

rivista italiana di

pediatria

ospedaliera

Vol. 6 n. 2 ottobre 2019

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 ottobre del 2019

Epigenetica e programming metabolico e cardio-vascolare Umberto Simeoni, Jean-Baptiste Armengaud	8
Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita neonatale: Non dormiamoci su Flaminia Bardanzellu, Maria Cristina Pintus, Vassilios Fanos, Maria Antonietta Marcialis	15
Nuove tecniche di genetica molecolare: come può orientarsi il pediatra Paola Cianci, Angelo Selicorni, Luigi Memo	27
Aggiornamento sul trattamento del piede torto congenito Luisella Pedrotti, Stefano Citterio, Barbara Bertani, Gabriella Tuvo, Redento Mora, Cosimo Gigante	35
Infezioni riemergenti in epoca neonatale: la pertosse Chryssoula Tzialla	43
Norme editoriali	48

Clenil 100 mcg

Tecnologia modulite®¹

Indicato in tutte
le fasce di età²



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**.³

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.

Depositato presso AIFA in data 07/05/2019 - COD. 0500005491

 **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 β -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 corticosurrenalica 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 una 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 paradossico 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 mineralcorticoide 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 fluocinolone 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, mineralcorticoide 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 DL₅₀ 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

Epigenetica e programming metabolico e cardio-vascolare

Epigenetics and cardio-vascular and metabolic developmental programming

Umberto Simeoni¹, Jean-Baptiste Armengaud¹

¹ Division of Pediatrics and DOHaD Lab
CHUV-UNIL, Lausanne, Switzerland

Parole chiave: Epigenetica, Programming, Malattie cardio-vascolari, Malattia metabolica, Bambino

Key words: Epigenetics; Developmental Programming; Cardio-vascular Disease; Metabolic Disease; DOHaD

Riassunto

Importanti dati epidemiologici e sperimentali sugli animali hanno dimostrato che le origini delle malattie croniche dell'adulto sono precoci e risalgono alle prime epoche della vita di ogni individuo. Il periodo che comprende la gestazione, sin dal concepimento, e l'infanzia (periodo comunemente denominato "i primi 1000 giorni" della vita), costituisce una finestra unica di sensibilità alle variazioni ambientali, anche minime, in particolare all'esposizione alla nutrizione, allo stress psico-sociale, e a sostanze tossiche. In questo periodo, lo stile di vita della famiglia, e quindi del bambino, lascia dei marchi molecolari duraturi di natura epigenetica, che influenzano l'acquisizione dei punti di riferimento delle principali regolazioni fisiologiche, che determinano ad esempio i parametri cardio-vascolari o metabolici di ciascun individuo. Nel caso in cui queste regolazioni non siano state determinate in modo ottimale, si crea un fattore di rischio precoce, di fondamentale importanza. Questo fenomeno viene amplificato nel caso di complicanze perinatali, come la nascita pretermine, la restrizione di crescita fetale, o l'esposizione fetale a diabete, sovrappeso o obesità in gravidanza. La reversibilità di questa alterata «programmazione» durante lo sviluppo permette di attuare interventi, sia curativi che preventivi, basati su un counselling personalizzato rivolto allo stile di vita. Il pediatra ed i professionisti che operano nel campo della salute perinatale ed infantile vedono così ulteriormente legittimato, sin dalla nascita del progetto genitoriale di procreazione, il loro ruolo nell'attuare una prevenzione precoce e nel promuovere la salute da adulti dei pazienti pediatri.

Abstract

Both epidemiological and experimental studies in animal models have demonstrated the developmental origins of adult health and disease (the DOHaD concept). The time period denominated as the first 1000 days, from conception to the end of infancy, is a unique window of sensitivity to environmental variations, even subtle, especially exposures to nutrition, psychic and social stress and toxicants. At this time, parental and infant life styles generate durable molecular epigenetic imprinting which will influence the setting of future biologic regulations of the infant for the life time, especially in the cardio-vascular and the metabolic systems. Would the reference range be sub-optimally programmed, a major risk factor would be generated due to the mismatch between the anticipated and the real environment met in later life. Such alterations in developmental programming are particularly in infants born after pregnancy complications, such as preterm birth, intra-uterine growth restriction, or fetal exposure to maternal diabetes, overweight or obesity. Reversibility of epigenetic marks allows for early curative and preventative interventions, based on life style personalized counselling and coaching, targeting individuals as well as populations. The role of perinatal and pediatric healthcare providers in early prevention and the promotion of life long health is thus further legitimated.

Autore corrispondente

Umberto Simeoni

Division of Pediatrics, DFME, CHUV,
rue du Bugnon 46. 1011 Lausanne, Switzerland

umberto.simeoni@chuv.ch

Ph: +41 21 314 2286

Introduzione

La prevalenza di numerose malattie croniche dell'età adulta dette «malattie da civilizzazione», in quanto sono favorite dai comportamenti e dagli stili di vita tipici dei paesi sviluppati, o malattie non trasmissibili, aumenta drammaticamente da diversi decenni a livello epidemiologico globale. L'obesità, il diabete di tipo secondo e le malattie cardio-vascolari sono oggi tra le prime cause di mortalità prematura ed evitabile, non soltanto nei paesi con livello di risorse elevato, ma pure nei paesi in via di sviluppo o emergenti, in particolare in Africa e nell'Asia del sud-est [1,2]. La genetica non può spiegare una tale progressione, mentre la globalizzazione dei modelli di vita e di alimentazione occidentali e dell'industrializzazione, nonché fattori di tipo ambientale, sembrano invece spiegare la disseminazione pandemica di queste malattie.

I mille primi giorni della vita e il «developmental programming»: una finestra unica di sensibilità del bambino

Un numero crescente di studi convergenti, epidemiologici e sperimentali su modelli animali, ha permesso, relativamente recentemente, di riconoscere in questa visione un fattore inaspettato. Le origini delle malattie croniche dell'adulto sono più precoci di quanto si pensasse, e risalgono ai primi tempi della vita di ogni individuo, intorno al momento, e quindi al ciclo amplificatore, della riproduzione. In effetti, si ritiene che le prime epoche dello sviluppo, dal periodo peri-concezionale all'infanzia (periodo comunemente denominato "i primi 1000 giorni" della vita), costituiscono una

finestra di particolare sensibilità dell'individuo ad ogni variazione ambientale, la quale, in questo periodo della vita, lascia dei marchi molecolari duraturi che influiscono sull'acquisizione dei punti di riferimento delle principali regolazioni fisiologiche, che determinano, ad esempio, i parametri cardiovascolari o metabolici di ciascun individuo. Così si spiegano le costatazioni di Widdowson e Mc Cance, del 1963. Essi, studiando l'effetto delle variazioni della nutrizione sulla crescita dei cuccioli di ratto, hanno osservato che una breve, parziale riduzione degli apporti calorici aveva un effetto duraturo sulla crescita ulteriore dei cuccioli se applicata prima della sesta settimana di vita, mentre aveva un effetto a breve termine se applicata nei periodi successivi [3]. Barker *et al* hanno osservato che la mortalità legata alla malattia coronarica in età adulta è inversamente correlata al peso alla nascita degli stessi adulti [4]. E' stato così coniato il concetto di «developmental programming», e delle "Developmental Origins of Health and Disease". All'effetto degli stimoli precoci di origine nutrizionale, si è aggiunta anche la scoperta dell'effetto a lungo termine dell'esposizione alle sostanze tossiche ambientali [5], e dello stress, in particolare di quello psico-sociale [6]. E' importante notare che le variazioni ambientali che si osservano all'interno dei valori normali sono sufficienti a provocare una variazione di rischio per la salute in età adulta; non sono cioè necessarie variazioni di tipo patologico.

La memoria epigenetica degli effetti precoci dell'ambiente

La «memoria» degli stimoli ambientali in età precoce, conservata durante la vita dell'individuo, è verosimilmente di natura epigenetica. L'epigenetica, di scoperta relativamente recente, spiega i meccanismi attraverso i quali l'ambiente interagisce con il genoma. I marchi molecolari epigenetici comprendono modifiche superficiali della metilazione del DNA, modifiche degli istoni e degli RNA regolatori, non codificanti (micro-RNA e long-RNA). Tali marchi molecolari modificano il livello di espressione dei geni senza alterarne la sequenza, sono duraturi e trasmissibili ad una o più generazioni. Le modifiche epigenetiche sono particolarmente importanti durante la gametogenesi e i primi periodi dello sviluppo embrionale, fetale e postnatale. Il periodo dei primi mille giorni della vita (compreso dal concepimento al secondo compleanno del bambino) è così considerato un periodo di particolare vulnerabilità dell'individuo, durante il suo sviluppo, rispetto ai fattori nutrizionali, tossici o stressanti dell'ambiente. Lo sviluppo normale è un fenomeno naturalmente guidato da modifiche epigenetiche: ad esempio, l'orientamento e la differenziazione di una cellula staminale si effettuano grazie a modifiche epigenetiche che permettono il silenziamento, o al contrario l'iper-espressione, di specifiche parti del genoma contenuto *in toto* in ogni cellula. Durante lo sviluppo, l'individuo «programma» le sue funzioni fisiologiche e i vari livelli delle sue regolazioni biologiche per l'intero corso della vita, a seconda dei segnali ambientali ricevuti precocemente. Si programmano così traiettorie di vita dirette verso lo stato di salute o invece marcate da eventuali fattori di rischio per certe malattie croniche dell'età adulta, acquisiti precocemente.

Le grandi sindromi perinatali: un modello quasi-sperimentale di alterato «programming» durante lo sviluppo

Alcune condizioni patologiche perinatali, quali la nascita pretermine, il ri-

tardo di crescita intra-uterina e l'esposizione intra-uterina a diabete o a sovrappeso materno, possono determinare conseguenze nel bambino, non soltanto in età precoce, in termini di mortalità e morbilità neonatali, ma per la sua intera vita da adulto [7]. In effetti, in queste condizioni, il rischio di ipertensione arteriosa, di diabete e di obesità in età adulta viene significativamente aumentato, con un impatto almeno pari a quello dei classici fattori di rischio conosciuti nell'adulto (dipendenza dalla nicotina, ipercolesterolemia, obesità) [8]. Queste costatazioni hanno evidenziato la necessità di nuove ricerche per ottimizzare lo stato nutrizionale preconcezionale dei futuri genitori, così come il follow-up della gravidanza e dei neonati a rischio, includendo la ricerca di biomarkers precoci di queste alterazioni e malattie [9]. In effetti, gli studi epidemiologici hanno evidenziato legami obiettivi tra le circostanze intervenute in epoca perinatale, e le origini delle principali malattie croniche dell'adulto. E' emblematica la correlazione, evidenziata dal gruppo di Barker [4], tra mortalità da malattia coronarica e peso alla nascita, considerato come biomarker della crescita e della nutrizione intra-uterina. Questo periodo di particolare vulnerabilità ad un alterato «programming» è pure un periodo di eccezionale opportunità in termini di prevenzione e di azioni terapeutiche precoci, data la possibilità di trasmissione inter-generazionale di marchi epigenetici, favorevoli o sfavorevoli [10].

L'origine precoce della salute e delle malattie croniche nell'adulto

Il concetto, ora largamente conosciuto sotto il nome di «Early Programming» o di «Developmental Origins of Health and Disease» (DOHaD), si rivela coinvolto nell'evoluzione dell'insieme dei sistemi biologici e, molto probabilmente, nella stessa evoluzione delle specie viventi, in maniera complementare alla selezione naturale proposta da Darwin. L'«Early Programming» interviene pure nel determinare le conseguenze di variazioni dei parametri biologici all'interno del range normale, e non soltanto in circostanze patologiche. E' considerata attualmente come una delle maggiori leve utilizzabili nella prevenzione precoce delle principali cause di mortalità nel mondo, le malattie non trasmissibili, sia nei paesi ad alto livello di risorse che in quelli in via di sviluppo, e viene presa in considerazione dalle principali organizzazioni internazionali, come la World Health Association o l'ONU, oltre che da vari movimenti umanitari o politici, con la denominazione di “Mille giorni” [11].

L'opportunità eccezionale offerta nelle prime epoche della vita per una prevenzione precoce

In questi ultimi anni, è stato rivolto particolare interesse al rischio, nei pretermine, di malattie croniche in età adulta, in particolare delle patologie cardiovascolari (ipertensione arteriosa), metaboliche (alterata tolleranza glucidica) e renali [12], ed al dibattito sull'intensità della nutrizione precoce da attuare durante il ricovero ospedaliero e dopo la dimissione di questi pazienti [13]. In effetti, l'ottimizzazione della nutrizione postnatale dei prematuri, come di quella dei bambini con ritardo di crescita intra-uterina, deve tenere conto di due obiettivi apparentemente contraddittori. Da un lato, apporti energetici e proteici elevati («aggressivi»)

sono necessari per potere assicurare una crescita comparabile alla crescita fetale teorica ed uno sviluppo neuro-cognitivo soddisfacente, così come per ridurre il rischio di certe complicanze postnatali favorite da una possibile denutrizione postnatale, come la sepsi nosocomiale. Dall'altro lato, i risultati di studi epidemiologici e sperimentali su modelli animali hanno suggerito che la sequenza "ritardo di crescita precoce/accelerazione secondaria della crescita" sia particolarmente deleteria ed aumenti il rischio di alterazione delle funzioni cardio-vascolari, renali e metaboliche a lungo termine [14]

L'attenzione viene concentrata ora sull'importanza di un equilibrio ambientale e nutrizionale materno durante la gravidanza, che permetta un aumento di peso adeguato e non eccessivo durante la gravidanza, in particolare se la madre è in sovrappeso, obesa o diabetica. Inoltre, è riconosciuta l'importanza di apporti equilibrati di cofattori nutrizionali e micronutrienti coinvolti nei fenomeni epigenetici (come la vitamina B12, l'acido folico, la betaina). Il bambino macrosomico nato dopo una gravidanza complicata da diabete materno, e in particolare da diabete gestazionale, spesso associato ad uno stato di sovrappeso, è anch'esso esposto ad un rischio aumentato di sviluppare malattie croniche in età adulta (come ipertensione, obesità, o diabete di tipo secondo), equivalente a quello dei bambini di basso peso alla nascita. Approcci pre-concezionali con interventi di sensibilizzazione, educazione e *coaching* dei giovani adulti che progettano di far nascere un figlio sono attualmente valutati, nell'idea che una modifica del loro stile di vita nel periodo pre-concezionale (nutrizione sana, rispetto dei tempi di sonno, gestione degli stress, dell'attività fisica, dell'esposizione a sostanze tossiche) permetta un "programming" ottimizzato, e quindi una salute fisica e mentale migliore per il bambino, quando sarà adulto. L'effetto trans-generazionale dell'ereditabilità delle modifiche epigenetiche permette una ulteriore amplificazione del beneficio della prevenzione precoce.

I dati raccolti nel campo dell'economia della salute hanno evidenziato che il ritorno, su un investimento in capitale di salute, cresce in modo quasi-esponenziale quando gli interventi preventivi sono orientati verso le fasi precoci della vita, in particolare il periodo fetale ed infantile.

Un senso rinforzato alla pratica assistenziale in età pediatrica

La comprensione dell'importanza dei fattori ambientali precoci sullo sviluppo del bambino, e della loro influenza sulla sua salute lungo l'intero arco della vita, conferisce un'importanza aggiuntiva, maggiore, al ruolo del pediatra e dei professionisti che operano nella sanità perinatale e dell'infanzia. Tale acquisizione conferma che a livello individuale, così come a livello di popolazione, informare sull'importanza dello stile di vita e offrire un supporto ai futuri genitori, alle donne gravide, alle madri e ai bambini durante la prima infanzia, è particolarmente importante. Spiegare che è in gioco la salute del bambino per l'intera sua vita, e che lo sarà possibilmente anche quella dei suoi figli, nella generazione futura, dà un senso particolare al lavoro quotidiano dei pediatri, delle infermiere pediatriche, delle ostetriche e dei ginecologi, anche quando è rivolto ai bambini sani. A maggior ragione, seguire con attenzione lo sviluppo e la crescita dei bam-

bini esposti a condizioni di rischio perinatale, come la nascita pretermine, la restrizione della crescita fetale, o l'esposizione intra-uterina al diabete o ad uno stato di obesità della madre, permetterà l'ottimizzazione delle loro esposizioni ambientali e del loro stile di vita, attraverso il coinvolgimento dell'intera famiglia. Un follow-up specifico di tali bambini concernerà, accanto al controllo della crescita e dello sviluppo neuro-cognitivo, la rilevazione precoce di alterazioni delle funzioni cardio-vascolari, metaboliche e renali, per preservare la loro salute da adulti.

Bibliografia

- 1 (NCD-RisC) NRFC. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37-55.
- 2 (NCD-RisC) NRFC. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
- 3 Widdowson EM, McCance RA. the effect of finite periods of undernutrition at different ages on the composition and subsequent development of the rat. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1963;158:329-42.
- 4 Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ. Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet*. 1989;2(8663):577-80.
- 5 Mauduit C, Siddeek B, Benahmed M. [Developmental and environmental origin of male infertility: role of endocrine disruptors]. *Med Sci (Paris)*. 2016;32(1):45-50.
- 6 van Steenwyk G, Roszkowski M, Manuella F, Franklin TB, Mansuy IM. Transgenerational inheritance of behavioral and metabolic effects of paternal exposure to traumatic stress in early postnatal life: evidence in the 4th generation. *Environ Epigenet*. 2018;4(2):dvy023.
- 7 Gluckman PD, Hanson M, Zimmet P, Forrester T. Losing the war against obesity: the need for a developmental perspective. *Science translational medicine*. 2011;3(93):93cm19.
- 8 Barker DJ, Osmond C, Forsen TJ, Kajantie E, Eriksson JG. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *The New England journal of medicine*. 2005;353(17):1802-9.
- 9 Simeoni U, Barker DJ. Offspring of diabetic pregnancy: long-term outcomes. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2009;14(2):119-24.
- 10 Vaiman D, Gascoin-Lachambre G, Boubred F, Mondon F, Feuerstein JM, Ligi I, Grandvilllemin I, Barbaux S, Ghigo E, Achard V, Simeoni U, Buffat C. The intensity of IUGR-induced transcriptome deregulations is inversely correlated with the onset of organ function in a rat model. *PloS one*. 2011;6(6):e21222.
- 11 Hanson MA, Gluckman PD, Ma RC, Matzen P, Biesma RG. Early life opportunities for prevention of diabetes in low and middle income countries. *BMC public health*. 2012;12:1025.
- 12 Luyckx VA, Perico N, Somaschini M, Manfellotto D, Valensise H, Cetin I, Simeoni U, Allegaert K, Vikse BE, Steegers EA, Adu D, Montini G, Remuzzi G, Brenner BM. A developmental approach to the prevention of hypertension and kidney disease: a report from the Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. *Lancet*. 2017;390(10092):424-8.
- 13 Simeoni U, Armengaud JB, Siddeek B, Tolsa JF. Perinatal Origins of Adult Disease. *Neonatology*. 2018;113(4):393-9.
- 14 Simeoni U, Ligi I, Buffat C, Boubred F. Adverse consequences of accelerated neonatal growth: cardiovascular and renal issues. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(4):493-508.



LO SVILUPPO DEL
SISTEMA IMMUNITARIO
 PASSA DALL'INTESTINO¹⁻³



Aptamil presenta un'innovazione unica:
 la sua linea completa di **latte formulati**,
 con **prebiotici** e **postbiotici**.

AVVISO IMPORTANTE: il latte materno è l'alimento ideale per il lattante. È raccomandato come alimento esclusivo fino al sesto mese e come componente latteo di una dieta equilibrata durante lo svezzamento e anche dopo l'anno di vita. Quando manca o non è sufficiente per coprire i fabbisogni del lattante, risulta necessaria, su indicazione del Pediatra, l'introduzione di latte formulati. Nel caso un bambino venga alimentato con latte per l'infanzia è importante dare consigli sul suo utilizzo e richiamare l'attenzione delle mamme sul fatto che l'acqua non bollita, i poppatoi non sterilizzati e una ricostituzione errata possono fare ammalare il bambino.



BIBLIOGRAFIA: **1.** Furness JB, Kunze WA, Clerc N. Am J Physiol, 1999;277(5Pt 1):G922-8. **2.** Martin R et al. Beneficial Microbes, 2010; 1: 367-82. **3.** Wopereis H et al. Pediatr Allergy Immunol, 2014;25:428-438.



Sindrome da Ipoventilazione Centrale Congenita neonatale: Non dormiamoci su

Neonatal Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Don't sleep on it

Flaminia Bardanzellu, Maria Cristina Pintus, Vassilios Fanos, Maria Antonietta Marcialis

Terapia Intensiva Neonatale, AOU e Università di Cagliari.
SS 554 km 4,500, 09042 Monserrato. Italia

Parole chiave: CCHS, maledizione di Ondina, neonato prematuro, anomalie pupillari, malattia di Hirschsprung, terapia intensiva neonatale, sindrome di Haddad
Key words: CCHS, Ondine's Curse, premature newborn, pupillary anomalies, Hirschsprung Disease, neonatal intensive care unit, Haddad Syndrome

Riassunto

La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS) è una rara malattia genetica derivante dalla mutazione del gene paired-like homeobox 2B (PHOX2B) sul cromosoma 4p12.3. CCHS rappresenta un disturbo del sistema nervoso autonomo; la sua manifestazione più temibile è l'ipoventilazione centrale, causata da una mancata risposta dei chemorecettori all'ipercapnia e all'ipossia. I possibili sintomi associati includono anomalie pupillari, aritmie, ridotta variabilità della frequenza cardiaca, dismotilità esofagea, malattia di Hirschsprung o tumori della cresta neurale.

L'esordio tipico della CCHS è durante il periodo neonatale, ma sono state anche segnalate diagnosi tardive; inoltre, possono verificarsi sia casi sporadici che familiari.

Nei neonati pretermine, l'asfissia e i tipici reperti correlati alla prematurità possono sovrapporsi alle manifestazioni cliniche della CCHS e rendere più difficile la formulazione di una corretta diagnosi.

Il riconoscimento precoce della CCHS ne consente una gestione appropriata, utile per ridurre le conseguenze sia immediate che a lungo termine.

Abstract

Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) is a rare genetic disease caused by the mutation of PHOX2B gene, located on chromosome 4p12.3. CCHS is an autonomic nervous system disorder characterized by central hypoventilation, because of the lack of chemoreceptive response to hypercapnia and hypoxia. Other symptoms may be pupillary anomalies, arrhythmias, reduced heart rate variability, esophageal dysmotility, Hirschsprung's Disease or neural crest tumours.

CCHS typically manifests in neonates, even if the onset can also be delayed. Finally, both sporadic or familiar cases can occur.

In preterm neonates, asphyxia and typical prematurity-related symptoms may overlap CCHS clinical manifestations and make harder to formulate a correct diagnosis.

The early recognition of CCHS allows the adequate management, and helps in reducing immediate and long-term consequences.

Autore corrispondente:

Dr. Flaminia Bardanzellu

Terapia Intensiva Neonatale, AOU e Università di Cagliari.

SS 554 km 4,500, 09042 Monserrato. Italia tel 07051093453
Bardanzellu.flaminia@virgilio.it

INTRODUZIONE

La sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS) è una rara malattia genetica caratterizzata dalla riduzione/perdita del controllo nervoso autonomo sulla respirazione spontanea. La sua conseguenza è l'ipoventilazione, più marcata durante il sonno ma, nei casi più gravi, evidente anche durante la veglia. Ciò è dovuto a una scarsa risposta dei chemorecettori all'ipercapnia e all'ipossia, con conseguente insufficienza del trigger respiratorio, in assenza di patologie cardiopolmonari. La CCHS è causata principalmente dalla mutazione del gene che codifica per l'homeobox 2b (PHOX2B), un regolatore chiave della migrazione e differenziazione delle cellule che costituiscono la cresta neurale, localizzato sul cromosoma 4p12.3 [1-5].

La CCHS è stata classicamente identificata con l'espressione "Maledizione di Ondina", dal mito della ninfa Ondina che ha maledetto il suo mortale marito a seguito di un tradimento; da quell'istante, egli addormentandosi avrebbe cessato le sue funzioni vitali; morì pertanto dimenticando di respirare [3,6].

Il "mancato respiro" è il segno distintivo della CCHS e i pazienti affetti possono richiedere diversi tipi di supporto ventilatorio, dalla ventilazione non invasiva (NIV) alla ventilazione assistita tramite tracheotomia o "phrenic nerve-diaphragm pacing" (DP) [7].

EPIDEMIOLOGIA

L'incidenza esatta di CCHS è sconosciuta, variando da 1/50.000 a 1/200.000 nati [1, 8-11].

Sono state anche segnalate differenze locali; in-

fatti, l'incidenza di circa 1/200.000 in Francia diminuisce a 1/148.000 tra la popolazione giapponese [8,9,12].

Il termine Maledizione di Ondina fu introdotto nel 1962 e il primo report di un neonato affetto da CCHS risale al 1970 [13]. Fino ad oggi, più di 1.000 casi sono stati descritti in tutto il mondo [12].

CLINICA

Il tipico esordio della CCHS è nel periodo neonatale, soprattutto durante i primi giorni di vita, con sintomi legati all'ipoventilazione o all'apnea, specialmente durante il sonno [10,14].

A volte la CCHS può manifestarsi durante l'infanzia, anche se i pazienti affetti possono rimanere asintomatici fino all'età adulta (late-onset CCHS) [14]. Oltre alle anomalie del controllo respiratorio, la CCHS può essere associata alla Malattia di Hirshsprung (HD) nel 16-50% dei casi, caratterizzata dall'assenza congenita delle cellule gangliari del sistema nervoso enterico (derivate dalla cresta neurale) e risultante in diversi livelli di occlusione intestinale [2,5,15-18].

In circa il 5-10% dei casi di CCHS è stato riportato anche un aumento del rischio di tumori che originano dalla cresta neurale, come neuroblastoma, ganglioneuroma e ganglioneuroblastoma, probabilmente a causa di un aberrante sviluppo e/o migrazione della cresta neurale [2]; infine, potrebbe essere possibile una correlazione con il feocromocitoma, il carcinoma midollare della tiroide e i tumori carcinoidi [19].

La prima associazione tra CCHS e HD fu descritta nel 1978 da Haddad [14] e ne prese il nome. Successivamente, il termine neurocristopatia è stato usato per includere il neuroblastoma nella sindrome di Haddad [20,21].

Altre alterazioni autonome potenzialmente associate sono rappresentate da anomalie oftalmiche, come deficit a carico della motilità pupillare (20%) o lacrimazione alterata, disfunzioni della motilità esofagea (> 20%), stitichezza, sordità neurosensoriale (10%), [2,15-17,22,23], alterazioni metaboliche come ipoglicemia e iperinsulinismo, alterazioni della termoregolazione, diaforesi, alterata percezione dell'ansia o del dolore e riduzione della risposta allo stress o all'esercizio fisico. Possono anche verificarsi anomalie della frequenza cardiaca, come aritmie o ridotta variabilità, sincope, estremità fredde, ipotensione posturale e sintomi neurologici come convulsioni, ritardi dello sviluppo, motori o del linguaggio [2,3,18,23-39].

La dilatazione pupillare è una probabile conseguenza della disfunzione del ganglio ciliare, una struttura derivata anch'essa dalla cresta neurale, che porta alla denervazione parasimpatica; di conseguenza una grave costrizione pupillare può avvenire a seguito della somministrazione di pilocarpina diluita per via dell'ipersensibilità alla denervazione colinergica [5].

Nei pazienti affetti da CCHS possono verificarsi aritmie fatali [40,41], ipotensione durante la veglia e valori pressori più alti durante il sonno, con alterata variabilità della pressione sanguigna circadiana [40,42].

Nelle forme di CCHS a insorgenza tardiva, che di solito mostrano un fenotipo più lieve, la diagnosi può avvenire a seguito di un episodio di ipoventilazione scatenato da infezioni respiratorie (polmonite o bronchiolite), da farmaci depressivi come oppioidi, benzodiazepine, anestetici generali o farmaci antifettivi oppure insorto durante la gravidanza [1,12,23,35,40,43].

Dopo un'ampia revisione della letteratura, nella Tabella 1 riportiamo i sintomi di CCHS nel neonato e la loro rilevanza come segni sospetti della malattia.

Manifestazioni cliniche cranio-caudali

Alto sospetto (≥ 20%)	<ul style="list-style-type: none"> • Midriasi asimmetrica fissa poco reattiva alla luce • Ipoventilazione centrale, fallimento dell'estubazione, scarso drive respiratorio, apnea e desaturazione (che si verificano anche in un neonato a termine pieno dopo un'infezione respiratoria) • Intolleranza all'alimentazione, dismotilità esofagea, stitichezza • Ostruzione o distensione intestinale, passaggio ritardato del meconio • Peggioramento durante il sonno (specialmente NREM) • Anomalie prenatali: ridotta variabilità della frequenza cardiaca e ridotti movimenti fetali
Lieve sospetto (10-20%)	<ul style="list-style-type: none"> • Convulsioni • Ipersensibilità a farmaci depressivi del sistema nervoso centrale • Aritmie, ridotta variabilità della frequenza cardiaca
Basso sospetto (≤ 10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Sordità neurosensoriale • Tumori della cresta neurale • Feocromocitoma, carcinoma midollare della tiroide, tumori carcinoidi • Sindrome da morte improvvisa • Alterazioni metaboliche (ipoglicemia, iperinsulinismo) • Termoregolazione alterata, estremità fredde

Tabella 1. Manifestazioni cliniche neonatali, in ordine cranio-caudale, e relative percentuali di sospetto per l'associazione con CCHS.

NREM= non-rapid eye movement sleep.

FISIOPATOLOGIA

Circa il 93-100% dei casi di CCHS è correlato alla mutazione in eterozigosi di PHOX2B, che codifica per il gene paired like homeobox 2B [3,21,23,44-47], anche se l'ipoventilazione congenita è stata associata anche con la mutazione a carico di geni come RET, endotelina-3 (EDN3), MYO1H ed altri [48-50]. PHOX2B codifica un fattore di trascrizione costituito da 314 amminoacidi e che mostra due catene di alanine ripetute, corte e stabili (polialanine, costituite da 9-20 residui) [10]. È coinvolto nella corretta maturazione del sistema nervoso autonomo (SNA) [3] e modula l'espressione di geni come la dopamina-B-idrossilasi e la T-cell leukemia homeobox-2 (TLX-2) [21]. Nella CCHS, PHOX2B può essere associato a due tipi di mutazioni. La prima (90% dei pazienti) è la mutazione espansiva a carico della polialanina (PARM), che si trova nell'esone 3 di PHOX2B. L'allele wild-type mostra 20 alanine mentre la forma mutata presenta da 24 a 33 copie (principalmente 25-27) [21]. In questo tipo di mutazione si verifica una correlazione genotipo-fenotipo, poiché un numero maggiore di ripetizioni aumenta la gravità della malattia, la necessità di supporto ventilatorio [21,43,51,52] e si correla a un'età di insorgenza inferiore [4,44,51,53,54]. È interessante notare che uno studio molto recente ha correlato la PARM alla sindrome della morte improvvisa infantile (SIDS) [55].

La seconda mutazione descritta è la mutazione non-espansiva a carico della ripetizione di alanina (NPARM, 10% dei pazienti). Frequentemente, ma non sempre, si correla con una malattia più grave (che spesso richiede un supporto di ventilazione per 24 ore al giorno) [21] e con un rischio maggiore di comorbidità, come HD (87-100% dei pazienti NPARM versus 13-20% dei pazienti PARM) [35] e neuroblastoma (50% versus 1% rispettivamente) [3,35,56-59]. Le mutazioni NPARM includono alterazioni missenso, nonsenso, frameshift o inserimento del codone di stop [4, 21,35]. Inoltre, circa l'1-2% dei casi è dovuto a una delezione genica parziale o totale [4,14,60].

Infine, la contrazione della polialanina a <15 residui sembra rappresentare una variante rara che caratterizza circa il 3% della popolazione generale, ma può essere trovata anche nei pazienti CCHS che mostrano una malattia lieve o in portatori asintomatici, che potrebbero diventare sintomatici [10].

Le mutazioni di PHOX2B si verificano principalmente "de novo", ma è pos-

sibile l'ereditarietà familiare, specialmente da genitori che mostrano un mosaicismo o una mutazione somatica costitutiva. Il modello di trasmissione più frequente è autosomico dominante con penetranza incompleta [3,56,61]. Un genitore asintomatico portatore di un quadro di mosaicismo per la malattia può trasmettere la mutazione alla prole e diventare sintomatico dopo specifici trigger (infezioni o alcuni farmaci) [10,62-64].

Studi recenti dimostrano che la posizione e il tipo di mutazione influenzano il deficit trascrizionale e quindi la proteina risultante, da cui dipendono strettamente la presentazione clinica e le comorbilità [65].

In conclusione, il genotipo della mutazione PHOX2B può aiutare a predire la gravità del fenotipo clinico [12] e i bambini che necessitano di ventilazione 24 ore/die sono probabilmente portatori di NPARMs o PARMs 27-33 ripetizioni.

Diversi studi hanno cercato di definire aree cerebrali specifiche coinvolte o danneggiate nella CCHS; tuttavia, non esiste una sola area cerebrale responsabile. Ciò può dipendere dall'esistenza di vari processi che regolano la ventilazione e diverse aree reattive all'ipercapnia [4,23,66-68].

Pertanto l'esatta patogenesi dell'ipoventilazione e delle apnee centrali correlate al sonno non sono ancora note [35], anche se è stato sottolineato il ruolo dei neuroni che esprimono PHOX2B come i chemocettori centrali, e potenzialmente utili futuri bersagli terapeutici [69].

DIAGNOSI

Dato che la CCHS è una malattia rara, cause più frequenti di ipoventilazione centrale sono da ricercare nelle lesioni cerebrali strutturali, cardiache, respiratorie, neuromuscolari, nei disordini metabolici o nelle cromosomopatie [3,70].

Pertanto, prima di sospettare la CCHS, dovrebbero essere escluse sepsi, meningite, esposizione materna a tossine, anomalie metaboliche (difetti mitocondriali, ipotiroidismo e altri), traumi da parto e asfissia, anomalie strutturali del tronco cerebrale, miopatie congenite, malattie cardiovascolari, infarto cerebrale e anomalie delle vie respiratorie [71].

In caso di ipoventilazione centrale, è bene sospettare la CCHS soprattutto in associazione a intolleranza alimentare, pseudo-ostruzione intestinale o altri disturbi del SNA.

A volte il principale sintomo riferito è un respiro superficiale durante il sonno [3]. La cianosi può rappresentare l'unica manifestazione della CCHS, in assenza di difficoltà respiratoria [19].

Le manifestazioni cliniche sono in genere più gravi durante il sonno, in particolare nel sonno profondo e non-rapid eye movements (NREM) [4,19,23,35,72].

La conferma della diagnosi avviene attraverso la ricerca della mutazione di PHOX2B, in concomitanza con la biopsia rettale nel sospetto di malattia di Hirschsprung [3,73].

Quando si verificano stitichezza e / o distensione addominale, devono essere eseguiti il clisma baritato o la manometria rettale [71].

La radiografia del torace (o tomografia computerizzata-TC) e l'ecocardiografia possono aiutare a escludere lesioni polmonari e cardiache [3]. L'esame neurologico approfondito, la biopsia muscolare e gli esami metabolici mirati permettono l'esclusione di malattie muscolari o metaboliche [3].

L'esame pupillare è utile per rilevare la compromissione autonoma, poiché

le anomalie pupillari variano in base alla gravità della malattia [5].

L'holter-ecg 72h è in grado di rilevare le anomalie della FC [3,41]; La TC e la Risonanza magnetica (RM) cerebrale consentono l'esclusione di lesioni anatomiche cerebrali, causate da asfissia, infezioni, lesioni traumatiche, infarti e tumori [74,75].

Come follow-up, l'American Thoracic Society (ATS) suggerisce lo screening annuale con holter-ecg 72h, ecocardiogramma, emocromo, esame oftalmologico, imaging per rilevare i tumori della cresta neurale. Studi annuali o biennali della fisiologia respiratoria durante il sonno e in ventilazione possono migliorare la gestione del ventilatore [35]. Si raccomandano anche valutazioni neurocognitive periodiche [11].

Il counseling prenatale risulta molto utile e l'analisi genetica prenatale dovrebbe essere presa in considerazione se i genitori di pazienti affetti desiderano altre gravidanze [2].

Poiché la presentazione prenatale è correlata con un fenotipo clinico più severo, in presenza di anomalie autonome fetali suggestive di CCHS o in caso di alto sospetto di malattia è opportuna la consulenza multidisciplinare prenatale, al fine di fornire la migliore assistenza postnatale e predisporre i genitori ad una maggiore accettazione della malattia [55,76].

Infine, è stato sottolineato il bisogno di un monitoraggio periodico per i portatori di mosaicismo asintomatici [63,64].

TRATTAMENTO

Il trattamento della CCHS richiede un approccio multidisciplinare, il cui punto chiave è il supporto ventilatorio. Un follow-up periodico svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi precoce delle complicanze, anche a causa del possibile persistere della condizione asintomatica per un periodo variabile dopo la nascita [12,14].

Attualmente lo sviluppo di supporti respiratori innovativi (invasivi e non invasivi), in grado di fornire un'adeguata ossigenazione e ventilazione, consente la sopravvivenza dei pazienti e ne migliora la qualità della vita [35,55,71].

Tra le possibili strategie, la ventilazione a pressione positiva (PPV) tramite tracheostomia, la ventilazione a pressione positiva non invasiva (NIPPV), la ventilazione a pressione negativa e DP tramite stimolazione del nervo frenico possono essere prese in considerazione, sebbene ciascuna di queste possieda delle limitazioni [12,35].

La PPV tramite tracheostomia è raccomandato dall'ATS nei neonati e nei bambini [35], poiché consente il miglior sviluppo neurocognitivo; al contrario, la NIV è considerata sub-ottimale. Tuttavia, alcuni pazienti sono stati sottoposti a NIPPV sin dall'infanzia [40,71,77].

Nel caso del "phrenic nerve-diaphragm pacing" (DP), gli elettrodi impiantati in prossimità del nervo frenico e collegati a un ricevitore interno consentono la contrazione del diaframma del paziente e ne attivano il respiro (consentendo maggiori libertà e mobilità rispetto alla tracheotomia). Tuttavia tale dispositivo sembra aumentare il rischio di apnea ostruttiva del sonno (OSA) [35,40,78-80].

La tecnologia di ventilazione assistita (NAVA) adattata in modo neutro utilizza elettrodi diaframmatici per monitorare il trigger respiratorio nervoso del paziente, regolando la respirazione [11].

Dopo e/o durante gli interventi chirurgici e durante le infezioni respiratorie,

l'attività respiratoria dei pazienti con CCHS deve essere assistita meccanicamente [12]; le donne in stato di gravidanza devono sottoporsi a un costante monitoraggio e trattamento multidisciplinare: il miglior supporto sembra la nIPPV durante il sonno [45]. Per quanto riguarda le comorbidità, le aritmie fatali possono richiedere pacemaker cardiaci; la malattia di Hirschsprung e i tumori della cresta neurale devono essere trattati chirurgicamente [14].

RACCOMANDAZIONI

Grazie ai progressi nella diagnosi e nella gestione della CCHS, molti bambini affetti raggiungono l'età adulta. La sfida per il futuro è quella di fornire un adeguato supporto al loro sviluppo, specialmente per quanto riguarda le funzioni neurocognitive, potenzialmente inficiate dalla gestione subottimale dell'ipoventilazione [12,81].

Riteniamo che questo approfondimento sulle possibili presentazioni cliniche neonatali della CCHS possa risultare molto utile per pediatri e neonatologi.

In particolare, sottolineiamo che:

- in caso di apnea ricorrente, anche in un neonato a termine e soprattutto se maschio, e di fallimento dei tentativi di estubazione dopo una bronchiolite, bisogna sospettare la CCHS ;
- l'associazione tra la malattia di Hirschsprung (HD) e la CCHS è chiamata Sindrome di Haddad;
- la midriasi fissa asimmetrica presente dalla nascita potrebbe rappresentare un possibile indizio di CCHS;
- la storia familiare di ipersensibilità ai farmaci depressori del SNC o l'eccessiva sonnolenza diurna possono essere associati alla CCHS;
- le anomalie cardiocografiche fetali sono un possibile segno di disregolazione autonoma prenatale della CCHS (ipomobilità fetale, polidramnios, scarsa deglutizione e ridotta variabilità del cardiocogramma) [76];
- le correlazioni tra genotipo e fenotipo possono orientare la gestione clinica dei pazienti affetti.

Bibliografia

- 1 Klaskova E, Drabek J, Hobzova M, Smolka V, Seda M, Hyjanek J, Slavkovsky R, Stranska J, Prochazka M. Significant phenotype variability of congenital central hypoventilation syndrome in a family with polyalanine expansion mutation of the PHOX2B gene. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2016; 160(4): 495-498.
- 2 Bajaj R, Smith J, Trochet D, Pitkin J, Ouvrier R, Graf N, Silence D, Kluckow M. Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Hirschsprung's Disease in an Extremely Preterm Infant. *Pediatrics* 2005; 115: 737-38.
- 3 Ljubic K, Fister I Jr, Fister I. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: A Comprehensive Review and Future Challenges. *J Respir Med* 2014; ID 856149, 8 pages.
- 4 Nobuta H, Cilio MR, Danhaive O, Tsai HH, Tupal S, Chang SM, Mumen A, Kreitzer F, Bravo V, Czeisler C, Gokozan HN, Gygli P, Bush S, Weese-Mayer DE, Conklin B, Yee SP, Huang EJ, Gray PA, Rowitch D, Otero JJ. Dysregulation of Locus coeruleus development in congenital central hypoventilation syndrome. *Acta Neuropathol* 2015; 130: 171-83.
- 5 Mehta VJ, Ling JJ, Martinez EG, Reddy AC, Donahue SP. Congenital Tonic Pupils Associated With Congenital Central Hypoventilation Syndrome and Hirschsprung Disease. *J Neuroophthalmol* 2016; 36(4): 414-16.
- 6 Van de Borne P. New evidence of baroreflex dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *Clin Sci* 2005; 108(3): 215-16.
- 7 Degl'Innocenti D, Becatti M, Peruzzi M, Fiorillo C, Ramazzotti M, Nassi N, Arzilli C, Piumelli R. Systemic oxidative stress in the Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Eur Respir J* 2018; 52(5).
- 8 Trang H, Dehan M, Beauvils F, Zaccaria I, Amiel J, Gaultier C, French CCHS Working Group. The French Congenital Central Hypoventilation Syndrome Registry: general data, phenotype and genotype. *Chest* 2005; 127(1): 72-79.
- 9 Shimozake T, Sasaki A, Meguro T, Hasegawa H, Hiraku Y, Yoshikawa T, Kishikawa Y, Hayasaka K. Genotype phenotype relationship in Japanese patients with congenital central hypoventilation syndrome. *J Hum Genet* 2015; 60(9): 473-77.
- 10 Ventura F, Barranco R, Bachetti T, Nozza P, Fulcheri E, Palmieri A, Ceccherini I. Medico-legal investigation in an explicable case of congenital central hypoventilation syndrome due to a rare variant of the PHOX2B gene. *Journal of Forensic and Legal Medicine* 2018; 58:1-5.
- 11 Sinclair R, Teng A, Jonas C, Schindler T. Congenital central hypoventilation syndrome: A pictorial demonstration of absent electrical diaphragmatic activity using non-invasive neurally adjusted ventilatory assist. *J Paed Child Health* 2018; 54(2): 200-02.
- 12 Kasi AS, Jurgensen TJ, Yen S, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Three-generation family with congenital central hypoventilation syndrome and novel PHOX2B gene non-polyalanine repeat mutation. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(7): 925-27.
- 13 Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's Curse): report of an infant born with this syndrome and review of the literature. *Medicine* 1970; 49(6): 487-504.
- 14 Schirwani S, Pysden K, Chetcuti P, Blyth M. Carbamazepine Improves Apneic Episodes in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS) With a Novel PHOX2B Exon 1 Missense Mutation. *J Clin Sleep Med* 2017; 13(11): 1359-62.
- 15 Amiel J, Laudier B, Attie-Bitach T, Trang H, de Pontual L, Gener B, Trochet D, Etchevers H, Ray P, Simonneau M, Vekemans M, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S. Polyalanine expansion and frameshift mutations of the paired-like homeobox gene PHOX2B in congenital central hypoventilation syndrome. *Nat Genet* 2003; 33(4): 459-61.
- 16 Sasaki A, Kanai M, Kijima K, Akaba K, Hashimoto M, Hasegawa H, Otaki S, Koizumi T, Kusuda S, Ogawa Y, Tuchiya K, Yamamoto W, Nakamura T, Hayasaka K. Molecular analysis of congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Genet* 2003; 114(1): 22-6.
- 17 Croaker GD, Shi E, Simpson E, Cartmill T, Cass DT. Congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *Arch Dis Child* 1998; 78: 316-22.
- 18 Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow-Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis, management, and long-term outcome in thirty-two children. *J Pediatr* 1992; 120(3): 381-87.

- 19 Choi JH, Oh JH, Kim JH, Hong SC. Congenital central hypoventilation syndrome combined with Hirschsprung disease diagnosed in the neonatal period. *Korean J Pediatr* 2006; 49(4): 446-50.
- 20 Haddad GG, Mazza NM, Defendini R, Blanc WA, Driscoll JM, Epstein MA, Epstein RA, Mellins RB. Congenital failure of automatic control of ventilation, gastrointestinal motility and heart rate. *Medicine* 1978; 57(6): 517-26.
- 21 Raghvendra, Tyagi S, Yadav P, Saxena S, Dodia RA, Patel TD. Clinical aspects of congenital central hypoventilation syndrome (ondine's curse): a review. *Int j Pharma Sci Rev Res* 2010; 4(1): 48-53.
- 22 American Thoracic Society Medical section of the american lung association. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 160: 368-73.
- 23 Patwari PP, Carroll MS, Rand CM, Kumar R, Harper R, Weese-Mayer DE. Congenital Central Hypoventilation Syndrome and the PHOX2B Gene: A Model of Respiratory and Autonomic Dysregulation. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 173(3): 322-35.
- 24 Zelko FA, Nelson MN, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: neurocognitive functioning in school age children. *Pediatr Pulmonol*. 2010; 45(1): 92-98.
- 25 Faure C, Viarme F, Cargill G, Navarro J, Gaultier C, Trang H. Abnormal esophageal motility in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Gastroenterology* 2002; 122: 1258-63.
- 26 Goldberg DS, Ludwig IH. Congenital central hypoventilation syndrome: ocular findings in 37 children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1996; 33(3): 175-180.
- 27 Marazita ML, Maher BS, Cooper ME, Silvestri JM, Huffman AD, Smok-Pearsall SM, Kowal MH, Weese-Mayer DE. Genetic segregation analysis of autonomic nervous system dysfunction in families of probands with idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100(3): 229-36.
- 28 O'Brien LM, Holbrook CR, Vanderlaan M, Amiel J, Gozal D. Autonomic function in children with congenital central hypoventilation syndrome and their families. *Chest* 2005; 128(4): 2478-84.
- 29 Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Hawksworth A, Keens TG. Ventilatory response to exercise in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(5): 1185-91
- 30 Pine DS, Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Davies M, Whitaker AH, Klein DF. Anxiety and congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Psychiatry* 1994; 151(6): 864-70.
- 31 Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Flanagan EA. Congenital Central Hypoventilation Syndrome: Cardiorespiratory responses to moderate exercise simulating daily activity. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20(2): 89-93.
- 32 Spengler CM, Banzet RB, Systrom DM, Shannon DC, Shea SA. Respiratory sensation during heavy exercise in subjects without respiratory chemosensitivity. *Respir Physiol* 1998; 114(1): 65-74.
- 33 Trang H, Girard A, Laude D, Elghozi JL. Short-term blood pressure and heart rate variability in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's Curse). *Clin Sci (Lond.)* 2005; 108(3):225-30.
- 34 Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Huffman AD, Smok-Pearsall SM, Kowal MH, Maher BS, Cooper ME, Marazita ML. Case-control family study of autonomic nervous system dysfunction in idiopathic congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 100(3): 237-45.
- 35 Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Ceccherini I, Keens TG, Loghmanee DA, Trang H, ATS Congenital Central Hypoventilation Syndrome Subcommittee. An official ATS clinical policy statement: congenital central hypoventilation syndrome Genetic basis, diagnosis, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(6): 626-44.
- 36 Hennewig U, Hadzik B, Vogel M, Meissner T, Goecke T, Peters H, Selzer G, Mayatepek E, Hoehn T. Congenital Central Hypoventilation Syndrome with hyperinsulinism in a preterm infant. *J Hum Genet* 2008; 53(6): 573-77.
- 37 Farina MI, Scarani R, Po' C, Agosto C, Ottonello G, Benini F. Congenital central Hypoventilation Syndrome and Hypoglycemia. *Acta Paed* 2012; 101(2): 92-96.
- 38 Moreau F, Braun K, Amiel J, Dery T, Jedraszak G, Goudjil S, Kongolo G, Trang H, De Lonlay P, Mathieu M, Leke A, Morin G. Glycemic deregulation in Congenital Central Hypoventilation Syndrome. *Join ASHG Today*. *Am Soc Hum Genetic* www.ashg.org/2013meeting/abstracts/fulltext/f130122603.htm.

- 39 Hopkins E, Stark J, Mosquera RA. Central Congenital Hypoventilation Syndrome associated with Hypoglycemia and seizure. *Respir Med Case Rep* 2016; 20: 75-76.
- 40 Maloney MA, Kun SS, Keens TG, Perez IA. Congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(4): 283-92.
- 41 Gronli JO, Santucci BA, Leurgans SE, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B genotype determines risk for sudden death. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(1): 77-86.
- 42 Trang H, Boureghda S, Denjoy I, Alia M, Kabaker M. 24-Hour BP in children with congenital central hypoventilation syndrome. *Chest* 2003; 124(4): 1393-99.
- 43 Weese-Mayer DE, Rand CM, Berry-Kravis EM, Jennings LJ, Loghmanee DA, Patwari PP, Ceccherini I. Congenital central hypoventilation syndrome from past to future: model for translational and transitional autonomic medicine. *Pediatric Pulmonol* 2009; 44(6): 521-35.
- 44 Antic NA, Malow BA, Lange N, McEvoy RD, Olson AL, Turkington P, Windisch W, Samuels M, Stevens CA, Berry-Kravis EM, Weese-Mayer DE. PHOX2B mutation-confirmed congenital central hypoventilation syndrome: presentation in adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(8): 923-27.
- 45 Trochet D, O'Brien LM, Gozal D, Trang H, Nordenskjöld A, Laudier B, Svensson PJ, Uhrig S, Cole T, Niemann S, Munnich A, Gaultier C, Lyonnet S, Amiel J. PHOX2B genotype allows for prediction of tumor risk in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Hum Gen* 2005; 76(3): 421-26.
- 46 Korenberg JR, Newth CJL, Allerding T, Packman S. Congenital central hypoventilation syndrome: an autosomal recessive form with variable expressivity. *Pediatr Res* 1985; 19: 250.
- 47 Wang TC, Su YN, Lai MC. PHOX2B mutation in a Taiwanese newborn with congenital central hypoventilation syndrome. *Ped Neonatol* 2014; 55: 68-70.
- 48 Khan A, Sarnat HB, Spaetgens R. Congenital muscle fiber-type disproportion in a patient with congenital central hypoventilation syndrome due to PHOX2B mutation. *J Child Neurol* 2008; 23(7): 829-31.
- 49 Zaidi S, Gandhia J, Vatsia S, Smith NL, Khan SA. Congenital central hypoventilation syndrome: An overview of etiopathogenesis, associated pathologies, clinical presentation, and management. *Auton Neurosci* 2018; 210: 1-9.
- 50 Spielmann M, Hernandez-Miranda LR, Ceccherini I, Weese-Mayer DE, Kragesteen BK, Harabula I, Krawitz P, Birchmeier C, Leonard N, Mundlos S. Mutations in MYO1H cause a recessive form of central hypoventilation with autonomic dysfunction. *J Med Genet*. 2017; 54(11): 754-61.
- 51 Matera I, Bachetti T, Puppo F, Di Duca M, Morandi F, Casiraghi GM, Cilio MR, Hennekam R, Hofstra R, Schöber JG, Ravazzolo R, Ottonello G, Ceccherini I. PHOX2B mutations and polyalanine expansions correlate with the severity of the respiratory phenotype and associated symptoms in both congenital and late onset Central Hypoventilation syndrome. *J Med Genet* 2004; 41(5): 373-80
- 52 Loghmanee DA, Rand CM, Zhou L, Berry-Kravis EM, Jennings LJ, Yu M, Weese-Mayer DE. Paired-like homeobox gene 2B (PHOX2B) and congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): genotype/phenotype correlation in cohort of 347 cases. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: A6341.
- 53 Souza RT, Campanharo FF, Araujo Júnior E, Moreira GA, Mazzotti DR, Mattar R, Moron AF, Coelho FM. Challenges in congenital central hypoventilation syndrome (Ondine's curse) on pregnancy: a case report. *J Obst Gynaecol* 2017; 37(1): 107-108.
- 54 Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L. Adult identified with congenital central hypoventilation syndrome mutation in PHOX2B gene and late-onset CHS. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1): 88.
- 55 Szymońska I, Langfeldt Borgenvik T, Karlsvik TM, Halsen A, Malecki BK, Saetre SE, Jagła M, Kruczek P, Talowska AM, Drabik G, Zasada M, Malecki M. Novel mutation-deletion in the PHOX2B gene of the patient diagnosed with Neuroblastoma, Hirschsprung's Disease, and Congenital Central Hypoventilation Syndrome (NB-HSCR-CCHS). Cluster. *J Genet Syndr Gene Ther* 2015; 6(3): 269.
- 56 Bygarski E, Paterson M, Lemire EG. Extreme intra-familial variability of congenital central hypoventilation syndrome: a case series. *J Med Case Rep* 2013; 7: 117.
- 57 Doherty LS, Kiely JL, Deegan PC, Nolan G, McCabe S, Green AJ, Ennis S, McNicholas WT. Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *Eur Resp J* 2007; 29(2): 312-16.

- 58 Lombardo RC, Kramer E, Cnota JF, Sawnani H, Hopkin RJ. Variable phenotype in a novel mutation in PHOX2B. *Am J Med Gen* 2017; 173(6): 1705-09.
- 59 Katwa U, D'Gama AM, Qualls AE, Donovan LM, Heffernan J, Shi J, Agrawal PB. Atypical presentations associated with non-polyalanine repeat PHOX2B mutations. *Am J Med Genet A* 2018; 176(7): 1627-31.
- 60 Jennings LJ, Yu M, Rand CM, Kravis N, Berry-Kravis EM, Patwari PP, Weese-Mayer DE. Variable human phenotype associated with novel deletions of the PHOX2B gene. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47(2): 153-61.
- 61 Di Lascio S, Bachetti T, Saba E, Ceccherini I, Benfante R, Fornasari D. Transcriptional dysregulation and impairment of PHOX2B auto-regulatory mechanism induced by polyalanine expansion mutations associated with congenital central hypoventilation syndrome. *Neurobiol Dis* 2013; 50: 187-200.
- 62 Sivertsen W, Eriksen BH. A newborn baby with apneas. *Tidsskr nor Laegeforen* 2016; 136: 1653-55.
- 63 Weese-Mayer DR, Zhou A, Reinecke P, Speare V, Dunne E, Niewijk G, Rand CM, Bielawiec T, Moore C, Berry-Kravis EM, Zhou L, Yu M, Jennings LJ. PHOX2B non-polyalanine repeat expansion mutations in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): Advancing understanding of phenotype by mutation type through industry-academic medicine collaboration. *Am J Resp Critical Care Med* 2017; 195(10): A2571.
- 64 Trochet D, Mathieu Y, Pontual L, Savarirayan R, Munnich A, Brunet JF, Lyonnet S, Goridis C, Amiel J. In Vitro studies of non poly alanine PHOX2B mutations argue against a loss-of-function mechanism for congenital central hypoventilation. *Hum mutat* 2009; 30(2): 421-31.
- 65 Di Lascio S, Benfante R, Di Zanni E, Cardani S, Adamo A, Fornasari D, Ceccherini I, Bachetti T. Structural and functional differences in PHOX2B frameshift mutations underlie isolated or syndromic congenital central hypoventilation syndrome. *Hum Mutat* 2018; 39(2): 219-36.
- 66 Nattie E, Li A. Central chemoreception is a complex system function that involves multiple brain stem sites. *J Appl Physiol* 2009; 106(4): 1464-66.
- 67 Teppema LJ, Dahan A, Ward DS. Central chemoreceptors. In: Teppema LJ, Dahan A editors. *Pharmacology and Pathophysiology of the Control of Breathing*. Informa Healthcare 2005; New York.
- 68 Williams RH, Jensen LT, Verkhatsky A, Fugger L, Burdakov D. Control of hypothalamic orexin neurons by acid and CO₂. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(25): 10685-90.
- 69 Fu C, Xue R, Wang R, Chen J, Ma L, Liu Y, Wang X, Guo F, Zhang Y, Zhang X, Wang S. Chemosensitive PHOX2B-expressing neurons are crucial for hypercapnic ventilatory response in the nucleus tractus solitaries. *Physiol* 2017; 595(14): 4973-89.
- 70 Straus C, Trang H, Becquemin MH, Touraine P, Similowski T. Chemosensitivity recovery in Ondine's curse syndrome under treatment with desogestrel. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 171(2): 171-4.
- 71 Jaiyeola P, El-Metwally D, Viscardi R, Greene C, Woo H. Congenital hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease Haddad syndrome: A neonatal case presentation. *J Neonatal-Perinatal Med* 2015; 8(2): 165-68.
- 72 Fleming PJ, Cade D, Bryan MH, Bryan AC. Congenital central hypoventilation and sleep state. *Pediatrics* 1980; 66(3): 425-28.
- 73 Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, de Pontual L, Clement-Ziza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KK, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PK, Ceccherini I, Hofstra RM, Fernandez R; Hirschsprung Disease Consortium. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet* 2008; 45(1): 1-14.
- 74 Bachetti T, Robbiano A, Parodi S, Matera I, Merello E, Capra V, Baglietto MP, Rossi A, Ceccherini I, Ottonello G. Brainstem anomalies in two patients affected by congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(6): 706-09.
- 75 Liu KS, Lo IFM, Chiu WK. An infant with congenital central hypoventilation syndrome and Hirschsprung's disease. *J Paediatr Respirol Critical Care* 2014; 10: 8-12.
- 76 De Montpellier S, Sznajer Y, Amiel J, Francois G, Nassogne MC, Debauche C, Schers I. An unusual cause of fetal hypomobility: congenital central hypoventilation syndrome associated with hirschsprung disease. *Eur J Pediatr* 2014; 173(12): 1607-09.

- 77 Ramesh P, Boit P, Samuels M. Mask ventilation in the early management of congenital central hypoventilation syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93(6): 400-03.
- 78 Mann Dosier .LB, Vaughn BV, Fan Z. Sleep Disorders in Childhood .Neurogenetic disorders. *Children* 2017; 4(9): 82.
- 79 Wang A, Kun S, Diep B, Davidson Ward SL, Keens TG, Perez IA. Obstructive sleep apnea in patients with congenital central hypoventilation syndrome ventilated by diaphragm pacing without tracheostomy. *J Clin Sleep Med* 2018; 14(2): 261-64.
- 80 Diep B, Wang A, Kun S, McComb JG, Shaul DB, Shin CE, Keens TG, Perez IA. Diaphragm Pacing without Tracheostomy in Congenital Central Hypoventilation Syndrome Patients. *Respiration* 2015; 89(6): 534-38.
- 81 Moreira TS, Takakura AC, Czeisler C, Otero JJ. Respiratory and autonomic dysfunction in congenital central hypoventilation syndrome. *J Neurophysiol* 2016; 116(2): 742-52.



Nestlé
NIDINA
2-3-4

Nestlé® Nidina®, tutto il meglio per te.



VITAMINE A¹, C² e D³:
contribuiscono al normale
funzionamento del
sistema immunitario



ZINCO⁴:
contribuisce
alla normale
crescita



DHA⁵:
contribuisce al normale
sviluppo cerebrale e
delle capacità visive



L.REUTERI DSM17938:
favorisce l'equilibrio
della micro flora
intestinale



CON UN ADEGUATO APPORTO DI PROTEINE

La nostra storia è unica come la scoperta di Henri Nestlé che nel 1867 inventò per primo la farina latte. Grazie alla **Ricerca Nestlé®**, ispirata da più di 150 anni di studi sulla nutrizione infantile e dalle più recenti raccomandazioni, siamo oggi **l'azienda leader nella nutrizione infantile**. Siamo stati i primi e continuiamo ad investire nell'innovazione per migliorarci. **NESTLÉ® NIDINA® OPTIPRO® 2 HM-O®** aiuta a sostenere le **difese immunitarie** e la **crescita** del tuo bambino.

AVVISO IMPORTANTE: Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante ed è consigliabile proseguire l'allattamento anche durante lo svezzamento. In mancanza del latte materno, prima di scegliere un latte formulato è necessario interpellare il pediatra. NIDINA® 2 è un latte di proseguimento indicato per l'alimentazione del lattante da 6 mesi di età all'interno di una dieta diversificata e non deve essere utilizzato in sostituzione del latte materno nei primi 6 mesi di vita.

1: EFSA Journal 2013;11(7):3334; 2: EFSA Journal 2015;13(11):4298; 3: EFSA Journal 2015;13(7):4182 4: EFSA Journal 2014;12(11):3891; 5: EFSA Journal 2014;12(10):3840

Nestlé
Baby & me

Nuove tecniche di genetica molecolare: come può orientarsi il pediatra

New molecular genetic techniques: a child-oriented approach

Paola Cianci^{1,2}, Angelo Selicorni², Luigi Memo³

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile, Ospedale F. Del Ponte, Università Insubria, Varese

² UOC Pediatria, Ospedale Sant'Anna, San Fermo della Battaglia, Como

³ UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Martino, Belluno

Parole chiave: malattie rare, next generation sequencing, whole exome sequencing, whole genome sequencing, array CGH
Key words: rare disease, next generation sequencing, whole exome sequencing, whole genome sequencing, array CGH

Autore corrispondente:

Prof. Luigi Memo

UOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Martino, Belluno

Tel. +39 0437 516231

e-mail: luigi.memo55@gmail.com

Riassunto

La rapida diffusione delle nuove tecniche diagnostiche genetiche, array CGH e, più recentemente, sequenziamento di nuova generazione (NGS) ha permesso un incredibile progresso nella diagnosi di diverse malattie genetiche. Tuttavia, queste nuove tecnologie hanno aperto nuove sfide per il clinico. In questo articolo ci siamo proposti di affrontare questo tema, descrivendo queste nuove tecniche, le loro indicazioni, ma anche i loro limiti.

Abstract

The rapid evolution and widespread use of CGH array and next generation sequencing (NGS) has allowed an incredible progress in the genetic diagnostics of several genetic rare diseases.

However, these new technologies have brought new challenges. In this article, we tried to explain what these new techniques consist of, when they are indicated for and what are their limits. Furthermore, we considered some of the main clinical applications of NGS, taking into consideration that there will be a growing progress in this field in the forthcoming future.

INTRODUZIONE

Il percorso diagnostico di un paziente con malattia rara è sempre stato assai complesso. I dati della Letteratura parlano di oltre 10.000 diverse malattie rare conosciute, ma ciò non significa per forza che siano facilmente identificabili. Infatti nonostante un'odissea diagnostica di accertamenti clinici e strumentali a cui bambini con sospetta malattia rara vengono sottoposti, il raggiungimento di una diagnosi eziologica è tutt'altro che elevata, essendo stata stimata al di sotto del 50% fino a circa 10 anni fa [1].

L'evoluzione delle conoscenze relative ai difetti molecolari di base in ambito di malattie genetiche verificatesi nell'ultimo decennio ha permesso di scoprire da una parte come una stessa condizione possa essere determinata da un difetto a carico di geni differenti e che la stessa condizione possa presentarsi con fenotipi estremamente variabili e, a volte, con manifestazioni cliniche in sovrapposizione parziale con condizioni ritenute differenti. Per tutti questi motivi, oggi una diagnosi semplicemente basata sulla sola presentazione clinica, può risultare tutt'altro che semplice.

Fortunatamente, negli ultimi anni, la definizione diagnostica è migliorata anche grazie alla introduzione nella pratica clinica di nuove tecniche molecolari, che hanno permesso di raggiungere una diagnosi eziologica in una percentuale di pazienti che oscilla tra il 60 e il 70% [1, 2, 3].

A partire dal 2010, diversi lavori hanno ipotizzato che l'array CGH potesse essere utilizzato come test di primo livello in bambini con sospetta malattia genetica [4,5]. Da allora tale tecnica è sempre più entrata nella routine diagnostica clinica-genetica. Parallelamente la diffusione delle nuove tecniche di biologia molecolare, la "Next Generation Sequencing (sequenziamento in parallelo del DNA) stanno modificando in modo significativo l'approccio diagnostico al bambino con sospetta patologia sindromica. Cercheremo in questo lavoro di fare chiarezza sulle diverse tecniche, fornendo al Pediatra gli strumenti per una comprensione di potenzialità e limiti di tali accertamenti.

Array CGH (o cariotipo molecolare)

Tecnica che ci permette di identificare alterazioni quantitative del DNA note come variazioni del numero di copie (CNV copy number variation) aumentando il potere di risoluzione dell'indagine. Mentre il cariotipo standard è

in grado di individuare mediamente eccessi o difetti di materiale di almeno 5-10 Milioni di copie di basi, l'array CGH è in grado di individuare eccessi o difetti di materiale di migliaia di paia di basi. Il principio della tecnica si basa su una ibridazione in situ modificata che sfrutta la competizione tra due campioni di DNA genomico (test e controllo) che vengono messi a confronto. La tecnica di CGH consente di identificare riarrangiamenti sbilanciati, ovvero delezioni e duplicazioni cromosomiche. Numerosi autori hanno dimostrato che questa tecnica ha una detection rate pari al 10 e il 12% [4,5].

Quando è indicato?

Attualmente l'array CGH è ritenuto il test diagnostico di primo livello di fronte al sospetto di sindrome genetica, in assenza di un'ipotesi diagnostica clinica convincente. Da diversi anni infatti tale metodica ha sostituito l'indagine cromosomica classica nell'iter diagnostico dei pazienti con anomalie congenite multiple e/o disabilità intellettiva [4]. In particolare, si è visto come la detection rate è maggiore in quei pazienti in cui al ritardo mentale/disabilità intellettiva si associa la presenza di una o più altri difetti congeniti (malformazioni maggiori, difetti di accrescimento, microcefalia, dismorfismi [5,6]

Quali sono i limiti di tale tecnica?

La risoluzione genomica dell'arrayCGH dipende dalla lunghezza dei cloni utilizzati e dalla distanza tra un clone e l'altro. Inoltre, qualsiasi sia la risoluzione, è un esame che non identifica traslocazioni di tipo bilanciato, né alterazioni di sequenza a livello di singoli geni. [4,5,6]. Altro limite compreso con l'utilizzo diffuso di tale tecnica è il riscontro non infrequente delle cosiddette varianti di significato incerto (Variant of Uncertain Significance, VUS). Si tratta di variazioni quantitative per le quali le conoscenze attuali non consentono una classificazione certa né come varianti patogenetiche né come varianti certamente benigne. Tali risultati pertanto, devono essere periodicamente rivalutati alla luce dell'evoluzione delle conoscenze al fine di raggiungere un'interpretazione definitiva della stessa variante.

Next Generation Sequencing - NGS

Questa tecnologia permette di analizzare milioni di sequenze di DNA in ogni singolo esperimento, permettendo di studiare in parallelo una grande quantità di informazioni genetiche selezionate sino alla possibilità di sequenziare in poco tempo l'intero genoma.

Tale tecnica, che sta soppiantando il precedente approccio tipo Sanger, ha visto negli ultimi anni diverse applicazioni: i pannelli di geni, noto anche come "targeted sequencing" (TS) che può essere distinto in focalizzato o esteso a seconda del numero di geni analizzati, il sequenziamento dell'intero esoma (whole exome sequencing o WES) oppure il sequenziamento dell'intero genoma (whole genome sequencing o WGS) [2, 3].

Targeted sequencing focalizzato

Tale metodica comprende lo studio di un gruppo di geni. Questo tipo di applicazione dell'NGS è tra le più diffuse e di maggiore riscontro pratico immediato. L'utilizzo di pannelli comprendenti pochi geni (1-20) non mostra alcuna differenza con la diagnostica tradizionale sia per quanto riguarda l'interpretazione dei risultati sia per quanto riguarda i problemi etici. In generale l'analisi si effettua solo sul probando e, in un secondo tempo, si verifica la presenza nei genitori delle varianti riscontrate. Permette di iden-

tificare alterazioni puntiformi a carico dei geni analizzati.

Quando è indicato?

Tale metodica è indicata tipicamente nel sospetto di una condizione geneticamente determinata nota per presentare una eterogeneità genetica, come ad esempio nelle RAS-patie (sindromi di Noonan e Noonan like), per le quali attualmente sono noti una ventina di geni malattia. La possibilità di analizzare contemporaneamente tutti i geni potenzialmente implicati in una condizione, comporta un notevole risparmio di tempo. Altro esempio di questo tipo è rappresentato dall'osteogenesi imperfetta, condizione clinica che può essere determinata da mutazioni a carico di più di dieci geni differenti [7,8,9].

Quali sono i limiti di tale tecnica?

Il limite di tale esame è la sua specificità, per cui il suo utilizzo è efficace solo nel caso il clinico abbia formulato una ipotesi diagnostica convincente. Altro limite che occorre ricordare è che tali pannelli comprendono solo i geni-malattia noti nello specifico momento dell'indagine. Un paziente che è stato testato per un pannello RAS-patia alcuni anni fa, è stato testato per circa la metà dei geni-malattia noti al giorno d'oggi.

Targeted sequencing esteso

A differenza del TS focalizzato, permette l'analisi di numero di geni molto più ampio (100-5.000). In questo caso è più opportuno che l'analisi venga allargata anche ai genitori del probando (trio analysis).

Quando è indicato?

Il TS esteso può essere indicato sia ai fini diagnostici, quando il pannello comprende geni attualmente noti come associati a malattie genetiche, sia ai fini di ricerca quando il pannello comprende geni "candidati" per una certa condizione in quanto appartenenti a "pathways biologici" specifici. Tipicamente questi pannelli riuniscono i geni associati a problematiche cliniche eterogenee quali ad esempio epilessia, retinopatia, ipoacusia, malattie neuromuscolari e molte altre ancora [10]. In tali pannelli possono essere compresi sia geni-malattia per le condizioni isolate, che geni associati a quadri sindromici che prioritariamente presentano quella specifica problematica clinica.

Quali sono i limiti di tale tecnica?

Questa metodica, dando la possibilità di analizzare un numero maggiore di geni, comporta conseguentemente un maggior numero di varianti da interpretare. Ancora più che nel TS focalizzato, è fondamentale ricordare come è necessario che questi pannelli estesi siano aggiornati nel tempo, alla luce delle sempre nuove conoscenze. Inoltre laboratori differenti possono proporre per la stessa problematica, per esempio "epilessia", pannelli di geni non perfettamente sovrapponibili. È quindi è importante conoscere bene i geni compresi nello specifico pannello di un dato laboratorio per poter interpretare i risultati ottenuti, soprattutto se di normalità, e decidere come proseguire l'iter diagnostico.

Whole Exome Sequencing (WES)

Gli esoni (porzioni codificanti dei nostri geni in quanto trascritte in mRNA) rappresentano circa l'1,5% del genoma e si ritiene che in essi siano riconoscibili l'85% delle mutazioni responsabili di malattie genetiche. Mediante il WES vengono contemporaneamente analizzate il 95% delle regioni codi-

ficanti dei circa 20.000 geni ipotizzati costituire il nostro genoma; mentre mediante il Clinical Exome Sequencing (CES) vengono analizzati gli esoni di tutti i geni-malattia noti. Diversi autori sono concordi nell'affermare che questo approccio ha notevolmente incrementato la detection rate di pazienti con quadri complessi non diagnosticati, con una percentuale di diagnosi che va dal 10-30% a oltre il 50% della casistica analizzata. È importante ricordare che una volta analizzato il WES di un paziente, i dati bioinformatici rimangono disponibili per ogni eventuale successiva rilettura nel tempo, alla luce dell'evoluzione delle conoscenze in questo ambito. Anche in questo caso le esperienze maturate indicano che per una migliore interpretazione dei dati sia preferibile/indispensabile l'analisi del trio (paziente + genitori biologici) [11,12].

Quando è indicato?

Attualmente si ritiene che tale tecnica sia da prendere in considerazione di fronte a pazienti con fenotipo compatibile con una condizione genetica in assenza di ipotesi diagnostiche convincenti, oppure in condizioni ad alta eterogeneità genetica o in situazioni di overlapping fenotipico.

Quali sono i limiti di tale tecnica?

La copertura dell'esoma, ossia la percentuale di sequenze genomiche bersaglio coperte dal sequenziamento, non è completa e omogenea per tutte le piattaforme genomiche commerciali. Un livello di copertura insufficiente di alcune regioni genomiche potrebbe essere alla base di un risultato falsamente negativo. Il WES porta con sé due elementi problematici che devono sempre essere ben chiari sia al clinico sia alla famiglia che si sottopone a tale indagine. Per primo citiamo gli "incidental findings" ossia i riscontri accidentali di mutazioni in geni responsabili di condizioni non correlate al fenotipo oggetto di studio e spesso legate a predisposizione oncologica e/o malattie neuro-degenerative che possono esordire in età adulta. Tale problematica evidenzia l'importanza di ottenere un consenso davvero informato e quindi la necessità di un'accurata informazione pre-test. L'altro "effetto collaterale" del WES è il riscontro di VUS, ossia varianti per cui non sia possibile avere un'univoca interpretazione. Tale aspetto conferma la potenziale non definitività dell'esito del test che risulta essere suscettibile di variazioni interpretative nel tempo, conseguenti all'acquisizione di nuove conoscenze [12,13].

Whole Genome Sequencing (WGS)

Il WGS consiste nel sequenziamento dell'intero genoma umano. Anche se tecnicamente fattibile, è assai costoso e soprattutto è estremamente complessa l'interpretazione dei dati bioinformatici ottenuti. Ciò è dovuto al fatto che l'analisi permette di evidenziare anche mutazioni nelle regioni introniche, le quali, ad eccezione di quelle vicine a siti di splicing, sono difficili da correlare al fenotipo. Per tali motivi è ancora più complesso classificare una variante come patogenetica o meno. I dati della letteratura hanno mostrato che il WGS ha un utilizzo assai limitato nella fase attuale e prevalentemente in ambito di ricerca. Alcuni lavori segnalano come il WGS aumenterebbe di poco la detection rate del WES e in una percentuale di circa il 30% dei casi permette di evidenziare varianti dell'esoma non identificate dalle tecniche WES [14].

Meccanismi Mutazionali non identificabili con tecniche NGS

L'applicazione attuale delle tecniche di NGS non è in grado di identificare al-

cune tipologie di meccanismi mutazionali. Tra questi ricordiamo delezioni o duplicazioni intrageniche, espansioni di triplette (meccanismo alla base della patogenesi della sindrome dell' X-fragile, per esempio) anomalie dell'imprinting genomico (meccanismo alla base di condizioni quali, ad esempio, la sindrome di Silver Russel).

CONCLUSIONI

Le tecniche NGS, in particolare il WES, negli ultimi anni stanno mostrando una diffusione importante nella pratica clinica. Sempre più autori propongono fortemente l'utilizzo delle tecniche genomiche come primo livello di diagnosi di fronte al bambino con sospetta patologia monogenica, anche alla luce della importante detection rate del WES.

Questa impostazione viene sostenuta anche valutando il potenziale risparmio economico conseguente all'utilizzo del WES nella pratica clinica. Alcuni studi hanno comparato il costo dei numerosi accertamenti necessari per raggiungere una diagnosi nell'era pre-WES, con il costo dell'esecuzione del WES stesso: il costo globale dei tutti gli esami eseguiti "inutilmente" risulta infatti di gran lunga superiore al costo legato all'esecuzione del WES [15].

Diversi Autori hanno analizzato anche il possibile ruolo del WES nel paziente critico ricoverato in Terapia Intensiva pediatrica o neonatale: è stato avviato il WES in coorti di neonati critici di differenti terapie intensive, per i quali era fortemente sospettata una condizione geneticamente determinata, ma mancava un'ipotesi diagnostica convincente [16,17]. Grazie alla WES, non solo si è avuta una definizione diagnostica vicina al 50% dei casi, ma si son potute anche prendere decisioni terapeutiche mirate sul piano medico e/o chirurgico (precision neonatology) o è stato possibile, in caso di diagnosi a prognosi infausta, indirizzare il neonato verso un percorso di cure palliative. A tal proposito la Figura 1 rappresenta una proposta di algoritmo

FIGURA 1. Algoritmo diagnostico nel neonato con sospetta patologia genetica, ricoverato in terapia intensiva neonatale (tradotto e modificato da Borghesi A. et al)[17].



diagnostico riguardante specificatamente l'ambito neonatale.

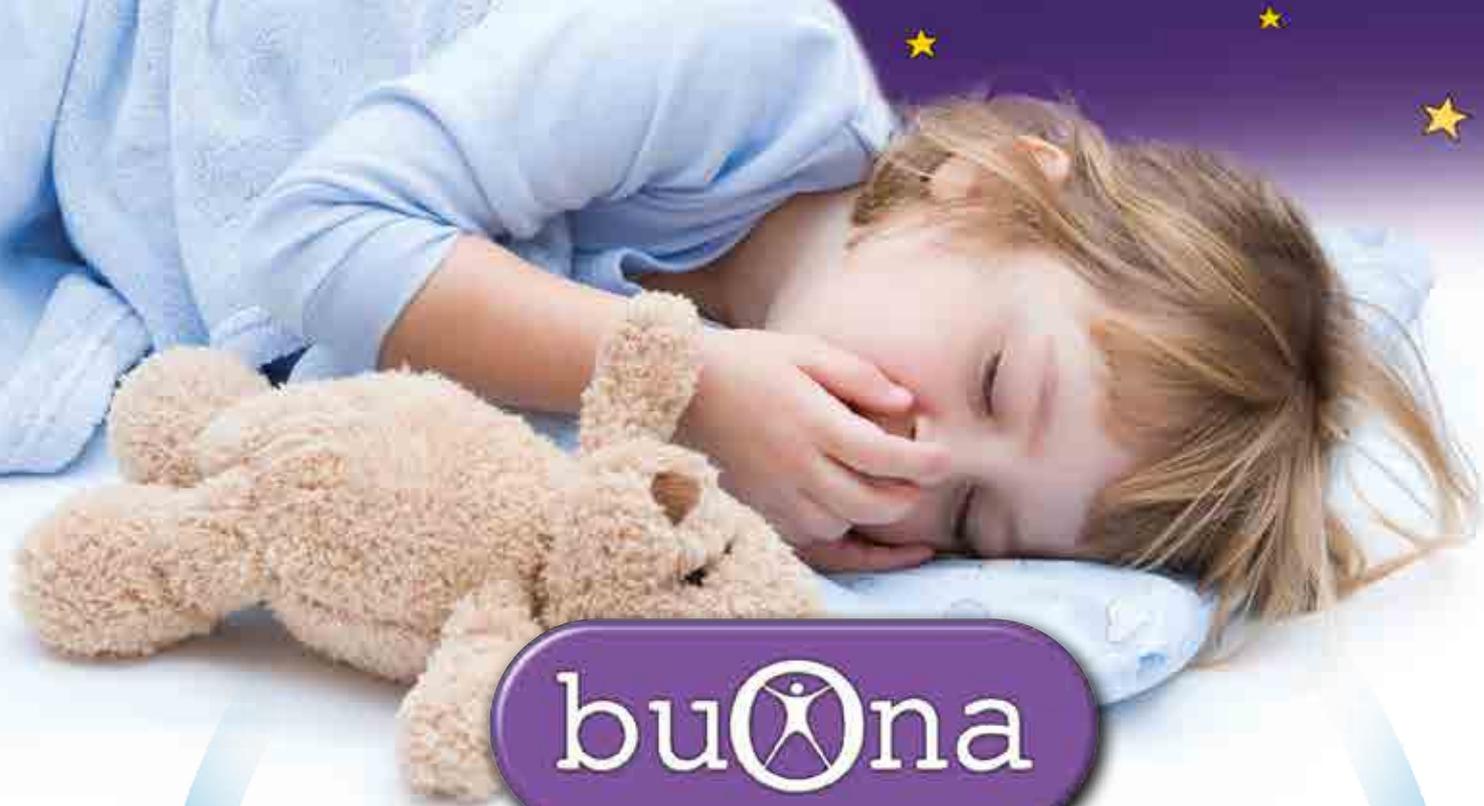
In conclusione sempre più pubblicazioni stanno disegnando un percorso diagnostico moderno per pazienti affetti da sospetta condizione genetica [12,13]. Tale percorso "ottimale" può essere così riassunto: quando il quadro clinico suggerisce in modo abbastanza chiaro un'ipotesi diagnostica la cui base molecolare è facilmente oggettivabile, è opportuno eseguire il test genetico/biochimico specifico volto a confermare l'ipotesi formulata; se questo

tentativo risultasse infruttuoso, in assenza di chiare alternative diagnostiche, sembra opportuno prendere in considerazione l'utilizzo di tecniche genomiche ad ampio spettro (arrayCGH, WES).

Nel caso in cui, invece, il quadro clinico, pur verosimilmente riconducibile ad una base costituzionale, non suggerisca una ipotesi diagnostica specifica, o sia compatibile con quadri clinici in sovrapposizione o sia orientativo per condizioni ad alta eterogeneità genetica, sarà più proficuo attivare da subito un approccio di indagine più ad ampio spettro (WES, preceduto o meno da arrayCGH a seconda dei diversi lavori) senza sprecare tempo e risorse a rincorrere in modo analitico sequenziali ipotesi diagnostiche [13]. Tale concetto è del tutto assimilabile a quello espresso in ambito neonatologico dall'algoritmo in Figura 1.

Bibliografia

- 1 Sawyer SL, Hartley T, Dymont DA, et al. Utility of whole-exome sequencing for those near the end of the diagnostic odyssey: time to address gaps in care. *Clin Genet* 2016;89:275-84.
- 2 Nigro V. La next generation sequencing è entrata nella pratica pediatrica? Prospettive in Pediatria. 2015;45:137-42.
- 3 Wright CF, FitzPatrick DR, Firth HV. Paediatric genomics: diagnosing rare disease in children. *Nat Rev Genet.* 2018 May;19(5):325.
- 4 Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet.* 2010;86(5):749-764
- 5 Moeschler JB, Shevell M; Committee on Genetics. Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics.*2014 Sep;134(3):e903-18
- 6 Nowakowska B, Stankiewicz P, Obersztyn E, et al. Application of metaphase HR-CGH and targeted Chromosomal Microarray Analyses to genomic characterization of 116 patients with mental retardation and dysmorphic features. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A (18):2361-2369.
- 7 Di Resta C, Galbiati S, Carrera P, Ferrari M. Next-generation sequencing approach for the diagnosis of human diseases: open challenges and new opportunities. 2018 *EJIFCC* 29(1): 4-14.
- 8 Bhoj EJ, Yu Z, Guan Q, Ahrens-Nicklas R, Cao K, Luo M, Tischler T, Deardorff MA, Zackai E, Santani AB. Phenotypic predictors and final diagnoses in patients referred for RASopathy testing by targeted next-generation sequencing. *Genet Med.* 2017 Jun;19(6):715-718.
- 9 Liu Y, Asan, Ma D, Lv F, Xu X, Wang J, Xia W, Jiang Y, Wang O, Xing X, Yu W, Wang J, Sun J, Song L, Zhu Y, Yang H, Wang J, Li M. Gene mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in a cohort of Chinese osteogenesis imperfecta patients revealed by targeted next generation sequencing. *Osteoporos Int.* 2017 Oct;28(10):2985-2995
- 10 Savarese M, Di Fruscio G, Mutarelli M, Torella A, Magri F, Santorelli FM, Comi GP, Bruno C, Nigro V. MotorPlex provides accurate variant detection across large muscle genes both in single myopathic patients and in pools of DNA samples. *Acta Neuropathol Commun.* 2014;2:100-112.
- 11 Trujillano D, Bertoli-Avella AM, Kumar Kandaswamy K, et al. Clinical exome sequencing: results from 2819 samples reflecting 1000 families. *Eur J Hum Genet.* 2017;25:176-82.
- 12 Neveling K, Feenstra I, Gilissen C, et al. A post-hoc comparison of the utility of Sanger Sequencing and exome sequencing for the diagnosis of heterogeneous diseases. *Human Mutat.* 2013;34:1721-6.
- 13 Shashi V, McConkie-Rosell A, Rosell B, Schoch K, Vellore K, McDonald M, Jiang YH, Xie P, Need A, Goldstein DB. The utility of the traditional medical genetics diagnostic evaluation in the context of next-generation sequencing for undiagnosed genetic disorders. *Genet Med.* 2014 Feb;16(2):176-82.
- 14 Alfares A, Aloraini T, Subaie LA, Alissa A, Qudsi AA, Alahmad A, Mutairi FA, Alswaid A, Alothaim A, Eyaid W, Albalwi M, Alturki S, Alfadhel M. Whole-genome sequencing offers additional but limited clinical utility compared with reanalysis of whole-exome sequencing. *Genet Med.* 2018 Nov;20(11):1328-1333.
- 15 Monroe GR, Frederix GW, Savelberg SM, de Vries TI, Duran KJ, van der Smagt JJ, Terhal PA, van Hasselt PM, Kroes HY, Verhoeven-Duif NM, Nijman IJ, Carbo EC, van Gassen KL, Knoers NV, Hövels AM, van Haelst MM, Visser G, van Haaften G. Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genet Med.* 2016 Sep;18(9):949-56.
- 16 Ceyhan-Birsoy O, Murry JB, Machini K, Lebo MS, Yu TW, Fayer S, Genetti CA, Schwartz TS, Agrawal PB, Parad RB, Holm IA, McGuire AL, Green RC, Rehm HL, Beggs AH Interpretation of Genomic Sequencing Results in Healthy and Ill Newborns: Results from the BabySeq Project. *Am J Hum Genet.* 2019 Jan 3;104(1):76-93.
- 17 Borghesi A, Mencarelli MA, Memo L, Ferrero GB, Bartuli A, Genuardi M, Stornati M, Villani A, Renieri A, Corsello G. Intersociety policy statement on the use of whole-exome sequencing in the critically ill newborn infant. *Ital J Pediatr.* 2017 Nov 3;43(1):100.



buOna

Circadiem

MELATONINA in gocce
per favorire l'addormentamento

- Melatonina,
unico componente
- **grado di purezza 99%**
- **formulazione fast,**
rapida azione
- **in gocce,**
compliance ottimale



4 gocce (1 mg di melatonina)
la sera prima di coricarsi

Aggiornamento sul trattamento del piede torto congenito

Update on the treatment of congenital clubfoot

Luisella Pedrotti¹, Stefano Citterio¹, Barbara Bertani¹, Gabriella Tuvo¹, Redento Mora¹ e Cosimo Gigante²

¹ U.O. Ortopedia Polo Universitario Istituto Città di Pavia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia

² UOSD Ortopedia Pediatrica, Dipartimento Aziendale Salute della Donna e del Bambino, Azienda Ospedaliera Università di Padova

Parole chiave: piede torto congenito, malformazione, piede, terapia, gesso
Key words: congenital clubfoot, malformation, foot, therapy, plaster cast

Autore corrispondente:

Prof. Luisella Pedrotti

U.O. Ortopedia Polo Universitario Istituto Città di Pavia
Dipartimento di Scienze Clinico Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche Università di Pavia

Tel. +39 0382 433611 - e-mail: luisella.pedrotti@unipv.it

Riassunto

Il metodo di Ponseti è considerato il gold standard per il trattamento del Piede Torto Congenito. I risultati a breve termine sono ottimi, tuttavia a distanza di tempo vi possono essere recidive: molti Autori ritengono che queste siano dovute a scarsa collaborazione dei genitori nel seguire il programma terapeutico, che in effetti risulta impegnativo in tutte le sue fasi, anche quella della correzione mediante applicazione dell'apparecchio gessato. Dopo una revisione delle criticità legate a questo aspetto viene descritta una nuova tecnica di confezione del gesso, che ha permesso di ottenere risultati sovrapponibili a quelli del metodo originale.

Abstract

Ponseti's method is considered the gold standard in the treatment of Congenital clubfoot. The short-term results are excellent, but after some time relapses may appear. Many authors believe that relapses are directly related with noncompliance of parents in following the therapeutic program; in fact, treatment is challenging in all its phases, even that of correction by applying plaster cast. After a review of critical issues related to this aspect, a new casting technique is described, which allows us to obtain results comparable to those of the original method.

INTRODUZIONE

Il piede torto congenito (PTC) ha una incidenza di 1,2 /1000 nati vivi in Europa, ed è più comune nel sesso maschile; è spesso presente in più membri della stessa famiglia e nel 20% dei casi è associato a malformazioni multiple [1]. La forma idiopatica è caratterizzata dalla presenza di alterazioni diffuse (presenti già in epoca prenatale) a tutti i tessuti distali al ginocchio, che condizionano un atteggiamento del piede in supinazione, spesso difficilmente correggibile [2]. Le deformità semplici che nel loro insieme sono responsabili di tale atteggiamento sono la flessione plantare (equinismo), il varismo del calcagno, il cavismo della pianta e l'adduzione dell'avampiede. Il quadro clinico risulta così facilmente riconoscibile alla nascita, benché attualmente la diagnosi sia molto spesso effettuata in occasione degli esami ecografici di routine svolti in corso di gravidanza (figura 1), con ovvie implicazioni per la consulenza prenatale [3].

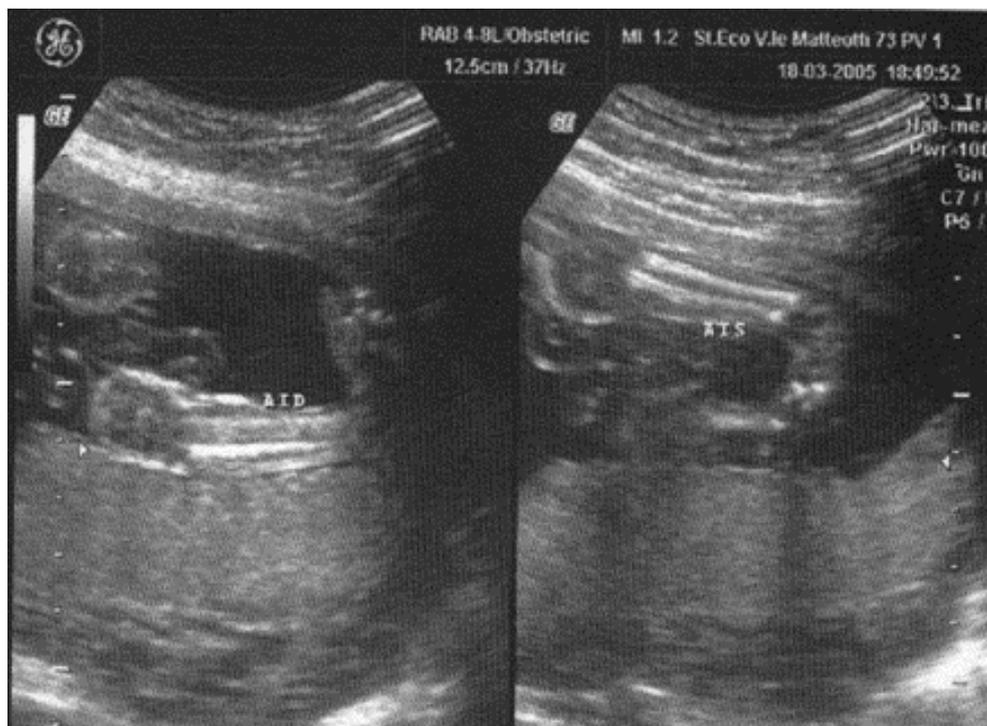
Il trattamento attualmente più diffuso, introdotto anni or sono dall'ortopedico spagnolo Ponseti, prevede una correzione progressiva delle deformità mediante manipolazioni, seguite da confezione di apparecchi gessati femoro-podalici e dalla tenotomia del tendine di Achille in una percentuale di casi variabile secondo le casistiche. A correzione ottenuta, viene applicato un tutore a tempo pieno per 3 mesi, che viene gradualmente dismesso fino ad arrivare all'utilizzo solo notturno per 3-4 anni [4, 5, 6].

Malgrado il metodo permetta di ottenere ottimi risultati a breve termine, diversi autori hanno sottolineato alcuni aspetti che sembrano rendere difficile l'aderenza al trattamento da parte dei genitori, ipotizzando che questa, nel tempo, sia causa di recidiva della deformità. Tra questi aspetti, l'uso scorretto del tutore sembra mostrare una correlazione significativa con la percentuale di recidive [2, 7].

Nella pratica, mentre i bambini si adattano molto bene alla terapia, sono molteplici le criticità con cui il genitore si confronta, a partire dalla diagnosi stessa, per proseguire con il trattamento mediante apparecchi gessati, sino all'uso prolungato del tutore.

È noto come la diagnosi di una malformazione neonatale incida in modo significativo sullo stato di benessere psicologico della madre ed è altrettanto

Figura 1. F.G: piede torto bilaterale, diagnosi prenatale tramite ecografia.



intuitivo come questo si ripercuota negativamente sui rapporti familiari [8]. Nel caso del piede torto, in fase di diagnosi prenatale i genitori vengono informati che la malformazione del piede può associarsi a problemi in altre sedi o può rappresentare una delle espressioni cliniche di sindromi malformative complesse e questo genera prematuramente ansia. Alla nascita, la conferma diagnostica e la descrizione del programma terapeutico causano dubbi e preoccupazione riguardo l'acquisizione delle più importanti tappe dello sviluppo motorio; il genitore inoltre teme che la prolungata immobilizzazione in apparecchio gessato possa causare rigidità articolare del ginocchio. In realtà, Sala et al hanno dimostrato che i bambini trattati per PTC non presentano limitazioni funzionali legate al trattamento e che solo la deambulazione autonoma può risultare minimamente ritardata (mediamente di circa 2 mesi) [9]. La diagnosi di PTC e la terapia proposta, che si prospetta a lungo termine, vengono comunque percepite dalla famiglia come molto impegnative, soprattutto per la necessità di iniziare il trattamento precocemente, a pochi giorni dalla nascita, quando soprattutto la madre è particolarmente fragile dal punto di vista psicologico. Queste considerazioni hanno spinto nel tempo alla ricerca di modifiche che rendano il trattamento più accettabile; le variazioni della tecnica originale non sembrano però garantire gli stessi risultati.

Dopo una revisione della letteratura sugli aspetti critici legati all'apparecchio gessato, descriviamo una tecnica utilizzata da anni presso due centri di ortopedia pediatrica italiani, tecnica i cui risultati sono stati recentemente pubblicati [10].

CONFEZIONE DELL'APPARECCHIO GESSATO

La terapia si basa sull'esecuzione di manipolazioni correttive, eseguite secondo precise modalità, cui fa seguito la confezione dell'apparecchio gessato femoro-podalico (esteso dall'estremo prossimale della coscia fino alla radice delle dita del piede), che viene rinnovato settimanalmente. Il materiale utilizzato è il gesso di Parigi; le bende impregnate di polvere di solfato di cal-

cio, immerse nell'acqua, si reidratano e vengono svolte e modellate sull'arto inferiore del bambino, mantenendo il piede nella posizione desiderata. Il successivo indurimento del gesso permette di mantenere la correzione sino alla sua rimozione, che può essere effettuata rapidamente per mezzo di uno strumento motorizzato (sega da gesso), oppure con coltello da gesso o con una apposita pinza (pinza di Stille).

In alternativa al gesso di Parigi è stato proposto l'uso di altri materiali (fibra di vetro e fibra di vetro semirigida - soft cast); questi sono disponibili in diversi colori, più leggeri, impermeabili e più facili da pulire. Il soft cast, per la sua scarsa rigidità, presenta inoltre il vantaggio di poter essere rimosso agevolmente con forbici o semplicemente svolgendo le bende. Tuttavia questi materiali sintetici contrastano i regolari processi di traspirazione della cute, hanno un costo notevole, ma soprattutto possiedono una ridotta malleabilità, caratteristica fondamentale affinché il gesso sia ben modellato per mantenere il piede nella posizione corretta. In uno studio in cui l'impiego dei vari materiali è stato messo in relazione al grado di correzione ottenuta e al numero di gessi necessari per raggiungerla, il gesso di Parigi si è dimostrato il materiale ideale [11,12]; il confronto fra i materiali riguardo altri fattori, quali ad esempio la migliore tollerabilità percepita dai genitori, non ha evidenziato dati statisticamente significativi [13].

Riguardo l'estensione dell'apparecchio gessato, il metodo Ponseti prevede che il gesso avvolga l'intero arto inferiore del bambino, a partire dalla regione appena distale alla piega inguinale, per inglobare il ginocchio e giungere fino alla radice delle dita del piede. La posizione del piede varia in occasione di ogni rinnovo, secondo regole precise; il ginocchio deve sempre essere posto in flessione di 90°, per garantire il corretto grado di rotazione della gamba rispetto al piede [4]; un'altra motivazione di carattere pratico è che il gesso lungo, a ginocchio flesso, può essere sfilato più difficilmente con il movimento spontaneo e ripetuto dell'arto del bambino. Uno studio clinico randomizzato, finalizzato a confrontare i risultati ottenuti utilizzando il gesso sopra o sotto il ginocchio, è stato interrotto per ragioni etiche, a causa dei cattivi risultati ottenuti con il gesso basso, pertanto questa opzione non appare proponibile [14].

PROBLEMI LEGATI ALLA PRESENZA DEL GESSO

Una delle preoccupazioni dei genitori è legata alle possibili conseguenze che il gesso può causare alla cute delicata dei neonati. In effetti questo aspetto è ampiamente discusso in letteratura. I rischi di danni termici (ustioni), sembrano legati all'applicazione di gessi troppo spessi o ottenuti dall'immersione delle bende in acqua con temperatura superiore a 24°C [15]. Le lesioni da decubito possono essere causate da pressioni esercitate in modo scorretto, ma ancora dalla temperatura, dal numero di strati delle bende e dall'imbottitura in cotone, che deve essere sufficiente a proteggere la cute, ma non eccessiva [16]. Le ferite cutanee tuttavia rappresentano solo una delle potenziali complicanze; ben più pericolosi sono i danni derivanti dalla compressione di strutture vascolari o nervose da parte di un gesso incongruo, eccessivamente stretto; nel lattante, l'aumento ponderale settimanale è significativo e il gesso può diventare rapidamente inadeguato. Il bambino non è in grado di segnalare i sintomi prodromici se non con il pianto persistente, pertanto i genitori sono istruiti a mantenere gli arti sollevati e a sorvegliare regolarmente il colorito, la temperatura e il movimento delle dita

del piede. In caso di sospetta compressione il gesso deve essere rimosso tempestivamente.

RIMOZIONE DELL'APPARECCHIO GESSATO

In molti centri la rimozione dell'apparecchio gessato avviene tramite sega oscillante che, oltre a rappresentare una fonte di disagio per il bimbo e di ansia per i genitori, può causare lesioni cutanee iatrogene (ustioni e abrasioni) la cui incidenza varia tra lo 0,1% e lo 0,72% dei casi [17]. Uno studio sperimentale ha documentato che tali lesioni sono correlate a un fattore termico e che l'aumento di temperatura, a sua volta, può dipendere da una scorretta tecnica di utilizzo della sega (con lama costantemente mantenuta nello spessore del gesso, senza mai sollevarla), a una imbottitura troppo leggera e all'impiego di gesso sintetico [18]. L'importanza del rischio di lesioni termiche è stata sottolineata anche da Puddy et al, che hanno descritto vari metodi per ridurre la temperatura della lama durante la rimozione del gesso [19]. Le alternative sono rappresentate dalla pinza di Stille, il cui uso non è semplicissimo date le dimensioni dell'arto o da un apposito coltello da gesso, che permette di incidere le bende ammorbidite tramite immersione in acqua; in tal caso, il tempo impiegato è molto più lungo, e la procedura non risulta comunque priva di rischi. Per questa ragione, alcuni centri chiedono ai genitori di rimuovere gli apparecchi gessati al domicilio, lasciando gli arti a lungo in acqua e svolgendo le bende; in questo modo si possono evitare lesioni iatrogene durante la rimozione con il coltello da gesso o con la sega, e la procedura di rinnovo in ospedale è più veloce [20]. Il rischio, in caso di mancata collaborazione, è quello che la rimozione avvenga prematuramente, lasciando il piede libero troppo a lungo e perdendo la correzione ottenuta.

NUOVA TECNICA PROPOSTA

Il metodo proposto da Ponseti rappresenta il gold standard nel trattamento del piede torto congenito; nel rispetto di tale metodo, ma alla luce di quanto sopra riportato, presso due centri Italiani di Ortopedia Pediatrica da anni viene utilizzata una procedura che si discosta poco da quanto raccomandato dall'Autore spagnolo, presentando tuttavia alcuni vantaggi. La tecnica è stata utilizzata in 47 pazienti affetti da piede torto (70 piedi) trattati presso l'U.O. di Ortopedia del Polo Universitario Istituto Città di Pavia e l'Unità di Ortopedia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera Università di Padova. Le caratteristiche dei pazienti, l'analisi statistica e i risultati sono stati recentemente pubblicati [10]. Di seguito descriviamo brevemente questa nuova modalità di approccio al trattamento gessato, che lascia invariate le altre fasi del percorso terapeutico.

Dopo la fase della manipolazione correttiva e della preparazione con maglia da gesso e cotone di Germania, la posizione dell'intero arto viene mantenuta adagiando una stecca di gesso di Parigi (6-8 strati secondo l'età del neonato-lattante) di lunghezza adeguata a coprire l'arto dalla radice della coscia alla radice delle dita; la larghezza è tale da avvolgere i 7/8 della circonferenza dell'arto stesso, lasciando libera una fessura di circa 2 cm. Successivamente, la benda di garza orlata viene svolta sul gesso allo scopo di favorire l'essiccamento e nello stesso tempo di ottenere un effetto modellante. Dopo l'indurimento del gesso la maglia viene ribaltata e il bendaggio è completato con benda bielastica autoadesiva.



Figura 2. F.G: quadro clinico alla nascita.



Figura 3. F.G: controllo all'età di 14 anni.

CONCLUSIONI

La tecnica proposta per il trattamento del piede torto congenito è semplice e richiede lo stesso tempo dell'apparecchio circolare; la distribuzione del gesso permette di applicare correttamente le pressioni nei punti di repere indicati dal metodo originale. La presenza di una fessura libera riduce al minimo il rischio di disturbi vascolari o nervosi da compressione; infine il gesso così confezionato ha la stessa tenuta dell'apparecchio circolare, ma può essere asportato velocemente e in modo atraumatico utilizzando semplici forbici. Questo rappresenta un indubbio vantaggio in quei rari casi in cui il gesso debba essere rimosso con tempestività o anzitempo (a causa di disturbi o perché scivolato), soprattutto quando la famiglia del paziente risiede lonta-

no dall'ospedale; la rimozione potrebbe essere allora effettuata al domicilio dal genitore stesso. Infine, la possibilità di asportazione dell'apparecchio gessato senza utilizzare strumenti motorizzati o taglienti praticamente elimina il rischio di lesioni cutanee come ustioni o abrasioni, incidendo favorevolmente sul benessere del bambino e sullo stato psicologico dei genitori. I buoni risultati ottenuti, e mantenuti a distanza, ci incoraggiano a proseguire l'utilizzo di questa metodica (figure 2 e 3).

Bibliografia

- 1 Siapkara A, Duncan R. Congenital talipes equinovarus. A review of current management. *J Bone Joint Surg Br.* 2007 Aug;89(8):995-1000.
- 2 Ramírez N, Flynn JM, Fernández S, Seda W, Macchiavelli RE. Orthosis noncompliance after the Ponseti method for the treatment of idiopathic clubfeet: a relevant problem that needs reevaluation. *J Pediatr Orthop.* 2011 Sep;31(6):710-5.
- 3 Gibbons PJ, Gray K: Update on clubfoot. *J Paediatr Child Health.* 2013 Sep;49(9):E434-7.
- 4 Ponseti IV, Smoley EN. The classic: congenital club foot: the results of treatment. 1963. *Clin Orthop Relat Res.* 2009; 467:1133-1145.
- 5 Jowett CR, Morcuende JA, Ramachandran M. Management of congenital talipes equinovarus using the Ponseti method. *J Bone Joint Surg Br.* 2011 Sep;93(9):1160-4.
- 6 Radler C. The Ponseti method for the treatment of congenital club foot: review of the current literature and treatment recommendations. *Int Orthop.* 2013 Sep;37(9):1747-53.
- 7 Dobbs MB, Rudzki JR, Purcell DB, et al. Factors predictive of outcome after use of the Ponseti method for the treatment of idiopathic club foot. *J Bone Joint Surg [Am].* 2004;86-A:22-7.
- 8 Coppola G, Costantini A, Tedone R, Pasquale S, Elia L, Barbaro MF, d'Addetta I. The impact of the baby's congenital malformation on the mother's psychological well-being: an empirical contribution on the clubfoot. *J Pediatr Orthop.* 2012 Jul-Aug;32(5):521-6.
- 9 Sala DA1, Chu A, Lehman WB, van Bosse HJ. Achievement of gross motor milestones in children with idiopathic clubfoot treated with the Ponseti method. *J Pediatr Orthop.* 2013 Jan;33(1):55-8.
- 10 Gigante C, Pedrotti L, Guido D. Proposal of an innovative casting technique for correction of clubfoot according to Ponseti method: a pilot study. *J Pediatr Orthop B.* 2019 May;28(3):242-247.
- 11 Daines SB, Aronsson DD, Beynnon BD, Sturnick DR, Lisle JW, Naud S. What is the best material for molding casts in children? *J Pediatr Orthop.* 2014 Oct-Nov;34(7):743-8.
- 12 Adkins LM. Cast changes: synthetic versus plaster. *Pediatr Nurs.* 1997 Jul-Aug;23(4):422, 425-7.
- 13 Pittner DE, Klingele KE, Beebe AC. Treatment of clubfoot with the Ponseti method: a comparison of casting materials. *J Pediatr Orthop.* 2008 Mar;28(2):250-3.
- 14 Maripuri SN, Gallacher PD, Bridgens J, Kuiper JH, Kiely NT. Ponseti casting for club foot - above- or below-knee? : A prospective randomised clinical trial. *Bone Joint J.* 2013 Nov;95-B(11):1570-4.
- 15 Halanski MA, Halanski AD, Oza A, Vanderby R, Munoz A, Noonan KJ. Thermal injury with contemporary cast-application techniques and methods to circumvent morbidity. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Nov;89(11):2369-77.
- 16 Deignan BJ, Iaquinto JM, Eskildsen SM, Woodcock CA, Owen JR, Wayne JS, Kuester VG. Effect of pressure applied during casting on temperatures beneath casts. *J Pediatr Orthop.* 2011 Oct-Nov;31(7):791-7.
- 17 Stork NC, Lenhart RL, Nemeth BA, Noonan KJ, Halanski MA. To Cast, to Saw, and Not to Injure: Can Safety Strips Decrease Cast Saw Injuries? *Clin Orthop Relat Res.* 2016 Jul;474(7):1543-52.
- 18 Shuler FD, Grisafi FN. Cast-saw burns: evaluation of skin, cast, and blade temperatures generated during cast removal. *J Bone Joint Surg Am.* 2008 Dec;90(12):2626-30.
- 19 Puddy AC, Sunkin JA, Aden JK, Walick KS, Hsu JR. Cast saw burns: evaluation of simple techniques for reducing the risk of thermal injury. *J Pediatr Orthop.* 2014 Dec;34(8): e63-6.
- 20 Hui C, Joughin E, Nettel-Aguirre A, Goldstein S, Harder J, Kiefer G, Parsons D, Brauer C, Howard J. Comparison of cast materials for the treatment of congenital idiopathic clubfoot using the Ponseti method: a prospective randomized controlled trial. *Can J Surg.* 2014 Aug;57(4):247-53.

MISSIONE CRESCITA

$\sqrt{9 \text{ EPA} : 3 \text{ DHA} : 1 \text{ GLA}}$



Equazen®

Integratore alimentare a base di EPA, DHA e GLA

EQUAZEN® è un integratore alimentare a base di **EPA, DHA** e **GLA**, in rapporto **9:3:1**. Il DHA risulta utile per il mantenimento delle normali funzioni cerebrali*.

9:3:1 Ratio 9:3:1



Prodotto **ben tollerato**, in capsule, capsule masticabili e liquido.

Sostenuto da KOL internazionali



Scientificamente testato

Risultati clinici in **continuo aggiornamento**



Formulazione dal sapore gradevole, **adatta anche per bambini a partire dai 3 anni**

Formulazione a base di:
olio di pesce
olio di enotera



Privo di **aromi artificiali, glutine, saccarina, aspartame**

3+ anni

EQUAZEN®
Capsule Masticabili
Gusto fragola



5+ anni

EQUAZEN®
Forte

3+ anni

EQUAZEN®
Liquido
Gusto vaniglia

*L'effetto benefico si ottiene con l'assunzione giornaliera di 250 mg di DHA.

Un sano stile di vita e una dieta variata ed equilibrata sono importanti. Avvertenze e consigli d'uso sono riportati sulla confezione.

named.it
equazen.it



Per maggiori informazioni

Numero Verde
800-203678

da Lunedì a Venerdì
ore 14.00 - 17.00
info@named.it

IN FARMACIA E
PARAFARMACIA

NAMED®
NATURAL MEDICINE

Infezioni riemergenti in epoca neonatale: la pertosse

Re-emerging infections in infants: pertussis

Chryssoula Tzialla

UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Parole chiave: neonato, pertosse, epidemiologia, prevenzione, vaccini

Key words: neonate, pertussis, epidemiology, prevention, vaccines

Autore corrispondente:

Chryssoula Tzialla

UOC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Tel. +39 0382 502604 - e-mail: c.tzialla@smatteo.pv.it

Riassunto

Le malattie infettive riemergenti rappresentano quel gruppo di patologie che per un certo periodo sono sembrate sotto controllo, ma che oggi sono tornate a rappresentare una minaccia.

Infatti alcune malattie infettive prevenibili con la vaccinazione, come la pertosse, sono riemerse e dati epidemiologici mondiali mettono in evidenza un aumento della loro incidenza negli ultimi anni nella popolazione neonatale e pediatrica. Questo trend in aumento è dovuto a diversi fattori, inclusi la mancanza di immunità di gregge conseguente alla mancata vaccinazione o ai mancati richiami tra adolescenti ed adulti, la bassa copertura vaccinale in alcune aree geografiche, e i cambiamenti genetici dei ceppi coinvolti. Si stima che circa lo 0,9% dei decessi nei neonati e nei bambini di età < 5 anni, nel 2015, era dovuto alla pertosse. I neonati, non essendo vaccinati, presentano una malattia più severa rispetto ai pazienti pediatrici e agli adulti.

In seguito all'aumento di incidenza dell'infezione da pertosse sono necessari nuovi approcci per prevenire questa malattia potenzialmente letale durante la prima infanzia. Nuove strategie vaccinali come il cocooning (vaccinazione delle persone a contatto) e l'immunizzazione durante la gravidanza, oltreché un miglioramento della sorveglianza potrebbero ridurre i casi di pertosse neonatale.

Abstract

The re-emerging infectious diseases represent a group of pathologies that for a certain period seemed under control, but today have returned to represent a threat.

In fact, some infectious diseases preventable by vaccination, such as pertussis, have re-emerged, and global epidemiological data show an increase in their incidence, in recent years, in the neonatal and pediatric population. This increasing trend is due to several factors including the lack of herd immunity due to the lack of vaccination or missed booster doses among adolescents and adults, low vaccination coverage in some geographical areas, and genetic changes in involved strains. It is estimated that about 0.9% of deaths in infants and children <5 years of age in 2015 was due to pertussis. Newborns, not being vaccinated, have a more severe disease than pediatric and adult patients.

Following the increased incidence of pertussis infection, new approaches are needed to prevent this potentially lethal disease during early childhood. New vaccination strategies such as cocooning (contact vaccination) and immunization during pregnancy, and improved surveillance could reduce the cases of neonatal pertussis.

Introduzione

La pertosse è una malattia respiratoria altamente infettiva causata dal batterio Gram negativo *Bordetella pertussis*. Nonostante la elevata copertura vaccinale, tale patologia non solo persiste ma, in certi paesi, c'è una ripresa con la segnalazione di episodi epidemici [1].

Le stime del World Health Organization (WHO) suggeriscono che nel 2014 si sono verificati nel mondo circa 24,1 milioni di casi di pertosse e 160.700 morti per pertosse in bambini sotto i 5 anni di età; 5,1 milioni di casi (21%) e 85.900 (53%) di morti si sono verificati in bambini sotto l'anno di età [2].

L'European Centre for Disease Prevention and Control ha dichiarato che, per il 2016, il più alto tasso di notifica della malattia era fra i bambini di età inferiore ad un anno (73,6 casi /100.000) seguiti dal gruppo con età fra i 10 e i 14 anni; inoltre, ha segnalato che il 61,5% dei morti erano bambini di età < 3 mesi e che l'85% dei casi nei bambini con età <3 mesi richiedeva l'ospedalizzazione [3].

Negli ultimi anni, nei paesi con alta percentuale di copertura vaccinale come l'Australia, il Canada, gli Stati Uniti e il Regno Unito si è registrato un incremento dei casi di pertosse nei primi 3 mesi di vita, e un conseguente aumento della letalità. La fonte di infezione è stata identificata nei contatti più vicini al neonato: i genitori nel 50-55%, i fratelli nel 20% e i nonni nel 6-8% dei casi [1,4]. Infatti, al contrario di molte altre malattie infettive, l'immunità contro la pertosse ottenuta dopo l'infezione o dopo la vaccinazione non dura per tutta la vita (la protezione immunitaria diminuisce 4-20 anni dopo l'infezione e 4-12 anni dopo la vaccinazione); perciò l'infezione può verificarsi una prima volta, e ri-occorrere, nelle persone di tutti i gruppi di età [4]. La protezione in seguito a vaccinazione con vaccini acellulari si riduce rapi-

damente dopo 2-3 anni dalla vaccinazione e il rischio dell'infezione aumenta del 33% ogni anno dopo l'ultima dose [1], per cui la vaccinazione contro la pertosse dovrebbe essere ripetuta periodicamente.

I casi di pertosse segnalati sono solo la punta dell'iceberg in quanto sono da 40 a 160 volte inferiori ai tassi reali di malattia. Infatti le infezioni asintomatiche sono da 4 a 22 volte più comuni rispetto alle infezioni sintomatiche [4]. In Italia, mancano dati epidemiologici precisi sulla pertosse, sia a causa di una notifica subottimale dei casi, sia per la difficoltà di porre diagnosi di pertosse nei casi con presentazione atipica, ma anche perché la conferma microbiologica viene raramente eseguita, essendo scarsa la diffusione sul territorio di laboratori che offrono specifici servizi di diagnostica [5]. Un recente studio di sieroprevalenza che ha confrontato le percentuali dei soggetti adulti con infezione recente, ha evidenziato un aumento della sieroprevalenza da 9,3% negli anni 1996-97 a 14,1% negli anni 2013-14 evidenziando così un significativo incremento della circolazione della *B. pertussis* in Italia e suggerendo che il sistema di notifica sottostima la reale incidenza della malattia [6].

Presentazione clinica, diagnosi e terapia

Le caratteristiche cliniche sono correlate all'età di acquisizione dell'infezione, allo stato immunitario e alla precocità di inizio della terapia antibiotica. La gravità è correlata inversamente all'età del paziente: i bambini sotto i 3 mesi di vita, troppo giovani per essere sottoposti a copertura vaccinale, possono presentare una malattia molto più severa rispetto ai bambini più grandi o agli adulti [1,4].

Nei neonati e nei bambini con età <6 mesi la pertosse può inizialmente presentarsi con manifestazioni cliniche diverse dalla tosse, come episodi ricorrenti di vomito, apnea, cianosi e bradicardia, e determinare gravi complicazioni respiratorie (polmonite ed insufficienza respiratoria) e neurologiche (convulsioni, encefalopatia) [1,4, 5]. La pertosse è molto difficile da diagnosticare nei bambini sotto l'anno di vita durante il periodo invernale, quando la sintomatologia respiratoria della pertosse si sovrappone a quella della bronchiolite [1,6]. È molto importante sottolineare che la pertosse non è accompagnata da febbre, che l'esame obiettivo del torace è normale e che la dispnea non è una manifestazione tipica della pertosse, salvo la presenza di una concomitante o secondaria infezione virale [1,4].

La maggior parte dei neonati/lattanti presenta importante leucocitosi (20.000-100.000/mcl) con linfocitosi, la quale è presente fin dall'esordio della fase parossistica e persiste per 3-4 settimane ed è direttamente correlata con la severità della malattia e il rischio di sviluppare una forma fulminante [1]. La pertosse fulminante è una combinazione di polmonite, ipertensione polmonare severa, insufficienza cardiopolmonare ed interessamento neurologico, più comune tra i bambini sotto l'anno, la quale evolve molto rapidamente, portando alla morte nell'80% dei casi [1,4,8]. Gli episodi di apnea non portano alla morte, ma l'ipossia ad essi associata può essere la causa di epilessia e successiva disabilità neurologica [4].

I sintomi iniziali della pertosse nei bambini più piccoli sono tali che raramente possono fare insorgere il sospetto nei pediatri di famiglia [8]. La diagnosi di conferma, in caso di sospetto, richiede test di laboratorio quali la ricerca e l'isolamento della *B. pertussis* su campioni nasofaringei (nelle prime 2 settimane di malattia), la ricerca molecolare mediante PCR (fino a 4 settimane dall'esordio) e la ricerca sierologica di anticorpi contro la tossina della pertosse (nei periodi successivi) [9].

Certi autori suggeriscono che un emocromo con formula deve essere eseguito in tutti i neonati/lattanti con sospetta pertosse e successivamente ripetuto dopo 24 ore dal momento che il riscontro di leucociti > 10.000/mcl,

con linfociti >50% è da considerare come un segno di possibile pertosse e il rilievo, dopo 24 ore, di leucociti > 20.000/mcl con linfociti > 50% come un segno fortemente indicativo di malattia [4].

Il trattamento standard consiste nell'uso di macrolidi i quali eradicano l'infezione nel 97% dei casi in 2-3 giorni e nel 100% dopo 14-21 giorni di trattamento; il paziente non è più contagioso dopo 5 giorni di trattamento. La terapia antibiotica può prevenire o mitigare le manifestazioni cliniche se somministrata durante il periodo di incubazione o durante la fase catarrale iniziale, ma non cambia il decorso clinico se iniziata durante la fase parossistica della malattia, pur favorendo l'eliminazione del batterio [1,10].

Nei bambini di età <6 mesi, la pertosse può rapidamente evolvere verso una forma severa, quindi essi devono essere ricoverati presso un reparto di terapia intensiva. Siccome la terapia antibiotica è il trattamento più importante, si dovrebbe somministrare immediatamente nei casi sospetti, in attesa della conferma microbiologica [4,8].

Prevenzione

La pertosse contratta da un adulto può essere trasmessa ad un neonato non ancora sottoposto a vaccinazione. I primi mesi di vita rappresentano quindi un periodo senza protezione, in cui sono maggiori i rischi di sviluppare un'infezione con complicazioni serie e potenzialmente fatali. Le strategie per proteggere i neonati sono rappresentate da: 1) immunizzazione passiva del neonato tramite la vaccinazione della madre durante la gravidanza; 2) strategia di cocooning ovvero vaccinazione dei membri della famiglia [11].

1. Vaccinazione materna e immunizzazione passiva del neonato

Le attuali evidenze scientifiche dimostrano che la vaccinazione delle donne gravide durante il secondo o il terzo trimestre è altamente efficace nel proteggere il neonato dalla pertosse e ridurre la morbilità e mortalità dei bambini troppo piccoli per poter essere vaccinati [12]. La vaccinazione effettuata in gravidanza stimola la produzione di anticorpi materni che vengono trasmessi al feto mediante passaggio transplacentare; ciò riduce la suscettibilità del neonato all'infezione nel periodo in cui non ha ancora raggiunto l'età per essere sottoposto alla vaccinazione. È stato dimostrato che questo approccio è dell'85% più efficace rispetto alla stessa vaccinazione post-partum nel proteggere il neonato contro la pertosse nei primi 2 mesi di vita [6]. Una recente review [13] di 47 studi nei quali erano state valutate l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza ha dimostrato che la vaccinazione materna ha un'efficacia del 90-93% contro la pertosse e del 95% contro la morte da pertosse nei bambini di età <2 mesi, senza che si sia evidenziato alcun aumento significativo di outcome avversi materni e/o neonatali. Inoltre, gli autori hanno segnalato che, nonostante il declino degli anticorpi materni contro la pertosse nei bambini nei primi 2 mesi di vita, i livelli rimangono elevati fino all'età nella quale inizia la vaccinazione di routine, e che attualmente non c'è evidenza di un aumentato rischio di malattia nei bambini nati da madri vaccinate durante la gravidanza e successivamente sottoposti a vaccinazione primaria; questo sarebbe dovuto al fatto che qualsiasi effetto di blunting (effetto di interferenza da parte delle IgG di derivazione materna, e successiva inibizione della risposta immune del bambino verso gli stessi antigeni dopo vaccinazione primaria) è di breve durata e non compromette la protezione dei bambini che vengono successivamente sottoposti ad immunizzazione attiva.

In merito all'epoca ottimale per l'esecuzione della vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza, i dati correnti evidenziano che la vaccinazione deve essere effettuata nel periodo compreso tra la 28a e la 32a setti-

mana di gestazione (III trimestre) poiché si garantisce così il più alto livello di anticorpi nella circolazione materna e fetale [14]. Questo è il timing ottimale, ma si è visto che la somministrazione del vaccino può essere efficace anche quando effettuata fino a 2 settimane prima del parto.

L'immunizzazione in gravidanza è raccomandata attualmente dal WHO, *Centers for Disease Control and Prevention*, *American College of Obstetricians and Gynecologists*, e dagli organismi di sanità pubblica in 35 paesi nel mondo [15,16,17]

Il Regno Unito è stato il primo paese in Europa ad aver avviato un programma di vaccinazione materna nell'ottobre 2012, ed attualmente vengono sottoposte a vaccinazione le donne gravide tra la 16^a e la 32^a settimana di gestazione. Dal 2012, Belgio, Repubblica Ceca, Grecia, Irlanda, Italia, Portogallo e Spagna hanno introdotto simili programmi di vaccinazione materna [3]

In Italia il Ministero della Salute afferma: "Nel corso della gravidanza sono raccomandate le vaccinazioni contro difterite, tetano, pertosse (dTpa) e influenza (se la gestazione si verifica nel corso di una stagione influenzale), che devono essere ripetute ad ogni gravidanza.

Di grande rilievo è la vaccinazione dTpa da effettuare ad ogni gravidanza, anche se la donna sia già stata vaccinata o sia in regola con i richiami decennali o abbia avuto la pertosse. Infatti, la pertosse contratta dal neonato nei primi mesi di vita può essere molto grave o persino mortale e la fonte di infezione è frequentemente la madre. Il periodo raccomandato per effettuare la vaccinazione è il terzo trimestre di gravidanza, idealmente intorno alla 28a settimana, al fine di consentire alla gestante la produzione di anticorpi sufficienti e il conseguente passaggio transplacentare. Il vaccino dTpa si è dimostrato sicuro sia per la donna in gravidanza sia per il feto" [18]

2. Cocooning

La strategia cocoon prevede la vaccinazione dei contatti familiari del neonato nei primi mesi di vita poiché essi potrebbero essere la fonte d'infezione. Forsthy e coll. [11] segnalano che i livelli di protezione sono moderati, bassi o molto bassi a seconda che vengano vaccinati, rispettivamente, madre, padre e contatti famigliari stretti, madre e padre, o solo madre, immediatamente dopo la nascita. Per questo motivo, gli autori, che fanno parte della Global Pertussis Initiative, indicano, come strategia di prevenzione primaria, la vaccinazione della madre durante la gravidanza e, come strategia secondaria, il cocooning. Inoltre quest'ultima strategia risulta molto costosa e difficile da implementare in quanto richiede dosi multiple per genitori e famigliari [19]. Un recente studio caso-controllo ha evidenziato un'efficacia del 64% nei casi in cui ambedue i genitori erano stati vaccinati dopo il parto, per cui gli autori segnalano che tale strategia deve essere presa in considerazione nei casi in cui la vaccinazione durante la gravidanza non è stata effettuata [20].

Conclusioni

Dati epidemiologici mondiali mettono in evidenza un aumento dell'incidenza della pertosse e dei casi di pertosse severa nella popolazione neonatale. Infatti i bambini sotto i 3 mesi di vita, possono presentare una malattia molto più severa rispetto ai bambini più grandi o agli adulti. Circa il 90% di tutte le morti causate dalla pertosse interessa i bambini di età inferiore ai 5 anni. La fonte di infezione è stata identificata nei contatti più vicini al neonato, dal momento che i primi mesi di vita rappresentano il periodo in cui manca una protezione specifica e sono maggiori i rischi di sviluppare l'infezione. Molte nuove strategie di prevenzione sono in fase di valutazione. Attualmente, la vaccinazione materna contro la pertosse ad ogni gravidanza è l'approccio più efficace per prevenire la malattia neonatale, e tutti i paesi dovrebbero includere tale pratica nei loro schemi vaccinali.

Bibliografia

- 1 Di Mattia G, Nicolai A, Frassinio A, Petrarca L, Nenna R, Midulla F. Pertussis: New preventive strategies for an old disease. *Paediatr Resp Rev.* 2019; 29:68-73.
- 2 Yeung KHT, Duclos P, Nelson A, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 974-980.
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2016. Stockholm: ECDC; 2018.
- 4 Cherry JD. Pertussis in young infants throughout the world. *Clin Infect Dis.* 2016; 63 (S4): S119-S122.
- 5 Mbayei S, Faulkner A, Miner C, Edge K, Cruz V, Pena S, Kudish K, Coleman J, Pradhan E, Thomas S, Martin S, Skoff T. Severe pertussis infection in the United States, 2011-2015. *Clin Infect Dis.* 2018; XX (XX):1-9.
- 6 Fedele G, Stefanelli P. Pertussis in infants and the resurgence of a vaccine preventable disease: what to do? *Ann Ist Super Sanità.* 2017;5 3 (2):100-103.
- 7 Palazzo R, Carollo M, Fedele G, Rizzo C, Rota MC, Giammanco A, Iannazzo S, Ausiello CM, Sero-Epidemiology Working Group. Evidence of increased circulation of *Bordetella pertussis* in the Italian adult population from seroprevalence data (2012-2013). *J Med Microbiol.* 2016;65(7):649-657.
- 8 Cherry JD, Wendorf K, Bregman B, Lehman D, Nieves D, Bradley JS, Mason WH, Sande-Lopez L, Lopez M, Federman M, Chen T, Blumberg D, Johnston S, Schwenk HT, Weintrub P, Quinn KK, Winter K, Harriman K. An observational study of severe pertussis in 100 infants < 120 days of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37: 202-205.
- 9 Zlamy M. Rediscovering pertussis. *Front Pediatr.* 2016;4(52):1-10.
- 10 Cherry JD. Treatment of pertussis-2017. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2018;7(3): e 123-e125.
- 11 Edward KM. Protecting infants from pertussis disease. *JAMA Pediatrics.* 2018;172 (11):1012-1013.
- 12 Forsyth KD, Tan T, Wirsing von Kong C, Heininger U, Chitkara AJ, Plotkin S. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: a Global Pertussis Initiative update. *Vaccine.* 2018; 36: 7270-7275.
- 13 Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, Amirthalingam G. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol.* 2018;67(10):1426-1456.
- 14 Healy M, Rench M, Swaim L, O'Brian Smith E, Sangi-Haghpeykar H, Mathis M, Martin M, Baker C. Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration. *JAMA.* 2018; 320(14): 1464-1470.
- 15 World Health Organization Pertussis vaccines: WHO position paper - August 2015 Weekly Epidemiological Record.
- 16 <https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/mom/get-vaccinated.html> CDC, last access: April 2019
- 17 Update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. Committee Opinion No. 718. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2017;130: e153-7.
- 18 http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=3448, last access: April 2019.
- 19 Blain AE, Lewis M, Banerjee E, Kudish K, Liko J, McGuire S, Selvage D, Watt J, Martin SW, Skoff TH. An assessment of the cocooning strategy for preventing infant pertussis-United State 2011. *Clin Infect Dis.* 2016;63(suppl 4): S221-S226.
- 20 Rowe SL, Tay EL, Franklin LJ, Stephens N, Ware RS, Kaczmarek MC, Lester RA, Lambert SB. Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: a case control study. *Vaccine.* 2018;36(15):2012-2019.

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 Rossi¹, Giovanni Moretti², Anna Maria Verdi¹

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica and Sperimentale, Università di Milano

² 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

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



Prima, la nutrizione

Nel trattamento dei problemi digestivi nei neonati, è importante evitare l'uso di farmaci e procedure invasive, ove possibile. I trattamenti nutrizionali sono generalmente l'opzione preferita.¹



Alimento dietetico
destinato ai fini medici speciali
Formula unica da 0 a 12 mesi



EXTRA CARE

PantolAC

in caso di coliche e stipsi

- ✓ Aiuta a ridurre gli episodi di coliche e stipsi^{2,3}
- ✓ Con studi clinici a supporto della efficacia anche in caso di stipsi^{2,4}

100%
sieroproteine
parzialmente
idrolizzate

Miscela di
oligosaccaridi
prebiotici
GOS/FOS
9:1

41%
di palmitato
in posizione β

Miscela di
amidi
**di mais
e patata**

Ridotto
tenore di
lattosio
rispetto
alle formule
standard

Efficace in
7 giorni^{2,3}

Importante

Il latte materno è l'alimento ideale per il lattante e dovrebbe essere favorito e utilizzato fino a quando possibile.

Da oggi Mellin PantolAC è un alimento dietetico destinato ai fini medici speciali.

Il prodotto deve essere utilizzato sotto controllo del **Pediatra**. Il prodotto può essere utilizzato come unica fonte di nutrimento per i lattanti sino al 6° mese compiuto. Il prodotto non deve essere utilizzato per via parenterale.

Bibliografia

1. Vandeplas Y et al. Wiley Publishing, 2015. 2. Savino F et al. Acta Paediatr Suppl 2003; 91 (441): 86-90. 3. Savino F et al. Eur J Clin Nutr 2006; 60 (11): 1304-1310. 4. Schmelzle H et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2003; 36 (3): 343-351.

