

Estate 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 Cento anni di diabete
- 4 Come un enzima mi ha cambiato la vita
Una nuova terapia per la fenilchetonuria.

Succede ai bambini

- 6 Social media e adolescenti...
è tutto gratis?
- 7 Se il bisogno di "naturale" inizia dalla nascita.
I rischi associati alle pratiche
peripartum alternative.

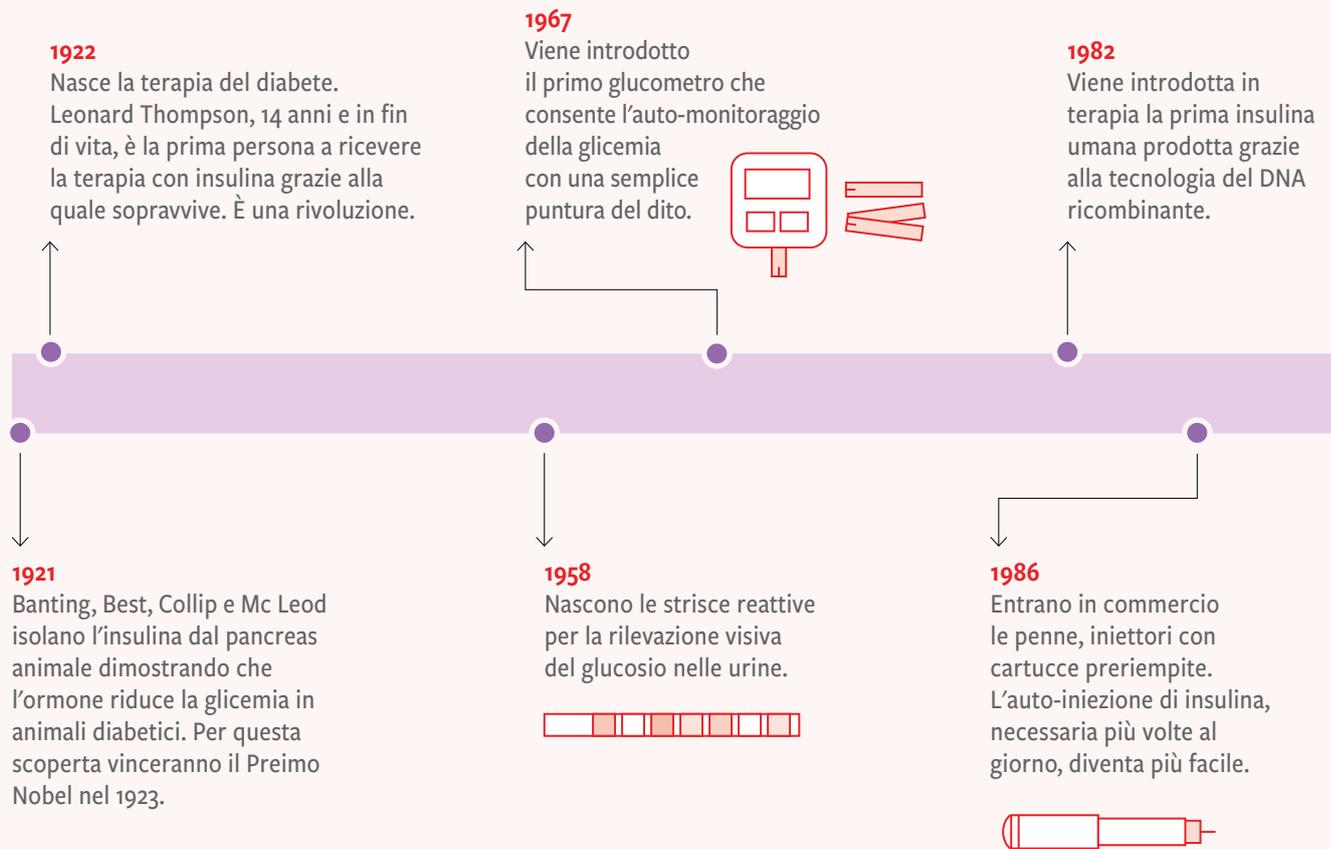
Appunti di pediatria

- 8 Bocconi... indigesti
Guida alla gestione dei corpi estranei.

Pillole

- 10 Teduglutide
Il primo farmaco efficace
nella sindrome dell'intestino corto.

Cento anni di diabete

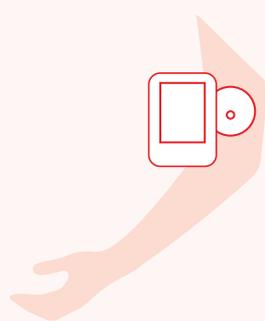


Sono passati esattamente 100 anni da quando il quattordicenne Leonard Thompson venne trattato per la prima volta con insulina grazie alle scoperte di Banting, Best, Collip e Mc Leod. Da allora la terapia del diabete mellito di tipo 1 (DMT1) ha subito un cambiamento epocale grazie all'evoluzione parallela ed interdipendente di moderni sistemi di monitoraggio glicemico continuo (*Continuous Glucose Monitoring*, CGM) e dei microinfusori, in grado di erogare insulina in continuo

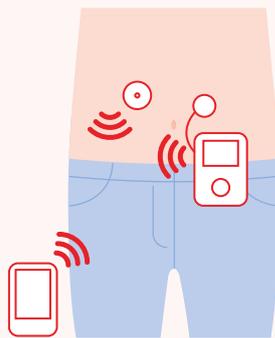
nel sottocute (*Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*, CSII). Tale associazione, alla quale ci si riferisce come "Sensor augmented insulin pump" (SAP), è oggi il Gold Standard terapeutico del DMT. Rispetto alla terapia multi-iniettiva (MDI) basata su iniezioni multiple durante la giornata, questi sistemi garantiscono migliore controllo glicemico, ridotto fabbisogno insulinico giornaliero e migliore qualità di vita (*JAMA*. 2017;318(14):1358-1366). Introdurre il microinfusore entro i 6

mesi dalla diagnosi di DMT1 riduce la frequenza di coma ipoglicemico ed il rischio cardiovascolare a lungo termine (*Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(1):17-25).

Barriere linguistiche, disabilità psico-fisica e status socio-economico non sono dei limiti all'uso del microinfusore.



I **CGM** sono sensori che inseriti sottocute misurano il glucosio interstiziale ed il suo trend in tempo reale. I dati possono essere controllati in qualunque momento da paziente, medici, e caregiver. Il CGM può essere applicato sulla parte posteriore del braccio, sull'addome e sulla zona glutea superiore. La SIEDP ne raccomanda l'uso in tutti i bambini > 2 anni.



Il **pancreas artificiale**, anche detto sistema ad ansa chiusa, è un sistema in cui il CSII regola in modo automatico l'erogazione di insulina nelle 24 ore in base ai valori glicemici che riceve dal CGM.

2004

È approvato il primo sensore impiantabile per il Monitoraggio Continuo della Glicemia (CGM) che consente di misurare la glicemia in tempo reale 24 ore su 24.

2013

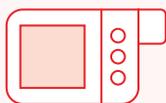
Vengono pubblicati i primi risultati su un pancreas artificiale.

2022

La ricerca non si ferma. All'orizzonte: pancreas artificiali evoluti, insuline «smart», immunoterapia, cellule staminali...

2003

Compaiono le smart pumps: microinfusori che permettono l'erogazione di insulina in continuo (insulina basale) e immediata (bolo) attraverso un sottilissimo catetere sottocutaneo.



2006

Entrano in commercio le SAP (Sensor Augmented Pump), sistemi in cui CSII e GCM comunicano e sono in grado di auto-sospendere l'erogazione di insulina in caso di ipoglicemia. Questi sistemi sono oggi il Gold Standard.

2016

Viene approvato negli USA il primo «pancreas artificiale».

Nei sistemi più recenti il rilascio di insulina del microinfusore è regolato in modo automatico grazie ad algoritmi che tengono conto del valore di glicemia rilevato dai CGM, del valore di glicemia target e della quantità di insulina già presente nel circolo (insulina attiva), lasciando ai pazienti solo il compito di inserire la quantità di carboidrati che intendono assumere col pasto. Questo sistema è noto come sistema ibrido ad ansa chiusa o **pancreas artificiale**.

Cento anni di tecnologia votata alla scienza ci hanno regalato la possibilità di scegliere tra numerose strategie personalizzate. Tuttavia, va ricordato che la terapia migliore è quella che garantisce a quel paziente la migliore qualità di vita in funzione delle sue abitudini e capacità, e del suo benessere psicologico. La MDI rimane ancora oggi lo standard di trattamento in caso di guasto del microinfusore ed è la I linea per i pazienti che non accettano l'idea di

avere un dispositivo fisso indosso.

—
 Leggi l'articolo completo *Diabete Hi-Tech di prossima uscita su Medico e Bambino*

Come un enzima mi ha cambiato la vita

Una nuova terapia per la fenilchetonuria.

Con più di 50.000 casi diagnosticati nel mondo, la **fenilchetonuria** è la malattia metabolica più frequente e più nota, e l'Italia non fa eccezione, con un nuovo caso diagnosticato ogni 10.000 nati. Questa condizione è causata dal difetto di un enzima, la fenilalanina idrossilasi (HPA), che genera un accumulo di fenilalanina e dei suoi metaboliti con un effetto neurotossico severo e ingravescente. Oggi, grazie allo **screening neonatale** e al tempestivo avvio di un **regime dietetico povero di proteine naturali**, è pressoché impossibile vedere nella popolazione pediatrica i sintomi classici della malattia non trattata, come la microcefalia, il ritardo mentale e la compromissione delle funzioni cognitive. Per quanto efficace, però, **la dieta della fenilchetonuria non è né semplice né priva di complicanze**: la moderazione nell'assunzione di proteine naturali è estremamente difficile, soprattutto negli adolescenti; i prodotti aproteici sono ipercalorici e possono causare obesità sul lungo periodo; le supplementazioni amminoacidiche sono poco palatabili. E, se è vero che il mancato rispetto della dieta nel bambino può causare ritardo mentale, nell'adulto valori troppo elevati di fenilalanina possono indur-

re aggressività, difficoltà nella concentrazione e altri sintomi psichiatrici che impattano notevolmente sulla qualità della vita.

Finalmente però, anche la fenilchetonuria ha una nuova opzione terapeutica, si chiama **pegvaliase**.

Questa molecola non è, come ci si aspetterebbe, la versione corretta dell'enzima non funzionante in questa malattia, ma un enzima completamente diverso.

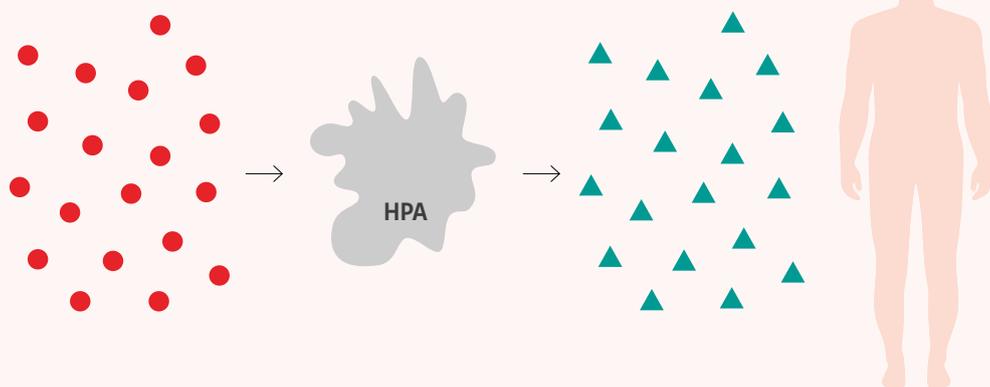
L'enzima si chiama fenilalanina ammoniacaliasi e converte la fenilalanina in due cataboliti eliminabili con le urine.

La terapia per ora è approvata sopra i 18 anni, e i risultati sono stati complessivamente incoraggianti. Ad esempio, in uno studio condotto su 261 individui, tutti con malattia estremamente mal controllata (fenilalanina media quasi doppia rispetto al limite consigliato!), il 68% dei partecipanti ha mostrato una normalizzazione dei parametri ematochimici dopo 24 mesi di terapia.

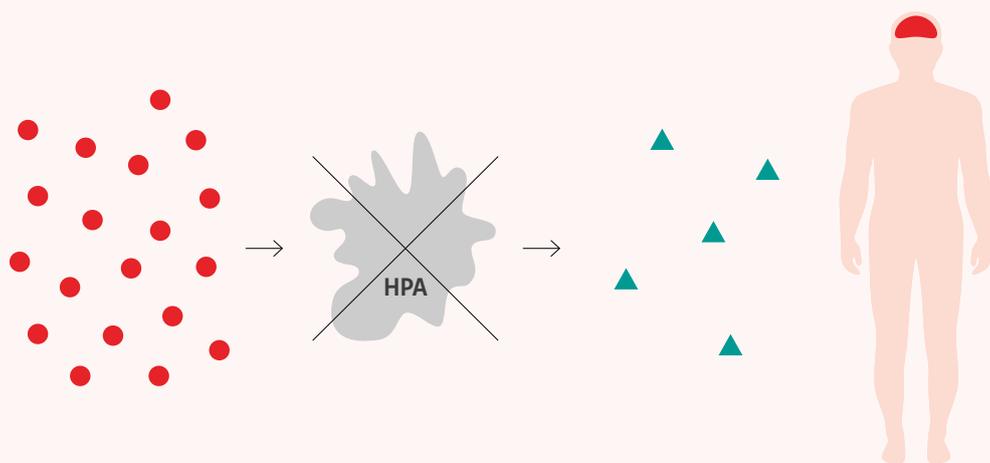
Nel 51% dei pazienti sono stati raggiunti valori di fenilalanina così bassi da risultare simili a quelli di soggetti non affetti da malattia.

Purtroppo, il prezzo da pagare ad oggi non è piccolo, perché le reazioni avverse al farmaco sono frequenti, specie nei primi 6 mesi di terapia, ed esiste un rischio di anafilassi non basso (17 reazioni in tutto nello studio sopracitato). (Mol Genet Metab. 2018 May;124(1):27-38). Ad ogni modo, nel bene e nel male, pegvaliase lancia una sfida al futuro delle malattie metaboliche, tramite un modello che potrebbe cambiarne ancora una volta la storia.

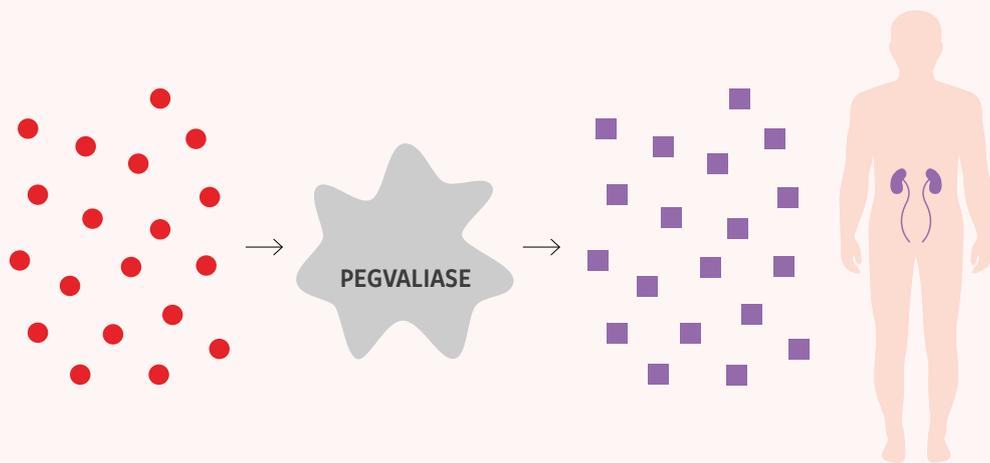
- fenilalanina
- ▲ tirosina
- metaboliti urinari



SOGGETTO SANO:
 ha l'enzima HPA
 che funziona,
 quindi converte
 la sua fenilalanina
 in tirosina.



**SOGGETTO MALATO
 CON FENILCHETONURIA:**
 ha l'HPA che non
 funziona, quindi accumula
 fenilalanina senza
 trasformarla in tirosina.
 La fenilalanina è
 neurotossica.



**SOGGETTO TRATTATO
 CON IL PEGVALIASE:**
 trasforma la fenilalanina
 in metaboliti idrosolubili
 che vengono eliminati
 nelle urine.

Social media e adolescenti... è tutto gratis?

I social media hanno trasformato il modo in cui viviamo, comunichiamo e ritraiamo noi stessi, ma è durante l'adolescenza che la natura interattiva, comunicativa e ritrattistica dei social media trova il terreno più fertile.

Uno studio inglese ha mostrato che l'effetto dei social media sugli adolescenti potrebbe dipendere dall'età.

Lo studio, pubblicato su *Nature Communications* (Nature Communications 2022; 13:1649), ha analizzato i risultati di due sondaggi condotti su 84.000 soggetti di tutte le età intervistati più volte nell'arco di 7 anni (tra il 2011 e il 2018) facendo emergere due "finestre di suscettibilità" in cui un uso intenso dei social media sembrerebbe associarsi ad un minore grado di soddisfazione per la propria vita: la prima si colloca intorno alla pubertà, 11-13 anni nelle ragazze e 14-15 anni

nei maschi, e la seconda intorno ai 19 anni per entrambi i sessi.

Come già altri studi avevano osservato in precedenza, anche in questo caso la correlazione tra uso dei social media e benessere degli adolescenti, considerati nel loro insieme, è risultata globalmente debole. Tuttavia, l'analisi molto dettagliata condotta in questo studio, che ha "dissezionato" il periodo adolescenziale in diverse fasce di età, ha probabilmente consentito di valorizzare i rapidi e importanti cambiamenti che sono tipici di questa complessa fase evolutiva. Le finestre di suscettibilità individuate dagli Autori coincidono infatti con i periodi di maggiore incertezza e fragilità emotiva rappresentati appunto della peri-pubertà (con le opportune differenze temporali tra i sessi), quando entrano in gioco fattori biologici, cognitivi e sociali e dalla tarda adolescenza, quando si verificano alcuni dei cambiamenti sociali maggiori (l'allontanamento da casa, l'inizio di un percorso lavorativo o di studi). I ricercatori hanno inoltre osservato che i partecipanti che si dichiaravano più infelici finivano per trascorrere più tempo sui social media nell'anno successivo, suggerendo che per alcune persone l'utilizzo delle tecnologie digitali potrebbe essere la conseguenza piuttosto che la causa della loro insoddisfazione.

Ma cosa ne pensano i ragazzi?

Secondo una survey della Royal Society for Public Health del 2017, i ragazzi inglesi tra

Finestre di suscettibilità in base al genere

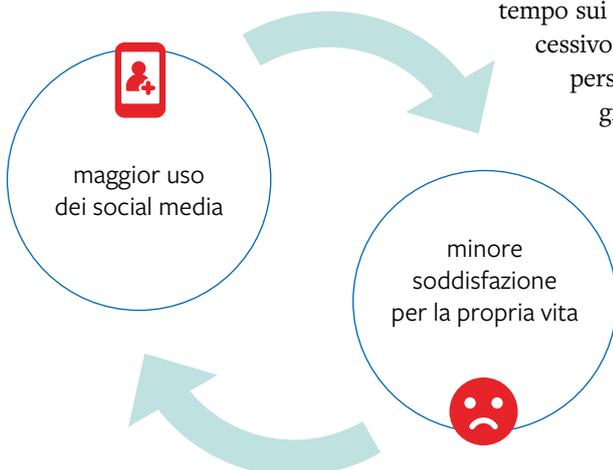


i 14 ed i 24 anni ritenevano Facebook, Instagram, Snapchat e Twitter nocivi per la propria salute, dichiarando che a fronte della possibilità di esprimere sé stessi e poter partecipare attivamente alla società, tali piattaforme alimentassero sentimenti negativi come ansia, depressione, preoccupazione per la propria immagine corporea e paura "di essere tagliati fuori" (sentimento indicato sui media con l'acronimo FOMO, Fear Of Missing Out), oltre a influire negativamente sulla qualità del sonno e ad esporli al rischio di cyberbullismo. Sono passati 4 anni e le politiche regolatrici dei social network sono ben lontane dall'essere garanti di tutela per i propri utenti.

Quali strategie?

Un'ovvia, quasi banale, risposta è quella di ridurre il tempo trascorso davanti agli schermi. Meno stai sui social network e più sei felice? Questo in teoria, finché non ti senti un "tagliato fuori" appunto. Lo stesso studio di *Nature* afferma infatti che nei tardo adolescenti tra i 16 e 21 anni, anche un uso troppo esiguo dei social si associa a maggiore insoddisfazione personale, portando a 1-3 ore il timing ideale da non superare. Questa differenza non vi sarebbe per i più piccoli (tra 10 e 15 anni) in cui un uso circa nullo si associava a score di soddisfazione della vita comunque alti.

—
Vedi *Medico e Bambino* 2022; 41(3):173-178, per le Raccomandazioni internazionali approvate dalla Società Italiana di Pediatria e dall'American Academy of Pediatrics sull'uso dei media nell'età dello sviluppo.



Se il bisogno di "naturale" inizia dalla nascita

I rischi associati alle pratiche peripartum alternative.

Parto in acqua, Lotus Birth... ne avete mai sentito parlare?

Sono alcune tra le pratiche ostetriche alternative esaminate da *Pediatrics* in una recente revisione della letteratura, che ne evidenzia benefici scarsi o nulli a fronte di potenziali rischi per la salute del neonato.

(Nolt D et al. Risks of Infectious Diseases in Newborns Exposed to Alternative Perinatal Practices. *Pediatrics*. 2022 Feb 1;149(2).)

Per quanto riguarda il **parto in acqua**, ad esempio, l'unico beneficio sembra essere legato all'immersione materna nella fase iniziale del travaglio, perché può aumentare il comfort materno e ridurre la necessità di analgesia; al contrario, se utilizzata nella fase più avanzate e soprattutto in fase espulsiva, questa pratica si può associare a numerose complicanze neonatali, tra cui l'ipotermia, il distress respiratorio da inalazione e la sepsi da patogeni quali *Pseudomonas* e *Legionella* spp. Di più recente diffusione è la "**Lotus Birth**", pratica che prevede la mancata recisione del cordone ombelicale al momento della nascita, mantenendo il neonato connesso alla placenta fino al suo spontaneo distacco in 3-10 giorni. Tale pratica non è associata ad alcun beneficio clinico dimostrato, mentre appare reale il rischio di sepsi neonatale legato a fenomeni di necrosi placentare, al punto che anche la Società Italiana di Neonatologia (SIN) si è espressa formalmente con-

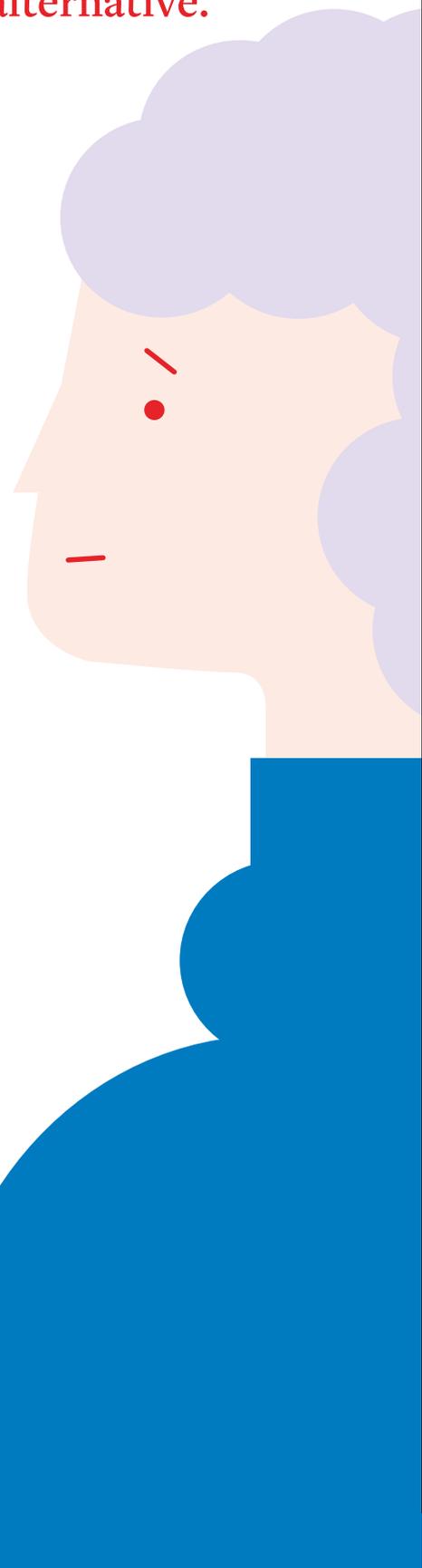
tro questa modalità di parto.

Ma qual è la situazione in Italia? Molte di queste pratiche non sono consentite in ospedale, ma in crescente diffusione tra i sostenitori del **parto in casa**. Si stima che in Italia siano circa 500 all'anno i parti a domicilio o in casa maternità, pari a circa lo 0,1% dei nati all'anno. Secondo un recente studio italiano le madri che scelgono di partorire a casa sono perlopiù pluripare, residenti al Nord Italia, e con un grado di istruzione secondario o superiore (*Int J Environ Res Public Health*. 2020 Apr 15;17(8):2718). Eppure tale scelta non è priva di complicanze, anche nelle gravidanze considerate a basso rischio, in particolare per le primipare.

Un evento temibile e non prevedibile è ad esempio l'instaurarsi di un'improvvisa compromissione cardiocircolatoria e respiratoria neonatale dopo il parto (avvenuto con iniziale buon adattamento del bambino) che necessita di rianimazione neonatale avanzata. Questa rara condizione è nota come SUPC (Sudden Unexpected Postnatal Collapse), in un terzo dei casi si verifica nelle prime 2 ore di vita e la mortalità può arrivare al 50% (*Transl Stroke Res*. 2013 Apr;4(2):236-47.)

In aggiunta a tali rischi, va ricordato che il minimalismo in termini di cure e il rifiuto della medicalizzazione che spesso si accompagna alla scelta di partorire a casa possono portare le famiglie a sottovalutare i benefici dati dalle profilassi neonatali, prima fra tutte la profilassi antiemorragica con vitamina K, e ad essere meno sensibilizzati sull'utilità dei programmi di screening neonatale.

In altre parole, a voler essere "naturali" a tutti i costi, si rischia di perdere occasioni di salute in prevenzione.



Bocconi... indigesti

Guida alla gestione dei corpi estranei.

L'ingestione di corpo estraneo (CE) è un evento comune in età pediatrica, in particolare tra i 6 mesi e i 3 anni. La maggior parte dei CE ingeriti attraversa il canale digestivo e viene evacuato spontaneamente senza problemi; in alcune circostanze, tuttavia, **quando il bambino è sintomatico, il CE ingerito non transita agevolmente oppure è tagliente, corrosivo o tossico, si rende necessaria la rimozione endoscopica.**

Alla valutazione in Pronto Soccorso è importante considerare la presenza di sintomi clinici quali ipersalivazione, dolore addominale o alla deglutizione, o rifiuto dell'alimentazione. La radiografia di collo, torace e addome è utile a identificare la localizzazione dei CE radiopachi lungo il decorso del tratto digerente, a stimarne le dimensioni e a valutare eventuali complicanze (ad es. perforazione del viscere).

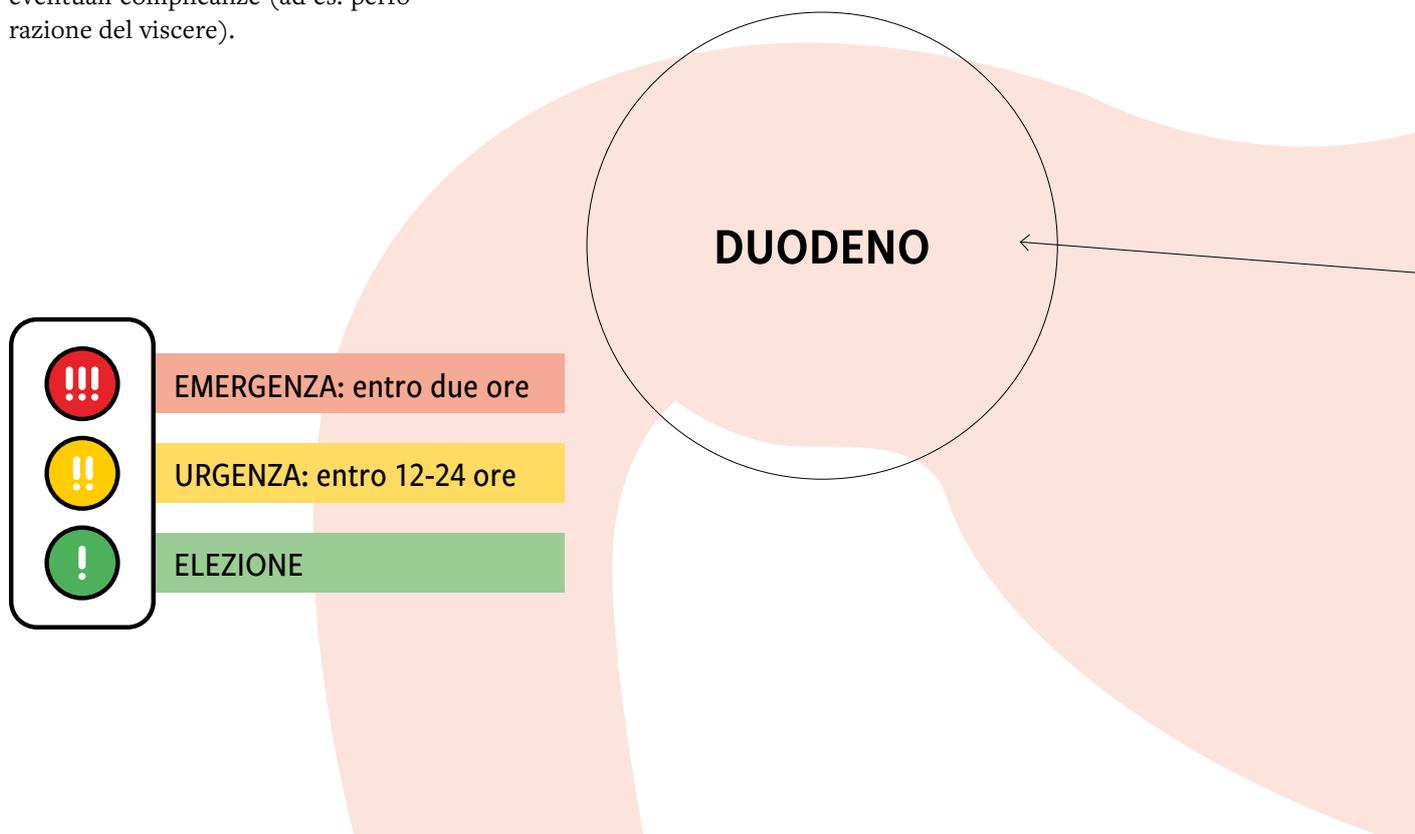
La rimozione endoscopica va effettuata sempre per CE in esofago, in stomaco e duodeno che siano lesivi per forma, dimensione o caratteristiche, o in presenza di sintomi.

L'immagine riporta in dettaglio le indicazioni e le tempistiche per la rimozione dei CE.

Per saperne di più leggi il commento alle nuove linee guida italiane sull'ingestione di corpi estranei e caustici su *Medico e Bambino* (2021;40(6):361-364)

Tipologia dei corpi estranei

Smussi	Monete, gettoni
Vulneranti	Stuzzicadenti, forcine per capelli, chiodi, batterie stilo
Magneti	Calamite, <i>Geomag</i>
Bolo alimentare	Bolo di carne, frammenti di frutta

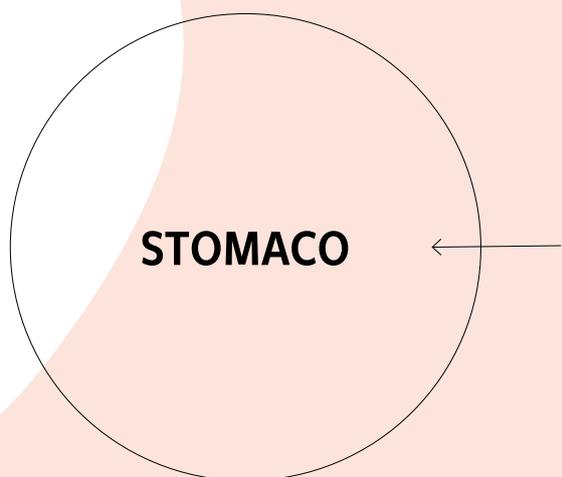




Bambino sintomatico,
pila a bottone, CE vulneranti,
impatto esofageo da bolo
alimentare



CE smussi distali in assenza
di sintomi, magneti



Bambino sintomatico,
CE vulneranti



Pile a bottone se bambino
asintomatico e > 5 anni,
magneti, CE smussi grandi*



CE smussi piccoli in sede
da più di 4 settimane



Bambino sintomatico,
pila a bottone, CE vulneranti



Magneti multipli



CE smussi grandi* in sede
da più di 4 settimane



* diametro > 2 cm (se età < 1 anno)
o > 3 cm (se età > 1 anno),
oppure lunghezza > 6 cm

Teduglutide

Il primo farmaco efficace nella sindrome dell'intestino corto.

Intervista alla dott.ssa Grazia Di Leo

Di che farmaco si tratta?

È un analogo di GLP-2 (glucagon-like peptide 2), una molecola fisiologicamente prodotta nella porzione distale dell'intestino tenue, approvato dalla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per il trattamento dei pazienti affetti da sindrome dell'intestino corto.

Come funziona?

La teduglutide agisce sulle cellule neuroendocrine dell'intestino, inducendo la produzione di molecole che stimolano la crescita, la capacità digestiva e assorbitiva della mucosa intestinale. È inoltre in grado di ridurre la motilità intestinale e la secrezione gastrica.

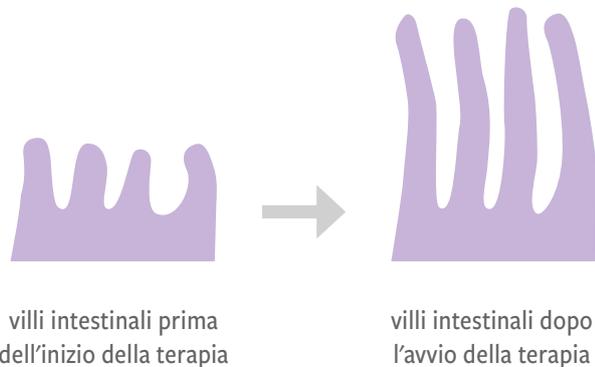
Chi è eleggibile al trattamento e come si somministra?

Possono avere accesso a questo farmaco i soggetti pediatrici con più di un anno di età con sindrome dell'intestino corto, clinicamente stabili, che non riescono a sospendere la nutrizione parenterale. La terapia si somministra con una iniezione sottocute una volta a settimana.

Perché è un farmaco innovativo?

Perché è il primo farmaco realmente efficace nel trattare questa condizione, che offre la possibilità di sospendere completamente la nutrizione parenterale, o comunque di ridurre la frequenza in maniera molto significativa. Prima della teduglutide, l'unica opzione terapeutica era l'intervento chirurgico di allungamento dell'intestino, che spesso non garantisce risultati soddisfacenti, o all'estremo il trapianto di intestino

gravato ancora da un alto rischio di rigetto, di complicanze e quindi di mortalità. Inoltre, non si tratta di una terapia da assumere a vita. Ad oggi, circa il 20% dei pazienti pediatrici trattati ha acquisito l'autonomia intestinale completa e più del 70% ha ridotto nel tempo la dipendenza alla nutrizione parenterale. Durante il trattamento con teduglutide, periodici challenge di sospensione possono essere utili per testare i risultati e per modulare la durata della terapia.



Cos'è la sindrome dell'intestino corto?

La sindrome dell'intestino corto è una condizione che si verifica in seguito alla resezione chirurgica estesa dell'intestino tenue. In Italia ne soffrono circa 800 persone, di cui 150 sono bambini. Le cause più frequenti sono l'enterocolite necrotizzante (NEC), il volvolo e le anomalie congenite dell'intestino. La riduzione della superficie intestinale a meno del 25% del volume normale comporta un malassorbimento, che si esprime come scarsa crescita, diarrea, disidratazione e alterazioni elettrolitiche. Per garantire a un bambino tutti i nutrienti necessari è quindi necessario avviare una nutrizione parenterale (NPT) tramite catetere venoso centrale, a cui si associano diversi rischi tra cui infezioni e danno epatico.

