

rivista italiana di

# pediatria

ospedaliera

Vol. 7 n. 1 aprile 2020

Magazine della SIPO · Società Italiana di Pediatria Ospedaliera



## SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

### ▣ **Presidente**

Alberto Chiara

### ▣ **Vice Presidente**

Roberto Antonucci

### ▣ **Tesoriere**

Domenico Perri

### ▣ **Consiglieri**

Dario Alario  
Massimo Barbagallo  
Loreto Bevilacqua  
Carlo Cioffi  
Anastasia Cirisano  
Raffaele Domenici  
Ahmad Kantar  
Luciana Parola

### ▣ **Revisori dei conti**

Goffredo Parisi

## RIVISTA ITALIANA DI PEDIATRIA OSPEDALIERA

ORGANO UFFICIALE della SOCIETÀ ITALIANA di PEDIATRIA OSPEDALIERA

### ▣ **DIRETTORE SCIENTIFICO**

Roberto Antonucci

### ▣ **COMITATO SCIENTIFICO**

Rino Agostiniani, Dario Alario, Massimo Barbagallo,  
Luca Bernardo, Loreto Bevilacqua, Nicola Cassata,  
Alberto Chiara, Carlo Cioffi, Anastasia Cirisano,  
Maria Grazia Clemente, Giovanni Corsello,  
Antonio Del Vecchio, Raffaele Domenici,  
Raffaele Falsaperla, Vassilios Fanos, Ahmad Kantar,  
Gianluigi Marseglia, Piermichele Paolillo,  
Goffredo Parisi, Luciana Parola, Domenico Perri,  
Luca Antonio Ramenghi, Nicola Romeo, Mauro Stronati,  
Chryssoula Tziolla, Nadia Vacca, Maria Vendemmia,  
Salvatore Vendemmia, Alberto Villani

### ▣ **DIRETTORE RESPONSABILE**

Maria Laura Alberti

Periodico quadrimestale di informazione scientifica  
Luogo di pubblicazione: Cagliari  
Editore: Kassiopea Group s.r.l.  
via San Tommaso D'Aquino, 20 - 09134 Cagliari  
P.I. IT 02416170922

ISSN 2611-8769  
Registro stampa del Tribunale di Cagliari n. 8 del 17.09.2018  
Finito di Stampare nel mese di aprile del 2020

<b>Il bambino</b> con Disturbo dello Spettro Autistico in ospedale: strategie di intervento Piera Arrigoni, Viviana Baggini, Valeria Clementi, Wanda Colombo, Lucia Ferrario, Cristina Fiorito, Alessandra Garavaglia, Lorenza Garavaglia, Maddalena Meda, Agostina Marolda, Simona Morazzoni, Luciana Parola	8
<b>La semeiotica</b> ultrasonografica del torace per il pediatra Giuseppe Limoli, Alexander Diouf, Caterina Sabatini, Roberta Giacchero	17
<b>Allattamento</b> materno tra salute e vantaggio economico Raffaele Domenici, Sara Lunardi, Francesco Vierucci, Lucia Matteucci, Angela Vaccaro	24
<b>Botulismo</b> infantile: una patologia sottostimata? Luca Antonucci, Livia Schettini, Cristian Locci, Roberto Antonucci	33

# Clenil 100 mcg

Tecnologia modulite®<sup>1</sup>

Indicato in tutte  
le fasce di età<sup>2</sup>



Con i farmaci in sospensione la quantità di farmaco erogata varia notevolmente in funzione del ritardo tra il momento in cui si agita la bomboletta e quello in cui si eroga il farmaco, a differenza di quel che accade con **Clenil 100**, che **essendo una soluzione eroga sempre la stessa quantità di principio attivo**.<sup>3</sup>

Classe A - Prezzo € 17,50

Prezzo comprensivo delle riduzioni di legge. Specialità medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica

1. Capristo C, Rossi GA. Rec Progr Med 2017 (Suppl); 108: 1-11.

2. Clenil soluzione pressurizzata per inalazione. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

3. Ghezzi M. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2017; 2: 38-44.

\* La posologia deve essere modulata in funzione dell'età e della risposta. Dose massima giornaliera 400 microgrammi. Per i dettagli posologici e per qualsiasi ulteriore informazione d'uso, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

Deposito presso AIFA in data 07/05/2019 - COD. 050005491

 **Chiesi**  
People and ideas for innovation in healthcare

# Clenil 100 mcg

## soluzione pressurizzata per inalazione

### beclometasone dipropionato

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CLENIL 50 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.  
CLENIL 100 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.  
CLENIL 250 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**CLENIL 50 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.** Ogni contenitore contiene: • Principio attivo: beclometasone-17,21-dipropionato 10 mg (ogni erogazione contiene 50 microgrammi); • Eccipienti con effetti noti: etanolo.

**CLENIL 100 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.** Ogni contenitore contiene: • Principio attivo: beclometasone-17,21-dipropionato 24 mg (ogni erogazione contiene 100 microgrammi); • Eccipienti con effetti noti: etanolo.

**CLENIL 250 microgrammi soluzione pressurizzata per inalazione.** Ogni contenitore contiene: • Principio attivo: beclometasone-17,21-dipropionato 50 mg (ogni erogazione contiene 250 microgrammi); • Eccipienti con effetti noti: etanolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione pressurizzata per inalazione (contiene come propellente HFA 134a – norflurano). Non contiene sostanze dannose per l'ozono stratosferico.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Controllo dell'evoluzione della malattia asmatica e delle condizioni di broncostenosi. **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

**Posologia** La dose deve essere titolata alla dose minima che permette di mantenere un efficace controllo dei sintomi. È necessaria una attenta e regolare valutazione medica del quadro clinico, in modo che le dosi di CLENIL somministrate siano sempre ottimali. La posologia deve essere modulata in funzione dell'età e della difficoltà di controllare il quadro clinico. **Adulti e adolescenti (12-18 anni):** 100 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 1 inalazione di CLENIL 100 microgrammi) per 4 volte al giorno, oppure 200 microgrammi (4 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 2 inalazioni di CLENIL 100 microgrammi) per 2 volte al giorno. Nei casi più gravi è possibile iniziare con: • 150 microgrammi (3 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi) per 4 volte al giorno; • 200 microgrammi (4 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 2 inalazioni di CLENIL 100 microgrammi) per 3 volte al giorno; • 300 microgrammi (6 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 3 inalazioni di CLENIL 100 microgrammi) per 2 volte al giorno; e aggiustare successivamente il dosaggio a seconda della risposta. Nei pazienti che non ottengono un soddisfacente controllo dei sintomi con le dosi di cui sopra è possibile somministrare 500 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 250 microgrammi) per 2 volte al giorno. Se ritenuto più opportuno, è possibile somministrare 250 microgrammi (1 inalazione di CLENIL 250 microgrammi) per 4 volte al giorno. In caso di necessità si può aumentare la dose fino a 500 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 250 microgrammi) per 3-4 volte al giorno. La dose massima giornaliera non deve superare 2 mg di beclometasone. **Popolazione pediatrica Bambini (6-11 anni)** 50 (1 inalazione di CLENIL 50 microgrammi) 100 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 1 inalazione di CLENIL 100 microgrammi) per 2-4 volte al giorno, a seconda dell'età e della risposta. La dose massima giornaliera può superare 400 microgrammi di beclometasone solo dopo una attenta valutazione specialistica.

**Bambini di età inferiore a 5 anni** La posologia deve essere modulata in funzione dell'età e della risposta. 50 (1 inalazione di CLENIL 50 microgrammi) 100 microgrammi (2 inalazioni di CLENIL 50 microgrammi o 1 inalazione di CLENIL 100 microgrammi) per 2 volte al giorno. Per un miglior controllo della patologia è possibile somministrare dosi superiori a quelle sopra indicate, senza superare la dose massima giornaliera di 400 microgrammi. **Popolazioni speciali** Non sono richiesti aggiustamenti posologici nei pazienti anziani o con insufficienza epatica o renale.

**Modo di somministrazione** Uso inalatorio. Occorre mostrare ai pazienti come utilizzare l'inalatore. Il buon esito del trattamento dipende da un corretto uso dell'inalatore. Al fine di ottenere un completo successo terapeutico, è indispensabile che il paziente segua attentamente le istruzioni d'uso relative alla corretta modalità di inalazione del medicamento. Nei bambini le inalazioni devono essere effettuate sotto la sorveglianza di un adulto. È utile chiudere le narici del bambino durante l'inalazione. **Precauzioni che devono essere prese prima della somministrazione del medicinale.** Prova del funzionamento dell'inalatore: prima di impiegare l'inalatore per la prima volta oppure se esso non sia stato usato per tre giorni o più, rimuovere la chiusura di protezione del boccaglio premendolo delicatamente sui lati e premere una volta nell'aria per rilasciare un'erogazione in modo da assicurarsi dell'effettivo funzionamento. Nell'uso seguire attentamente le seguenti

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

istruzioni: 1) tenere l'erogatore tra il pollice e l'indice con il boccaglio dalla parte inferiore; 2) togliere la chiusura di protezione; 3) collocare il boccaglio tra le labbra ben chiuse ed effettuare una espirazione completa; 4) inspirare a lungo e profondamente con la sola bocca, contemporaneamente premere con l'indice una sola volta. Terminata l'inspirazione, trattenere il respiro il più a lungo possibile. Terminate le inalazioni richiudere il boccaglio con la chiusura di protezione. Il boccaglio va sempre tenuto pulito. La pulizia va effettuata con acqua tiepida, dopo aver estratto il contenitore sotto pressione. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al beclometasone dipropionato, ai cortisonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti di CLENIL elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** È importante che il paziente comprenda che CLENIL non è un aerosol broncodilatatore: esso deve essere usato regolarmente e non per ottenere una risoluzione rapida del broncospasmo. CLENIL non è efficace nelle crisi d'asma in atto; costituisce invece un trattamento di fondo della malattia asmatica per cui deve essere assunto regolarmente alle dosi prescritte e finché il medico lo ritenga opportuno, anche durante le fasi asintomatiche. Nelle crisi d'asma in atto è necessario utilizzare un broncodilatatore (somministrato per via inalatoria) ad azione rapida. I pazienti devono essere avvertiti di tenere a disposizione questo tipo di medicinale. Il trattamento dell'asma deve normalmente essere gestito con un approccio per gradi e la risposta del paziente deve essere monitorata clinicamente e tramite test di funzionalità polmonare. L'asma grave richiede regolari controlli medici, che includano tests di funzionalità polmonare, essendoci il rischio di attacchi gravi o anche mortali. Occorre istruire il paziente affinché si rivolga a un medico qualora il trattamento broncodilatatore ad azione rapida diventasse meno efficace (o se avesse bisogno di più inalazioni del solito), perché questo potrebbe essere indice di un peggioramento del controllo della malattia asmatica. In questa situazione, i pazienti devono essere rivalutati e occorre considerare la possibilità di aumentare la terapia antiinfiammatoria (ad esempio aumentare la dose dei corticosteroidi inalatori o inserire un ciclo con corticosteroidi orali). Le gravi esacerbazioni dell'asma devono essere trattate in modo convenzionale, ad esempio aumentando la dose di beclometasone dipropionato inalato, somministrando uno steroide sistemico (se necessario) e/o un antibiotico appropriato in caso di infezione, in associazione a una terapia a base di  $\beta$ -agonisti. Non si deve interrompere bruscamente il trattamento con beclometasone dipropionato. Si possono presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. Tali effetti si verificano con meno probabilità rispetto al trattamento con i corticosteroidi orali. I possibili effetti sistemici includono la sindrome di Cushing, aspetto Cushingoide, soppressione surrenalica, ritardo della crescita nei bambini e adolescenti, riduzione della densità minerale ossea, cataratta, glaucoma e, più raramente una serie di effetti psicologici o comportamentali che includono iperattività psicomotoria, disturbi del sonno, ansietà, depressione o aggressività (particolarmente nei bambini). Una significativa soppressione della funzionalità surrenalica si verifica raramente fino a dosaggi di 1500 mcg/die di beclometasone dipropionato per via inalatoria. Alcuni pazienti trattati con 2000 mcg/die hanno presentato riduzioni dei livelli plasmatici di cortisolo. In tali pazienti, occorre valutare il rischio di sviluppare soppressione surrenale rispetto ai vantaggi terapeutici, e precauzioni dovrebbero essere adottate per fornire una copertura sistemica di steroidi in situazioni di stress prolungato (es. chirurgia elettiva). La soppressione prolungata dell'asse ipotalamico – pituitario – surrenale, può presentare effetti sistemici con i corticosteroidi inalatori, in particolare quando prescritti ad alte dosi per periodi prolungati. I pazienti che ricevono dosi elevate devono essere strettamente valutati e la dose gradualmente ridotta. Il monitoraggio della riserva surrenalica può anche essere necessario. La condotta del trattamento nei pazienti già sotto corticoterapia sistemica necessita di precauzioni particolari e di una stretta sorveglianza medica, dato che la riattivazione della funzionalità surrenalica, soppressa dalla prolungata terapia corticosteroidica sistemica, è lenta. È in ogni caso necessario che la malattia sia relativamente "stabilizzata" con il trattamento sistemico. Inizialmente CLENIL va somministrato continuando il trattamento sistemico; approssimativamente dopo una settimana, questo va progressivamente ridotto controllando il paziente ad intervalli regolari (in particolare vanno effettuati periodici esami della funzionalità cortico-surrenalica) e modificando la posologia di CLENIL a seconda dei risultati ottenuti. Durante i periodi di stress o di grave attacco asmatico i pazienti, sottoposti a tale passaggio, dovranno avere un trattamento supplementare di steroidi sistemici. L'entità della riduzione deve corrispondere alla dose di mantenimento dello steroide sistemico. La riduzione della dose non deve essere superiore a 1 mg di

prednisolone (o equivalente) nei pazienti in trattamento con una dose di mantenimento di 10 mg al giorno, o meno. Riduzioni più consistenti possono essere appropriate con dosi di mantenimento più alte. Le riduzioni del dosaggio orale devono essere implementate a intervalli non inferiori a una settimana. Alcuni pazienti manifestano malessere durante la sospensione del trattamento con corticosteroidi sistemici, anche se la loro funzionalità respiratoria rimane immutata o addirittura migliora. Occorre incoraggiare questi pazienti a proseguire il trattamento con beclometasone dipropionato per via inalatoria e continuare la sospensione dello steroide sistemico, a meno che non sussistano segni clinici oggettivi di insufficienza surrenale. Queste precauzioni non vanno applicate a pazienti in terapia steroidea orale da meno di 2 settimane. In un paziente che presenti sintomi asmatici può rendersi necessario iniziare simultaneamente l'assunzione di uno steroide orale e CLENIL per inalazione. Una volta raggiunto un buon controllo dell'asma (mediante monitoraggio del flusso di picco espiratorio), lo steroide orale può essere sospeso bruscamente, sempre nel caso sia stato somministrato da meno di 2 settimane. Il trattamento con CLENIL per inalazione dovrebbe essere proseguito per mantenere il controllo della malattia asmatica. I pazienti che hanno smesso il trattamento con corticosteroidi orali e che presentano una disfunzione surrenalica possono avere necessità di un trattamento supplementare con steroidi sistemici in situazioni di crisi (ad esempio nel caso di un peggioramento dell'attacco d'asma, nel caso di infezioni del torace, patologie maggiori concomitanti, interventi chirurgici, traumi, ecc.). La sostituzione del trattamento a base di steroidi sistemici con la terapia inalatoria può talvolta rendere manifeste allergie quali rinite allergica o eczema, controllati in precedenza con la terapia sistemica. Queste allergie devono essere trattate con antistaminici e/o preparazioni locali, inclusi gli steroidi per uso locale. La riduzione o sospensione della terapia con corticosteroidi orali può, inoltre, rendere manifesti aspetti clinici della sindrome di Churg-Strauss e una condizione di ipereosinofilia. In tali casi è necessario un approfondimento diagnostico per valutare la presenza o meno di tali patologie così da poter attuare il corretto approccio terapeutico. Una copertura aggiuntiva con corticosteroidi sistemici va presa in considerazione se il paziente sta attraversando periodi di stress e in caso di chirurgia elettiva. Il trattamento con corticosteroidi può mascherare alcuni sintomi di tubercolosi polmonare e altre condizioni delle vie respiratorie di origine batteriche, così come infezioni delle vie respiratorie fungine e virali. La tubercolosi polmonare può anche essere riattivata a seguito della (re)introduzione dei corticosteroidi per via inalatoria. Occorre considerare questo rischio quando la malattia asmatica viene trattata in pazienti affetti da infezioni delle vie respiratorie, nei quali sia l'asma che l'infezione devono essere trattate in modo appropriato. Prestare attenzione nel trattamento di pazienti affetti da anomalie polmonari quali bronchiectasie e pneumoconiosi, a causa della possibilità di infezioni micotiche. Si deve raccomandare ai pazienti di risciacquare accuratamente la bocca con acqua dopo l'uso in modo da ridurre la frequenza di infezioni da candida. Come per tutti i corticosteroidi inalatori, è necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con tubercolosi polmonare attiva o quiescente, infezioni virali, batteriche e fungine della bocca e del tratto respiratorio. Come con altre terapie inalatorie, dopo somministrazione della dose si può verificare broncospasmo paradossale con aumento immediato del respiro ansimante. In questo caso, occorre somministrare immediatamente un broncodilatatore inalatorio ad azione rapida, sospendere immediatamente il trattamento con beclometasone dipropionato, valutare il paziente e, se necessario, istituire una terapia alternativa. Vi sono state segnalazioni molto rare di incrementi dei livelli della glicemia con corticosteroidi inalanti. **Disturbi visivi** Con l'uso di corticosteroidi sistemici e topici possono essere riferiti disturbi visivi. Se un paziente si presenta con sintomi come visione offuscata o altri disturbi visivi, è necessario considerare il rinvio a un oculista per la valutazione delle possibili cause che possono includere cataratta, glaucoma o malattie rare come la corioretinopatia sierosa centrale (CSCR), che sono state segnalate dopo l'uso di corticosteroidi siste-

mici e topici. **Popolazione pediatrica** Si raccomanda di controllare regolarmente l'altezza dei bambini trattati con corticosteroidi per via inalatoria. Nel caso di crescita rallentata, occorre rivedere la terapia al fine di ridurre, se possibile, la dose del corticosteroide inalatorio fino a raggiungere la minima dose efficace per mantenere il controllo dell'asma. Inoltre, si raccomanda di valutare se indirizzare il paziente ad un pediatra specialista in malattie respiratorie. Si sono verificati casi molto rari di crisi surrenaliche acute in ragazzi esposti a dosi più alte di quelle raccomandate (circa 1000 mcg/die) per periodi prolungati (diversi mesi o anni). I sintomi di insufficienza surrenalica inizialmente sono aspecifici ed includono anoressia, dolore addominale, perdita di peso, stanchezza, mal di testa, nausea, vomito; sintomi specifici in caso di trattamento con corticosteroidi inalatori comprendono ipoglicemia con riduzione dello stato di coscienza e/o convulsioni. Situazioni che potrebbero potenzialmente determinare una crisi surrenalica sono: traumi, interventi chirurgici, infezioni e rapida riduzione del dosaggio. **Informazioni importanti su alcuni eccipienti** I pazienti devono essere informati che il prodotto contiene piccole quantità di etanolo (approssimativamente 8 mg per inalazione). Tale quantità è trascurabile e non costituisce un rischio per i pazienti, alle dosi terapeutiche normalmente utilizzate. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono stati effettuati studi d'interazione. L'uso concomitante con steroidi sistemici o intranasali porta ad un effetto additivo della soppressione della funzionalità surrenalica. CLENIL contiene una piccola quantità di etanolo. Esiste la teorica possibilità di un'interazione con disulfiram o metronidazolo, in soggetti particolarmente sensibili in trattamento con tali farmaci. Beclometasone dipende in misura minore dal metabolismo di CYP3A rispetto ad altri corticosteroidi e, in generale interazioni sono improbabili; tuttavia, poiché non può essere esclusa la possibilità di effetti sistemici con l'utilizzo concomitante di forti inibitori del CYP3A (ad esempio ritonavir, cobicistat), si raccomanda di prestare attenzione e di monitorare adeguatamente l'uso di tali agenti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Fertilità** Studi sugli effetti del propellente HFA 134a sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo embrionico-fetale negli animali non hanno evidenziato eventi avversi clinicamente rilevanti. È pertanto improbabile che si verifichino eventi avversi nell'uomo. **Gravidanza** Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. Non vi sono dati sufficienti in merito alla sicurezza di impiego del beclometasone dipropionato o del propellente HFA 134a in gravidanza nella specie umana. Studi tossicologici sulla riproduzione negli animali hanno rivelato un aumento dell'incidenza di danno fetale, l'importanza della quale è considerata incerta nell'uomo. Studi condotti nell'animale indicano che la somministrazione di dosi farmacologiche di glucocorticoidi durante la gravidanza può aumentare il rischio di ritardo nell'accrescimento intrauterino. Dal momento che esiste la possibilità di soppressione della funzionalità corticosurrenale nei neonati dopo trattamento prolungato, il beneficio sulla madre deve essere attentamente valutato nei confronti del rischio per il feto. **Allattamento** È ragionevole ritenere che il principio attivo sia escreto nel latte materno, ma alle dosi inalatorie impiegate, non vi sono rilevanti livelli di beclometasone nel latte materno. La somministrazione del prodotto durante la gravidanza e l'allattamento dovrebbe essere presa in considerazione solo se il beneficio atteso per la madre supera i rischi potenziali per il feto o il bambino. I bambini nati da madri che abbiano ricevuto sostanziali dosi di corticosteroidi per via inalatoria durante la gravidanza devono essere attentamente osservati per svelare un eventuale insufficienza surrenalica. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** CLENIL non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Gli eventi avversi sono elencati di seguito per classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e frequenza. Le frequenze sono definite nel modo seguente: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $\leq 1/10.000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Reazione Avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Candidiasi orale (bocca e gola)	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità con i seguenti sintomi: eruzione cutanea, orticaria, prurito, eritema	Non comune
	Edema oculare, della faccia, delle labbra e della gola	Molto raro
Patologie endocrine	Soppressione surrenale*	Molto raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Non nota
Patologie dell'occhio	Cataratta*, glaucoma*	Molto raro
	Visione, offuscata (vedere anche il paragrafo 4.4)	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raucedine, irritazione della gola	Comune
	Broncospasmo paradossale, sibilo, dispnea, tosse	Molto raro
Patologie gastrointestinali	Bocca secca	Molto raro
	Nausea	Non nota
Esami diagnostici	Densità ossea ridotta*	Molto raro
Disturbi psichiatrici (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")	Iperattività psicomotoria*, disturbi del sonno*, ansietà*, depressione*, aggressività*, disturbi di comportamento* (prevalentemente nei bambini)	Non nota

## Popolazione pediatrica

Classificazione per organi e sistemi	Reazione Avversa	Frequenza
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo	Ritardo di crescita* (in bambini ed adolescenti)	Molto raro

\* Le reazioni sistemiche rappresentano una possibile risposta ai corticosteroidi inalatori, in particolare quando viene prescritta una dose elevata per un periodo di tempo prolungato (sezione 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Come con altre terapie inalatorie, dopo somministrazione della dose si può verificare broncospasmo paradossale con aumento immediato del respiro ansimante e affannoso e tosse. In questo caso, occorre trattare immediatamente con un broncodilatatore inalatorio ad azione immediata e sospendere immediatamente il trattamento con beclometasone dipropionato. L'incidenza di candidiasi della bocca e della gola aumenta con dosi superiori a 400 microgrammi di beclometasone dipropionato al giorno. È più probabile che questa complicazione si sviluppi in pazienti con alti livelli di *Candida precipitans* nel sangue, indice di una precedente infezione. I pazienti possono trarre beneficio risciacquando accuratamente la bocca con acqua dopo l'inalazione. La candidosi sintomatica può essere trattata con terapia antimicotica locale durante il trattamento con beclometasone dipropionato. La raucedine è reversibile e scompare dopo l'interruzione del trattamento e/o riposo della voce. Altri effetti collaterali sistemici sono oltremodo improbabili alle dosi consigliate; i pazienti vanno comunque tenuti sotto stretto controllo nel corso di trattamenti prolungati, al fine di accertare tempestivamente l'eventuale comparsa di manifestazioni sistemiche (osteoporosi, ulcera peptica, segni di insufficienza corticosurrenale secondaria, quali ipotensione e perdita di peso), al fine di evitare in quest'ultima evenienza gravissimi incidenti da iposurrenalismo acuto. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo "<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>".

**4.9 Sovradosaggio Acuto** Dosi elevate per un periodo di tempo molto breve possono provocare la soppressione della funzionalità surrenalica. Non sono necessari interventi d'urgenza. L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene si ristabilizza in 1-2 giorni. **Cronico** L'utilizzo di dosi eccessive di beclometasone dipropionato può causare effetti sistemici (come ipercorticismo e soppressione surrenalica). In questo caso può essere necessario il monitoraggio della funzionalità surrenalica. I pazienti trattati con dosi superiori a quelle approvate devono essere tenuti sotto stretta osservazione e la dose deve essere ridotta con gradualità.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie, glucocorticoidi; codice ATC: R03BA01. Il beclometasone-17,21-dipropionato (BDP), cortisonico dotato di spiccata attività antiinfiammatoria ed antiallergica topica sulla mucosa delle vie respiratorie. In particolare il beclometasone dipropionato esplica una marcata azione antireattiva a livello bronchiale, riducendo l'edema, l'ipersecrezione e inibendo l'insorgenza del broncospasmo, senza dar luogo a inibizione della funzionalità surrenalica. Il beclometasone dipropionato è un corticosteroide di sintesi, di uso esclusivamente locale, con potente attività antiinfiammatoria, ridotta attività mineralcorticoidica ed assenza di effetti sistemici. Somministrato per via inalatoria, il beclometasone dipropionato agisce esclusivamente sulle strutture dell'albero respiratorio ed è quindi privo, ai dosaggi consigliati, di effetti sistemici e di azione inibente sulla funzionalità cortico-surrenale. Nel test di vasocostrizione cutanea secondo Mc Kenzie il BDP è 5000 volte più attivo dell'idrocortisone, 625 volte più attivo del betametasona alcool, 5 volte più attivo del flucinolone acetone e 1,39 volte più attivo del betametasona valerato. Possiede intensa e prolungata attività antiinfiammatoria nei confronti dell'edema da olio di croton, da carragenina, da formalina, da bianco d'uovo e da destrano e della reazione granulomatosa da corpo estraneo, con efficacia superiore a quella di altri corticosteroidi. È privo di

attività timolitica, splenolitica, mineralcorticoidica e non inibisce, alle dosi terapeutiche, l'asse ipofisi-surrene anche dopo ripetute somministrazioni. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Studi di cinetica con beclometasone dipropionato marcato hanno dimostrato che dopo inalazione di una dose elevata solo il 20-25% viene assorbito. Una parte della dose somministrata viene deglutita ed eliminata nelle feci. La frazione assorbita in circolo viene metabolizzata per via epatica a monoproponato e a beclometasone alcool e successivamente escreta in forma di metaboliti inattivi nella bile e nelle urine. **5.3 Dati preclinici di sicurezza Tossicità acuta** Per via orale, nel ratto e nel topo, i valori di DL<sub>50</sub> sono superiori a 3000 mg/Kg. Per nebulizzazione, nel ratto e nel topo, sono ben tollerate esposizioni a concentrazioni di 100 mcg/l per 30 minuti. **Tossicità cronica** La somministrazione per via inalatoria al cane, per 27 settimane, non provoca alterazioni, a dosaggi largamente superiori a quelli previsti in terapia. **Tossicità fetale** Da studi eseguiti nel ratto e nel coniglio non risultano effetti negativi sulla sfera riproduttiva. Il propellente HFA 134a non ha manifestato effetti tossici a concentrazioni notevolmente superiori a quelle previste nell'uomo, somministrato per nebulizzazione in diverse specie animali esposte quotidianamente per un periodo di due anni.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** HFA 134a (norflurano), etanolo, glicerolo. **6.2 Incompatibilità** Non note. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare a temperatura non superiore a 30° C. Il contenitore sotto pressione non va forato, non deve essere avvicinato, anche se vuoto, a fonti di calore, non deve essere congelato e non deve essere esposto alla luce solare diretta. **6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per la somministrazione** Contenitore da 200 inalazioni sotto pressione in alluminio, valvola dosatrice, tasto erogatore e chiusura di protezione. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHIESI FARMACEUTICI S.p.A., Via Palermo, 26/A - Parma

## 8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLENIL 50 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – 1 contenitore sotto pressione da 200 erogazioni AIC 023103017  
CLENIL 100 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – 1 contenitore sotto pressione da 200 erogazioni AIC 023103171  
CLENIL 250 microgrammi/erogazione soluzione pressurizzata per inalazione – 1 contenitore sotto pressione da 200 erogazioni AIC 023103068

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

CLENIL 50 mcg soluzione pressurizzata per inalazione  
Data rinnovo: 16.04.2014  
CLENIL 100 mcg soluzione pressurizzata per inalazione  
Data della prima autorizzazione: 15.09.2015  
CLENIL 250 mcg soluzione pressurizzata per inalazione  
Data rinnovo: 16.04.2014

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Aprile 2018

## REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Specialità medicinale da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

**SSN:** classe A; Prezzo al pubblico: € 17,50.  
Prezzo comprensivo delle riduzioni di legge

# Il bambino con Disturbo dello Spettro Autistico in ospedale: strategie di intervento

## New hospital intervention strategies for children with Autism Spectrum Disorders

Gruppo di studio "CAREZZA": Piera Arrigoni<sup>1</sup>, Viviana Baggini<sup>1</sup>, Valeria Clementi<sup>1</sup>, Wanda Colombo<sup>1</sup>, Lucia Ferrario<sup>1</sup>, Cristina Fiorito<sup>1</sup>, Alessandra Garavaglia<sup>1</sup>, Lorenza Garavaglia<sup>2</sup>, Maddalena Meda<sup>3</sup>, Agostina Marolda<sup>1</sup>, Simona Morazzoni<sup>1</sup>, Luciana Parola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pediatria e Neonatologia, "Ospedale G. Fornaroli" Magenta, ASST Ovest Milanese

<sup>2</sup>Neuropsichiatria Infanzia e Adolescenza, "Ospedale G. Fornaroli" Magenta, ASST Ovest Milanese

<sup>3</sup>Pronto Soccorso, "Ospedale G. Fornaroli" Magenta, ASST Ovest Milanese

Parole chiave: autismo, ospedale, strategie d'intervento, agenda iconica  
Key words: autism, hospital, intervention strategies, iconic agenda

**Autore corrispondente:**

**Dott.ssa Agostina Marolda**

Pediatria e Neonatologia

Ospedale G. Fornaroli" Magenta - ASST Ovest Milanese

Tel 02.97963322

e-mail: agostina.marolda@asst-ovestmi.it

### Riassunto

I disturbi dello spettro autistico (DSA) sono sindromi comportamentali caratterizzate da eterogeneità clinica e biologica, la cui prevalenza risulta in progressivo aumento negli ultimi anni. Questi disturbi rappresentano una vera emergenza sanitaria e sociale, per cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha posto tra gli obiettivi di salute la realizzazione di tutti gli interventi necessari a favorire l'integrazione ed il miglioramento della qualità di vita dei soggetti affetti. Affrontare l'esperienza della malattia, in particolare in ospedale, rappresenta un'esperienza stressante per ogni individuo, ma per i pazienti con DSA si può trasformare in un'esperienza devastante. Attraverso un percorso di formazione specifico, tenuto da operatori sanitari e sociali delle strutture ospedaliere e territoriali esperti del settore, si è costituito un gruppo di studio dedicato, costituito da varie figure professionali del nostro presidio ospedaliero (gruppo CAREZZA "Conosci, Accogli, Realizza, Esprimi, Zitti, Zitti, Assisti"). Basandoci sulle più recenti acquisizioni scientifiche, abbiamo realizzato percorsi agevolati all'interno del nostro pronto soccorso e in reparto, che prevedono la riduzione dei tempi di attesa, mediante l'assegnazione di un codice prioritario, e la creazione di spazi dedicati. Inoltre, l'utilizzo delle agende iconiche, strumenti costituiti da una sequenza di immagini, oggetti o parole, ordinate secondo uno schema sequenziale, consente ai pazienti di apprendere e familiarizzare con procedure complesse (ad esempio prelievo ematico, elettrocardiogramma, ecc.), con buone percentuali di successo. Tali strategie prevedono il coinvolgimento dei caregivers, figure essenziali per mediare l'interazione con il paziente e rassicurarlo.

### Abstract

Autism spectrum disorders (ASD) are behavioral syndromes characterized by clinical and biological heterogeneity, whose prevalence is progressively increasing in recent years. Since these disorders represent a real health and social emergency, the World Health Organization (WHO) promoted the realization of any interventions necessary to favor the social integration and to improve the quality of life of the affected subjects. Hospitalization represents a stressful experience for each individual, particularly for ASD patients. Therefore, after a specific training, a local study group was formed. According to the most recent scientific guidelines, we developed several interventions to improve the management of ASD patients. Particularly, we facilitated the access to our Emergency Department by assigning a priority code, and created dedicated areas. Moreover, the use of iconic agendas, educational tools with a sequence of images, objects or words, allow patients to learn and become familiar with complex medical procedures, (such as blood sampling, electrocardiography, etc.), thus increasing their compliance. These strategies involve care-givers, who are essential to mediate the relationship with the patients. Dysplastic hips including subjects with negative results at clinical examination and in the absence of risk factors.

### Introduzione

#### Definizione

I disturbi dello spettro autistico (DSA) si manifestano con turbe della comunicazione sociale e del comportamento e sono causati da un'alterazione precoce e biologicamente determinata del neurosviluppo, con esordio entro i primi due anni di vita. Lo sviluppo neuro-evolutivo nei soggetti con DSA può essere compromesso, ritardato o atipico, in entrambi gli ambiti socio-comunicativo e comportamentale.

- *Area dell'interazione sociale e della comunicazione:* difficoltà a sviluppare una reciprocità emotiva che si evidenzia attraverso comportamenti, atteggiamenti e modalità comunicative non adeguate all'età, al contesto o allo sviluppo mentale raggiunto, sia nei confronti degli adulti sia con i coetanei. Compromissione e atipicità del linguaggio verbale e non-verbale anche molto grave fino alla totale assenza dello stesso.

- *Area comportamentale:* interessi ristretti e comportamenti stereotipati e ripetitivi.

In circa il 40% dei bambini con DSA tali caratteristiche si accompagnano a disabilità intellettiva [1], che si può presentare in forma lieve, moderata o grave. Esistono più spesso (60% dei casi) quadri di autismo con un interessamento più disomogeneo delle aree caratteristicamente coinvolte o con sintomi comportamentali meno gravi o variabili, accompagnati da uno sviluppo intellettivo normale.

Le caratteristiche di spiccata disomogeneità fenomenica suggeriscono che il quadro clinico osser-

vabile sia riconducibile a una famiglia di disturbi con caratteristiche simili, pur eterogenei in termini di complessità e gravità dei deficit socio-comunicativo, cognitivo e comportamentale. Fino all'avvento del DSM-5 (2013) [2] essi andavano sotto il nome di Disturbi Pervasivi dello Sviluppo e comprendevano i quadri descritti come sindrome di Asperger, autismo, autismo atipico, sindrome di Rett e disturbo pervasivo dello sviluppo non altrimenti specificato. Attualmente invece la severità del DSA viene più utilmente distinta, in ordine crescente di gravità e di richiesta assistenziale, in DSA di livello 1, livello 2 e livello 3.

Questi disturbi conferiscono al soggetto caratteristiche di "funzionamento autistico" che lo accompagnano durante tutto il ciclo vitale, anche se le modalità con le quali si manifestano, specie per quanto riguarda il deficit sociale, assumono un'espressività variabile nel tempo. Alcune forme di autismo sono inoltre gravate da comorbidità psichiatriche e neurologiche. Conseguenza comune è la disabilità che ne deriva e che si manifesta durante tutto l'arco della vita [1,2].

### *Epidemiologia*

I DSA sono condizioni croniche ed inabilitanti che interessano un numero elevato di famiglie e si configurano come un rilevante problema di sanità pubblica, con evidenti ricadute di ordine sociale. In Italia si stima una prevalenza di 1:77 soggetti in età evolutiva (0-18 anni), in progressivo aumento negli ultimi anni. Tale aumento appare in linea con i dati europei e statunitensi, ed è legato a vari fattori tra cui il cambiamento dei criteri diagnostici, l'aumentata consapevolezza degli operatori sanitari e scolastici, l'introduzione di strategie di screening che consentono la diagnosi precoce anche di disturbi lievi che in passato non erano individuati [1-4]. Questi disturbi rappresentano pertanto una vera emergenza sanitaria e sociale che necessita di attività diagnostiche precoci e di interventi terapeutici tempestivi, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha posto tra gli obiettivi di salute degli stati membri l'implementazione di tutti gli interventi necessari a favorire l'integrazione ed il miglioramento della qualità di vita dei soggetti coinvolti [5]. In questa direzione si è svolta l'attività dell'Osservatorio Nazionale per il monitoraggio dei DSA, che fa capo all'Istituto Superiore di Sanità (ISS), il quale ha recentemente redatto le politiche di indirizzo nazionali e regionali. Nel documento, si sottolinea la necessità di creare una rete pediatria-neuropsichiatria indispensabile per realizzare interventi precoci e mirati, che integrino strumenti terapeutici ed educativi, e che aderiscano a una prospettiva che tiene conto del benessere dell'individuo nel corso dell'intero ciclo di vita [3,4].

### *Strategie d'intervento: evidenze dalla letteratura*

Le cause dell'autismo sono a tutt'oggi sconosciute. In base alle attuali conoscenze, l'autismo è una patologia neuropsichiatrica con un elevato tasso di ereditabilità e con una significativa concordanza nei gemelli monozigoti, da cui si evince un'importante componente genetica. Recenti studi di neuroimaging strutturale e funzionale hanno evidenziato la presenza di specifiche alterazioni che intervengono molto precocemente nello sviluppo. Di conseguenza, il soggetto presenta caratteristiche di *funzionamento autistico* che lo accompagnano durante tutto il ciclo di vita, e che lo differenziano dal *funzionamento neuro-tipico* [6].

Il soggetto con DSA cresce con il suo disturbo, ed anche se nuove competenze possono essere acquisite con il tempo, esse avranno comunque una qualità "autistica". Ogni intervento deve avere come obiettivo quello di favorire il massimo sviluppo possibile delle diverse competenze compromesse nel disturbo, e sarà tanto più efficace quanto più precocemente viene intrapreso un percorso specifico.

Recentemente l'ISS ha aggiornato il documento "Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti", allo scopo di fornire indicazioni specifiche in merito agli interventi farmacologici e non farmacologici [7].

Il bambino con DSA percepisce il mondo circostante in modo molto diverso rispetto al bambino neuro-tipico, non riesce a decifrare e capire correttamente quello che lo circonda e risulta incapace di interagire con l'ambiente in maniera funzionale. Spesso non riesce a gestire le proprie emozioni e comprendere quelle altrui e presenta difficoltà specifica nel comunicare bisogni, desideri e stati d'animo. In passato si pensava che semplificare l'ambiente e fornire un quadro non strutturato potesse ridurre il senso di ansia e confusione, e di conseguenza la reazione comportamentale disadattiva. In realtà, la strutturazione dell'ambiente è fondamentale per i soggetti con DSA, per aumentare la prevedibilità e il controllo della situazione e per diminuire l'incertezza, fonte di ansia. Le più recenti indicazioni riguardanti l'utilizzo di interventi non farmacologici per lo sviluppo delle abilità comunicative e di interazione sociale consigliano di adattare l'ambiente comunicativo, sociale e fisico, alle esigenze e alle capacità dei soggetti con DSA, rendendolo più facile e confortevole. Le strategie suggerite sono quelle di fornire suggerimenti visivi, seguire un programma prevedibile e minimizzare le stimolazioni sensoriali disturbanti [8].

#### *Interventi a supporto della comunicazione*

La Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA) è una strategia in grado di compensare disabilità comunicative e di far superare la condizione di isolamento, aumentando l'indipendenza.

Tale tecnica si definisce:

- aumentativa, in quanto non sostituisce ma accresce la comunicazione naturale, utilizzando le competenze dell'individuo;
- alternativa, poiché utilizza strumenti diversi dal linguaggio verbale (codici sostitutivi quali figure, disegni, simboli).

La CAA è stata utilizzata in varie situazioni congenite (paralisi cerebrale infantile) ed acquisite (ictus, Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica), in cui sussista una discrepanza tra il linguaggio espressivo, gravemente compromesso, e la comprensione che risulta invece conservata. Esperienze successive hanno dimostrato l'utilità di tale strategia anche in situazioni con deficit cognitivo.

Per quanto riguarda i soggetti con DSA, una recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che la maggior parte degli studi riporta una certa efficacia nella produzione del linguaggio tra coloro che ricevono l'intervento con CAA, sebbene vi siano differenze significative tra i diversi studi. Si può ipotizzare che le caratteristiche individuali, in particolare il livello basale delle abilità percettive e del linguaggio, possano modificare la risposta all'intervento.

Le linee guida nazionali hanno concluso che tali interventi risultano attualmente indicati nei soggetti con DSA, sebbene vadano sempre accompagnati da una valutazione di efficacia individuale.

La scelta dell'intervento più appropriato deve essere personalizzata sulla base delle caratteristiche individuali del soggetto, quali età, grado di sviluppo cognitivo e relazionale. È inoltre importante utilizzare strumenti flessibili, ossia modificabili a seconda delle necessità del paziente [7].

#### *Interventi a supporto della comunicazione sociale e dell'interazione*

Vari studi hanno analizzato le strategie mirate a incrementare lo sviluppo delle abilità sociali. Tali interventi si basano sulla capacità imitativa dei bambini e su processi di apprendimento basati sulla trasmissione visiva dell'informazione. Tali interventi possono essere realizzati mediante software interattivi, filmati video o giochi basati sull'imitazione, che sono in grado di fornire direttamente, al bambino con DSA, le istruzioni finalizzate allo sviluppo di comportamenti adattativi o abilità. Tali interventi sfruttano il principio del "video modelling" o del "video prompting" (letteralmente: suggerimento attraverso il video).

Anche in questo caso, le linee guida nazionali concludono che le evidenze disponibili sono ancora non sufficienti a raccomandare tali interventi in tutti i bambini e gli adolescenti con DSA, e che la scelta di quale sia l'intervento più appropriato da erogare deve essere formulata sulla base di una valutazione delle caratteristiche individuali del soggetto [7].

#### *Interventi mediati dai genitori*

Un altro aspetto fondamentale è il coinvolgimento delle persone significative nella vita del paziente. Spesso sono proprio i genitori a trovare strategie efficaci per superare problemi, grazie ad una profonda comprensione del bambino e alla capacità di vedere con *i suoi* occhi. I programmi di intervento mediati dai genitori sono raccomandati nei bambini e negli adolescenti con DSA, poiché oltre a migliorare la comunicazione sociale e i cosiddetti "comportamenti-problema", sono in grado di aiutare le famiglie a interagire con i loro figli, promuovere lo sviluppo e l'incremento della soddisfazione dei genitori, del loro *empowerment* e benessere emotivo [7].

#### *L'agenda iconica*

Le evidenze della letteratura hanno dimostrato l'efficacia di vari tipi di interventi che utilizzano supporti visivi alla comunicazione, diretti a determinare incremento dell'imitazione spontanea e dei comportamenti di comunicazione sociale, nonché l'apprendimento di sequenze temporali di eventi (ad esempio le attività che scandiscono una giornata). Per tale motivo, sono stati sviluppati specifici strumenti applicabili nella pratica clinica, basati su tali strategie.

L'agenda iconica è uno strumento costituito da una sequenza di immagini, oggetti o parole, ordinate secondo uno schema sequenziale, ad esempio dall'alto verso il basso o da sinistra verso destra. Può essere utilizzata per guidare l'attività giornaliera, spiegare i compiti da svolgere o per preparare il bambino ad affrontare un'attività al di fuori dell'abituale, come ad esempio sottoporsi ad una visita medica o ad una procedura. Risultati positivi sono stati riportati dalla letteratura anche riguardo a procedure mediche poco gradevoli quali la visita odontoiatrica e la visita oculistica [8-10].

La rappresentazione del compito avviene attraverso una serie di immagini che ne illustrano le varie tappe in maniera precisa e chiara. Le immagini mostrano inoltre in modo dettagliato i luoghi e le persone coinvolte, in modo da

renderle più famigliari, e prevedono, alla fine del percorso, una ricompensa che consiste in un premio gradito (caramella, gioco) o anche semplicemente alla gratificazione (bravo, oppure simbolo ok).

L'agenda visiva può essere mostrata come presentazione su uno schermo visivo, ma anche in forma cartacea. Si tratta di uno strumento flessibile, in quanto può essere personalizzato individuando, con l'aiuto dei genitori, le immagini più significative che potranno essere eventualmente stampate in formato cartaceo, trasportabile e prontamente consultabile.

Uno degli errori più comuni, infatti, è ritenere che la persona con bisogni comunicativi speciali sia sempre in grado di fissare nella memoria la sequenza delle immagini; in realtà, le immagini costituiscono il canale comunicativo privilegiato, che tuttavia necessita, come ogni altro metodo di apprendimento, di un certo training.

### **La nostra esperienza: il gruppo CAREZZA**

Dal 2016 è stato avviato nel nostro distretto il progetto "In autismo si può fare": dal sospetto diagnostico all'abilitazione precoce, il percorso possibile" promosso dall'Azienda Socio Sanitaria Territoriale (ASST) Ovest Milanese e dall'Agenzia di Tutela della Salute (ATS) di Milano in collaborazione con i Servizi Innovativi per l'autismo (SIA) di Fondazione Sacra Famiglia Onlus e le associazioni del terzo settore del territorio ("Oltre il blu onlus" di Cuggiono e Associazione pro-disabili di Arconate). La prima fase del progetto è stata l'istituzione di un corso di formazione rivolto a tutti gli operatori coinvolti nella diagnosi e nel percorso educativo - abilitativo ed assistenziale (pediatri ospedalieri, infermieri, pediatri di famiglia, neuropsichiatri, psicologi, terapisti, educatori). La fase successiva è stata la sperimentazione del percorso integrato, a partire dall'utilizzo da parte dei Pediatri di Famiglia (PdF) di un tutorial (manuale e video), "Campanelli verdi e rossi" [11], per la definizione del sospetto diagnostico in occasione del bilancio di salute previsto per l'età di 15-18 mesi. In caso di dubbio diagnostico, tale valutazione viene ripetuta a 24 mesi, utilizzando gli strumenti contestuali proposti. In caso di sospetto di DSA, il paziente viene inviato presso la Neuropsichiatria Infantile (NPI), ed in caso di conferma della diagnosi, viene attivato il Servizio Innovativo per l'Autismo (SIA) per la stesura del piano abilitativo psico-educativo individuale. La Pediatria è stata coinvolta, nel contesto della rete, quale punto di riferimento, sia per l'esecuzione degli accertamenti diagnostici prescritti dallo specialista NPI, sia per la cura dei bambini affetti da DSA, in caso di ricovero ospedaliero in acuzie a causa di malattie dell'infanzia.

In seguito alla partecipazione al corso di formazione "In autismo si può fare", abbiamo costituito un vero e proprio gruppo di lavoro, denominato "gruppo CAREZZA" (*Conosci, Accogli, Realizza, Esprimi, Zitti, Zitti, Assisti*), che ha promosso la realizzazione dei seguenti interventi:

Percorso PS: dedicato a minori ed adulti, inizia al triage con l'assegnazione di un codice colore giallo, che garantisce un minor tempo di attesa prima della visita medica, e prevede uno spazio dedicato, evitando la permanenza negli spazi di attesa comuni.

Camera "nido sicuro": si tratta di una camera singola all'interno del reparto di Pediatria. Tale spazio risulta essenziale nell'arredamento, tinteggiato con tonalità tenui e privato dei presidi e delle apparecchiature che non risultano strettamente necessari per l'assistenza. Nella stanza, è presente un tavolo dove il paziente può eseguire le attività guidate da un educatore o dal ge-

nitore, ed è previsto uno spazio libero in cui può essere predisposta un'area di gioco a terra, con giocattoli amati dal bambino.

Agende iconiche: sono state realizzate sei agende iconiche (prelievo ematico, elettrocardiogramma, polisonnogramma, elettroencefalogramma, visita oculistica e vaccinazione), che riproducono con esattezza la sequenza della procedura e l'ambiente, nonché il materiale utilizzato. A tale scopo i singoli fotogrammi sono stati scattati all'altezza degli occhi del bambino (figura 1).



Figura 1. Esempio di agenda iconica relativa al prelievo ematico

Il percorso prevede un primo incontro con i genitori e con il paziente, nel corso del quale viene compilata una breve scheda (tabella 1) che permette di conoscere meglio le caratteristiche individuali del paziente e le sue specifiche esigenze. Durante questo primo colloquio, i pazienti e i genitori familiarizzano con gli operatori e con l'ambiente, e viene consegnato un kit contenente il materiale fac-simile di quello che verrà utilizzato nel corso della procedura. Viene concordato con la famiglia un appuntamento per svolgere la procedura, rispettando i tempi di apprendimento del bambino. La mattina in cui si svolge la procedura, il bambino viene accolto in reparto dalle figure professionali presenti al primo colloquio, ed accompagnato nella sala medica, riorganizzata minimizzando il più possibile gli stimoli (immagini, suoni, luci, colori). La procedura viene eseguita riproducendo esattamente la sequenza indicata dall'agenda.

### I risultati e le prospettive future

Attualmente il progetto ha coinvolto 15 pazienti con DSA e le loro famiglie, per un totale di 34 accessi. Le procedure maggiormente praticate sono state prelievo ematico (86%), elettrocardiogramma (43%), polisonnogramma ed elettroencefalogramma (21%), e visita oculistica (7%). In tre casi, le procedure sono state integrate nel ricovero ospedaliero per l'esecuzione di interventi chirurgici, quali l'adenoidectomia e l'onicectomia. I pazienti afferenti al centro presentavano discreta eterogeneità in termini di complessità e gravità del deficit sociale e cognitivo, fino ai casi più gravi con assenza totale del linguaggio parlato.

Ad oggi, tutti i pazienti hanno potuto eseguire le procedure richieste dai medici curanti, senza manifestare crisi disadattive. I genitori hanno espresso un elevato livello di soddisfazione, infatti il 50% dei pazienti arruolati hanno richiesto ulteriori accessi per la stessa procedura (prelievo ematico ed ECG) o per procedure differenti (intervento chirurgico, vaccinazione).

Finora il progetto è stato condotto, in via sperimentale, iso-risorse. Le crescenti richieste e la consapevolezza delle necessità di questi pazienti renderanno necessario un assetto organizzativo "strutturato", che consenta la raccolta dei bisogni del paziente, (incontro con il paziente e la famiglia, stesura della scheda "conosciamoci meglio", consegna dell'agenda iconica e dei kit), la pianificazione degli interventi necessari (incontri multidisciplinari, predisposizione degli ambienti e dei materiali), l'esecuzione delle prestazioni richieste in autonomia e/o in collaborazione con gli specialisti, e la consegna dei referti. Sarà inoltre indispensabile una valutazione dei risultati ottenuti, per una pianificazione degli interventi e per l'attuazione di percorsi di miglioramento.

TABELLA 1. Scheda raccolta dati redatta durante il colloquio conoscitivo.

CONOSCIAMOCI MEGLIO		
COGNOME	NOME	DATA DI NASCITA
INVIATO DA		COMUNE DI RESIDENZA
DIAGNOSI DI		NELL'ANNO
COSA DEVE FARE	<input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> PRELIEVO <input type="checkbox"/> EEG <input type="checkbox"/> ALTRO	
PRIMA VOLTA	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
SE NO COME SONO STATE LE PRECEDENTI ESPERIENZE		
POSITIVE PER		NEGATIVE PER
.....		.....
.....		.....
.....		.....
CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE		
RISORSE		DIFFICOLTÀ
.....		.....
.....		.....
.....		.....
UTILIZZA AGENDE ICONICHE	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
ALTRE ESIGENZE	.....	
CONSEGNATO KIT		<input type="checkbox"/> PRELIEVO <input type="checkbox"/> EEG
DATA CONCORDATA		
DATA RACCOLTA DATI		
FIRMA		

## Bibliografia

- 1 Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014; 383: 896-910
- 2 American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013. Edizione italiana: Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Milano: Raffaello Cortina, 2014.
- 3 Linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi pervasivi dello sviluppo (DPS), con particolare riferimento ai disturbi dello spettro autistico. Ministero della Salute, pubblicato il 22 Novembre 2012.
- 4 Aggiornamento delle linee di indirizzo per la promozione ed il miglioramento della qualità e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nei Disturbi dello Spettro Autistico, Ministero della Salute, pubblicato il 10 Maggio 2018.
- 5 WHO Resolution "Comprehensive and coordinated efforts for the management of Autism Spectrum Disorders (ASD) EB133/4.
- 6 Cheng W, Rolls ET, Gu H. Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self. *Brain*. 2015 May;138(Pt 5):1382-93.
- 7 Linea guida n.21 "Il trattamento dei disturbi dello spettro autistico nei bambini e negli adolescenti". Sistema Nazionale Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (SNLG-ISS,21, data di pubblicazione 2011, aggiornamento 2015).
- 8 Shane HC. (2006). Using visual scene displays to improve communication and communication instruction in persons with Autism Spectrum Disorders. *Perspectives in Augmentative and Alternative Communication*, 15, 7-13.
- 9 Cagetti MG, Mastroberardino S, Campus S, et al. Dental care protocol based on visual supports for children with autism spectrum disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(5):e598-e604.
- 10 Coulter RA, Bade A, Tea Y, et al. Eye examination testability in children with autism and in typical peers. *Optom Vis Sci*. 2015;92(1):31-43.
- 11 Bernasconi G, Lombardoni C, Rudelli N, Campanelli Verdi e rossi Screening precoce nei Disturbi dello Spettro Autistico per bambini da 0 a 3 anni. Fondazione ARES. Giampiero Casagrande editore.

### Sigle

DSA: Disturbi dello Spettro Autistico

ISS: Istituto Superiore di Sanità

OMS: Organizzazione Mondiale della Sanità

SNLG: Sistema Nazionale Linee Guida

CAA: Comunicazione Aumentativa Alternativa

ASST: Azienda Socio Sanitaria Territoriale Ovest Milanese

ATS: Agenzia di Tutela della Salute di Milano

SIA: Servizi Innovativi per l'autismo

PdF: Pediatri di Famiglia

NPI: Neuro Psichiatria Infantile



# NANCARE®

## Lasciati sorprendere dalla nuova gamma di integratori alimentari pediatrici

Sviluppati per offrire soluzioni nutrizionali efficaci per le diverse esigenze del bambino

Nestlé  
**150**  
Anni di **QUALITÀ** e **RICERCA**  
in **NUTRIZIONE**, per te



### PER LA CRESCITA E LO SVILUPPO



#### VITAMINA D

**Flacone 5 ml**  
Per lattanti e bambini

- Con Vitamina D

La vitamina D contribuisce al normale sviluppo di ossa e denti e alla normale funzione del sistema immunitario



#### DHA, VITAMINA D & E

**Flacone 8 ml**  
Per lattanti e bambini

- Con DHA, Vitamina D & E

### PER IL COMFORT INTESTINALE



#### FLORA-EQUILIBRIUM GOS/FOS

**Confezione da 20 bustine**  
Per lattanti e bambini

- Con GOS e FOS, fibre prebiotiche che favoriscono l'equilibrio della flora intestinale



#### FLORA-SUPPORT

*L. rhamnosus, 2'-FL & LNnT*

**Confezione da 14 bustine**  
Per bambini dai 12 mesi

- Con 2'-FL & LNnT e *Lactobacillus rhamnosus*, che favorisce l'equilibrio della flora intestinale



Nestlé Italiana S.p.A., Via del Mulino, 6 - 20090 Assago (MI) • [www.nestlebaby.it](http://www.nestlebaby.it)

AVVISO IMPORTANTE: gli integratori alimentari non vanno intesi come sostituti di una dieta varia ed equilibrata e di uno stile di vita sano.

# La semeiotica ultrasonografica del torace per il pediatra

## The ultrasonographic semeiotics of the chest for paediatricians

Giuseppe Limoli, Alexander Diouf, Caterina Sabatini, Roberta Giacchero

UOC di Pediatria e Patologia Neonatale ASST - Lodi

**Parole chiave:** semeiotica, medicina visuale, ecografia pleuro-polmonare bedside, ecografia artefattuale, radioprotezione

**Key words:** semeiotics, visual medicine, pleuro-pulmonary ultrasound bedside, artifactual ultrasound, radio protectionism

### Riassunto

Studiare i segni delle malattie significa applicare i metodi più adatti o meno nocivi per rilevarli (es. evitare, se possibile, le radiazioni ionizzanti), indagare il meccanismo della loro produzione, valutare il significato dei sintomi in rapporto con la diagnosi della malattia che li ha determinati.

La semeiotica ultrasonografica ci aiuta proprio in questo, permettendoci di studiare i segni "visuali" delle malattie, cioè quei segni che si scoprono con l'ispezione fatta mediante apparecchi che consentono di vedere nella profondità del corpo le "ombre" di ciò che normalmente si sottrae alla nostra vista. L'indagine ultrasonografica quindi diventa parte dell'esame fisico, che potremmo chiamare ispezione interna: essa aggiunge dati che sono spesso nuovi, a volte fortuiti (serendipity), che sfuggono agli altri mezzi di indagine e che possono orientare, a volte in modo inaspettato e imprevedibile, la diagnosi. Quindi l'indagine ultrasonografica va intesa come mezzo integrativo da aggiungere ad ispezione, palpazione, percussione ed auscultazione, specie nel bambino che, per sua natura, ha difficoltà a comunicare i propri sintomi.

### Abstract

Studying the signs of disease means applying the most suitable methods to detect them, less harmful (eg avoiding ionizing radiation if possible), investigating the mechanism of their production, assessing the meaning of the symptoms in relation to the diagnosis of the disease that produced them. Ultrasound semeiotics helps us in this, allowing us to study the "visual" signs of diseases, that is those signs that are discovered with the inspection made by means of devices that allow us to see in the depth of the body the "shadows" that normally escapes our view. Therefore, the ultrasonographic investigation becomes part of the physical examination that we could call internal inspection: it adds data that are often new, sometimes unexpected (serendipity), which escape other tests and can sometimes guide the diagnosis in an unexpected and unpredictable way. So, the ultrasonographic investigation should be understood as an integrative tool to be added to the inspection, palpation, percussion, auscultation, especially in the child who by his nature has difficulty communicating his symptoms.

**Autore corrispondente:**

**Dott. Giuseppe Limoli**

UOC di Pediatria e Patologia Neonatale  
ASST - Lodi

e-mail: giuseppelimoli60@gmail.com

### Introduzione

La semeiotica è una disciplina medica (detta anche semiologia) che ha per oggetto il rilievo e lo studio dei segni che orientano verso la diagnosi. Questo termine mutuato dal linguaggio filosofico fu usato per indicare la scienza dell'uso, del significato delle parole e dei segni in generale (John Locke, filosofo e medico, 1632-1704). Nel linguaggio medico semeiotica o semeiologia (da *σημετον* "segno" e *λόγος* "discorso") indica quella disciplina che ha per oggetto lo studio dei segni, cioè dei sintomi delle malattie. Oltre ai segni delle malattie, la semeiotica deve studiare anche i segni delle funzioni normali. Tale definizione fa intendere facilmente che il campo d'indagine di questa disciplina è molto vasto, perché si estende a tutti i sintomi, di tutte le malattie, di tutti gli apparati; pertanto nello sviluppo della medicina è derivata la necessità di dividere la semeiotica in varie parti, aventi per oggetto i sintomi di un determinato organo o apparato, oppure di un determinato gruppo di malattie, oppure delle modalità di indagine: nel nostro caso l'ultrasonografia.

I metodi clinici di indagine non sono diretti esclusivamente allo studio dei fenomeni morbosi, ma anche allo studio dei fenomeni normali, perché la constatazione dei fenomeni normali ha una grande importanza diagnostica. Il metodo clinico però, dal punto di vista formale, è piuttosto imperfetto, poiché permette di rilevare soltanto i segni indiretti dei fenomeni che avvengono all'interno del corpo, fortunatamente però può essere integrato e perfezionato dalla Visual Medicine che ci permette di avere informazioni dirette su ciò che stiamo indagando.

L'ultrasonografia toracica Bed-side (Clinica, Point-of care, ecc..) è uno strumento di indagine e monitoraggio che permette di valutare diversi scenari, fornisce una gamma di parametri ultrasonori che rappresentano il tessuto polmonare senza patologia; gli artefatti che verranno generati dalla presenza di patologia saranno di grande supporto durante l'esercizio diagnostico per il Pediatra/Neonatologo, che dovrebbe avere l'opportunità di fare una valutazione al letto del paziente (Bedside), in modo rapido, dinamico, senza rischi per se stesso o per il paziente, spesso con sensibilità e specificità migliori, rispetto alla radiologia tradizionale [1-4].

Lo studio ecografico del torace in età pediatrica deve essere eseguito preferibilmente con sonde lineari o microconvex, convex nel caso di adolescenti. L'esame non necessita di alcuna preparazione del paziente che può essere studiato tanto in decubito supino che seduto. Per esaminare in modo completo il torace si devono eseguire sistematicamente scansioni longitudinali dagli apici alle basi lungo le linee anatomiche (parasternale, emiclaveare, ascellare e paravertebrale e l'approccio posteriore, compresa l'area paravertebrale); l'esame viene completato con scansioni trasversali lungo gli spazi intercostali di interesse. Gli elementi fondamentali della semeiotica polmonare (normale e patologica) sono soprattutto di ausilio nelle patologie critiche, tempo correlate del paziente pediatrico, ma non solo [4-9].

Dopo anni di utilizzo di questa metodica e di studio degli artefatti, si sente la necessità di "costruire" nuove macchine (ecografi dedicati) in grado di meglio caratterizzare gli artefatti polmonari e di renderne più semplice e univoca l'interpretazione per dare al clinico la possibilità di rispondere in modo rapido con un procedimento intellettuale di tipo "dicotomico, si/no" [4,9-12]. La semeiotica ecografica del polmone normale può essere così descritta:

#### **Ecografia reale:**

Consolidamenti (fig. 1), Versamenti pleurici (fig. 2)

#### **Ecografia artefattuale:**

Artefatti orizzontali (riverberazioni): linee A (fig. 3)

Artefatti Verticali: linee B (fig. 4) artefatti corti, lunghi, modulati e non White Lung (fig. 5) linee B confluenti, es. tipico dell'RDS del neonato Sliding o Gliding Pleuropolmonare

Lung Point, Barcode Sign: segni di pneumotorace (figg. 6 e 7)

Cosa possiamo vedere nel momento in cui appoggiamo la Sonda sulla parete toracica?

Figura 1. Consolidamento (epatizzazione) polmonare.

Figura 2. Versamento complicato (Honey Comb).



Figura 1

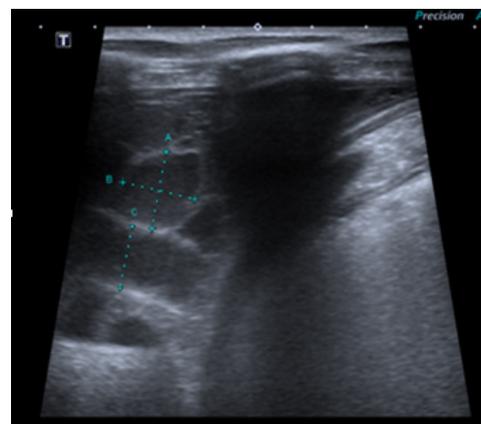


Figura 2

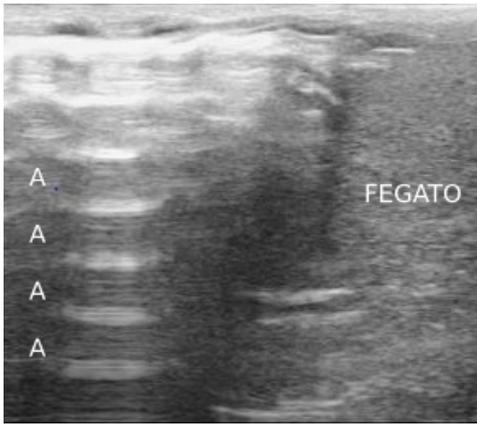


Figura 3

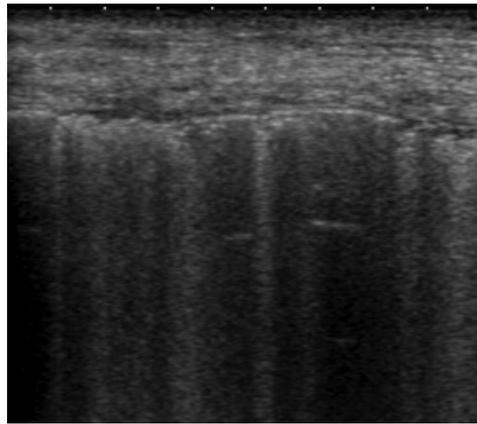


Figura 4

Figura 3. Artefatti orizzontali: linee A.

Figura 4. Artefatti verticali: linee B.

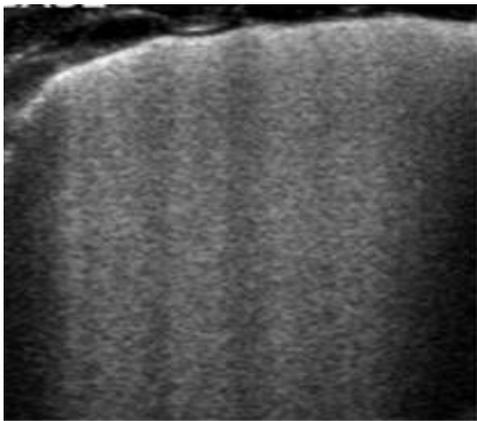


Figura 5

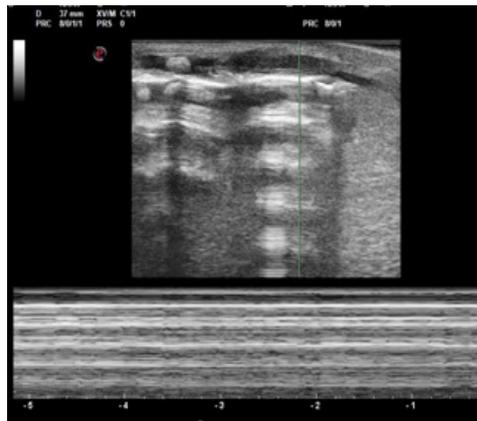


Figura 6

Figura 5. "White Lung".

Figura 6. "Barcode sign" in pneumotorace.

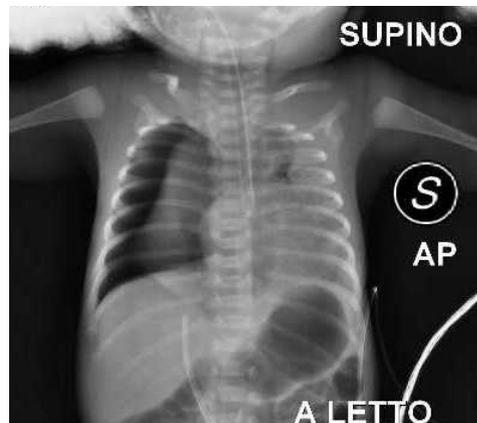


Figura 7

Figura 7. Rx in pneumotorace.

**Coste e strutture ossee della gabbia toracica.** Come tutte le ossa, hanno superfici convesse o lineari fortemente ecoriflettenti, con cono d'ombra posteriore, e ostacolano la visualizzazione delle strutture sottostanti.

**Linea pleurica:** linea iperecogena, parallela al piano cutaneo, localizzata al di sotto delle coste. Lo spazio costale con la linea pleurica sottostante (costa-linea pleurica-costa) storicamente denominato 'bat-sign' per la somiglianza con un pipistrello. Se il polmone è a parete ed è mobile, la linea pleurica si muove in maniera sincrona al respiro e tale movimento prende il nome di 'sliding o gliding sign'.

**Lo sliding o gliding sign** rappresenta lo scivolamento del foglietto pleurico viscerale su quello parietale. L'assenza di sliding caratterizza il mancato con-

tatto tra i due foglietti per interposizione di aria (es. pneumotorace), aderenze infiammatorie, mancata espansione del polmone (atelettasia, assenza di ventilazione) o l'assenza di attività respiratoria (apnea, arresto). Se lo Sliding è presente in M-Mode è ben visibile il segno della spiaggia ('seashore sign'), un'immagine granulosa indicativa di sfregamento tra i due foglietti pleurici. Un segno di questo tipo esclude la presenza di pneumotorace [1-4].

**Linee A:** Artefatti caratterizzati da linee orizzontali, parallele alla linea pleurica, non mobili, che sono una rappresentazione speculare della linea pleurica stessa (pleura parietale o entrambi i foglietti) in un ambiente aereo, sia quando l'aria è intra-alveolare sia quando è libera nel cavo pleurico come nel pneumotorace. Il pattern A in presenza di sliding caratterizza il polmone 'asciutto, spesso coincidente, ma non sempre, con un polmone normale (fig. 3).

**Linee B:** Artefatti da riverberazione caratterizzati da linee iperecogene verticali, a partenza pleurica, con movimento sincrono alla linea pleurica che cancellano le linee A (fig. 4). La loro presenza caratterizza la presenza di interfaccia liquido-aria. La presenza di più linee B in spazi intercostali adiacenti determina il pattern B che identifica la **sindrome interstiziale** (fig. 8) e cioè un aumento di liquido a livello dell'interstizio polmonare comune a molte situazioni quali lo scompenso cardiaco, le fibrosi polmonari, le patologie infettive, le contusioni, l'RDS (Respiratory Distress Syndrome).

**Consolidamento:** le aree di consolidamento sono rappresentate, in gravità crescente, da: ispessimento della linea pleurica, microconsolidamenti, macroconsolidamenti ed epatizzazione polmonare (fig. 1). Sia nel micro sia nel macroconsolidamento la linea pleurica è nascosta, e il profilo iperecogeno che sottende il consolidamento può assumere aspetto a dente di sega ('Shred Sign') o essere lineare ('Quad Sign'). I reperti ecografici polmonari sopra descritti e le loro definizioni sono riassunti nella tabella 1.

Figura 8. Sindrome interstiziale.

Figura 9. Broncogramma aereo arboriforme.

Figura 10. Broncogramma fluido.



Figura 8



Figura 9



Figura 10

Reperto Ecografico	Definizione
Lung sliding o gliding	Movimento di scivolamento del foglietto pleurico viscerale su quello parietale. Conferma che l'area del polmone esaminata è a contatto con la parete toracica.
Lung point	Segno altamente specifico di pneumotorace (100%). È il punto in cui la pleura viscerale inizia a separarsi dalla pleura parietale per interposizione di aria. Difficile da evidenziare nel pneumotorace massivo.
Lung pulse	Minimo movimento pleurico sincrono con la sistole cardiaca, per trasmissione del movimento del cuore, per contiguità più evidente a sx. La sua presenza esclude il pneumotorace. In assenza di Sliding respiratorio può indicare atelettasia.
Linee A (fig. 3)	Artefatti caratterizzati da linee orizzontali, parallele alla linea pleurica, non mobili, che sono una rappresentazione speculare della linea pleurica stessa. Si ripetono ad intervalli regolari pari alla distanza tra la cute e la linea pleurica. Se coesiste Sliding indicano un polmone normoaerato (fig. 3).
Linee B (fig. 4)	Linee o bande laser-like iperecogene verticali a partenza pleurica, consensuali alla dinamica dello sliding, estese fino al margine inferiore dello schermo, che cancellano le linee A. Se numerose caratterizzano la sindrome interstiziale (edema, interstiziopatie).
Linee Z	Artefatti ecogeni verticali, lineari o a banda, fissi sui campi polmonari, che non cancellano le linee A. Reperti verosimilmente non patologici che necessitano ancora una migliore interpretazione della loro natura. Oggi si tende a denominarli "artefatti corti".
Linee E	Artefatti verticali, da presenza di aria a partenza dal sottocute, mascherano la linea pleurica e sono espressione di enfisema sottocutaneo.
Sindrome interstiziale (fig. 8)	Pattern polmonare ultrasonografico caratterizzato dalla prevalenza di artefatti verticali (linee B), solitamente diffuso.
Sindrome alveolare (fig. 1)	Area di consolidamento polmonare caratterizzato da riempimento alveolare (epatizzazione) da parte di un liquido (essudato infiammatorio, trasudato, sangue, fibrina, acqua inalata, etc...).
Broncogramma	Evidenza ecografica dei bronchi (aerati o ripieni di liquido). Indicano consolidamento polmonare.
Broncogramma aereo dinamico (fig. 9)	Artefatti iperecogeni a struttura arboriforme che compaiono consensualmente all'attività respiratoria. Rappresentano bronchi aerati, con aria in "movimento" all'interno dell'area addensata ed escludono l'atelettasia.
Broncogramma fluido statico (fig. 10)	Artefatti ipo-aneccogeni a struttura tubulare, statici, con decorso parallelo dei bronchi. Rappresentano bronchi a contenuto fluido, privi di aria che indicano atelettasia della regione esaminata.

Tabella 1. Reperti ecografici polmonari e loro definizioni (tratta e modificata da Soldati G e Copetti R, Ecografia Toracica, 2012) [4].

## Conclusioni

Nella nostra esperienza, come del resto descritto in letteratura [11,12,14,17,18], i maggiori vantaggi derivanti dall'utilizzo della semeiotica ultrasonografica pleuro-polmonare, sono:

- esecuzione dell'esame da parte del Clinico che sta valutando il bambino nel contesto globale dell'esame obiettivo;
- facilità, rapidità, ripetibilità di esecuzione in PS, Emergency Room o al letto del bambino ricoverato (bed-side) evitando sia il trasferimento in sala TAC di pazienti con stabilità precaria sia il conseguente rallentamento/interruzione del percorso terapeutico/assistenziale;
- minori limitazioni tecniche rispetto all'esame radiografico del torace in ur-

genza, che molto spesso è eseguito in posizione supina con paziente non collaborante;

- minor ricorso alla Rx, TAC, con conseguente riduzione dell'esposizione a radiazioni ionizzanti, dell'utilizzo dei mdc e riduzione dei costi con indubbi vantaggi protezionistici, particolarmente importanti in età neonatale/ pediatrica.
- Nel recente passato, la medicina tradizionale ha poco considerato il ruolo dell'Ecografia in questo campo disponendo di metodiche molto performanti come la TAC che, ribadiamo, continua ad essere il "gold standard" e mantiene un ruolo predominante nel paziente critico in quanto consente una visione panoramica dello scenario con possibilità diagnostica di lesioni peculiari (es. vascolari) altrimenti difficilmente diagnosticabili [13-15,18,19]. Riteniamo però che, alla luce dei vantaggi offerti dalla metodica ultrasonografica, in particolare nei confronti dell'esame radiografico standard, spesso meno sensibile e specifico, sia da riconsiderare tale posizione integrando le metodiche con lo scopo finale di una più precisa e rapida diagnosi con contestuale riduzione della dose radiante erogata alla popolazione neonatale e pediatrica [14-16,18,19].

## Bibliografia

- 1 Soldati G, Copetti R. Ecografia Toracica. CG Edizioni medico scientifiche, 2019.
- 2 Napolitano M, Grumieri G, Zirpoli S. Ecografia polmonare: cosa cambia nella diagnostica delle infezioni respiratorie. *Area Pediatrica* 2017;18 (3):109-113.
- 3 Soldati G, Copetti R. Ecografia Toracica. CG Edizioni medico scientifiche 2006.
- 4 Soldati G, Copetti R. Ecografia Toracica. CG Edizioni medico scientifiche 2012.
- 5 Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography. *Radiol Med* 2009; 114: 321-30.
- 6 Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest* 2009;135:1421-5.
- 7 Lichtenstein DA, Mezière G, Lascols N et al. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit. Care Med.* 2005; 33: 1231-8.
- 8 Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure. The BLUE-protocol. *Chest* 2008;134: 117-25.
- 9 Liu J, Chi JH, Xia RM, et al. Lung ultrasonography to diagnose pneumothorax of the newborn. *Am J Emerg Med.* 2017 Sep; 35(9):1298-1302.
- 10 Liu J, Cao HY, Xiao LJ et al. The significance and the necessity of routinely performing lung ultrasound in the neonatal intensive care units. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:4025-30.
- 11 Chen SW, Fu W, Wang Y et al. Routine application of lung ultrasonography in the neonatal intensive care unit. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5826.
- 12 Cattarossi L, Copetti R, Pintaldi S et al. Lung Ultrasound Diagnostic Accuracy in Neonatal Pneumothorax. *Can Respir J.* 2016;2016:6515069.
- 13 Liang HY, Liang XW, Yu JS et al. Ultrasound in neonatal lung disease. *Quant Imaging Med Surg.* 2018 Jun;8(5):535-546.
- 14 Dominguez A, Gaspar HA, Ejzenberg FE et al. Point-of-care lung ultrasound in paediatric critical and emergency care. *J Paediatr Child Health.* 2018 Sep;54(9):945-952.
- 15 Soldati G, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Demi L. The role of ultrasound lung artifacts in the diagnosis of respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13(2): 163-172.
- 16 Demi L, Demi M, Smargiassi A, Inchingolo R, Fata F, and Soldati G. Ultrasonography in lung pathologies: new perspectives. *Multidiscip Respir Med.* 2014, 9: 27.
- 17 Soldati G, Demi M, Inchingolo R, Smargiassi A, Demi L. On the Physical Basis of Pulmonary Sonographic Interstitial Syndrome. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2016;35:2075-86.
- 18 Soldati G, Smargiassi A, Mariani AA, Inchingolo R. Novel aspects in diagnostic approach to respiratory patients: is it the time for a new semiotics? *Multidiscip Respir Med.* 2017; 27;12:15. doi: 10.1186/s40248-017-0098-z. eCollection 2017.
- 19 Agricola E, Arbelot C, Blaivas M, Bouhemad B, Copetti R, Dean A, Dulchavsky S, Elbarbary M, Gargani L, Hoppmann R, Kirkpatrick AW, Lichtenstein D, Liteplo A, Mathis G, Melniker L, Neri L, Noble VE, Petrovic T, Reissig A, Rouby JJ, Seibel A, Soldati G, Storti E. Ultrasound performs better than radiographs. *Thorax.* 2011;66(9):828-9.

*Le Vitamine per la prima infanzia*

## D3Più®

1 ml al giorno di **D3Più** corrisponde  
a 400 U.I. di Vitamina D3,  
40 mg di DHA e 0,28 mg di Luteina.

## KD3Più®

1 ml al giorno di **KD3Più** corrisponde  
a 400 U.I. di Vitamina D3,  
50 mcg di Vitamina K, 40 mg di DHA  
e 0,28 mg di Luteina.

**Gocce per uso orale**



*Con contagocce incorporato per una  
somministrazione facile e precisa.*

**PHYTOMED®**  
Energia dalla Natura

[www.phytomed.it](http://www.phytomed.it) | [info@phytomed.it](mailto:info@phytomed.it)

# Allattamento materno tra salute e vantaggio economico

## Breastfeeding between health and economic advantage

Raffaele Domenici<sup>1</sup>, Sara Lunardi<sup>2</sup>, Francesco Vierucci<sup>2</sup>, Lucia Matteucci<sup>2</sup>, Angela Vaccaro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro Sanità Solidale Lucca

<sup>2</sup>S.C. Pediatria, Ospedale San Luca di Lucca, Area Vasta Toscana Nord Ovest

Parole chiave: latte, seno, mortalità, prevenzione, economia  
Key words: milk, breast, mortality, prevention, economy

### Riassunto

Al latte umano si riconosce un indiscusso primato: è il primo alimento assunto dal bambino, è sicuro, sostenibile, eco-compatibile, equo. L'allattamento al seno, pertanto, dovrebbe costituire una norma naturale, trans-culturale. L'OMS ha indicato nella promozione dell'allattamento materno uno degli interventi più rilevanti in termini di efficacia e con il più alto rapporto beneficio-costo. È quindi necessario e doveroso far sì che la preferenza per l'allattamento materno diventi cultura delle persone, dei servizi, delle comunità: la promozione deve coinvolgere non solo la coppia madre-bambino, ma anche l'organizzazione del sistema sanitario, le politiche di salute pubblica e sociali.

I benefici del latte materno sono importantissimi per la salute del bambino e della mamma, ma anche per la società, l'ambiente e l'economia tanto che, se l'allattamento al seno non esistesse già, chi lo inventerebbe oggi meriterebbe un doppio premio Nobel, per la medicina e per l'economia. È economicamente vantaggioso sia per la famiglia che per la collettività (meno malattie significa anche minori costi sanitari e sociali e ridotte assenze dal lavoro dei genitori); permette alla famiglia di risparmiare, elimina i costi per l'acquisto del latte artificiale, di biberon, tettarelle, acqua e prodotti necessari per la sterilizzazione; riduce la quantità di rifiuti e la spesa per il loro smaltimento, con i relativi benefici economici per l'ambiente; permette di non sprecare risorse preziose, come acqua, combustibile, energia. Il mancato allattamento al seno impatta negativamente sui costi sanitari tanto che dovrebbe essere considerato in un contesto economico più ampio e nel calcolo del PIL.

### Abstract

Breast milk is recognized as an undisputed supremacy: it is the first food assumed by a child, it is safe, sustainable, eco-compatible, fair. Breastfeeding should therefore be a natural, trans-cultural norm. WHO promoted breastfeeding as one of the most relevant interventions in terms of efficacy and the highest benefit-cost ratio. It is therefore necessary to ensure that the preference for breastfeeding becomes a culture of people, services and communities: the promotion must involve not only mother-child pairs, but also public health policies. Breast milk benefits are very important not only for child and mother health, but also for the entire society, the environment and the economy. Indeed, if breastfeeding did not already exist, those who invent it today would deserve a double Nobel Prize, for medicine and for economy.

Breastfeeding is economically advantageous for both the family and the community (fewer illnesses means lower health and social costs, and reduced absences from the work of parents); allows the family to save money eliminating the costs for the purchase of artificial milk, baby bottles, teats, water and products needed for sterilization. Finally, breastfeeding reduces the amount of waste and the expense for their disposal, with the relative economic benefits for the environment; it allows not to waste precious resources, such as water, fuel, energy. Breastfeeding failure negatively impacts health-care costs so much that it should be considered in a broader economic context and in the calculation of Gross Domestic Product.

dysplastic hips including subjects with negative results at clinical examination and in the absence of risk factors.

### Autore corrispondente:

**Raffaele Domenici**

Centro Sanità Solidale Lucca

Indirizzo: Via Pubblici Macelli 101, 55100, Lucca

Email: raf.domenici@gmail.com

### Introduzione

Al latte umano si riconosce un indiscusso primato biologico e nutrizionale: è il primo alimento assunto dal bambino, è sicuro, sostenibile, eco-compatibile ed equo. L'allattamento al seno, pertanto, dovrebbe costituire una norma naturale, trans-culturale. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha individuato nel miglioramento della qualità della vita della madre e del bambino uno degli obiettivi sanitari prioritari a livello mondiale e ha indicato nella promozione dell'allattamento materno una scelta fondamentale per la salute, uno degli interventi più rilevanti in termini di efficacia e con il più alto rapporto beneficio-costo [1]. È quindi necessario e doveroso operare per far sì che la preferenza per l'allattamento materno diventi cultura delle persone, dei servizi, delle comunità. La promozione deve coinvolgere non solo la coppia madre-bambino, ma anche l'organizzazione del sistema sanitario, le politiche di salute pubblica, le politiche sociali [2,3]. Un modello concettuale che considera le interrelazioni tra gli interventi necessari per una adeguata promozione e i fattori determinanti l'allattamento è rappresentato in figura 1 [4].

### I vantaggi dell'allattamento al seno per il bambino

Negli ultimi anni l'attenzione degli studiosi si è concentrata, oltre che sulla valutazione dei benefici dell'allattamento materno per la salute del bambino e della mamma, anche sui vantaggi per l'ambiente e l'ecologia e sugli aspetti economici conseguenti a una sempre maggior diffusione di

tale pratica [5]. In un editoriale pubblicato su Lancet nel 2016 Hansen ha sostenuto che, se l'allattamento al seno non esistesse già, chi lo inventerebbe oggi meriterebbe un doppio premio Nobel, sia per la medicina che per l'economia. L'allattamento al seno, infatti, rappresenta la prima difesa di un bambino contro la morte, la malattia e la povertà, ma anche un investimento per la promozione della capacità fisica, cognitiva e sociale, con conseguenti vantaggi economici per le famiglie e per le organizzazioni sanitarie dei vari stati [6].

La promozione dell'allattamento naturale è importante non solo nei paesi poveri, ma anche nei paesi ricchi. A dodici mesi di vita, nei paesi a reddito medio-basso, meno del 40% dei bambini di età inferiore a 6 mesi viene allattato esclusivamente al seno e circa un terzo di coloro che hanno un'età tra 6 e 24 mesi non lo è. Nella maggior parte dei paesi ad alto reddito meno del 20% dei bambini viene allattato al seno fino a 12 mesi [7]. L'allattamento naturale costituisce quindi uno dei pochi comportamenti sanitari positivi che prevalgono nei paesi con reddito medio-basso rispetto a quelli con reddito più alto.

L'allattamento al seno costituisce l'intervento singolo più efficace per prevenire le morti infantili: è stato calcolato che la sua implementazione potrebbe salvare ogni anno nel mondo circa 820.000 bambini di età inferiore a 5 anni, l'87% dei quali di età inferiore a 6 mesi, e ridurrebbe dell'88% la mortalità riferita a infezione nei bambini di età inferiore a 3 mesi [8]. Inoltre, il latte umano, alimento specie specifico, bilanciato nelle componenti nutrizionali, microbiologicamente sicuro, immediatamente disponibile ed economico, è garanzia di importanti azioni preventive nei confronti di tante patologie che possono manifestarsi nelle prime epoche di vita, ma anche a distanza di tempo agendo come fattore epigenetico.

È disponibile molta letteratura che documenta la riduzione del rischio di malattia determinato dall'allattamento naturale; in numero molto inferiore si trovano studi che hanno considerato invece il rischio di aumentata incidenza di malattia conseguente al non allattamento e all'uso di formule artificiali. Quest'ultima informazione è assai più utile nel momento in cui i genitori debbano fare una scelta informata riguardo la modalità di alimentazione del proprio bambino [9]. I rischi stimati per la salute del bambino dovuti al mancato allattamento al seno sono riportati in tabella 1 [10].

### **I vantaggi dell'allattamento al seno per la mamma**

L'allattamento al seno comporta importantissimi benefici anche per la mamma, come ad esempio una ridotta incidenza di cancro del seno, cancro dell'utero e diabete tipo 2 [11]. In particolare, una mamma che allatta diminuisce del 6% ogni anno il rischio di sviluppare un cancro invasivo del seno. Con i tassi attuali di allattamento al seno si prevencono circa 20.000 morti di cancro al seno ogni anno; l'ulteriore implementazione delle pratiche di promozione e sostegno potrebbero prevenire altre 20.000 morti. Inoltre, l'allattamento al seno riduce anche il rischio di sviluppare cancro ovarico [5].

### **I vantaggi economici dell'allattamento al seno**

Recentemente l'attenzione è stata posta anche sui vantaggi ecologici e ambientali dell'allattamento al seno [12]. Il latte umano infatti: è economicamente vantaggioso sia per la famiglia che per la collettività: meno malattie significa anche minori costi sanitari e sociali e minori assenze

dei genitori dal lavoro. Lascia alla mamma più tempo da poter dedicare alla famiglia o a se stessa: non richiede tempo per la preparazione in quanto sempre disponibile e alla giusta temperatura;

permette alla famiglia di risparmiare eliminando i costi per l'acquisto del latte artificiale di biberon, tettarelle, acqua e prodotti necessari per la sterilizzazione;

consente di consumare meno risorse ambientali (meno pascoli, meno pesticidi e diserbanti, minor deforestazione) e meno energia per la produzione, il trasporto, la preparazione delle confezioni di carta, vetro e metallo per il latte artificiale. Il minor consumo permette di non sprecare risorse preziose, come acqua, combustibile, energia;

riduce la quantità di rifiuti e la spesa per il loro smaltimento, con i relativi benefici economici per l'ambiente: in USA annualmente devono essere smaltiti 550 milioni di barattoli, 86.000 tonnellate di metallo, 364.000 tonnellate di carta utilizzati per preparare le confezioni delle formule.

Al contrario, il mancato allattamento materno è associato a un incremento dei costi e delle risorse economiche impiegate per la gestione di patologie prevenibili. Su queste conclusioni concordano tutti gli studi eseguiti nel tempo, anche con metodologie diverse. Considerando i bambini non allattati al seno, è stata stimata una spesa annua di 291 milioni di dollari per il trattamento dei casi di diarrea, 225 milioni per infezioni da virus respiratorio sinciziale, fino a 124 milioni per diabete mellito tipo 1, 660 milioni per otite media acuta per un totale di oltre un miliardo di dollari. A questi costi deve essere aggiunta la spesa per l'acquisto del latte formulato [13]. Ancora, per il trattamento di patologie prevenibili con l'allattamento potrebbero essere risparmiati 3,5 miliardi di dollari ogni anno. La spesa sostenuta dalla famiglia per l'acquisto di latte formulato è di 1.200-1.500 dollari l'anno. Vanno aggiunte poi le spese in termini di giorni di assenza lavorativa per l'assistenza ai figli malati [5].

Nel 2007 l'*Australian Centre for Economic Research on Health* ha sottolineato il ruolo del latte materno per la prevenzione non solo di patologie dell'età infantile ma anche dell'età evolutiva e adulta e per la salute materna (riduzione del rischio di emorragia post-partum, rapido ritorno al peso pre-gravidico, riduzione del rischio di tumore ovarico o endometriale, migliore mineralizzazione ossea). Stimando una produzione annuale in Australia di circa 33 milioni di litri di latte umano e considerando i prezzi del latte di banca in Europa, è stato calcolato un valore annuale per la produzione di latte materno pari circa a 2 miliardi di dollari per anno (vale a dire lo 0,5% del PIL) [14].

Una revisione della letteratura fatta nel Regno Unito ha dimostrato che se il 75% dei bambini fosse dimesso dalle neonatologie con allattamento materno e il 45% delle donne allattasse esclusivamente al seno per 4 mesi, ogni anno si eviterebbero rispettivamente 5.916 ricoveri ospedalieri e 22.248 consulenze per infezioni delle basse vie respiratorie, con un risparmio di 6,7 milioni di sterline. Il risparmio economico è stato calcolato anche per altri esiti come le infezioni gastrointestinali (3,6 milioni di sterline), le otiti medie acute (750.000 sterline annue), l'enterocolite necrotizzante (oltre 6 milioni di sterline) [15]. Sempre nel Regno Unito l'incremento, per quanto moderato, dei tassi di allattamento materno ha comportato potenziali risparmi per il *National Health Service* di circa 40 milioni di sterline per anno (incluso anche i costi ridotti legati alla ridotta incidenza di tumore mammario).

Se il 90% delle famiglie rispettasse le raccomandazioni di allattare esclusivamente al seno per 6 mesi, negli USA si risparmierebbero 13 bilioni di dollari ogni anno e si prevenirebbero 911 morti (con una percentuale dell'80% questi dati scenderebbero rispettivamente a 10,5 bilioni e 742 morti). Se ne deduce che tassi di allattamento materno non ottimali sono responsabili di morti prevenibili e di costi eccessivi per il sistema sanitario. Di conseguenza, gli investimenti in strategie che promuovano l'esclusività dell'allattamento e una sua maggior durata sono efficaci e hanno un rapporto costo/beneficio favorevole [16]. Uno studio successivo ha ribadito che se il 90% delle mamme statunitensi seguisse le raccomandazioni per l'allattamento al seno l'economia americana potrebbe risparmiare ogni anno 3,7 miliardi di dollari per la salute dei bambini e 3,9 miliardi per la produzione di latte formulato [17]. Sulla stessa linea le conclusioni del lavoro del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atalanta: tassi di allattamento materno non ottimali comportano un costo annuale di 2,2 bilioni di dollari e rendono necessarie politiche governative e delle agenzie sanitarie per la promozione e il sostegno dell'allattamento, considerando che una percentuale molto bassa degli ospedali segue almeno 9 dei 10 passi previsti dalla *Baby Friendly Hospital Initiative* (BFHI) [18].

Pochi studi italiani hanno analizzato l'impatto economico dell'allattamento al seno. In un lavoro ormai piuttosto datato, Bonati e coll. dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, hanno valutato i costi che la famiglia doveva sostenere per l'acquisto di formule in caso di non allattamento (all'epoca la moneta era ancora rappresentata dalla lira), che variavano da un milione a un milioneottocentomilalire solo per il latte, non contemplando queste cifre le spese per l'acquisto dell'acqua minerale, delle tettarelle, dei biberon, dei bollitori, ecc. La conclusione degli autori era che l'offerta di latti formulati (all'epoca 187 formulazioni per 19 nomi commerciali, raggruppati in 15 categorie, con intervallo dei prezzi molto alto) rispondeva non tanto ai bisogni della collettività, quanto a logiche di mercato [19]. Nel 2006 Cattaneo e coll. hanno condotto uno studio su una coorte di 842 bambini nati in 10 ospedali del Nord Italia e seguiti per tutto il primo anno di vita. A tre mesi i bambini allattati al seno (56%) si erano ammalati assai meno di quelli non allattati, per cui le visite ambulatoriali e i ricoveri ospedalieri erano stati significativamente inferiori. Questo dato ha determinato una significativa riduzione delle spese sanitarie: 35 euro/anno per i bambini allattati esclusivamente al seno versus 55 per le cure ambulatoriali; 133 euro/anno vs. 254 per le cure ospedaliere [20].

### **Il modello “Baby Friendly Hospital Initiative” (BFHI)**

Negli ultimi anni diversi studi hanno confermato l'efficacia del modello proposto dalla BFHI per la promozione dell'allattamento al seno. Il confronto tra 13 ospedali BFH e 19 ospedali non accreditati ha dimostrato un effetto positivo del modello BFHI sull'inizio e sulla durata dell'allattamento al seno esclusivo  $\geq 4$  settimane nelle donne con bassa scolarizzazione e bassa condizione sociale. Il modello BFHI può svolgere un ruolo importante anche nel ridurre la disparità socio-economica tra le famiglie più o meno istruite ed è efficace nell'incrementare i tassi di allattamento esclusivo al seno a sei mesi di vita anche in un paesi in via di sviluppo [21]. Ad esempio, nella Repubblica Democratica del Congo il tasso di allattamento esclusivo a sei mesi di età è significativamente aumentato con la messa in pratica dei primi nove passi [22].

Nel 2015 una meta-analisi di 195 studi ha ribadito gli effetti favorevoli e l'incisività dell'iniziativa [23] e nel 2016 una revisione sistematica di 58 studi condotti in 19 paesi ha dimostrato che l'aderenza ai dieci passi determina un impatto positivo a breve, medio e lungo termine sull'allattamento al seno che esiste una relazione diretta tra il numero di passi rispettati e i vari *outcomes* (inizio precoce dell'allattamento al seno, esclusività alla dimissione, durata dell'allattamento, anche esclusivo) [24].

Contestualmente diversi studi hanno analizzato l'impatto economico dell'adozione del modello BFHI per valutare se e quanto possa costare in più. Gli ospedali certificati BFH determinano un aumento non significativo della spesa sanitaria (pari al 2%) rispetto agli ospedali non certificati [25]. La spesa sanitaria per ogni singolo parto e la durata della degenza ospedaliera non differiscono particolarmente tra gli ospedali BFH e quelli che non lo sono [26]: il costo medio per un parto spontaneo è 2.205 dollari negli ospedali BFH contro 2.170 dollari negli ospedali non BFH; il costo medio per un parto cesareo è rispettivamente di 2.012 e 1.750 dollari. Intraprendere il percorso BFH, quindi, può comportare un modesto aumento della spesa sanitaria (circa 148 dollari per nascita) ma tali costi si riducono nettamente nel tempo di pari passo con l'aumento dei tassi di allattamento al seno [27].

L'applicazione di un crescente numero dei passi UNICEF (fino al totale di 10) non si associa a un aumento significativo delle spese sanitarie, confermando ancora una volta che eventuali timori relativi al costo eccessivo del modello BFHI sono ingiustificati e non dovrebbero rappresentare un ostacolo per l'implementazione di quelle pratiche che sostengono le donne che hanno scelto di allattare al seno [28]. La scelta di intraprendere il percorso che porta al riconoscimento di BFH rappresenta quindi un punto di forza su cui investire risorse [29].

### Quanto ci costa non allattare al seno?

Negli studi più recenti emerge la necessità di valutare in un contesto di tipo economico più ampio i costi di un mancato allattamento al seno e di una sua interruzione precoce. Alcuni lavori hanno cercato di calcolare il valore economico dell'allattamento e della produzione di latte materno: questo contributo è però ancora "invisibile" ai responsabili politici e ai tecnici che devono elaborare le statistiche relative alla produzione economica. Secondo Smith e coll. il PIL rappresenta una valutazione parziale e distorta perché non considera i fondamentali beni e servizi di tipo "domestico" e l'allattamento naturale dovrebbe essere incluso nel calcolo del prodotto interno lordo [30]. Una riflessione di questo genere è stata fatta in pochi stati, utilizzando per il calcolo le Linee guida delle Nazioni Unite congiuntamente alle valutazioni economiche di tipo convenzionale: in Australia la produzione attuale di latte umano supera i 3 miliardi di dollari ogni anno; gli Stati Uniti hanno una produzione potenziale annuale di latte umano per un valore superiore a 110 miliardi di dollari, ma al momento quasi 2/3 di questo valore viene perso a causa di uno svezzamento precoce; in Norvegia la produzione è pari a 907 milioni di dollari annui, stimata comunque al 60% del suo valore potenziale [31]. La perdita economica ipotizzabile per la mancata protezione dell'allattamento naturale risulta quindi significativa. Il non considerare la produzione di latte materno come parte del PIL ha conseguenze importanti: l'invisibilità del valore economico del latte umano riduce l'importanza percepita dei programmi e delle leggi che supportano l'allattamento materno. Se fosse più

visibile, si darebbe sicuramente maggiore priorità ai programmi per la sua promozione e protezione, che potrebbero includere l'implementazione della BFHI e il sostegno della maternità nei luoghi di lavoro.

Nel 2018, il Congresso Federale degli USA ha commissionato al Servizio di ricerche economiche del Dipartimento dell'Agricoltura (USDA) uno studio sui benefici economici dell'allattamento al seno, considerando che i tassi di allattamento nel paese sono inferiori a quelli raccomandati, in particolare per quanto riguarda la durata e l'esclusività. Soprattutto sono bassi tra le partecipanti al programma nutrizionale del Dipartimento federale dell'Agricoltura (WIC) [32]. La ricerca, che doveva includere i potenziali risparmi di risorse per il programma WIC e per Medicaid, il programma sanitario federale che provvede a fornire aiuti agli individui e alle famiglie con basso reddito, ha valutato gli effetti che comporterebbe un aumento dei tassi di allattamento al seno fino ai livelli raccomandati dall'*American Academy of Pediatrics* (AAP). Lo studio ha così paragonato i costi del programma sostenuti nel 2016 a quelli calcolati se i tassi di allattamento nel programma WIC avessero raggiunto ipoteticamente i livelli raccomandati, vale a dire il 90% dei bambini allattati al seno per i primi 6 mesi con prosecuzione successiva per altri 6 mesi dopo l'introduzione di alimenti complementari, ma non formule. Se l'allattamento al seno nel 2016 fosse aumentato al livello raccomandato: il numero delle mamme partecipanti al WIC sarebbe aumentato dell'8% con un aumento del 4,2% del costo totale del programma (a una diminuzione dei costi per il pacchetto cibo fa da contraltare la spesa per la promozione dell'allattamento al seno e le attività di sostegno);

la riduzione dell'incidenza di varie malattie conseguente all'aumento dei tassi di allattamento avrebbe ridotto i costi sostenuti dalle famiglie, dalle loro assicurazioni private e dai servizi sanitari governativi (111,6 milioni di dollari risparmiati da Medicaid);

i costi totali per problemi sanitari si sarebbero ridotti di 59,1 bilioni di dollari (incluso i risparmi per Medicaid). Oltre tre quarti di questi risparmi sarebbero derivati dalla riduzione di morti precoci. Il resto sarebbe dovuto ai risparmi nei costi medici e costi non medici.

la riduzione dei costi per problemi riferiti alla salute per le famiglie inserite nel WIC o per le loro assicurazioni sarebbe stata in totale di 9,1 bilioni di dollari.

Lo studio stima anche gli effetti per scenari diversi, con tassi di allattamento minori rispetto a quelli raccomandati: in questi casi ovviamente i vantaggi sarebbero variabili a seconda delle percentuali di mamme allattanti e del tipo di allattamento, completo o parziale [32].

Uno studio recentissimo si propone di offrire ai responsabili politici, amministrativi e sanitari uno strumento per considerare in termini economici quanto comporta non allattare al seno in modo da attuare a livello globale, nazionale e regionale politiche di investimento per la promozione dell'allattamento naturale. Nello stesso tempo si ripromette di sensibilizzare sull'argomento possibili donatori per raccogliere fondi che consentano di implementare tali politiche [33].

I costi del non allattamento comprendono tre categorie di indicatori di spesa: la mortalità e la morbilità infantile e materna; i costi per il sistema sanitario; il costo per l'acquisto di formule che corrisponde al 6% del salario, ma tale percentuale può arrivare al 29% nei paesi più poveri; i costi futuri dovuti alla mortalità e alle perdite cognitive. Nel mondo ogni anno sono

attribuite al non allattamento 595.379 morti di bambini di età tra 6 e 59 mesi, essenzialmente per diarrea e per infezioni respiratorie. Così pure possono essere attribuiti al mancato allattamento 974.956 casi di obesità in età evolutiva. Il rispetto delle indicazioni OMS-UNICEF per l'allattamento al seno può annualmente prevenire nelle donne 98.423 morti per tumore al seno o alle ovaie e per diabete tipo 2. In termini economici, tutto questo si traduce in perdite annuali stimate complessivamente tra 257 e 341 bilioni di dollari, pari allo 0,37-0,70% del prodotto interno lordo, con variazioni a seconda delle diverse aree geografiche. In particolare, 53,7 bilioni di dollari per morti infantili, 1,26 bilioni per morti materne, 285,4 bilioni per perdite cognitive. Il costo sanitario globale per patologie che possono essere prevenute allattando è di 1 bilione di dollari ogni giorno. Sulla base di questi dati e di queste considerazioni, si rende necessaria una "chiamata all'azione" per governi, organizzazioni internazionali, società civile che consenta di:

aumentare i finanziamenti per promuovere l'allattamento al seno;

implementare i 10 passi UNICEF per allattare al seno con successo e monitorare il Codice Internazionale per la commercializzazione dei sostituti del latte materno;

adottare politiche che facilitino la concessione di congedi familiari retribuiti e l'allattamento al seno nei luoghi di lavoro (l'erogazione di incentivi finanziari ha consentito, in Inghilterra, l'aumento della prevalenza dell'allattamento materno in aree dove era bassa) [34,35];

ottimizzare l'accesso al *counselling* qualificato; rafforzare i legami tra strutture sanitarie e comunità; monitorizzare i progressi di tali politiche, programmi, finanziamenti.

## Conclusione

In conclusione sembra utile sottolineare che, al di là delle cifre che possono apparire sterili, nel promuovere e sostenere l'allattamento al seno dovremo tener conto anche dei benefici in termini economici che spesso siamo portati a sottovalutare. L'allattamento naturale costituisce, infatti, uno degli investimenti più efficaci che un paese possa fare per garantire una popolazione più sana.

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. Short and long term effects of breastfeeding: a systematic review. 2013. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/97892415053employment07\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79198/1/97892415053employment07_eng.pdf).
- 2 UNICEF Working Paper. UNICEF and global strategy on infant and young child feeding (GSIYCF). Understanding the post-planning the future. <https://www.unicef.org/FinalReportonDistribution.pdf>
- 3 Davanzo R, Maffei C, Silvano M, et al. Allattamento al seno e uso del latte materno/umano, Position statement 2015 di Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Neonatologia (SIN), Società Italiana delle Cure Primarie Pediatriche (SICuPP), Società Italiana di Gastroenterologia Epatologia e Nutrizione Pediatrica (SIGENP), Società Italiana di Medicina Perinatale (SINP).
- 4 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2415\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2415_allegato.pdf)
- 5 Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet* 2016;387(10017):491-504.
- 6 United States Breastfeeding Committee. Economic benefits of breastfeeding [issue paper]. Raleigh, NC: United States Breastfeeding Committee; 2002.
- 7 <http://breastfeedingmadesimple.com/wp-content/uploads/2016/03/Economic-sofBF.pdf>
- 8 Hansen K. Breastfeeding: a smart investment in people and in economies. *Lancet* 2016;387(10017):416.
- 9 Victora CG, Bahl R, Barros AJ, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016;387(10017):475-90.
- 10 Jones G, Steketee RW, Black RE, et al. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003;362(9377):65-71.
- 11 Giusti A. Allattamento: salute, prevenzione e biosostenibilità. *Epidemiol Prev* 2015; 39(5-6):386-91
- 12 McGuire S. U.S. Dept. of Health and Human Services. The surgeon general's call to action to support breastfeeding. U.S. Dept. of Health and Human Services, Office of the Surgeon General. 2011. *Adv Nutr* 2011; 2(6): 523-4.
- 13 Stuebe A. The risks of not breastfeeding for mothers and infants. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(4):222-31.
- 14 WHO. Breastfeeding in 21st century.
- 15 [https://www.who.int/pmnch/media/news/2016/breastfeeding\\_brief.pdf](https://www.who.int/pmnch/media/news/2016/breastfeeding_brief.pdf)
- 16 Riordan JM. The cost of not breastfeeding: a commentary. *J Hum Lact*, 1997;33:93-7.
- 17 The Parliament of the Commonwealth of Australia. The best start: report into the health benefits of breastfeeding. 2007.
- 18 Renfrew MJ, Pokhrel S, Quinglet M et al. Preventing disease and saving resources: the potential contribution of increasing breastfeeding rates in the UK. UNICEF UK 2012.
- 19 [https://www.unicef.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/Preventing\\_disease\\_saving\\_resources.pdf](https://www.unicef.org.uk/wp-content/uploads/sites/2/2012/11/Preventing_disease_saving_resources.pdf)
- 20 Bartick M, Reinhold A. The burden of suboptimal breastfeeding in the United States: a pediatric cost analysis. *Pediatrics* 2010;125:e1048-56.
- 21 Bartick M. Breastfeeding and the U.S. economy. *Breastfeed Med* 2011;6:313-8.
- 22 Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: hospital practices to support breastfeeding. CDC 2011. <https://www.cdc.gov/VitalSigns/pdf/2011-08-vital-signs.pdf>
- 23 Bonati M, Vivarelli P, Brunetti M. Il costo economico del non allattamento. *Quaderni ACP* 1998;6:10-3.
- 24 Cattaneo A, Ronfani I, Burmaz T, et al. Infant feeding and cost of health care: a cohort study. *Acta Paediatr* 2006;95(5):540-6.
- 25 Hawkins SS, Stern AD, Baum CF et al. Evaluating the impact of the Baby-Friendly Hospital Initiative on breast-feeding rates: a multi-state analysis. *Public Health Nutr* 2015;18:189-97.
- 26 Yotebieng M, Labbok M, Soeters HM, et al. Ten steps to successful breastfeeding programme to promote early initiation and exclusive breastfeeding in DR Congo: a cluster randomized controlled trial. *Lancet Globe Health* 2015;3:e546-55.
- 27 Sinha B, Chowdhury R, Sankar MJ, et al. Interventions to improve breastfeeding

- outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015;104:114-34.
- 28 Pérez-Escamilla R, Martinez JL, Segura-Pérez S. Impact of the Baby Friendly Hospital Initiative on breastfeeding and child health outcomes: a systematic review. *Mater Child Nutr* 2016;12:402-17.
  - 29 Langabeer JH, DelliFraine J, Delgado R. An economic cost analysis of becoming a baby friendly hospital. The University of Texas Health Sciences Center at San Antonio 2009.
  - 30 DelliFraine J, Langabeer J 2<sup>nd</sup>, William JF, et al. Cost comparison of baby friendly and non-baby friendly hospital in the United States. *Pediatrics* 2011;127:e989-94.
  - 31 DelliFraine J, Langabeer J 2<sup>nd</sup>, Delgado R, et al. A transition strategy for becoming a baby-friendly hospital: exploring the cost, benefits and challenges. *Breastfeed Med* 2013;8:170-5.
  - 32 Allen JA, Longenecker HB, Perrine CG, et al. Baby-friendly hospital and birth costs. *Birth* 2013;40:221-6.
  - 33 Matteucci L, Lunardi S, Minucciani T, et al. "Baby friendly Hospital initiative": tra salute e vantaggio economico. *We People* 2016;4:9-13.
  - 34 Smith JP, Thompson JF, Ellwood DA. Hospital system cost of artificial infant feeding estimates for the Australian Capital territory. *Aust NZ Public Health* 2002;26(6):543-51.
  - 35 Smith JP. "Lost milk?": Counting the economic value of breast milk in gross domestic product. *J Hum Lact* 2013;29(4):537-46.
  - 36 Oliveira V, Prell M, Cheng X. The economic impacts of breastfeeding: a focus on USDA's special supplemental nutrition program for women, infants, and children (WIC). ERR-261, U.S. Department of Agriculture, Economic Research Service, February 2019.
  - 37 Walters DD, Phan LTH, Mathisen R. The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. *Health Policy and Planning* 2019;34(6):407-17.
  - 38 Relton C, Strong M, Thomas KJ, et al. Effect of financial incentives on breastfeeding. A cluster randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 2018;172 (2):e174523.
  - 39 Anokye N, Coyle K, Relton C, et al. Cost-effectiveness of offering an area-level financial incentive on breast feeding: a within-cluster randomised controlled trial analysis. *Arch Dis Child* 2019.pii: archdischild-2018-316741.

# Botulismo infantile: una patologia sottostimata?

## Infantile botulism: an underestimated disease?

Luca Antonucci<sup>1</sup>, Livia Schettini<sup>1</sup>, Cristian Locci<sup>2</sup> e Roberto Antonucci<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università di Roma "Tor Vergata", Roma

<sup>2</sup>Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali, Università di Sassari, Sassari

**Parole chiave:** Botulismo infantile, Clostridium, botulinum, paralisi, neurotossina  
**Key words:** Infant botulism, Clostridium, botulinum, paralysis, neurotoxin

### Riassunto

Il Botulismo infantile (BI) è una malattia rara, ma probabilmente sottodiagnosticata. Si tratta di una malattia neuromuscolare potenzialmente letale, causata dalla colonizzazione colica e dalla successiva produzione della Neurotossina Botulinica (NTB) da parte del Clostridium Botulinum (CB). Essa andrebbe sempre sospettata in un lattante (età <12 mesi) con stipsi ad insorgenza acuta, seguita da segni di paralisi bulbare e da ipotonia generalizzata. In questi casi, andrebbe eseguita la ricerca del CB e della NTB nelle feci, e contestualmente avviata la terapia con antitossina specifica, senza attendere la conferma laboratoristica. I pilastri del trattamento sono i seguenti: (1) supporto delle funzioni vitali, e (2) terapia specifica con antitossina. Riguardo a quest'ultima, dovrebbero essere utilizzate in prima linea le BIG-IV, possibilmente entro i 7 giorni dall'esordio dei sintomi, e, solo nel caso in cui non fossero disponibili, si dovrebbe somministrare il siero equino. Non è invece indicata la terapia antibiotica per eradicare il CB. In caso di infezioni secondarie, non dovrebbero essere mai usati antibiotici attivi contro il C. Botulinum prima della somministrazione dell'antitossina. La malattia è tipicamente monofasica senza recidive, perciò, in caso di peggioramento clinico, deve essere considerata la possibilità di una complicanza. Il paziente deve essere dimesso secondo criteri standard, una volta che non abbia più necessità di cure ospedaliere. L'eliminazione delle spore e della tossina con le feci prosegue per molti mesi dopo la malattia, rendendo necessario, pertanto, un follow-up di almeno un anno.

### Abstract

Infant botulism (BI) is a rare but probably underdiagnosed disease. It is a potentially lethal neuromuscular disease, caused by the colonization of the large intestine and subsequent production of Botulinum Neurotoxin (BNT) by Clostridium Botulinum (CB). It should be suspected in infants (<12 months) with acute onset of constipation followed by signs of bulbar paralysis and generalized hypotonia. In these cases, the identification of CB and BNT in the stool should be carried out and, at the same time, the specific antitoxin therapy should be started without waiting for the laboratory confirmation. The mainstays of treatment are: (1) supporting vital functions, and (2) specific antitoxin therapy. Regarding the latter, BIG-IV should be used as the first-line agent, possibly within 7 days from the onset of symptoms, while equine serum should be used only if BIG-IV are not available. Currently, antibiotic therapy for the eradication of CB is not indicated. In the case of secondary infections, antibiotics with activity against C. botulinum should never be used before antitoxin administration. The disease is typically monophasic with no recurrence, therefore, in the event of clinical worsening, the possibility of a complication should be considered. Infants affected by IB must be discharged according to standard criteria, once hospital treatment is no longer needed. The elimination of spores and toxin through the stool continues for many months after the illness and, accordingly, follow-up for at least one year is required.

### Autore corrispondente:

**Prof. Roberto Antonucci**

Professore Associato di Pediatria

Clinica Pediatrica

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Sperimentali

Università di Sassari

Sassari, Italia

Tel. +39 079 228239

e-mail: rantonucci@uniss.it

## 1. Definizione e classificazione

Il botulismo infantile (BI) può essere definito come una malattia infettiva neuromuscolare potenzialmente letale, causata dalla colonizzazione colica e successiva produzione della neurotossina botulinica (NTB) da parte *Clostridium Botulinum* (CB), in bambini di età inferiore a 12 mesi. La prima diagnosi venne fatta nel 1976, ma si ritiene che la prima descrizione della malattia risalga al 1931 in California [1].

Le principali forme cliniche di botulismo sono: (a) *botulismo alimentare*, determinato dall'ingestione di cibi contenenti tossina preformata; (b) *botulismo infantile*, determinato dalla colonizzazione del tratto intestinale del lattante da parte del CB e dalla successiva produzione in vivo della tossina; (c) *botulismo da ferita*, determinato dalla contaminazione di una ferita da parte del CB e dalla successiva produzione in vivo della tossina; (d) *colonizzazione intestinale*, condizione caratterizzata dalla colonizzazione del tratto intestinale e dalla successiva produzione di tossina da parte del CB [2]. Quest'ultima forma viene osservata in soggetti di età superiore ad un anno, tipicamente dopo chirurgia intestinale, malattie infiammatorie intestinali, terapie antibiotiche ad ampio spettro [3,4], trapianto di midollo [5], o in presenza di un diverticolo di Meckel [6].

## 2. Eziopatogenesi

### 2a. Clostridium Botulinum e tossina botulinica

Il CB è un bacillo Gram+, sporigeno, anaerobio obbligato. È essenzialmente ubiquitario, ritrovando-

si su suolo, acqua e aria [7]. Sono riconosciuti 8 sierotipi principali (A-H) di neurotossine. Quelli descritti come pericolosi per l'uomo sono A, B, E ed F [8]. I primi due, sono responsabili della stragrande maggioranza dei casi di BI in USA ed in Europa [8-10].

La NTB è il più potente veleno esistente in natura, con una dose letale di  $10^{-9}$  mg/kg di peso corporeo [11]. Si tratta di una metalloproteasi, costituita da 3 domini principali: (1) una catena pesante (CP); (2) una catena leggera (CL); (3) un dominio di traslocazione (DT) [12]. Il target principale della NBT sono le terminazioni nervose pre-sinaptiche delle placche neuromuscolari del sistema nervoso autonomo e volontario. A questo livello, la CL viene introdotta nel terminale assonico, dove tramite la sua azione endopeptidasi [8], scinde una delle componenti del complesso *soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor* (SNARE), il quale è deputato al rilascio dell'Acetilcolina a livello della giunzione sinaptica. In questo modo, la NBT impedisce la liberazione di Acetilcolina a livello dello spazio sinaptico, e di conseguenza la creazione di un potenziale elettrico post-sinaptico, inibendo la contrazione muscolare [7].

### **2b. Patogenesi**

Le spore di CB presenti su cibi o polveri, una volta ingerite, oltrepassano lo stomaco e raggiungono l'intestino, germinando, grazie alle condizioni di relativa anaerobiosi, principalmente nel colon [13]. A questo punto, le forme vegetative del CB iniziano a produrre la NBT, la quale viene assorbita a livello mucosale e distribuita dal circolo ematico e linfatico ai vari organi [14]. La muscolatura intestinale, per questioni di vicinanza, è il primo gruppo muscolare coinvolto, con conseguente comparsa di stipsi. Successivamente, viene coinvolta la muscolatura di testa, faccia, e gola, essendo questi distretti molto vascolarizzati e ricchi di terminazioni nervose, con conseguente insorgenza di una paralisi bulbare. Infine, si manifesta una paralisi flaccida discendente progressiva, fino al coinvolgimento dei muscoli respiratori e del diaframma, con conseguente insufficienza respiratoria e arresto [7]. Va sottolineato che la NBT non oltrepassa la barriera emato-encefalica (BEE), per cui nessuna funzione cognitiva viene inficiata [15].

## **3. Epidemiologia**

Dalla sua prima descrizione, il BI è stato segnalato in tutti i continenti, eccetto l'Africa. Gli USA sono il paese a più alta incidenza di BI con circa 70-100 casi anno, e, in essi, il BI rappresenta il 73% dei casi totali di botulismo [7,16]. In Europa, l'incidenza di BI è molto più bassa. L'Italia tuttavia, con i 36 casi confermati laboratoristicamente, raccolti da Anniballi et al, è uno dei paesi al mondo con la più alta incidenza di BI [2]. L'età più colpita dal BI è compresa tra 1 settimana ed 1 anno di vita, con un'età media di 10 settimane. Più del 95 % dei casi si verificano sotto i 6 mesi di età [7]. Vi è un'eguale distribuzione tra i generi [11] e non vi è differenza stagionale [9].

I fattori di rischio per BI possono essere suddivisi in ambientali ed associati all'ospite.

### **3a. Fattori di rischio ambientali**

Le spore di CB sono disperse nell'ambiente e possono essere trasportate dalle particelle di polvere, sia essa domestica che ambientale. Perciò, avere un genitore che lavora o vive vicino ad una fattoria o ad un cantiere edile rappresenta un fattore di rischio [17]. Un'altra fonte ambientale è costituita dal cibo. Storicamente, il miele è considerato una delle principali fonti di infezione [1].

Per questo motivo molte organizzazioni scientifiche ne proibiscono l'uso in bambini di età inferiore ad un anno [18]. Altre possibili fonti alimentari sono il latte in polvere [19,20], le erbe da infusione [21] e lo sciroppo di mais [22].

### **3b. Fattori di rischio dell'ospite**

Il microbiota sembra giocare un ruolo importante nella suscettibilità al BI [8], e sue modifiche dovute al tipo di latte (materno vs artificiale) [23] o allo svezzamento [24,25], possono determinare un'aumentata suscettibilità [26].

## **4. Manifestazioni cliniche**

Le manifestazioni cliniche mostrano un ampio spettro, andando da casi tanto lievi da passare inosservati, a casi così "catastrofici" da mimare la sudden infant death syndrome (SIDS) [13,27-30]. Attualmente, grazie alle terapie specifiche e alle moderne tecniche di assistenza, la mortalità del BI è inferiore all'1% [29]. Il periodo di incubazione è di circa 3 giorni, ma sono descritti casi con tempi anche inferiori a 24 ore [31,32]. Il decorso naturale della malattia ha tre fasi: (1) progressione dei segni neurologici (circa 1-2 settimane); (2) stabilizzazione clinica (circa 2-3 settimane); (3) lento recupero motorio (diversi mesi) [2]. Tipicamente, il primo segno è la stipsi, seguita da una combinazione di letargia, riduzione dell'attività spontanea e riduzione dell'appetito. Dopodiché, vi è la comparsa di segni di paralisi bulbare: ptosi, riduzione del riflesso faringeo, debolezza facciale bilaterale, disfonia e disfagia. Successivamente, inizia a svilupparsi una paralisi flaccida progressiva discendente, fino al coinvolgimento dei muscoli respiratori e del diaframma, con conseguente insufficienza e possibile arresto respiratorio [7]. Un segno neurologico caratteristico del BI è l'affaticabilità muscolare dopo un'attività prolungata. Per questo motivo, soprattutto all'inizio della malattia, quando la debolezza muscolare non è palese, può essere utile ricercarla con alcuni test, come il puntare ripetutamente una luce verso gli occhi del bambino per 1-3 minuti e valutare se la costrizione pupillare diventa lenta o minima [11]. I riflessi tendinei sono tipicamente conservati, almeno nelle fasi iniziali della malattia [30]. Una riduzione della variabilità della frequenza cardiaca e altri disturbi autonomici possono essere presenti nelle fasi avanzate [7]. Poiché la NBT non oltrepassa la BEE, le funzioni cognitive sono pienamente preservate [15]. Nella maggior parte dei casi, vi è un completo recupero delle funzioni muscolari e neurologiche [2]. Le sequele principali sono conseguenti all'arresto respiratorio e alla conseguente encefalopatia ipossica [29]. Il quadro clinico è classicamente monofasico, senza ricadute, e pertanto, in presenza di un nuovo peggioramento dei sintomi, è necessario considerare una possibile complicanza [33].

## **5. Diagnosi**

Il BI dovrebbe essere sempre sospettato di fronte ad un lattante ipotónico. Nell'inquadramento diagnostico iniziale, gli esami bioumorali e di imaging di primo e secondo livello sono in genere negativi [7]. D'altro canto, l'elettromiografia (EMG) e gli studi di conduzione nervosa mostrano reperti caratteristici ma non diagnostici [7,17,25,34].

Riguardo ai test di laboratorio, l'unico che può considerarsi diagnostico in caso di sospetto BI è la ricerca del CB e della NTB nelle feci del paziente [2,11,35-37]. Inoltre, la determinazione del sierotipo di NTB ha anche un valore prognostico in termini di outcome e di risposta alla terapia [38-40]. L'identificazione della NTB può avvenire a livello fecale (gold standard) [2] o a livello sierico [35,41,42]. Tuttavia, in quest'ultimo caso, la ricerca risulta spesso negativa per la bassa carica di NBT circolante [43]. L'identificazione della NBT richiede

circa 24-48 h, mentre l'identificazione del CB necessita di almeno 5 giorni [2]. Per l'identificazione della NTB, il metodo standard consiste in un mouse assay [44], ma tale metodo risulta dispendioso e poco pratico [45]. Attualmente, il metodo più efficace risulta essere l'Endopep-MS, ovvero la misurazione in vitro dell'attività endopeptidasi della NTB tramite spettrometria di massa. Quest'ultima metodica può essere eseguita per ogni singola tossina, o contemporaneamente per i principali sierotipi di NTB tramite pannelli multipli [46].

## 6. Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale del BI include diverse malattie genetiche, metaboliche, neuromuscolari e infettive (tabella 1). A partire dal 1992, quando sono state commercializzate le *Botulism Immune Globulin (human) Intravenous* (BIG-IV), fino al 2005, Francisco et al [47] hanno arruolato nel loro studio tutti i casi di sospetto BI trattati con tali immunoglobuline. Essi riscontrarono che, nel 5% dei casi trattati, non vi fu la conferma laboratoristica della diagnosi di BI: in tale gruppo di soggetti, le diagnosi più frequenti furono quelle di malattie metaboliche, di patologie incluse nel gruppo miscellanea, di SMA tipo 1 e di malattie infettive. Khouri et al [48], riprendendo lo studio di Francisco et al, hanno raccolto tutti i casi trattati con BIG-IV dal 2005 al 2015, riscontrando 76 casi erroneamente diagnosticati come BI. Le patologie più frequentemente diagnosticate in tali pazienti sono risultate la SMA tipo 1, patologie del gruppo miscellanea come la sindrome di Miller Fischer, malattie metaboliche e malattie infettive.

Tabella 1. Diagnosi differenziale del botulismo infantile.

- Sepsi

- Polmonite

- Meningo-Encefalite

- Disidratazione

- Squilibri elettrolitici

- Ipotiroidismo

- Errori congeniti del Metabolismo

- Intossicazione da metalli pesanti

- Intossicazione da insetticidi organofosforici

- Intossicazione da farmaci

- Miastenia gravis congenita

- Atrofia muscolare spinale tipo 1

- Sindrome di Guillain-Barré (Sindrome di Miller Fisher)

- Malattia di Hirschsprung

## 7. Trattamento

Storicamente, a causa della mancanza di un trattamento eziologico, la terapia fondamentale per il BI era rappresentata dal supporto respiratorio e nutrizionale. Tuttavia, questo approccio portava a ricoveri molto lunghi e dispendiosi. Il trattamento specifico consiste nella somministrazione di immunoglobuline contro la NTB. Il primo trattamento specifico fu attuato con l'antitossina equina [49], ma essa, per diversi motivi, è stata rimpiazzata dalle BIG-IV a partire dal 2003 [40,50,51].

### 7a. Terapia specifica

#### **Immunoglobuline Umane**

Dal 1990, il California Department of Health Services (CDHS), attraverso l'Infant Botulism Treatment and Prevention Program (IBTPP), ha cercato di realizzare un farmaco specifico per il BI. Utilizzando il plasma proveniente da volontari immunizzati con un tossoide botulinico pentavalente, sono state ottenute Immunoglobuline umane purificate ad alto titolo contro la NTB tipo A e tipo B [40]. Successivamente, attraverso due studi durati complessivamente dal 1992 al 2003, sono state dimostrate la sicurezza e l'efficacia del nuovo farmaco [40]. Infatti, considerando come parametro la lunghezza della degenza, essa risultò ridotta da 5,7 settimane nei non trattati a 2,6 settimane nei trattati ( $P < 0.001$ ). Inoltre, nel gruppo trattato, risultarono ridotte anche la durata del ricovero in terapia intensiva, della ventilazione meccanica e della nutrizione tramite sondino, e furono documentati un più rapido recupero della forza muscolare ed un notevole risparmio economico [40]. Per questi motivi, nel 2003, la FDA ha licenziato il nuovo farmaco BIG-IV, sotto il nome commerciale di BabyBIG® [40]. Da allora, gli studi post-marketing effettuati hanno confermato la sicurezza e l'efficacia del nuovo farmaco [51]. Perciò, attualmente, le BIG-IV risultano essere il trattamento di prima linea del BI. Secondo le attuali indicazioni, il trattamento con BIG-IV deve essere intrapreso il più rapidamente possibile, non appena si abbia il sospetto clinico di BI, senza aspettare i risultati delle analisi microbiologiche [40]. La somministrazione dovrebbe avvenire entro i 7 giorni dall'esordio dei sintomi [40]. Il meccanismo d'azione delle BIG-IV è quello di legare la NBT libera circolante, non agendo invece sulle molecole già legate ai recettori sinaptici [40,50,51]. L'emivita delle BIG-IV è di 28 giorni, e ciò consente loro di avere livelli circolanti efficaci nell'inibire tutta la NBT che può essere assorbita a livello colico nel corso dei successivi 6 mesi [40,50,51]. Il suo dosaggio è di 50 mg/kg, pari a 1 ml/kg, in un'unica somministrazione [40,51]. Le BIG-IV sono prodotte esclusivamente negli USA, in particolare dal CDHS, per cui, per ottenerle, occorre: (1) avere un sospetto clinico di BI; (2) contattare un medico del IBTPP per discutere il caso (numero telefonico: 510-231-7600); (3) riempire i moduli appositi; (4) ricevere le BabyBIG dal IBTPP [40].

#### **Immunoglobuline equine**

L'antitossina botulinica equina (EqBA) deriva dal plasma di cavalli immunizzati con la NTB. Dal 1960, negli USA esistono varie formulazioni. Nel 2010, fu testata la prima formulazione eptavalente, approvata definitivamente nel 2013 con il nome di *Antitossina Botulinica Eptavalente* (HBAT) [52]. A livello mondiale, esistono diverse formulazioni, specifiche per un minor numero di sierotipi (antitossina trivalente ABE, antitossina bivalente AB, antitossina monovalente E) [6]. In Europa, le più diffuse sono la HBAT e la trivalente ABE. Attualmente, l'EqBA è la terapia di prima linea per il

botulismo non infantile. Nel BI, invece, l'uso di EqBA è ancora controverso a causa delle sue caratteristiche particolari. Infatti, tre principali aspetti ne controindicherebbero l'utilizzo: (1) rischio di reazioni anafilattiche, malattia da siero o collasso cardiocircolatorio; (2) sensibilizzazione a lungo termine verso le proteine equine; (3) breve emivita dei prodotti equini a causa della loro elevata clearance plasmatica [53]. Per queste ragioni, da quando sono state commercializzate le BIG-IV, l'EqBA non dovrebbe essere più la prima linea di trattamento nel BI [7]. Tuttavia, le BIG-IV hanno due limiti: l'alto costo e la ridotta disponibilità al di fuori degli USA [49]. L'HBAT possiede un dosaggio differente a seconda dell'età del soggetto: negli adulti, è raccomandata la somministrazione di una fiala; nel BI, invece, il dosaggio raccomandato è pari al 10% della dose dell'adulto (1/10 di fiala), a prescindere dal peso. Per prevenire reazioni di ipersensibilità, è consigliabile l'esecuzione di uno skin test preliminare, con un'iniezione intradermica di 0,2 ml di HBAT diluita 1:1000 con soluzione fisiologica 0,9%, da mettere a confronto con un controllo di istamina [54]. In conclusione, la precoce somministrazione dell'EqBA, preceduta da uno skin test preliminare per testare eventuali reazioni di ipersensibilità, può essere una valida alternativa quando non vi sia la disponibilità di BIG-IV [49,50].

### **7b. Terapia di supporto**

La tossina botulinica si lega irreversibilmente alle terminazioni nervose, così che la somministrazione dell'antitossina non permette una remissione della paralisi. Quindi, la guarigione non si presenta fino a quando non si abbia la rigenerazione dei motoneuroni, il che può avvenire dopo settimane o mesi [7,51]. Benché il trattamento con le BIG-IV abbia significativamente modificato il decorso del botulismo infantile, la terapia di supporto, respiratoria e nutrizionale, rimane essenziale per ridurre il numero e l'entità delle complicanze immediate e delle sequele a lungo termine [55-57].

#### **Terapia di supporto respiratoria**

Approssimativamente la metà dei pazienti con BI, inclusi quelli trattati con BIG-IV, necessita di un supporto ventilatorio meccanico, a causa dell'incapacità di proteggere le vie aeree e/o dell'insufficienza respiratoria. La paralisi discendente causata dalla tossina altera la funzione della muscolatura faringea, compromettendo così la pervietà delle vie aeree. I pazienti per i quali vi sia il sospetto di BI dovrebbero essere monitorati attentamente e, in caso di comparsa di segni di ostruzione delle vie aeree, occorre intervenire prontamente, eventualmente anche con l'intubazione. La pulsossimetria (SpO<sub>2</sub>) può essere utile, ma la pCO<sub>2</sub> (rilevata con monitoraggio transcutaneo) rappresenta il singolo parametro più sensibile per individuare il deterioramento clinico nei primi stadi della malattia. Un improvviso incremento della pCO<sub>2</sub> può infatti indicare che il paziente presenta un peggioramento dell'ipotonia a livello della muscolatura respiratoria, tale da rendere necessaria una rapida intubazione [50,56,57]. Sono numerose le misure raccomandate per ridurre il rischio di aspirazione e per garantire un miglioramento della funzione respiratoria nei pazienti affetti dal BI. Innanzitutto, è consigliabile la valutazione del riflesso del vomito, poiché una riduzione di esso, combinata con la disfagia, aumenta il rischio di aspirazione. La culla dovrebbe essere posizionata in modo tale da mantenere il corpo del paziente su un piano con la testa sollevata rispetto ai piedi, con un angolo di 30°. Un'imbracatura di tessuto che passa tra le gambe o sotto i glutei del lattante può

fornire un supporto per impedirgli di scivolare verso la parte bassa del letto [50,56,57]. Inoltre, il posizionamento di un piccolo rotolo di stoffa sotto il collo aiuta a mantenere la fisiologica curvatura del collo stesso, in modo tale da favorire la pervietà delle vie aeree e da prevenire il ristagno di secrezioni nel faringe [26].

#### **Terapia di supporto nutrizionale**

Fornire un supporto nutrizionale adeguato è essenziale. Nonostante il rallentamento della motilità intestinale, una nutrizione enterale dovrebbe essere iniziata prontamente e proseguita fino a quando il paziente non è in grado di assumere in sicurezza cibi solidi e liquidi per via orale. La nutrizione enterale dovrebbe avere l'effetto benefico di aiutare il ristabilirsi dei movimenti intestinali, favorendo quindi la defecazione, e di conseguenza l'eliminazione delle spore e della tossina del *C. Botulinum* dall'intestino crasso. Inoltre, una valida nutrizione enterale consente di evitare la necessità di mantenere un catetere venoso centrale a lungo termine, riducendo quindi il rischio di infezioni. Il latte materno rappresenta il tipo di alimento ottimale, e può essere somministrato attraverso il sondino naso-gastrico o naso-digiunale. In ogni caso, dovrebbe essere eseguito un monitoraggio degli elettroliti a causa del rischio di iponatriemia, che si potrebbe verificare a seguito dell'aumentata secrezione di ormone antidiuretico [26,50,56,57].

#### **Gestione dell'intestino**

La tossina botulinica ha un importante effetto sull'intestino crasso, determinando una stipsi precoce e persistente. La nutrizione enterale rappresenta il mezzo migliore per favorire la motilità intestinale. L'impiego di lassativi non è raccomandato. Tuttavia, gli emollienti delle feci possono essere utili insieme alla stimolazione rettale sporadica, o alla supposta di glicerina. Quando nella cavità rettale è visualizzabile un tappo di feci, questo dovrebbe essere rimosso manualmente al fine di ripristinare una defecazione regolare. Tutti i campioni di feci devono essere inviati per i test diagnostici di conferma [56,57].

#### **Gestione della vescica**

I pazienti che presentano una forma grave di BI, specie se di sesso femminile, possono sviluppare un'atonia vescicale e di conseguenza un aumentato rischio di infezioni delle vie urinarie. Dovrebbe quindi essere individuata prontamente l'eventuale comparsa di ritenzione urinaria, che può essere alleviata da una leggera pressione manuale sulla vescica (metodo Credé). Il cateterismo urinario (permanente o intermittente) non è raccomandato, a causa dell'aumentato rischio di infezione [50,56,57].

### **7c. Antibiotici**

In generale, gli antibiotici non sono indicati nel trattamento dell'infezione da *C. botulinum* nei bambini poiché, se attivi contro i clostridi, potrebbero determinare un aumento della liberazione di tossina nell'intestino crasso, e quindi peggiorare lo stato clinico del paziente. Gli unici casi in cui è indicata la somministrazione di antibiotici sono quelli in cui è presente una infezione secondaria. In questi casi, nei pazienti che non hanno ricevuto un trattamento con le BIG-IV, dovrebbero essere impiegati antibiotici senza attività clostridiocida (ad esempio trimetoprim-sulfametoxazolo). D'altra parte, nei pazienti che invece hanno ricevuto il trattamento con l'antitossina, può essere somministrato qualsiasi antibiotico per combattere le infezioni secondarie, ad eccezione degli aminoglicosidi. Questi ultimi, infatti, hanno un

debole effetto di blocco neuromuscolare e dovrebbero pertanto essere evitati nei pazienti con BI, poiché potrebbero potenziare l'azione della tossina botulinica, portando fino all'arresto respiratorio [55].

## 8. Criteri di dimissione e follow-up

I criteri standard per la dimissione dei pazienti affetti da BI sono i seguenti: (1) nessuna necessità, da almeno tre giorni, di cure ospedaliere, come ventilazione meccanica o somministrazione di ossigeno; (2) nessun peggioramento, nei giorni precedenti, della paralisi, e miglioramento della funzione motoria e bulbare; (3) non più del 25% del volume totale e dell'apporto calorico deve essere fornito attraverso il sondino, da almeno tre giorni, con il restante apporto nutrizionale che deve essere assunto per via orale [40]. Ai fini della dimissione, è fondamentale la valutazione dei riflessi di vomito, suzione e deglutizione, che devono essere adeguati per garantire l'alimentazione per bocca, ed evitare l'aspirazione accidentale di cibo. Come accennato in precedenza, la valutazione dei riflessi dovrebbe essere fatta al mattino, durante il giorno e in particolare alla sera, quando la fatica muscolare è più pronunciata [2].

Non esiste un protocollo standardizzato di follow-up per il BI. Tuttavia, bisognerebbe tenere presente che, nonostante la risoluzione della sintomatologia neurologica, CB e BNT possono essere presenti per mesi nelle feci dei pazienti. Per tale motivo, uno stretto contatto tra neonati sani e pazienti convalescenti dovrebbe essere evitato [29]. Il follow-up, con l'impiego di test di laboratorio per identificare CB e BNT nelle feci, dovrebbe essere prolungato per almeno un anno dopo la malattia [58].

## 9. Complicanze

Il BI è una malattia tipicamente monofasica, con un graduale miglioramento della funzione muscolare, e solitamente non ha un decorso recidivante. Pertanto, un deterioramento clinico durante la fase di guarigione del paziente dovrebbe far sospettare la comparsa di una complicanza, o l'inadeguatezza del supporto respiratorio o nutrizionale. Un'infezione secondaria rappresenta la complicanza più frequente, e può interessare l'orecchio medio (otite media), i polmoni (polmonite da aspirazione), il tratto urinario e quello intestinale. Per quanto riguarda quest'ultimo, i pazienti devono essere attentamente monitorati al fine di individuare precocemente l'eventuale comparsa di segni suggestivi di infezione secondaria da *Clostridium difficile* (diarrea, cambiamento di colore delle feci, tensione addominale o distensione), che può essere favorita dalla stasi colica. Una batteriemia e una sepsi possono svilupparsi da accessi vascolari a media-lunga permanenza [50,56,57]. La seconda categoria di complicanze, in ordine di frequenza, è quella delle complicanze legate all'eventuale intubazione [26]. Le prescrizioni mediche devono essere riviste regolarmente. I sedativi o altri farmaci che possono provocare una depressione del sistema nervoso centrale, come la metoclopramide, sono relativamente controindicati e, quando possibile, dovrebbero essere presi in considerazione agenti alternativi [50].

## 10. Botulismo infantile e vaccini

### 10a. Vaccinazione contro il botulismo

Sono stati sviluppati diversi vaccini contro il botulismo, tuttavia essi vengono usati raramente a causa della relativa mancanza di prove sulla loro

efficacia e sicurezza. Pertanto, attualmente, la vaccinazione è indicata solo in soggetti ad alto rischio di contagio, come personale militare, ricercatori, operatori sanitari e primi soccorritori. Il vaccino a base di acidi nucleici usa plasmidi o vettori virali modificati aggiungendo il gene che codifica per uno dei domini NBT CP. Esistono inoltre i vaccini proteici ricombinanti, derivati dalla catena pesante, dal dominio di traslocazione e dall'olotossina botulinica, inattivati geneticamente o chimicamente [59].

### **10b. Botulismo infantile e altre vaccinazioni**

La maggior parte dei vaccini con virus vivi attenuati (morbillo, parotite, rosolia, varicella e rotavirus) deve essere ritardata fino a 5 mesi dopo il trattamento con BIG-IV, poiché le immunoglobuline possono interferire con l'efficacia del vaccino stesso. Nel caso dei vaccini orali contro il rotavirus, sebbene i dati attuali suggeriscano che le BIG-IV non interferiscono con l'immunizzazione, non dovrebbero essere somministrati fino al completo recupero della funzione intestinale [26,50].

### **Considerazioni conclusive**

Il BI è una malattia rara, ma probabilmente sottodiagnosticata perché scarsamente conosciuta. Andrebbe sempre sospettata in caso di insorgenza acuta di stipsi, seguita da segni di paralisi bulbare e successivamente da ipotonia generalizzata, in un bambino di età <12 mesi. In questi casi, anche in mancanza del dato anamnestico di una precedente esposizione al miele, andrebbero eseguite la ricerca del CB e della BNT nelle feci, e contestualmente avviata la terapia con antitossina specifica, senza attendere i risultati laboratoristici di conferma. La terapia consiste nel supporto delle funzioni vitali e nella terapia specifica con antitossina. Riguardo a quest'ultima, dovrebbero essere utilizzate in prima linea le BIG-IV, possibilmente entro i 7 giorni dall'esordio dei sintomi, e, solo in caso di mancata disponibilità di queste, si dovrebbe usare il siero equino. Allo stato attuale delle conoscenze, non è indicata la terapia antibiotica per eradicare il CB. In caso di infezioni secondarie, non dovrebbero essere mai usati antibiotici anti-clostridio prima della somministrazione dell'antitossina. La malattia è tipicamente monofasica senza recidive, perciò, in caso di peggioramento clinico, deve essere considerata la possibilità di una complicanza, più spesso infettiva. Il paziente può essere dimesso una volta che non necessiti più di cure ospedaliere e abbia riacquisito una valida suzione e deglutizione, ovvero una volta che i genitori siano stati addestrati all'uso del SNG. Nonostante il miglioramento clinico, l'eliminazione delle spore e della tossina prosegue per molti mesi, rendendo necessario un follow-up di almeno un anno.

In conclusione, il BI può avere una lunga durata ed essere fonte di frustrazione, soprattutto per i genitori, i quali spesso non riescono a cogliere gli impercettibili miglioramenti quotidiani del bambino. Perciò, è importante rassicurarli sul fatto che, in assenza di complicanze, l'esito atteso è il pieno e completo recupero delle funzioni motorie e neurologiche.

Tra i futuri ambiti di ricerca su tale patologia, appaiono di particolare rilevanza lo studio di nuovi target molecolari per produrre in laboratorio una nuova generazione di antitossine che non necessiti di donatori umani, e lo sviluppo di nuovi vaccini con profili di sicurezza ed efficacia tali da poter essere usati su vasta scala nelle regioni a più alta incidenza della malattia.

## Bibliografia

- 1 Arnon SS, Werner SB, Faber HK, Farr WH. Infant botulism in 1931. Discovery of a misclassified case. *Am J Dis Child*. 1979;133:580-2.
- 2 Anniballi F, Auricchio B, Fiore A, Lonati D, Locatelli CA, Lista F, Fillo S, Mandarino G, De Medici D. Botulism in Italy, 1986 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(24):30550.
- 3 Arnon SS. Botulism as an intestinal toxemia. In: Smith MJ, Ravdin PD, ed. *Infections of the Gastrointestinal Tract*, New York: Raven Press; 1995:257-71.
- 4 Freedman M, Armstrong RM, Killian JM, Boland D. Botulism in a patient with jejunoileal bypass. *Ann Neurol* 1986; 20:641-3.
- 5 Shen WP, Felsing N, Lang D, Goodman G, Cairo MS. Development of infant botulism in a 3-year-old female with neuroblastoma following autologous bone marrow transplantation: Potential use of human botulism immune globulin. *Bone Marrow Transplant* 1994;13:345-7.
- 6 Fenicia L, Franciosa G, Pourshaban M, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in two young people, caused by *Clostridium butyricum* type E. *Clin Infect Dis* 1999;29:1381-7.
- 7 Rosow LK, Strober JB. Infant botulism: Review and Clinical Update. *Pediatr Neurol* 2015;52:487-92.
- 8 Fenicia L, Anniballi F. Infant botulism. *Ann Ist Super Sanità* 2009;45(2):134-46.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Botulism Annual Summary, 2016. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services, CDC, 2017.
- 10 European Centre for Disease Prevention and Control. Botulism. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2015. Stockholm: ECDC; 2018.
- 11 Van Horn NL, Street M. Infantile Botulism. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan- Van Horn NL, Street M. Infantile Botulism. [Updated 2018 Oct 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan.
- 12 Araye A, Goudet A, Barbier J, Pichard S, Baron B, England P, Pérez J, Zinn-Justin S, Chenal A, Gillet D. The Translocation Domain of Botulinum Neurotoxin A Moderates the Propensity of the Catalytic Domain to Interact with Membranes at Acidic pH. *PLoS ONE* 2016;11(4): e0153401.
- 13 Peterson DR, Eklund MW, Chinn NM. The sudden infant death syndrome and infant botulism. *Rev Infect Dis* 1979;1(4):630-6.
- 14 Ahsan CR, Hajnoczky G, Maksymowych AB, Simpson LL. Visualization of binding and transcytosis of botulinum toxin by human intestinal epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;315:1028-35.
- 15 Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(8):535-49.
- 16 National Botulism Surveillance Summary 2015 Summary of Botulism Cases Reported in 2015. 2015;149(April).
- 17 Thompson JA, Glasgow LA, Warpinski JR, Olson C. Infant botulism: clinical spectrum and epidemiology. *Pediatrics* 1980;66:936-42.
- 18 Advisory Committee on the Microbiological Safety of Food (ACMSF) 2006; NHS, 2013b.
- 19 Brett MM, McLaughlin J, Harris A, O'Brien S, Black N, Forsyth RJ, Roberts D, Bolton FJ. A case of infant botulism with a possible link to infant formula milk powder: evidence for the presence of more than one strain of *Clostridium botulinum* in clinical specimens and food. *J Med Microbiol*. 2005;54(Pt 8):769-76.
- 20 Johnson EA, Tepp WH, Bradshaw M, Gilbert RJ, Cook PE, McIntosh ED. Characterization of *Clostridium botulinum* strains associated with an infant botulism case in the United Kingdom. *J Clin Microbiol*. 2005;43(6):2602-7.
- 21 Cardenas Aranzana MJ, Isla Tejera B, Gil Navarro MV, Lopez Laso E. Botulismo infantil tratado con inmunoglobulina botulinica humana. *Farm Hosp*. 2007;31:379-87.
- 22 Ogle J, Anderson M. Chapter 42. Infections: Bacterial & Spirochetal. In: *Current Diagnosis & Treatment: Pediatrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
- 23 Yoshioka H, Iseki K, Fujita K. Development and differences of intestinal flora in the neonatal period in breast-fed and bottle-fed infants. *Pediatrics* 1983;72:317-21.
- 24 CDC. A case of infant botulism. *Commun Dis Rep CDR Wkly*. 1994;4(12):53.
- 25 Rick JR, Ascher DP, Smith RA. Infantile botulism: an atypical case of an uncom-

- mon disease. *Pediatrics* 1999;103(5 Pt. 1):1038-9.
- 26 State of California - Health and Human Services Agency. Patient Management. Infant Botulism Treat. Prev. Program 2010. Available at: <http://www.infantbotulism.org/physician/patient.php>. Accessed January 14, 2014.
  - 27 Arnon SS, Damus K, Chin J. Infant botulism: Epidemiology and relation to sudden infant death syndrome. *Epidemiol. Rev.* 1981;3:45-66.
  - 28 Arnon SS, Midura TF, Damus K, Wood RM, Chin J. Intestinal infection and toxin production by *Clostridium botulinum* as one cause of sudden infant death syndrome. *Lancet* 1978;1(8077):1273-7.
  - 29 Arnon SS. Infant Botulism. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). *Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Co; 2009. pp. 1758-66.
  - 30 Thompson JA, Filloux FM, Van Orman CB, Swoboda K, Peterson P, Firth SD, Bale JF Jr. Infant botulism in the age of botulism immune globulin. *Neurology* 2005;64(12):2029-32.
  - 31 Midura TF. Update: infant botulism. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9:119-25.
  - 32 Barash JR, tang TW, Arnon SS. First case of infant botulism caused by *Clostridium baratii* type F in California. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4280-2.
  - 33 Oguma K, Yokota K, Hayashi S, Takeshi K, Kumagai M, Itoh N, Tachi N, Chiba S. Infant botulism due to *Clostridium botulinum* type c toxin. *Lancet* 1990;336:1449-50.
  - 34 Schreiner MS, Field E, Ruddy R. Infant botulism: a review of 12 years' experience at the children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1991;87:159-65.
  - 35 CDC. Botulism case definition. *MMWR* 1997;46(rr10)(May 02):1-55.
  - 36 Johnson RO, Clay SA, Arnon SS. Diagnosis and management of infant botulism. *Am J Dis Child.* 1979;133:586-93.
  - 37 Midura TF, Arnon SS. Infant botulism. Identification of *Clostridium botulinum* and its toxins in faeces. *Lancet* 1976;2:934-6.
  - 38 Koepke R, Sobel J, Arnon SS. Global occurrence of infant botulism. *Pediatrics* 2008;122:e73-e82
  - 39 Arnon SS. Infant botulism. *Annu Rev Med.* 1980;31:541-60.
  - 40 Arnon SS, Schechter R, Maslanka SE, Jewell NP, Hatheway CL. Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism. *N Engl J Med.* 2006;354:462-71.
  - 41 Harvey SM, Sturgeon J, Dassey DE. Botulism due to *Clostridium baratii* type F toxin. *J Clin Microbiol.* 2002;40:2260-2.
  - 42 Fenicia L, Anniballi F, Aureli P. Intestinal toxemia botulism in Italy, 1984-2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26:385-94.
  - 43 American Academy of Pediatrics. Botulism and infant botulism (*Clostridium botulinum*). In: *Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: Pickering LK; 2009.
  - 44 Cai S, Singh BR, Sharma S. Botulism diagnostics: from clinical symptoms to in vitro assays. *Crit Rev Microbiol.* 2007;33:109-25.
  - 45 Boyer AE, Moura H, Woolfitt AR, Kalb SR, McWilliams LG, Pavlopoulos A, Schmidt JG, Ashley DL, Barr JR. From the mouse to the mass spectrometer: detection and differentiation of the endoproteinase activities of botulinum neurotoxins A-G by mass spectrometry. *Anal Chem.* 2005;77:3916-24.
  - 46 Rosen O, Feldberg L, Yamin TS, Dor E, Barnea A, Weissberg A, Zichel R. Development of a multiplex Endopep-MS assay for simultaneous detection of botulinum toxins A, B and E. *Sci Rep.* 2017;1;7(1):14859.
  - 47 Francisco AM, Arnon SS. Clinical mimics of infant botulism. *Pediatrics* 2007;119(4):826-8.
  - 48 Khouri JM, Payne JR, Arnon SS. More Clinical Mimics of Infant Botulism. *J Pediatr.* 2018;193:178-82.
  - 49 Vanella de Cuetos EE, Fernandez RA, Bianco MI, Sartori, OJ, Piovano ML, Lúquez C, de Jong LIT. Equine botulinum antitoxin for the treatment of infant botulism. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(11):1845-9.
  - 50 Rosow LK, Strober JB. Infant botulism: review and clinical update. *Pediatr Neurol.* 2015;52(5):487-92.
  - 51 Payne JR, Khouri JM, Jewell NP, Arnon SS. Efficacy of Human Botulism Immune Globulin for the Treatment of Infant Botulism: The First 12 Years Post Licensure. *J Pediatr.* 2018;193:172-77.

- 52 Yu PA, Lin NH, Mahon BE, Sobel J, Yu Y, Mody RK, Gu W, Clements J, Kim HJ, Rao AK. Safety and Improved Clinical Outcomes in Patients Treated With New Equine-Derived Heptavalent Botulinum Antitoxin. *Clin Infect Dis*. 2017;66(suppl\_1):S57-S64.
- 53 Foster KA. Engineered toxins: New therapeutics. *Toxicon*. 2009;54(5):587-92.
- 54 Cangene Corporation. BAT (botulism antitoxin heptavalent [A, B, C, D, E, F, G] - [equine]) sterile solution for injection prescribing information. Winnipeg, Canada. 2013 Mar Available at: <https://www.gov.mb.ca/health/publichealth/cdc/protocol/cangene.pdf>
- 55 Carrillo-Marquez MA. Botulism. *Pediatr Rev*. 2016;37(5):183-92.
- 56 Ketcham EM, Gomez HF. Infant botulism: a diagnostic and management challenge. *Air Med J*. 2003;22(5):6-11.
- 57 Brook I. Infant Botulism. *J Perinatol*. 2007;27(3):175-80.
- 58 Kobayashi H, Fujisawa K, Saito Y, Kamijo M, Oshima S, Kubo M, Eto Y, Monma C, Kitamura M. A botulism case of a 12-year-old girl caused by intestinal colonization of *Clostridium botulinum* type ab. *Jpn J Infect Dis*. 2003;56(2):73-4.
- 59 Sundeen G, Barbieri JT. Vaccines against Botulism. *Toxins (Basel)*. 2017; 9(9). pii: E268.

## Norme editoriali

**Gli articoli devono essere originali**, ossia non precedentemente pubblicati in tutto o in parte.

### Testo dell'articolo

Il testo deve essere sottomesso alla Rivista sotto forma di file di **Word**.

Utilizzare il carattere **Times New Roman, 11 pt** (non usare caratteri in grassetto o sottolineati)

Utilizzare i caratteri in **corsivo** (italics) solo per i termini tecnici o le parole in lingua straniera.

Utilizzare le virgolette solo in caso di citazioni.

Tutti gli acronimi riportati nel testo devono essere citati per esteso alla loro prima menzione, facendo seguire l'abbreviazione tra parentesi.

Utilizzare la seguente formattazione dei paragrafi: **giustificato**.

Dividere il testo in paragrafi, assegnando a ciascuno un titolo.

La lunghezza dell'articolo non dovrà superare di norma i **25.000 caratteri, spazi inclusi**, comprendendo nel conteggio le voci bibliografiche.

### Pagina del titolo

Ciascun articolo sottomesso alla Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera **dovrà essere corredato di una prima pagina** (pagina del titolo), nella quale andrà riportato, come indicato nel fac-simile allegato, quanto segue: (a) titolo dell'articolo in lingua Italiana; (b) titolo dell'articolo in lingua inglese; (c) nome e cognome di tutti gli autori, indicando l'affiliazione di ciascuno di essi; (d) nome e cognome, affiliazione e contatti dell'autore corrispondente; (e) titolo breve dell'articolo di lunghezza non superiore ai 50 caratteri, spazi inclusi; (f) 5 parole chiave in lingua Italiana; (g) 5 parole chiave in lingua inglese.

### Abstract e parole chiave

Ciascun articolo sottomesso alla Rivista Italiana di Pediatria Ospedaliera **dovrà essere corredato di una seconda pagina**, nella quale andrà riportato:

- **abstract** in lingua italiana di non oltre **250 parole**
- **abstract** in lingua Inglese di non oltre **250 parole**

La correttezza formale del testo in lingua inglese dovrà essere verificata da una figura con comprovate competenze linguistiche in tale lingua.

### Figure e tabelle

Figure (flow-chart, grafici, illustrazioni e fotografie) e tabelle devono essere sottomesse separatamente dal file di testo dell'articolo:

- **Grafici**: usare files di Excel;
- **Flow-chart**: usare files di Excel o PowerPoint;
- **Fotografie e illustrazioni**: usare files JPEG, TIFF, PNG o PowerPoint;
- **Tabelle**: usare files di Excel o Word.

Nelle figure usare solo il carattere **Arial**.

Gli autori devono menzionare tabelle e figure nel testo e numerarle in ordine di comparsa nel testo. Ciascuna tabella e figura deve essere accompagnata da una breve didascalia. Tabelle e Figure devono essere **originali**. È ammesso per la pubblicazione un numero massimo di **3 figure** e di **3 tabelle**.

### Voci bibliografiche (references)

#### 1. Voci bibliografiche all'interno del testo

All'interno del testo dell'articolo, le voci bibliografiche devono essere espresse come **numeri tra parentesi quadre**, i quali devono essere abbinati ai rispettivi articoli riportati in ordine di citazione nell'elenco delle voci bibliografiche.

*Esempi.*

Gli studi di Smith [14] e di Windus [15] hanno documentato che ...

Come segnalato da diversi Autori [16,17], ...

#### 2. Elenco delle voci bibliografiche

Le voci bibliografiche devono essere elencate in ordine di citazione nel testo e numerate di conseguenza. Per ciascuna voce bibliografica, indicare con precisione i seguenti dati: nomi di tutti gli autori, titolo dell'articolo (o del libro) e anno di pubblicazione. Inoltre:

- Per gli articoli pubblicati su rivista: indicare titolo della rivista, volume, fascicolo, prima ed ultima pagina dell'articolo;
- Per i siti web: indicare la data dell'ultimo accesso;
- Per i libri: indicare la casa editrice del libro e la città in cui ha sede. Se si intende citare un capitolo all'interno di un libro, andranno aggiunte le informazioni relative al capitolo (titolo ed autori).

Esempi:

- **articolo (vedi Pub Med):** Mueller SK, Sponsler KC, Kripalani S, Schnipper JL. Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review. Arch Intern Med. 2012;172(14):1057-69.
- **libro:** Behrman RE, Kliegman RM, and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- **capitolo di un libro:** Rezvani I. Metabolic Diseases. In: Behrman RE, Kliegman RM, and Jenson HB. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004.
- **Sito web:** <http://guidance.nice.org.uk/CG54>, last access: April 2015.

### Checklist per la sottomissione dell'articolo

Si richiede agli autori di verificare che la sottomissione dell'articolo alla rivista sia conforme a tutti i punti di seguito riportati:

1. L'articolo sottomesso non è stato precedentemente pubblicato, nè si trova attualmente in fase di sottomissione presso altre riviste.
2. Tutti coloro che vengono citati come autori devono soddisfare i seguenti criteri: a) aver dato un sostanziale contributo al concepimento e alla progettazione del lavoro, all'acquisizione dei dati, o all'analisi e all'interpretazione degli stessi; b) aver contribuito alla stesura dell'articolo o alla sua revisione critica; c) aver dato la propria approvazione finale alla versione dell'articolo da pubblicare.
3. Tutti coloro che, pur avendo contribuito alla realizzazione dell'articolo non soddisfano i criteri richiesti per poter essere considerati autori, devono essere elencati nella sezione Ringraziamenti, situata al termine dell'articolo. Nella medesima sezione dovranno essere dichiarati anche eventuali supporti materiali e finanziari.
4. Non esiste alcun conflitto di interesse o esso viene esplicitamente indicato al termine dell'articolo.
5. Il testo dell'articolo è conforme ai requisiti stilistici e bibliografici previsti nelle Istruzioni per gli Autori.
6. Il trattamento dei propri dati personali deve essere autorizzato secondo quanto previsto dal Decreto Legislativo n° 196/2003.

### ALLEGATO

#### FAC-SIMILE DELLA 1a PAGINA (Title Page)

#### **Terapia materna con fenitoina ed effetti avversi in un infante allattato al seno** **Maternal phenytoin therapy and adverse effects in a breastfed infant**

Mario Rossi<sup>1</sup>, Giovanni Moretti<sup>2</sup>, Anna Maria Verdi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica and Sperimentale, Università di Milano

<sup>2</sup> Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Università di Firenze

Autore corrispondente:

Prof. Mario Rossi

Clinica Pediatrica

Dipartimento di Medicina Clinica and Sperimentale

Università di Milano

Tel. +39 02 22883

e-mail: [mario\\_rossi@gmail.com](mailto:mario_rossi@gmail.com)

**Titolo breve** (non oltre 50 caratteri, spazi inclusi): Terapia materna con fenitoina e allattamento

**Parole chiave:** fenitoina, allattamento al seno, effetti avversi, infante

**Key words:** phenytoin, breastfeeding, adverse effects, infant



**5 miliardi al giorno fanno i bimbi più ricchi, dentro**



## EFFICACIA E SICUREZZA TESTATE

**Pancino®** gocce è un integratore alimentare a base di **Lactobacillus Rhamnosus GG (ATCC 53103)** che favorisce il riequilibrio della flora batterica intestinale. **Pancino®** gocce è altamente resistente al processo digestivo ed ha mostrato attività antinfiammatoria ed antiossidante a livello intestinale\*.

Consigliato in caso di **gastroenteriti**, episodi di **diarrea** e in associazione alla **terapia antibiotica**.

**Pratico da somministrare**  
**5 miliardi** di cellule vive di **Lactobacillus Rhamnosus GG**  
**in 0,5 ml**



- ✓ Elevata sopravvivenza del ceppo al processo digestivo\*
- ✓ Forte adesione alla mucosa intestinale\*
- ✓ Azione antinfiammatoria a livello intestinale\*
- ✓ Azione antiossidante a livello intestinale\*



**PEDIATRICA  
SPECIALIST®**

\* Studio in vitro - Evaluation of safety and efficacy of a novel probiotic-based food supplement, PANCINO®, ACTIVITY REPORT 2019.

