citofluorimetria delle molecole di adesione della membrana leucocitaria nel sospetto di deficit di adesione leucocitaria. Infine, da non dimenticare l'utilità delle indagini genetiche per la conferma o l'inquadramento dei vari disordini.

L'immunomodulazione

Per l'elevata incidenza delle infezioni respiratorie ricorrenti nella popolazione pediatrica e il conseguente forte impatto che queste hanno sulla qualità di vita del bambino e del nucleo familiare, oltre che il peso in termini di costi di spesa sanitaria, la ricerca negli ultimi anni si è indirizzata molto nello studio di molecole che potessero agire come profilassi ed, eventualmente, come coadiuvanti nella terapia.

L'immunomodulante più studiato e con la più ricca letteratura a supporto è il pidotimod (3-L-pyroglytamy-L-thiazolidine-4-carboxylic acid), introdotto sul mercato dal 1983 e approvato, per i bambini maggiore di 3 anni, sia come terapia *add-on* nella gestione delle infezioni respiratorie, al dosaggio di 400 mg/bidie per 15-20 giorni, che per la profilassi alla dose di 400 mg/die per 60 giorni ⁴.

Dal punto di vista farmacocinetico è caratterizzato da un rapido assorbimento, con una biodisponibilità orale

del 43-45%. Il cibo diminuisce in maniera significativa l'assorbimento del principio attivo, motivo per cui vi è indicazione all'assunzione almeno due ore prima dei pasti. Il metabolismo epatico è minimo, la molecola è escreta immodificata per via renale. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, non sono stati descritti effetti mutageni o teratogeni, tossicità peri o post-natale o effetti sulla fertilità, inoltre la tollerabilità sistemica è estremamente elevata.

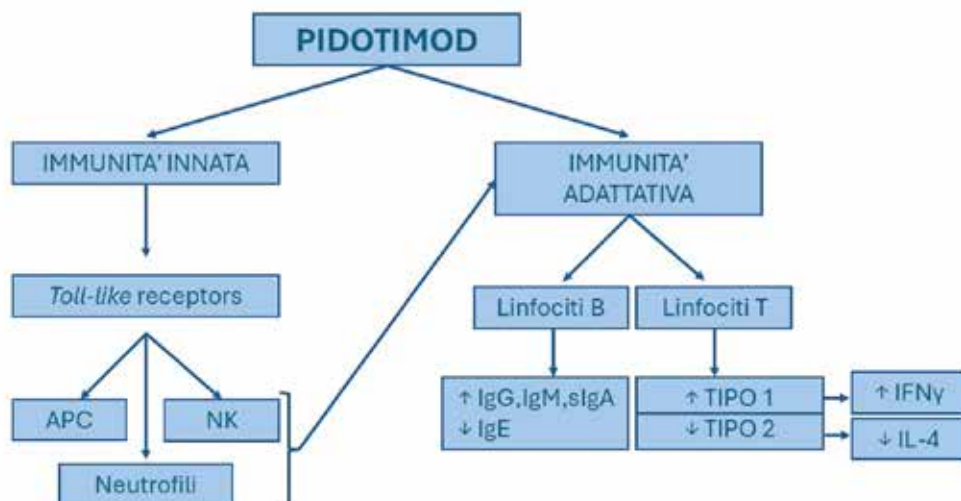
Il composto agisce su più livelli per il tramite di meccanismi a target multipli, permettendo così di modulare sia l'immunità innata che adattativa (Fig. 1). Nell'ambito dell'immunità innata, soprattutto grazie al legame con i recettori *Toll-like* (TLR) pidotimod promuove la maturazione delle cellule dendritiche e il rilascio di citochine pro-infiammatorie in grado di stimolare la proliferazione dei linfociti T e la differenziazione verso un fenotipo Th1, aumenta la funzionalità delle cellule *natural killer* (NK) e promuove la fagocitosi. A livello dell'immunità adattativa il meccanismo centrale è invece incentrato sulla regolazione della risposta Th1/Th2, andando a

stimolare la risposta in senso Th1 con l'aumento conseguente della produzione di interferone gamma (INF- γ) e interleuchina 12 (IL-12) e per converso sulla riduzione della risposta in senso Th2 con un decremento della secrezione di interleuchina 4 (IL-4) e del *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α).

L'efficacia dell'utilizzo del pidotimod come profilassi immunitaria è ampiamente descritta in letteratura. Uno studio condotto da McDowell et al. ha seguito una popolazione di pazienti che ha assunto pidotimod al dosaggio di 400 mg per 20 giorni al mese per 6 mesi. Al termine del ciclo sono state riportate, non solo un decremento del numero dei bambini con infezioni delle alte e basse vie respiratorie e degli accessi ospedalieri per IRR, ma anche un aumento significativo delle cellule B periferiche e del livello di immunoglobuline di classe M sieriche⁵. Uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, condotto nel 2022 seguendo i pazienti per 60 settimane ha confermato la riduzione degli episodi infettivi nella popolazione in analisi oltre che la gravità della sintomatologia⁶. I dati riscontrati

FIGURA 1.

Rappresentazione schematica dei principali meccanismi d'azione immunologica del pidotimod. APC: antigen presenting cells; NK: natural killer; IgG: immunoglobuline G; IgM: immunoglobuline M; alga: immunoglobuline A solubili; IgE: immunoglobuline E; IFN- γ : interferone gamma; IL-4: interleuchina 4.



nei diversi studi sono avvalorati da una meta analisi condotta nel 2019 dalla quale, con un valore statisticamente significativo, è emersa una netta riduzione del numero di bambini con infezioni delle basse vie respiratorie e l'incremento dei livelli sierici di IgG, IgA e IgM oltre che di livelli di cellule CD43+ e CD4+ ⁷. Il ruolo di questa molecola è stato studiato non solo come immunomodulante nella profilassi delle IRR, ma anche come adiuvante alla terapia antibiotica in corso di infezioni respiratorie. Il gruppo di Shi et al. ha infatti studiato una coorte di pazienti pediatrici con infezione da *Mycoplasma pneumoniae* in terapia con azitromicina; 79 di questi bambini hanno ricevuto contestualmente una terapia con Pitodimod. I risultati hanno mostrato in questa coorte di pazienti una riduzione della concentrazione sia di interleuchina-10 (IL-10) che di *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) oltre che un'aumentata efficacia curativa della terapia antibiotica in termini di più rapida risoluzione dei sintomi clinici ⁸.

Analogamente è stato condotto uno studio multicentrico randomizzato condotto in doppio cieco da Walavalkar KCP et al. in una coorte di 200 pazienti. Il campione a cui è stato assegnato l'immunostimolante ha ricevuto pidotimod alla dose di 400 mg/bidie in associazione all'antibioticoterapia con amoxicillina/acido clavulanico per 15 giorni seguiti da 30 giorni di profilassi al dosaggio 400 mg/die, a cui è seguito un follow-up di sei mesi. Utilizzando uno score di severità da 0 a 4 sono state registrate le caratteristiche dei sintomi correlati all'infezione delle vie aeree, come tosse, febbre, rinorrea, ostruzione nasale e otalgia, tenendo anche in considerazione eventuali ospedalizzazioni o assenze da scuola. Lo studio ha mostrato non solo un'efficacia nel migliorare la sintomatologia, nella coorte di pazienti che ha assunto pidotimod in associazione alla terapia antibiotica, ma anche una diminuzione degli episodi di ricaduta nel periodo di follow-up, in assenza di effetti collaterali significativi ⁹. Uno studio italiano condotto da Caramia et al. in una coorte di 120 pazienti pediatrici ha messo in

luce come il periodo di ospedalizzazione, la durata dell'antibioticoterapia e l'intensità della sintomatologia fossero ridotti nel gruppo di pazienti trattati con pidotimod in associazione alla terapia antibiotica. È stata inoltre osservata una ridotta frequenza di recidive o dell'intensità delle stesse nell'osservazione successiva al termine del trattamento ¹⁰.

Dati positivi sono emersi anche dall'utilizzo dei lisati batterici. Questi composti interagiscono con le cellule dendritiche della mucosa respiratoria e del tratto gastrointestinale attraverso i TLR, inducendo le stesse a presentare gli antigeni acquisiti e promuovendo lo sviluppo della risposta immunitaria innata tramite la produzione di citochine. Questo meccanismo stimola inoltre la maturazione monocitaria e delle cellule natural killer, portando infine alla migrazione dei neutrofili. I lisati batterici hanno anche un effetto sulla risposta immunitaria adattativa con la produzione di anticorpi specifici diretti verso gli antigeni batterici.

Il lisato batterico più utilizzato è il OM-85, immunomodulante assunto per via orale che contiene estratti di otto differenti patogeni (*Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella odorosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* e *Neisseria catarrhalis*). Le indicazioni per il suo utilizzo riguardano pertanto la prevenzione delle infezioni ricorrenti delle vie aeree e delle riacutizzazioni delle bronchiti croniche ^{11,12}.

Uno studio retrospettivo osservazionale condotto su 131 bambini tra 1-15 anni con storia di tonsilliti ricorrenti (> 3 episodi l'anno) ha dimostrato una parziale (riduzione degli episodi ≤ 50%) o totale (riduzione > 50%) risposta al OM-85 IN 2/3 dei soggetti trattati dopo 3 mesi di terapia e portando di conseguenza a una significativa riduzione nel numero delle tonsillectomie effettuate ¹³⁻¹⁴.

Alcuni recenti lavori con l'uso di probiotici hanno dimostrato risultati interessanti che meritano tuttavia ulteriori conferme ¹⁵.

Conclusioni

L'inquadramento diagnostico delle infezioni respiratorie ricorrenti rappresenta, a volte, una sfida per il pediatra, che deve essere pronto a riconoscere i quadri meritevoli di maggiori approfondimenti diagnostici. Si consideri che nella maggior parte dei casi si tratta di bambini sani con una predisposizione alle infezioni delle alte vie aeree (maggiormente su base virale) per fattori costituzionali e ambientali senza segnali di allarme che orientino o pongano il sospetto di deficit immunologico. La prognosi quindi generalmente è favorevole con una spontanea riduzione degli stessi dopo i 6 anni di età in concomitanza dell'acquisizione di maggiore immunocompetenza con la crescita.

Il ruolo del pediatra è quindi quello di individuare i casi che potrebbero essere spia di patologie sistemiche sottostanti come errori congeniti dell'immunità o fibrosi cistica, considerando quindi le modalità di presentazione ed evoluzione degli episodi con o senza segni clinici di allarme. Altro compito fondamentale del pediatra è quello di educare le famiglie alla prevenzione primaria delle IRR promuovendo l'adesione al calendario vaccinale, l'allattamento materno, un'alimentazione normovariata ed equilibrata ed evitamento del fumo passivo.

Alla luce dell'efficacia degli immunomodulatori ampiamente dimostrata dai diversi studi condotti, soprattutto in termini di riduzione dell'utilizzo degli antibiotici, del tasso di ospedalizzazione e delle assenze scolastiche del bambino, l'utilizzo di queste molecole può essere un alleato valido del pediatra per la profilassi e la gestione delle infezioni respiratorie ricorrenti, facendo riferimento alle molecole per le quali esiste una letteratura scientifica solida e condotta in modo rigoroso.

Bibliografia

- ¹ Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr* 2021;47:211.
- ² Ciprandi G, Tosca MA, Fasce L. Allergic children have more numerous and severe respiratory infections than non-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:389-391. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2006.00413.x>
- ³ Calzoni E, Castagnoli R, Giardino G, et al. I Disordini Atopici Primari: come riconoscerli e come intervenire. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2022;36:I-XVI. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-8>
- ⁴ Ciprandi G, Marseglia GL. Pidotimod in pediatrics: new evidence and future perspectives. *Multidiscip Respir Med* 2024;19:986. <https://doi.org/10.5826/mrm.2024.986>
- ⁵ McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr* 2011;158:319-325.
- ⁶ Xu B, Li X, Hu S, et al. Safety and efficacy of Yupingfeng granules in children with recurrent respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *Pediatr Investig* 2022;6:75-84.
- ⁷ Niu H, Wang R, Jia YT, et al. Pidotimod, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2019;67:35-45.
- ⁸ Shi H, Lan L, Lv X, et al. Effect of pidotimod combined with azithromycin on children with mycoplasma pneumoniae and the expression levels of IL-10 and G-CSF in serum. *Exp Ther Med* 2019;18:1800-1806.
- ⁹ Walavalkar KCP1, Joshi M, Kelkar M, et al. Efficacy and safety of pidotimod as adjuvant in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections (URTI) in children. *Trends Med* 2014;14:11-16.
- ¹⁰ Caramia G, Clemente E, Solli R, et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44:1480-1484.
- ¹¹ Zhu LL, Wang YH, Feng JH, et al. Oral bacterial lysate OM-85: advances in pharmacology and therapeutics. *Drug Des Devel Ther* 2024;18:4387-4399. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S484897>
- ¹² Koatz AM, Coe NA, Cicerán A, et al. Clinical and immunological benefits of OM-85 bacterial lysate in patients with allergic rhinitis, asthma, and copd and recurrent respiratory infections. *Lung* 2016;194:687-697. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9880-5>
- ¹³ Bitar MA, Saade R. The role of OM-85 BV (broncho-vaxom) in preventing recurrent acute tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:670-673. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.01.009>
- ¹⁴ Esposito S, Cassano M, Cutrera R, et al. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: a Delphi study. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2106720. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2106720>
- ¹⁵ Di Pierro F, Colombo M, Zanvit A, et al. Use of streptococcus salivarius K12 in the prevention of streptococcal and viral pharyngotonsillitis in children. *Drug Healthc Patient Saf* 2014;6:15-20. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S59665>

ilmedicopediatra 2025;34(3):28-34;
doi: 10.36179/2611-5212-2025-13

Microbioma e immunità nel bambino: il contributo di probiotici e vitamina D

Diego Peroni

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

Riassunto

Il microbioma intestinale è cruciale nello sviluppo del sistema immunitario pediatrico, soprattutto nei primi 1000 giorni di vita. Una dieta equilibrata, parto naturale e allattamento al seno favoriscono un microbioma sano, riducendo il rischio di allergie, autoimmunità e infezioni respiratorie. Antibiotici, stress e fattori ambientali possono invece causare disbiosi, aumentando la suscettibilità a malattie. I probiotici, in modo ceppo-specifico, modulano l'immunità e riducono la gravità delle infezioni; tra essi, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 ha dimostrato efficacia immunomodulatrice. La vitamina D supporta sia l'immunità innata che adattativa, con maggior beneficio nei bambini carenti e con somministrazione quotidiana. Un approccio preventivo basato su dieta, probiotici e vitamina D può migliorare la salute pediatrica e ridurre le infezioni ricorrenti.

Parole chiave: microbioma, immunità, probiotici, vitamina D, infezioni respiratorie, pediatria

Summary

*The gut microbiome plays a key role in the development of the pediatric immune system, particularly during the first 1,000 days of life. Vaginal delivery, breastfeeding, and a balanced, fiber-rich diet support a healthy microbiome, lowering the risk of allergies, autoimmunity, and respiratory infections. Antibiotics, stress, and environmental factors may cause dysbiosis, increasing disease susceptibility. Probiotics act in a strain-specific way to modulate immunity and reduce infection severity; among them, *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 has shown immunomodulatory efficacy. Vitamin D strengthens both innate and adaptive immunity, with greater benefits in deficient children and with daily supplementation. A preventive strategy combining diet, probiotics, and vitamin D may reduce recurrent infections and improve pediatric health.*

Key words: microbiome, immunity, probiotics, vitamin D, respiratory infections, pediatrics

Corrispondenza

Diego Peroni
diego.peroni@unipi.it

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: Peroni D. Microbioma e immunità nel bambino: il contributo di probiotici e vitamina D. Il Medico Pediatra 2025;34(3):28-34. <https://doi.org/10.36179/2611-5212-2025-13>

© Copyright by Federazione Italiana Medici Pediatri



OPEN ACCESS

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

Il ruolo dei batteri (il microbioma) nell'orientare la risposta immunitaria

Il microbioma intestinale, ovvero l'insieme dei microrganismi, e della loro componente genetica, che vivono nell'intestino, svolge un ruolo cruciale nello sviluppo del sistema immunitario dei bambini ¹. Nei primi 1000 giorni di vita, in particolare, si verifica una sorta di "training" del sistema immunitario grazie all'interazione con il microbioma. Questo processo, che è modulato dall'allattamento materno e dall'alimentazione complementare, è fondamentale non solo per la prevenzione delle malattie cosiddette non comunicabili come allergie, malattie autoimmuni, ma anche delle malattie respiratorie ². Si tratta quindi di un periodo cruciale dove un'interazione appropriata è determinante per la salute generale del bambino. Un microbioma equilibrato e diversificato è correlato a un rischio ridotto di sviluppare allergie, malattie infiammatorie intestinali e autoimmuni ². Il microbioma agisce come istruttore del sistema immunitario: espone le cellule immunitarie a diversi tipi di microrganismi favorevoli, in maggior parte dei generi Bifidobatteri e Lattobacilli, e insegna a distinguere tra elementi innocui e potenziali minacce ³. Tra i fattori che influenzano lo sviluppo del microbioma nel neonato ricordiamo il parto vaginale che permette al neonato di entrare in contatto con il microbioma materno, tappa fondamentale per lo sviluppo immunitario. Anche il travaglio stesso stimola la risposta immunitaria del bambino, stimolazione che invece viene a essere deficitaria nei nati da parto operativo. L'allattamento al seno e il latte materno forniscono anticorpi e sostanze che aiutano a costruire un sistema immunitario forte e resiliente, anche attraverso la selezione del microbioma favorevole ⁴. Se l'allattamento al seno è il modo migliore per fornire al bambino nutrienti, elementi funzionali e anticorpi, è importante durante lo svezzamento introdurre una varietà di alimenti ricchi di nutrienti e fibre che orientano positivamente il microbioma. Il microbioma dopo i primi sei mesi inizia a variare, condizionato in maniera positiva dalla ricchezza di fibre e scarsità di zuccheri semplici presenti nella dieta del

bambino. L'alimentazione rappresenta quindi un punto importante perché una dieta varia ed equilibrata, ricca di fibre e nutrienti, promuove la crescita di batteri benefici, sostenendo le funzioni immunitarie ⁵.

I nemici del microbioma: la disbiosi e le sue conseguenze

Tra i fattori che possono alterare il microbioma e produrre disbiosi diversi possono portare a delle perturbazioni non solo nei primi sei mesi, ma anche nel corso della vita. Alcuni di questi fattori sono presenti nel bambino di età prescolare altri nel bambino più grande e nell'adolescente. Ad esempio, gli antibiotici, che rappresentano un'arma vitale per il trattamento di infezioni batteriche severe, sono spesso troppo utilizzati e possono modificare l'equilibrio del microbioma intestinale. È quindi fondamentale utilizzarli solo quando indicato, perché pur essendo il microbiota sano sia resiliente (in grado di resistere alle variazioni) che adattativo (in grado di rispondere alle variazioni), le perturbazioni, specie se ripetute, possono essere anche gravi e non recuperabili ⁶. Questa situazione si applica sia al bambino piccolo che sta "costruendo", che al bambino che frequenta la scuola e del quale dobbiamo "preservare" il microbioma.

Anche lo stress eccessivo, sia nei primi mesi e anche nelle fasi successive della vita, può influenzare negativamente lo status del microbioma con riflessi sul sistema immunitario. Le variazioni del microbioma intestinale causate anche dall'ambiente e dal cambiamento climatico possono ripercuotersi sul sistema immunitario, aumentando la suscettibilità a determinate malattie come le allergie e le infezioni respiratorie. Il cambiamento climatico può influenzare lo stato di salute generale del soggetto, ma anche portare variazioni al microbioma intestinale attraverso cambiamenti nella dieta dovuti all'alterata disponibilità di cibo e alla modificata qualità nutrizionale. In sostanza, il cambiamento climatico agisce come motore delle variazioni del microbioma; questi cambiamenti microbici possono, a loro volta, influenzare la traiettoria del cambiamento climatico e



l'impatto su ecosistemi e sulla salute umana. Il microbioma intestinale, quindi, rappresenta un alleato prezioso per la salute dei bambini. Prendersene cura attraverso scelte alimentari e comportamentali appropriate, o di supplementazione, può fare la differenza nello sviluppo e mantenimento efficiente del sistema immunitario e nella prevenzione delle malattie.

Il ritorno a scuola del bambino con una risposta antivirale più debole (infezioni ricorrenti, allergie): la tempesta perfetta!

Il microbioma e le malattie respiratorie di origine infettiva

Il microbioma intestinale svolge un ruolo cruciale, può proteggere o se deficitario aumentare, il rischio di infezioni respiratorie. Un microbioma equilibrato protegge l'organismo da agenti patogeni, mentre se alterato o

sbilanciato può favorire l'insorgenza e la progressione di malattie respiratorie. Il microbioma, sia quello intestinale che respiratorio, contribuiscono alla risposta immunitaria e possono inibire la crescita di batteri patogeni, attraverso la produzione di sostanze che combattono i patogeni e rafforzano la barriera intestinale. Esiste una connessione bidirezionale tra il microbioma intestinale e quello respiratorio, mediata da metaboliti microbici e sostanze infiammatorie, che influenzano la risposta immunitaria e la suscettibilità alle infezioni respiratorie. Alterazioni nel microbioma, in caso di disbiosi, possono rendere l'organismo più vulnerabile alle infezioni respiratorie, sia virali che batteriche. Le infezioni virali, ad esempio, possono alterare il microbioma respiratorio, favorendo la crescita di batteri patogeni, aumentando il rischio di infezioni batteriche secondarie ⁷.

Il microbioma e le allergie respiratorie

Il microbioma è certamente un attore importante nella gestione delle infezioni respiratorie, sia per la sua capacità di proteggere l'organismo che per il suo ruolo nella modulazione della risposta immunitaria, specialmente di quella innata ⁸. Un microbioma sano e diversificato è protettivo, mentre alterazioni nella sua composizione possono aumentare il rischio di sviluppare infezioni respiratorie. Questo è particolarmente vero nel bambino allergico. Infatti, le allergie possono rendere i bambini più suscettibili alle infezioni respiratorie, in particolare quelle virali, poiché l'infiammazione allergica può compromettere la capacità del sistema immunitario di rispondere efficacemente all'attacco virale. Infiammazione persistente, stress ossidativo a livello delle mucose respiratorie possono favorire la ricorrenza e la persistenza delle infezioni respiratorie. Inoltre, molti studi hanno dimostrato come una ridotta diversità del microbioma intestinale nei bambini sia associata allo sviluppo di più casi di malattie allergiche come asma, rinite allergica e dermatite atopica ⁹. Il microbioma interagisce con il sistema immunitario, influenzando la sua capacità di distinguere tra agenti patogeni e saprofiti, tra sostanze nocive e innocue, modulando il rischio di sviluppare una risposta infiammatoria o allergica. Un microbioma alterato infatti può contribuire a un'infiammazione/irritazione sub-clinica, aumentando a sua volta i processi infiammatori o di stress ossidativo sia a livello locale che sistemico, che aumentano il rischio di sviluppare atopica. Le infezioni respiratorie virali possono alterare a loro volta il microbioma intestinale, aumentando la presenza di batteri patogeni e riducendo i batteri benefici. Insomma, più infezioni ricorrenti maggiore infiammazione e iperreattività.

Quale relazione ci può essere tra probiotici, microbioma e immunità?

I probiotici sono microrganismi vivi che, se assunti in quantità adeguate, forniscono benefici alla salute dell'ospite in maniera ceppo-specifica. Possono modu-

lare il microbioma, rafforzando la risposta immunitaria e contribuendo a prevenire o ridurre la gravità delle infezioni respiratorie. La modulazione del microbioma con probiotici è utile per mantenere un microbioma sano aiutando a proteggere l'organismo dagli agenti patogeni, e risulta efficace sia nella prevenzione che nella riduzione della gravità delle infezioni ¹⁰.

Alcune specie di probiotici dimostrano una particolare efficacia nell'interazione con il sistema immunitario umano. I lattobacilli, ad esempio, che si distinguono per la loro capacità di aderire alle mucose, sono in grado di competere con i microrganismi patogeni e di produrre sostanze bioattive. L'impiego mirato di probiotici selezionati può quindi rappresentare una strategia complementare per rafforzare le difese dell'ospite e modulare l'infiammazione, in particolare nei soggetti a rischio di sviluppare infezioni respiratorie ricorrenti o patologie immuno-mediate. Sono state confermate variazioni rilevanti del microbioma fecale dopo assunzione di probiotici: ne risulta una maggiore diversità batterica, nonostante terapia antibiotica. Proprio la presenza di un microbioma caratterizzato da una ricca diversità costituisce una delle basi di maggior evidenza per la presenza di un microbioma "sano" e proattivo nel modulare la risposta immunitaria, prevenendo non solo l'insorgenza di allergie, ma anche le infezioni ricorrenti.

L'efficacia e l'indicazione all'uso dei probiotici come fattore di prevenzione delle infezioni respiratorie virali è un argomento di grande interesse, ma comunque ancora molto controverso. La letteratura scientifica dimostra una certa efficacia nella prevenzione delle infezioni in età prescolare, con una riduzione delle infezioni respiratorie, dei giorni di febbre e delle visite mediche ¹¹. La somministrazione di probiotici a un gruppo di bambini in età prescolare ha mostrato una diminuzione significativa delle infezioni respiratorie, sia durante il periodo di trattamento che nei tre mesi successivi di follow-up, migliorando anche la gestione familiare e riducendo i costi sociali. Una recente revisione della letteratura ha evidenziato che gli studi sull'effetto dei probiotici sono spesso eterogenei e

condizionati dal ceppo utilizzato, tipologia di pazienti, timing e durata della somministrazione. Per questo dobbiamo concentrare la nostra attenzione sui ceppi di probiotici con dimostrazione di efficacia nei meccanismi d'azione e poi clinica.

Come i probiotici interagiscono con il microbioma e riequilibrano il sistema immunitario?

Non tutti i probiotici sono uguali; mentre per alcuni i meccanismi d'azione sono chiari e dimostrati scientificamente, per altri non è così, essendo sia i meccanismi d'azione che gli effetti, ceppo-specifici. I probiotici sono in grado di entrare in comunicazione con l'enterocita e il sistema immunitario locale (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, GALT). Componenti dei probiotici (come DNA, acido lipoteicoico, lipopolisaccaridi, *Pathogen Associated Molecular Patterns*, PAMPS) e metaboliti batterici (acidi grassi a catena corta) regolano sofisticati meccanismi che inducono la tolleranza anche attraverso effetti non immunitari come l'integrità della barriera epiteliale, la produzione di muco, la regolazione della permeabilità intestinale. A livello intestinale, in particolare, promuovono l'espressione delle "tight junctions" sulle pareti laterali delle cellule dell'epitelio, la produzione di molecole dell'immunità innata come l'acido linoleico coniugato (CLA) che aumentano l'espressione di molecole come E-caderina 1 e occludina. I probiotici stabiliscono un dialogo con le cellule intestinali e immunitarie tramite il rilascio di metaboliti, componenti microbici e segnali molecolari che regolano la tolleranza immunitaria e favoriscono l'integrità della barriera intestinale. Questo complesso sistema di interazioni si traduce in un rafforzamento delle difese dell'ospite e in una modulazione dell'infiammazione, risultando particolarmente utile nei soggetti a rischio di infezioni respiratorie ricorrenti o di patologie immuno-mediate ¹⁰.

Il *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 (recentemente rinominato *Limosilactobacillus reuteri*, *L. reuteri*) è un ceppo ampiamente studiato, con evidenze documentate an-

che in ambito immunologico. È l'esempio di come un probiotico possa interagire con il sistema immunitario attraverso la produzione di mediatori e altri segnali ¹². Produce, infatti, la reuterina, una molecola nota per attività antibatterica ad ampio spettro. Agisce anche mediante l'induzione dei linfociti di memoria T regolatori (Treg), coinvolti nella regolazione dell'infiammazione e nel mantenimento della tolleranza immunitaria. Inoltre, svolge attività antivirale, antibatterica e antinfiammatoria, sia interagendo con i recettori toll-like (TLR) 2, 4 e 9, sia stimolando le cellule dendritiche ad attivare le cellule NK alla produzione di IFN- γ . Questa citochina, a sua volta, è implicata nell'eliminazione di agenti batterici e virali, sia incrementando i linfociti T regolatori Foxp3 che la diversità batterica ¹³.

Queste sono le caratteristiche che contraddistinguono un probiotico efficace: non presenta tratti di antibiotico-resistenza trasferibili, è in grado di sopravvivere all'ambiente gastrico, colonizza l'intestino, modula la risposta immunitaria, ad esempio inducendo la produzione di IgA e regolando i linfociti Treg, con almeno uno studio di dimostrata efficacia clinica.

La vitamina D come booster di questa attività del sistema immunitario contro le infezioni respiratorie

La vitamina D è riconosciuta principalmente per il suo ruolo nel metabolismo muscolo-scheletrico, ma negli ultimi anni si sono accumulate evidenze sul suo impatto modulatore sul sistema immunitario, soprattutto in età pediatrica ¹⁴. La vitamina D agisce sia sull'immunità innata che adattativa, influenzando cellule come macrofagi, cellule dendritiche e linfociti T, e modulando la produzione di citochine e la tolleranza immunologica. Questa vitamina, attraverso il suo metabolita attivo calcitriolo e il recettore VDR, modula l'immunità innata e adattativa, promuovendo la tolleranza immunologica e regolando l'infiammazione. Il 90-95% della vitamina D è sintetizzato a livello cutaneo tramite esposizione solare, mentre l'apporto alimentare è limitato, con rischi di ipovitaminosi aumentati da fattori come scar-

sa esposizione solare, latitudine, pigmentazione della pelle, abbigliamento e uso di creme solari. Bassi livelli di vitamina D sono stati associati a maggior rischio di dermatite atopica, infezioni respiratorie severe, wheezing, asma e infezioni virali varie nei bambini. Studi clinici mostrano risultati molto contrastanti sull'efficacia della supplementazione di vitamina D nella prevenzione e controllo di malattie immunitarie e infettive, con benefici più evidenti nei soggetti con livelli basali molto bassi di vitamina D e con somministrazioni giornaliere o settimanali piuttosto che con dosi mensili¹⁵. La supplementazione con vitamina D può ridurre gli episodi di otite media acuta in bambini suscettibili e potrebbe proteggere dalle infezioni respiratorie acute, soprattutto in soggetti con carenza iniziale^{16,17}. Per prevenire l'ipovitaminosi D e sfruttare i potenziali effetti immunologici, si raccomanda la supplementazione con dosi adeguate soprattutto nei mesi invernali, includendo latenti, bambini e adolescenti, preferendo somministrazioni giornaliere per una migliore efficacia.

In conclusione. La gestione delle infezioni respiratorie nei bambini: meno infezioni, bambini più felici, genitori più sereni

Le infezioni respiratorie virali possono alterare temporaneamente il microbioma intestinale, aumentando i batteri patogeni e riducendo la presenza di quelli benefici, con un effetto che è maggiore nei bambini allergici, che presentano una marcata suscettibilità alla ricorrenza dei sintomi. L'uso di probiotici, come strumento di immunomodulazione, si propone quindi sia nella prevenzione che nella terapia delle infezioni respiratorie, in particolare nei soggetti più vulnerabili. Sono più vulnerabili i bambini più piccoli, che frequentano l'ambiente sociale, con patologie di rischio come l'atopia e bambini con episodi infettivi ricorrenti. I probiotici specifici come i lattobacilli sono conosciuti per la loro capacità di aderire alle mucose, competere con i patogeni e produrre sostanze bioattive. Questi microrganismi interagiscono con le cellule intestinali e le componenti del sistema immunitario locale, rafforzando

la barriera epiteliale e regolando la permeabilità intestinale, stimolando la produzione di muco e di molecole dell'immunità innata come i recettori immunologici (es. TLR) e producendo acidi grassi a catena corta con effetti immunomodulatori. Inoltre, alcuni probiotici hanno una dimostrata azione di induzione delle cellule dendritiche tollerogeniche e di regolazione della proliferazione dei linfociti T regolatori, inibendo lo sviluppo di risposte Th2 e aumentando la produzione di IgA secretorie. Anche a livello della mucosa delle vie aeree i probiotici possono svolgere una serie di effetti locali che aumentano la resistenza/resilienza locale e quindi la risposta contro le infezioni virali.

Questa attività si combina, come effetto adiuvante, a quella di specifici fattori come la vitamina D con effetto sull'immunità innata e adattativa del soggetto. Nei periodi più a rischio, più complessi per i nostri bambini, come alla ripresa dell'attività scolastica, una terapia preventiva di questo genere, magari in combinazione e prolungata, può essere davvero utile ed efficace.

Messaggi chiave:

- Una dieta varia ed equilibrata, ricca di fibre e nutrienti, promuove la crescita di batteri benefici che costituiscono il microbioma, sostenendo le funzioni immunitarie a tutte le età della vita pediatrica
- Il microbioma intestinale rappresenta un alleato prezioso per la salute dei bambini. Prendersene cura attraverso scelte alimentari e comportamentali appropriate, o di supplementazione, può fare la differenza nello sviluppo e mantenimento efficiente del sistema immunitario e nella prevenzione delle malattie.
- Un probiotico è efficace quando non presenta tratti di antibiotico-resistenza trasferibili, è in grado di sopravvivere all'ambiente gastrico, colonizza l'intestino, modula la risposta immunitaria e ha dimostrazione di efficacia clinica
- La supplementazione di vitamina D è utile sia in prevenzione che nel controllo di malattie immunitarie e infettive, con benefici più evidenti nei bambini con livelli basali molto bassi e quando la somministrazione è giornaliera
- L'uso di probiotici come strumento di immunomodulazione è utile quindi sia nella prevenzione che nella terapia delle infezioni respiratorie, in particolare nei bambini più vulnerabili

Bibliografia

- ¹ Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol* 2013;6:39-51. <https://doi.org/10.1177/1756283X12459294>
- ² Peroni DG, Nuzzi G, Trambusti I, et al. Microbiome composition and its impact on the development of allergic diseases. *Front Immunol* 2020;11:700. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00700>
- ³ Biagioli V, Volpedo G, Riva A, et al. From birth to weaning: a window of opportunity for microbiota. *Nutrients* 2024;16:272. <https://doi.org/10.3390/nu16020272>
- ⁴ Coscia A, Bardonzelli F, Caboni E, et al. When a neonate is born, so is a microbiota. *Life (Basel)* 2021;11:148. <https://doi.org/10.3390/life11020148>
- ⁵ Peroni DG, Campoy C, Verduci E. Editorial: role of early life nutrition in immunomodulation and microbiota development. *Front Nutr* 2023;10:1266725. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1266725>
- ⁶ Szajewska H, Scott KP, de Meij T, et al. Antibiotic-perturbed microbiota and the role of probiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2025;22:155-172. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-01023-x>
- ⁷ Lehtoranta L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics in respiratory virus infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33:1289-302. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2086-y>
- ⁸ Wu X, Huang F, Yao W, et al. The role of innate immune system in respiratory viral infection related asthma. *Front Cell Infect Microbiol* 2025;15:1604831. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1604831>
- ⁹ Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:434-40, 440.e1-2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.025>
- ¹⁰ Guamán LP, Carrera-Pacheco SE, Zúñiga-Miranda J, et al. The Impact of bioactive molecules from probiotics on child health: a comprehensive review. *Nutrients* 2024;16:3706. <https://doi.org/10.3390/nu16213706>
- ¹¹ Gutierrez-Castrellon P, Lopez-Velazquez G, Diaz-Garcia L, et al. Diarrhea in preschool children and *Lactobacillus reuteri*: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2014;133:E904-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0652>
- ¹² Duse M, Santamaria F, Verga MC, et al. Inter-society consensus for the use of inhaled corticosteroids in infants, children and adolescents with airway diseases. *Ital J Pediatr* 2021;47:97. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01013-8>
- ¹³ Di Rienzi SC, Danhof HA, Forshee MD, et al. *Limosilactobacillus reuteri* promotes the expression and secretion of enteroendocrine- and enterocyte-derived hormones. *FASEB J* 2025;39:E70408. <https://doi.org/10.1096/fj.202401669R>
- ¹⁴ Marinacci B, D'Ambrosio C, Vitale I. Biochemical and functional properties of vesicles from planktonic and biofilm phenotypes of *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938. *Sci Rep* 2025;15:18889. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03823-w>
- ¹⁵ Saggese G, Vierucci F, Prodam F, et al. Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. *Ital J Pediatr* 2018;44:51. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0488-7>
- ¹⁶ Marchisio P, Consonni D, Baggi E, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of acute otitis media in otitis-prone children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1055-1060. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31829be0b0>
- ¹⁷ Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of stratified aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2025;13:307-320. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00348-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00348-6)