

Primavera 2022

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Segreteria scientifica

Francesco Baldo,
Prisca Da Lozzo,
Laura De Nardi,
Sara Lega

Coordinamento scientifico

Egidio Barbi,
Irene Berti,
Giorgio Longo,
Federico Marchetti,
Giorgio Tamburlini,
Alessandro Ventura

Progetto grafico e impaginazione

Alice Paviotti

www.medicoebambino.com

Buongiorno futuro

- 2 Pelle transgenica**
Guarire dalla epidermolisi bollosa oggi si può.

Succede ai bambini

- 4 Rachistismo... vegano**
Nuovo allarme sulle diete salutiste e fai da te per il lattante.
- 5 Che tempo che farà**
- 6 Adolescenti che chiedono aiuto**
Un'occasione cui il pediatra non dovrebbe sottrarsi.

Appunti di pediatria

- 8 Non solo intorno al cuore**
Facciamo il punto sulla pericardite.

Pillole

- 10 Lanadelumab**
Un farmaco innovativo per l'angioedema ereditario.

Pelle transgenica

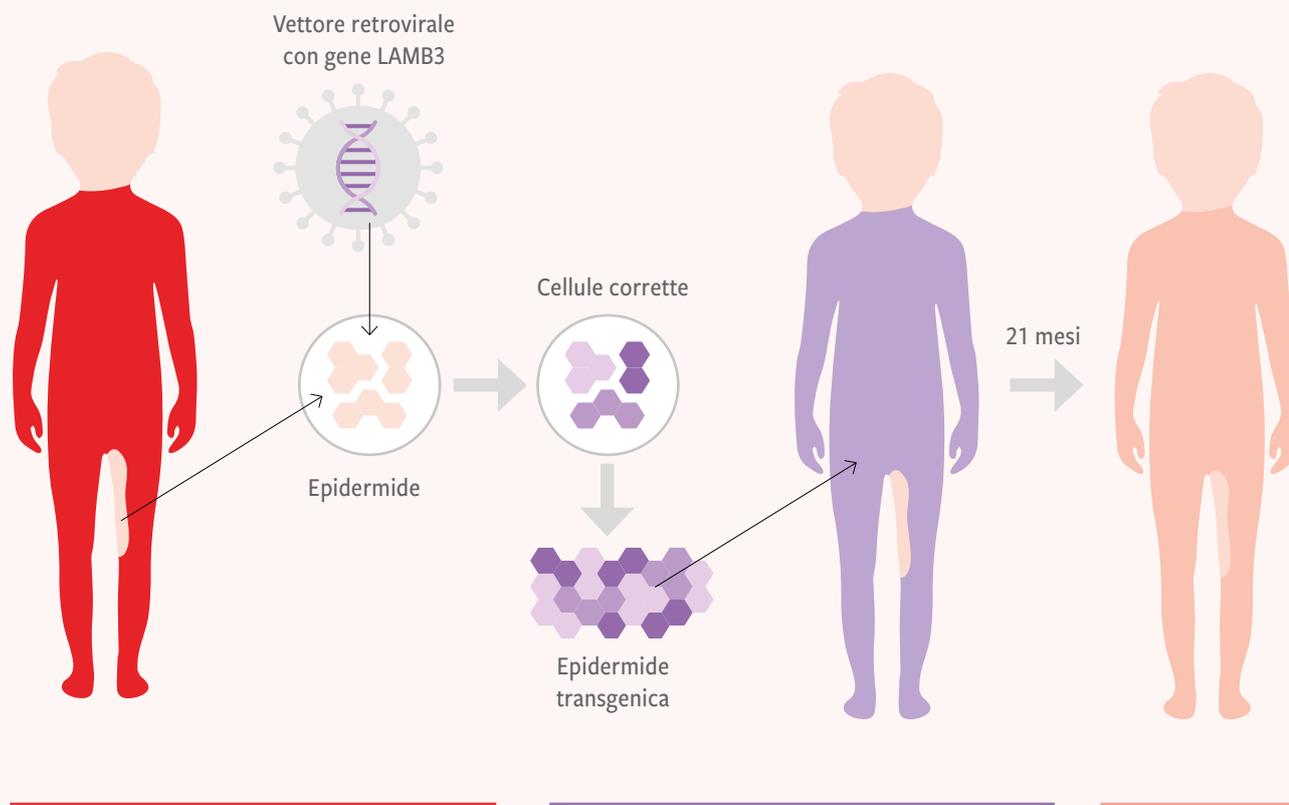
Guarire dalla epidermolisi bollosa oggi si può.

L'epidermolisi bollosa (EB) è una gravissima malattia cutanea su base genetica caratterizzata dalla formazione di lesioni bollose su cute e mucose, fin dai primissimi giorni di vita nelle forme più gravi. Ne esistono tre forme principali (simplex, giunzionale e distrofica) in base al livello cutaneo in cui si formano le bolle. Per chi l'ha vista, l'EB è una malattia difficile da dimenticare: la necessità di effettuare dolorose medicazioni rende la **qualità di vita molto scarsa**, e le **frequenti infezioni cutanee** ne influenzano pesantemente la sopravvivenza (il 40% dei bambini che hanno una forma severa non raggiunge l'adolescenza). Allora non può passare inosservato

il recente lavoro pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med. 2021;385(24):2264-2270.) che apre ad una possibile terapia definitiva di questa malattia, almeno nella sua **variante giunzionale**, quella in cui il difetto cutaneo è causato dall'assenza, o dalla mancata funzionalità, degli emidesmosomi, le strutture che fissano le cellule epiteliali alla lamina basale sottostante. Nel singolo caso descritto (un bambino di 7 anni), dei **cheratinociti ottenuti da una biopsia cutanea su cute integra** sono stati coltivati in vitro e **trasdotti con un vettore retrovirale contenente il gene mancante in questa condizione (LAMB3)**. Circa 1 m² di "neocute"

è stata quindi apposta sulla pelle del bambino, con **risultati incredibili** (Figura 1). A 21 mesi dal trapianto, nelle aree trattate, l'espressione di laminina 332 (per definizione deficitaria nella malattia) era normale, e gli emidesmosomi ben espressi e funzionali.

Più di cinque anni dopo, gli autori evidenziano come la pelle transgenica sia ancora stabile, senza lesioni bollose, con parametri di funzionalità e proliferazione tissutale normoespressi.



1. Cellule dell'epidermide vengono prese da un'area del corpo non affetta da lesioni bollose tramite biopsia e vengono infettate con un vettore retrovirale contenente il gene mancante LAMB3

2. Le cellule corrette vengono coltivate in vitro e successivamente viene coltivato un largo foglio di epidermide transgenica che viene innestata sull'area affetta da lesioni

3. La cute rigenerata aderisce fermamente alla cute sottostante

Non sono inoltre stati riscontrati effetti collaterali rilevanti, soprattutto sul versante neoplastico. Anzi, è verosimile pensare che questa nuova cute possa **ridurre il rischio di sviluppare carcinomi squamosi**, altrimenti tipici della malattia. La speranza, allora, è che questa metodica possa essere fruibile il prima possibile su ampia scala (la malattia non è poi così rara e colpisce circa 1500 soggetti in Italia) e anche per le altre varianti.



Figura 1. La differenza tra la cute transgenica (senza segni di malattia) e non a distanza di 5 anni dal trapianto. L'ipopigmentazione, ove presente, è conseguenza del trattamento (NEJM (N Engl J Med. 2021;385(24):2264-2270).

Rachitismo... vegano

Nuovo allarme sulle diete salutiste e fai da te per il lattante.

L'ultimo anno sembra aver accresciuto la voglia di salutismo e di ricette fai da te in Italia e nel mondo, aumentando il ricorso a diete vegetariane e vegane.

Ma cosa succede se tali diete vengono estese anche ai più piccoli?

Pediatrics ci ricorda come vegano non sia sempre sinonimo di sano e soprattutto di sicuro, riportando due casi sorprendenti di rachitismo in lattanti, rispettivamente di 4 e 5 mesi, nutriti con una formula vegana autoprodotta,

la cui, a dir poco fantasiosa, ricetta (tra gli ingredienti acqua di cocco, semi di canapa e datteri) veniva pubblicizzata negli Stati Uniti tramite un diffuso social media. Dei casi descritti, colpisce la presentazione acuta e severa (convulsioni e, in un caso, arresto cardiaco) con elementi laboratoristici e radiografici di rachitismo. Entrambi i bambini erano sottopeso, di etnia afro-americana, non avevano ricevuto supplementazione di vitamina D e le madri riportavano di aver seguito una dieta vegana in gravidanza e nei primi mesi di allattamento. Entrambi dunque partiti svantaggiati e poi... avvelenati dalla formula vegana

(*Pediatrics* 2021;148(3)).

Un motivo in più per ricordarci quanto è importante approfondire le abitudini alimentari delle famiglie, raccomandare la supplementazione di vitamina D nel primo anno di vita e pensare al rachitismo in tutti i casi a rischio (pelle scura, ridotta esposizione al sole, bambini con paralisi cerebrale infantile o in terapia con farmaci anti-epilettici), come ricorda il focus di *Medico e Bambino* (*Medico e Bambino* 2020;39(7):426-429) di cui riportiamo le utili tabelle sui tempi e dosaggi della vitamina D.

Dosaggi della stoss therapy a base di vitamina D3 in base all'età

	singola dose
sotto i 3 mesi	non raccomandata
da 3 a 12 mesi	50.000 UI
da 1 a 12 anni	150.000 UI
dopo i 12 anni	300.000 UI

Terapia giornaliera del rachitismo con vitamina D3 per OS in base all'età

	4-6 settimane	mantenimento
sotto 1 mese	1.000 UI/die	400 UI/die
da 1 a 12 mesi	2.000 UI/die (1.000-2.000 UI/die)	
da 1 a 12 anni	6.000 UI/die (2.000-6.000 UI/die)	600 UI/die
dopo i 12 anni	6.000 UI/die	

Che tempo che farà

Sono ancora sotto gli occhi di tutti le immagini drammatiche del tornado che ha devastato la regione centrale degli Stati Uniti, radendo al suolo la cittadina di Mayfield. Al di là della tragicità dell'evento singolo, colpisce il trend in cui questo si colloca. Tra i disastri ambientali che hanno segnato indelebilmente il 2021 ricordiamo il record di temperatura europea a Siracusa (48.8° C), gli incendi da record in Grecia e in Russia, le alluvioni in Cina (con più di 2 milioni di sfollati) e al numero record di morti per le "heatwaves" (ondate di calore) negli USA. Non è l'enciclopedia del disfattismo, è un dato di fatto: i bambini di oggi avranno una probabilità molto più alta, rispetto alle generazioni precedenti, di vivere sulla propria pelle un disastro climatico. Ce lo dice una ricerca della rivista *Science*: i nati nel 2020 assisteranno

da 2 fino a 7 volte (7!) in più a eventi climatici estremi rispetto ai nati nel 1960 (*Science*. 2021:374,158-160). Da cosa dipende la variabile? Dal livello di riscaldamento globale a cui assisteremo.

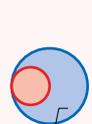
Ecco un esempio difficile da dimenticare: se l'aumento di temperatura rispetterà i dati attuali, un bambino di 6 anni vedrà, rispetto al nonno, il doppio degli incendi e dei cicloni tropicali, il triplo delle inondazioni, il quadruplo delle carestie, il quintuplo delle siccità e 36 volte il numero delle ondate di calore estivo.

E, inevitabilmente, alcune zone già caratterizzate da un clima e da mezzi economici meno favorevoli (in particolare il Nord Africa e il Medio Oriente) avranno un rischio superiore rispetto alle aree più ricche del pianeta. Non stupisce allora la recente inchiesta riportata su *The Economist*

(28 settembre 2021), secondo cui, su 10.000 soggetti tra i 16 e 25 anni, il 75% si dice spaventato dal futuro e il 45% preoccupato per il cambiamento climatico, con picchi in aree come l'India e le Filippine che hanno già toccato con mano la potenza di un disastro ambientale. A qualcuno interesserà? La speranza è che l'impegno preso a Glasgow per una riduzione delle emissioni di gas inquinanti del 45% nei prossimi 20 anni sia un impegno concreto, e non l'ennesima deadline da posticipare "in sinergia" (come spesso si suole dire quando ci si nasconde dietro a un dito) alla prossima conferenza internazionale (*Nature*. 2021:599, 347).

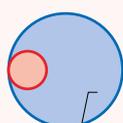


Se l'aumento di temperatura rispetterà i dati attuali, rispetto al **nonno**, un **bambino di 6 anni** vedrà:



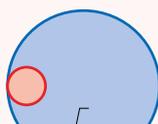
x2

Incendi e cicloni



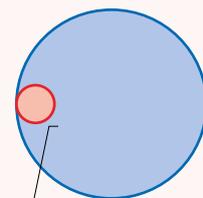
x3

Inondazioni



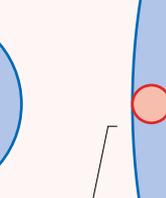
x4

Carestie



x5

Siccità



x36

Ondate di calore

Adolescenti che chiedono aiuto

Un'occasione cui il pediatra non dovrebbe sottrarsi.

Si è scritto tanto (forse troppo?) sui possibili quadri organici causati dal SARS-Cov2 negli adolescenti, per poi accorgersi solo tardi, a giochi fatti, di quanto questo periodo di emergenza sanitaria potesse essere dannoso per la loro salute mentale. Eppure, c'era da aspettarselo: **cosa potrà mai succedere a un quattordicenne a cui si toglie di colpo la scuola, lo sport e ogni possibile socializzazione "in vivo"?**

Le avvisaglie del problema si sono manifestate già lo scorso anno, prevalentemente con i caratteri dell'urgenza psichiatrica, con un boom (mai registrato prima) di accessi al Pronto Soccorso. E, al di là del motivo specifico che ha causato l'arrivo in ospedale (agitazione psicomotoria, ideazione suicidaria, stato depressivo), questa tendenza fortemente in crescita è stata identificata omogeneamente un po' in tutto il mondo. Dopo due anni dall'inizio della pandemia ci si è accorti che le limitazioni legate ad essa hanno segnato il benessere mentale degli adolescenti in maniera molto più profonda e diffusa di quanto si pensasse. Tra i ragazzi islandesi, ad esempio, negli ultimi due anni i casi di depressione sono aumentati di quasi il 10% con un peggioramento significativo del benessere mentale in particolare nelle ragazze (Lancet Psychiatry. 2021;8(8):663-672). Anche l'UNICEF ha confermato il problema e segnalato uno stato di allerta

dopo una propria survey. Nell'inchiesta, condotta su adolescenti e giovani adulti del Centro e Sud America, è stato infatti riscontrato un aumento del 27% dei sintomi ansiosi e del 15% dei sintomi depressivi, e una perdita di interesse verso gli hobby abituali nel 50% dei casi.

Inoltre, il 43% delle ragazze e il 31% dei ragazzi si è detto pessimista verso il futuro.

Tre giovani su 4 hanno sentito il bisogno di chiedere aiuto e parlare del loro stato psicofisico, ma meno della metà è riuscito ad esprimerlo a parole a qualcuno. La prima persona con cui i ragazzi avrebbero voluto interfacciarsi era, in circa la metà dei casi, una figura sanitaria di qualsiasi tipo (il pediatra, lo psichiatra, l'infermiere), bypassando perfino il contesto familiare e, fortunatamente, anche la trama dei social network. Meno male che è così, viene da dire, perché questo ci offre una possibilità di riscatto, un'imperdibile finestra di opportunità per intercettare il problema e agire. Sì, perché poteva bastare l'evidenza del buon senso, ma numerosi lavori e raccomandazioni segnalano che, oltre all'ascolto e al

supporto, il pediatra deve farsi carico in questa pandemia anche di un ruolo educativo. Che non può essere la predica della domenica sulla mascherina da portare accuratamente sul naso e sulla metratura ideale per distaccare il banco dai compagni in classe, ma deve riguardare la gestione e la contestualizzazione dei sintomi fisici e mentali dei ragazzi ("ecco perché ti puoi sentire così"), l'offerta di consigli utile per provare a risolverli (dall'utilità dell'esercizio fisico all'educazione al sonno) e l'identificazione dei soggetti più a rischio prima che diventino un'urgenza. Insomma, prima di disinfettare le mani, tocca sporcarselle.



Non solo intorno al cuore

Facciamo il punto sulla pericardite.

Perché parlarne?

La pericardite è un argomento di grande interesse nell'ambito pediatrico per le molteplici cause che possono sottenderla, dalle forme "facili" e più comuni di pericardite idiopatica o virale isolata, alle forme più complesse in cui la pericardite è spia di condizioni immunologiche e autoinfiammatorie sistemiche. Nel periodo pandemico tale patologia ha inoltre ricevuto una particolare attenzione, spesso con toni allarmistici e poco oggettivi, per la sua possibile correlazione con l'infezione virale e la vaccinazione per Sars-CoV-2.

Ripercorriamo insieme i punti fondamentali che caratterizzano la presentazione clinica, la diagnosi e la terapia di questa condizione.

Quanto è frequente?

Benché non si conosca la reale incidenza è noto che la pericardite acuta è causa del **5% dei casi di dolore toracico** che accedono al Pronto Soccorso in età pediatrica.

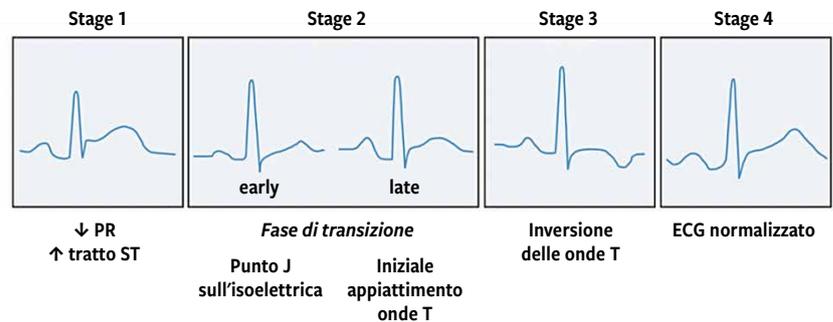
A tale proposito vale la pena ricordare che pur essendo una causa frequente di accesso in Pronto Soccorso, il dolore toracico in età pediatrica ha per lo più un'origine muscolo-scheletrica. Altre cause possibili sono quelle polmonari e psicogene (disturbo d'ansia) e solo una minoranza dei casi sono ascrivibili a una patologia cardiaca sottostante.

Come la riconosco?

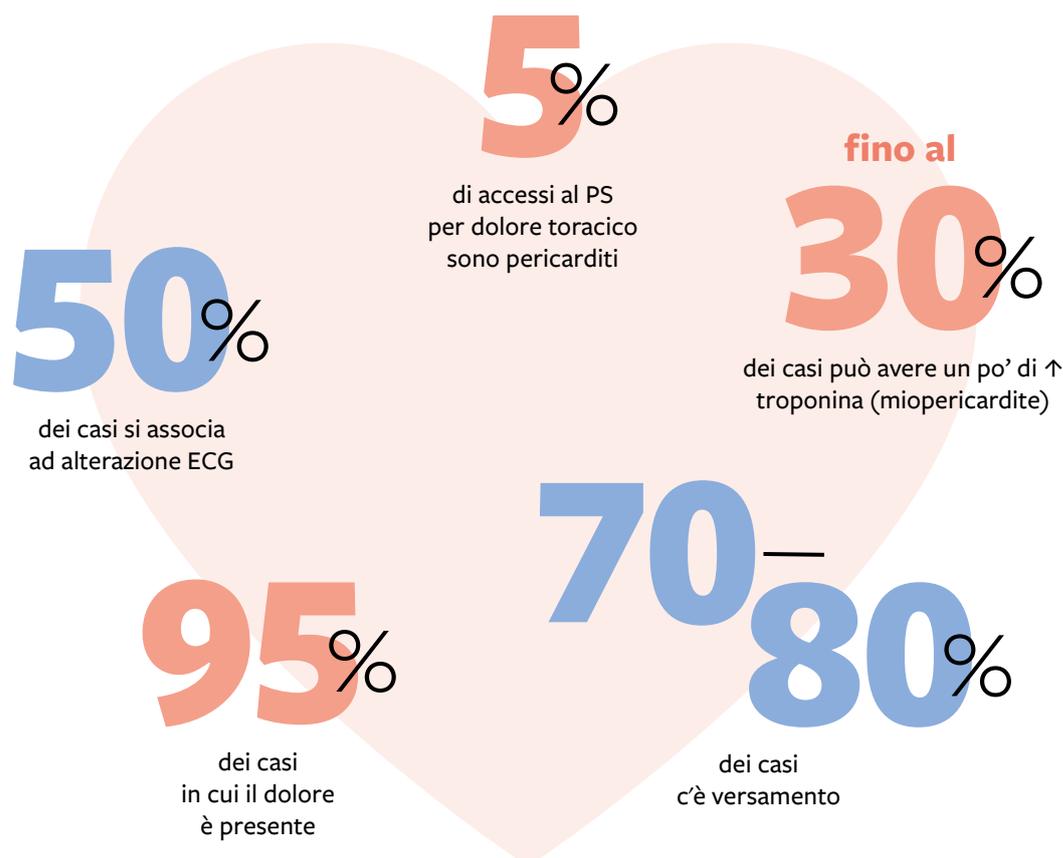
Il **dolore toracico** è il sintomo guida, è presente nella maggioranza dei casi (95%), e ha caratteristiche molto tipiche: rapida insorgenza, peggioramento in inspirio, si riduce nella posizione seduta e inclinata in avanti. All'auscultazione può essere udibile in un terzo dei pazienti un suono "graffiante" da **sfregamento del pericardio**. **L'ECG è alterato nella metà dei casi** e mostra in genere soprasslivellamento diffuso del tratto ST o sottoslivellamento del tratto PR, mentre l'ecocardiografia è in grado di rilevare la presenza di versamento pericardico nel 70-80% dei casi.

Come possono aiutare gli esami del sangue?

L'aumento degli **indici di infiammazione** (VES e/o PCR) e/o l'aumento della conta dei globuli bianchi sono molto comuni anche se poco specifici. Fino al 30% dei pazienti con pericardite può avere qualche grado di elevazione della **troponina sierica** la quale indica un coinvolgimento del **miocardio** (in tal caso si parla di miopericardite). Questo non ha di per sé valore prognostico negativo, in assenza di una alterazione della cinetica cardiaca (perimiocardite). L'infezione virale è la causa più frequente, in questi casi l'evoluzione è di norma benigna.



ECG per tutti: Le alterazioni ECG derivano dall'interessamento degli strati miocardici subepicardici adiacenti il pericardio viscerale. In circa il 60% dei pazienti si apprezzano i cambiamenti sequenziali in figura (anche se la depressione dell'intervallo PR può essere l'unico segno). **N.B.:** Le alterazioni ECG sono presenti in tutte le derivazioni (d.d. ischemia) e la presenza di versamento pericardico porterà ad una riduzione globale e diffusa dei voltaggi del QRS con alternarsi di onde più o meno alte (fenomeno dell'alternanza elettrica). Immagine tratta da *Journal of the American College of Cardiology* (J Am Coll Cardiol. 2020; 75(1):76-92)



Perché viene e chi colpisce?

Nella **maggioranza dei casi la causa rimane sconosciuta**, si parla in questi casi di pericardite “idiopatica”. Questa forma colpisce in particolare i maschi adolescenti. Si tratta di forme benigne, senza reliquati. **Numerosi virus** sono noti per essere causa scatenante di pericardite acuta: tra questi coxsackie, influenza, adenovirus, Epstein-Barr, parvovirus B19 e adesso anche SARS-CoV2, sono solo alcuni agenti infettivi associati a pericardite. Nei paesi in via di sviluppo la principale causa rimane invece la **tubercolosi** motivo per cui il test di Mantoux è sempre d’obbligo.

A volte ritorna... ovvero quando la pericardite è ricorrente.

Il **30%** dei pazienti pediatrici con pericardite idiopatica può presentare una forma di **pericardite ricorrente**. In queste forme le manifestazioni cliniche sono spesso meno significative con dolore incostante, alterazioni ECG meno frequenti ma indici di flogosi sempre elevati.

Ma se oltre il cuore c'è di più?

Nel **5-15%** dei pazienti la pericardite è **spia di patologie immunologiche** più complesse. Si parla in questo caso di pericarditi secondarie. Possibili cause sono il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), l’artrite idiopatica giovanile sistemica, le vasculiti e le sindromi autoinfiammatorie (Febbre Mediterranea Familiare, TRAPS). Forme neoplastiche, batteriche e post cardiocirurgia sono possibili ma senz’altro più rare. Esiste inoltre pericardite associata al morbo di Crohn e anche quella da mesalazina (Medico e Bambino 2021;40(7):425-431). I campanelli di allarme per una forma secondaria sono: la febbre elevata (TC > 38° C), l’andamento insidioso e subacuto del quadro clinico, un versamento pericardico abbondante o il tamponamento cardiaco, la presenza di sintomi sistemici (artralgia, proteinuria, perdita di peso, interessamento pleurico), l’inadeguata risposta alla terapia antinfiammatoria, la storia familiare o personale di febbre ricorrente.

Quale terapia per la pericardite?

La terapia di prima linea della pericardite acuta sono i farmaci antinfiammatori non steroidei (**FANS**) come ibuprofene o indometacina. La durata della terapia deve essere di **almeno due settimane** con scalo graduale dopo risoluzione dei sintomi e normalizzazione degli indici di infiammazione (PCR).

L’utilizzo della **colchicina** in associazione ai FANS già dal primo episodio riduce il rischio di ricorrenza. Nelle forme ricorrenti colchicina-dipendenti o resistenti alle terapie antinfiammatorie, l’**anakinra** ed il più recente **rilonacept**, entrambi anticorpi monoclonali inibitori di IL-1, sono molto efficaci. Una menzione particolare va fatta per i **glucocorticoidi** il cui ruolo nella pericardite è controverso. Questa classe di farmaci, pur essendo efficace nel controllare l’infiammazione, aumenta il rischio di ricorrenza della pericardite. Il loro utilizzo a basse dosi va quindi riservato ai casi in cui il FANS è controindicato o inefficace e in alcune forme secondarie (J Am Coll Cardiol. 2020; 75(1):76-92).

Lanadelumab

Un farmaco innovativo per l'angioedema ereditario.

Intervista alla dott.ssa Irene Berti, IRCCS Burlo Garofolo

Di che farmaco si tratta?

È un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che inibisce la callicreina plasmatica attiva. È pensato per la profilassi a lungo termine degli attacchi ricorrenti di angioedema ereditario (HAE).

Cosa è l'angioedema ereditario?

È un disordine genetico raro dovuto ad un deficit dell'inibitore di C1 esterasi (C1NH), il cui funzionamento ridotto o assente porta a un'attivazione incontrollata della cascata del complemento con eccessiva produzione di bradichinina, che determina aumentata permeabilità vascolare e edema tissutale; i pazienti affetti presentano episodi ricorrenti di tumefazioni in varie sedi tra cui il volto, gli arti, l'area genitale, l'orofaringe e anche l'intestino. Gli episodi perdurano alcuni giorni, sono dolorosi e, quando interessano le vie aeree, potenzialmente fatali.

Come funziona Lanadelumab?

Il farmaco inibisce la callicreina plasmatica attiva, un elemento chiave nel determinare gli attacchi di angioedema nei pazienti con HAE, in quanto stimola la conversione del chininogeno ad alto peso molecolare (HMWK) a HMWK clivato (cHMWK) e bradichinina (vedi immagine). Riducendo stabilmente l'attività della callicreina plasmatica attiva, Lanadelumab limita quindi la generazione di bradichinina. I trial di efficacia condotti hanno dimostrato una riduzione media dell'87% nel numero di attacchi mensili rispetto al placebo, circa il 70%

dei pazienti trattati ha presentato un intervallo libero da attacchi acuti superiore a 12 mesi (Allergy. 2022 Mar;77(3):979-990).

Chi è eleggibile al trattamento e come si somministra?

Lanadelumab è approvato in Europa per i pazienti con diagnosi di HAE dai 12 anni in su, la somministrazione avviene per via sottocutanea ogni 2 settimane.

Perché è un farmaco innovativo?

L'HAE è una patologia invalidante in quanto cronica, caratterizzata da riattivazioni dolorose, potenzialmente

gravi, improvvise ed imprevedibili nei tempi e nei modi di manifestazione; la terapia dell'attacco acuto prevede l'infusione endovenosa di derivato plasmatico di C1 inibitore (Berinert), spesso attuabile solo in contesto ospedaliero o, quando disponibile, l'utilizzo dell'icatibant sottocute (Fyzir) antagonista competitivo del recettore B2 della bradichinina. Per queste ragioni la malattia ha un impatto importante sulla qualità di vita dei pazienti. La possibilità di un farmaco che sia efficace in prevenzione è rivoluzionaria e può veramente migliorarne la qualità di vita.

