

Estate 2023

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

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Buongiorno futuro

- 2 **Selumetinib**
Il primo farmaco che cura
la neurofibromatosi.

Succede ai bambini

- 4 **Mamma e papà istruiti...
bambini protetti**

Appunti di pediatria

- 6 **Screening neonatale**
Poche gocce di sangue
che cambiano la vita.

Screenshot

- 7 **Vaccinazione anti-Hpv**
Generazioni a confronto
per un cambio epocale.

Pillole

- 8 **Ondansetron**
Un farmaco sicuro per i pediatri.

Selumetinib

Il primo farmaco che cura la neurofibromatosi.

Andrea ha 14 anni. È da quando ne aveva tre che i suoi genitori sanno che ha la neurofibromatosi tipo 1. Prima sono comparse le macchie caffelatte sulla pelle (inizialmente poche, poi sempre di più), poi le lentiggini sulle ascelle, poi un oculista ha visto i noduli di Lisch su entrambi gli occhi. Alla fine, la diagnosi clinica è stata relativamente facile, da libro. Andrea ha la neurofibromatosi tipo 1, non “soffre” di neurofibromatosi, lui ci tiene a precisarlo. Perché quando gli si chiede come va la vita, risponde “bene”, perché va a scuola e fa sport come tutti i ragazzi della sua età, perché alla fine fare un controllo all’anno in ospedale non è poi chissà che seccatura. C’è però un problema che da un po’ di mesi ha iniziato a tormentare

Andrea: si chiama neurofibroma plessiforme.

I neurofibromi plessiformi sono tumori congeniti e benigni (cioè non metastatizzanti), derivanti dai nervi periferici, tipici della neurofibromatosi tipo 1: fino al 20% dei bambini e dei ragazzi che ne sono affetti ne svilupperà uno o più nel corso della vita. La maggior parte delle volte non danno alcun problema: sono lì, restano stabili, ci si convive, e vanno solo monitorati nel tempo. Ma se la loro crescita aumenta in modo esponenziale (come può verificarsi durante la pubertà), allora c’è il rischio che possano diventare talmente grandi da fare male (comprimendo organi e strutture nervose confinanti) o sfigurare il volto e altre parti del corpo (Figura 1).

Questo è quello che è successo ad Andrea. Lui ha un neurofibroma plessiforme localizzato nell’addome, che è stato inizialmente scoperto con le ecografie di routine che faceva in ospedale, e che è poi cresciuto a dismisura con l’arrivo della pubertà. Adesso non è più un’immagine ecografica, è una massa che si può palpare durante la visita, che causa dolore quotidianamente, e che si teme possa causare complicanze urgenti, come un’occlusione dell’intestino o degli ureteri.

Fino a qualche anno fa non c’era alcuna terapia efficace per i neurofibromi plessiformi. La chirurgia non riusciva quasi mai ad essere radicale, anche quando demolitiva, e c’era un alto rischio che il tumore ricomparisse tale e quale a di-

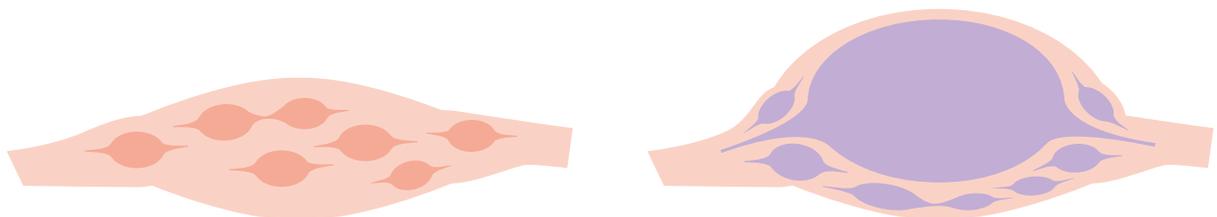


Figura 1. Struttura nervosa normale (a sinistra) e neurofibroma plessiforme (a destra).

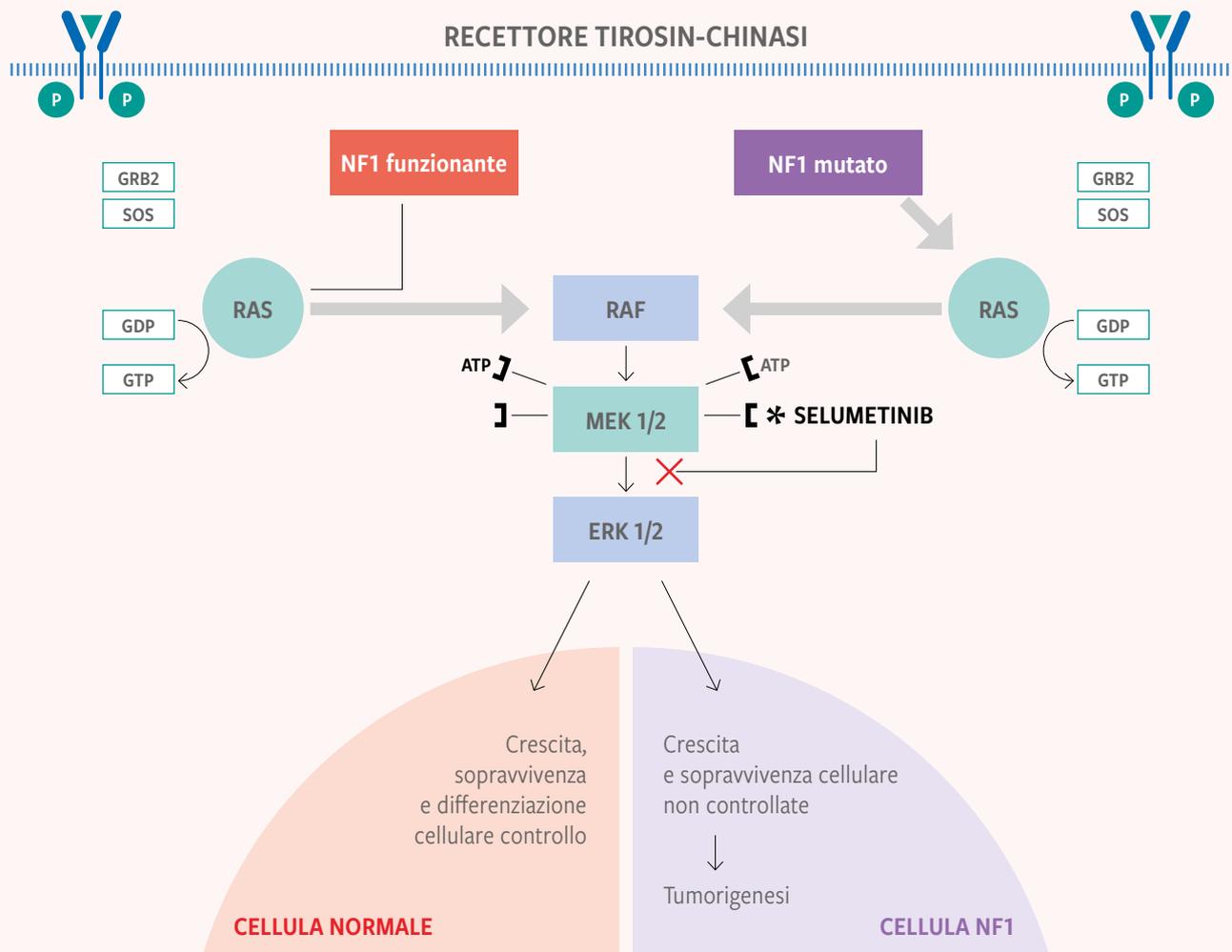


Figura 2. Meccanismo di proliferazione cellulare in un soggetto sano (a sinistra) e in un soggetto con neurofibromatosi tipo 1 (a destra) e attività di selumetinib.

stanza di pochi mesi dall'intervento. E i farmaci, dalla chemioterapia tradizionale alle molecole con effetto antiproliferativo, non garantivano una sufficiente riduzione della massa, e quindi un reale beneficio clinico per il paziente. Tutto questo è cambiato con l'utilizzo di selumetinib.

Selumetinib è un farmaco che agisce selettivamente contro MEK1 e MEK2, due molecole che hanno un ruolo chiave nella proliferazione cellulare.

In un soggetto sano, la neurofibromina, codificata dal gene NF1, agisce su questa cascata cellulare inibendola (Figura 2). In un soggetto con la neurofibromatosi tipo 1, la neurofibromina non funziona correttamente, e

quindi questa via diventa fuori controllo, permettendo la proliferazione cellulare soprattutto delle strutture nervose e della cute (da cui i sintomi della malattia, e il suo aspetto caratteristico). Si può dire quindi che questo sia un farmaco "di precisione", perché agisce su un bersaglio molecolare specifico di questa malattia.

Ormai sono diversi gli studi clinici che hanno dimostrato l'efficacia di selumetinib nel trattamento dei neurofibromi plessiformi. La maggior parte dei soggetti trattati ha presentato una riduzione del volume tumorale superiore al 20%, con grandi benefici sia clinici (meno dolore, meno limitazione nelle attività, meno complicanze urgenti) che estetici (in particolare per i tumori localizzati al viso) (Gross Am, NEJM, 2019).

Questo è quello che è successo anche ad Andrea, che grazie a selumetinib

è tornato ad avere una vita normale, senza dolore. Con un neurofibroma plessiforme che non è scomparso, ma che è ben controllato e che non si fa più sentire.

Ma l'utilità di selumetinib non si ferma qui, perché ormai c'è una buona evidenza della sua efficacia anche nel trattamento del glioma del nervo ottico, altro tumore tipicamente pediatrico associato alla neurofibromatosi tipo 1, molto temuto perché può causare cecità. In un trial clinico americano, ad esempio, solo il 20% dei pazienti trattati con selumetinib ha presentato una progressione tumorale, mentre nel resto dei bambini trattati c'è stata un miglioramento o una stabilizzazione del glioma, permettendo di conservare la capacità visiva (Fangusaro J, Neuro Oncol, 2021). Un altro cambiamento epocale nella storia di questa malattia.

Mamma e papà istruiti... bambini protetti

Cosa influenza la salute e la qualità di vita di un bambino?

In aggiunta alle innegabili conquiste in ambito sanitario (che si traducono, ad esempio, nel maggior accesso ai farmaci e alle vaccinazioni) l'aspettativa e la qualità di vita di un bambino dipendono da fattori di natura sociale e culturale della famiglia in cui cresce.

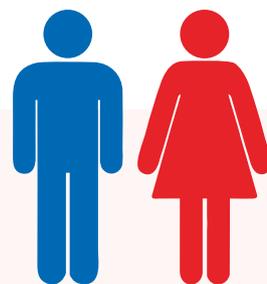
Numerosi studi in letteratura hanno messo in evidenza come il miglioramento del reddito pro capite della famiglia, la qualità dell'occupazione e il livello di istruzione dei genitori siano fattori determinanti nel ridurre la mortalità infantile (Arch Dis Child. 2019 Oct;104(10):998-1003.)

Una recente revisione sistematica e metanalisi di letteratura (Lancet. 2021 Aug 14;398(10300):608-620) di portata globale (più di 300 studi condotti in 92 Stati) dimostra in maniera inequivocabile la relazione positiva tra scolarizzazione dei genitori e sopravvivenza infantile.

Il livello di istruzione dei genitori e in particolare il livello di istruzione della madre risulta il fattore più importante nell'influenzare la mortalità infantile nei primi cinque anni di vita.

L'effetto protettivo dell'educazione genitoriale è cumulativo e aumenta all'incrementare degli anni di scolarizzazione, come rappresentato nel grafico.

L'istruzione materna si associa infatti ad una maggiore indipendenza economica della figura femminile e, soprattutto, ad un potenziamento della cosiddetta "health literacy" (alfabetizzazione sanitaria) termine che indica la capacità della madre di ottenere, elaborare e capire informazioni sanitarie di base, in modo da poter effettuare scelte consapevoli e protettive per i figli. Mai come oggi, a tutte le latitudini, possiamo dire...genitori istruiti, bambini protetti.



L'aumento dell'educazione paterna e materna sono collegate alla riduzione di tutte le cause di mortalità infantile globale.

Riduzione media della mortalità infantile nei primi 5 anni di vita, per ogni anno aggiuntivo di istruzione dei genitori:

-1,6%

PADRE

-3%

MADRE

Rispetto a 0 anni, 12 anni di istruzione dei genitori, portano ad una riduzione della mortalità infantile di:

-17,3%

PADRE

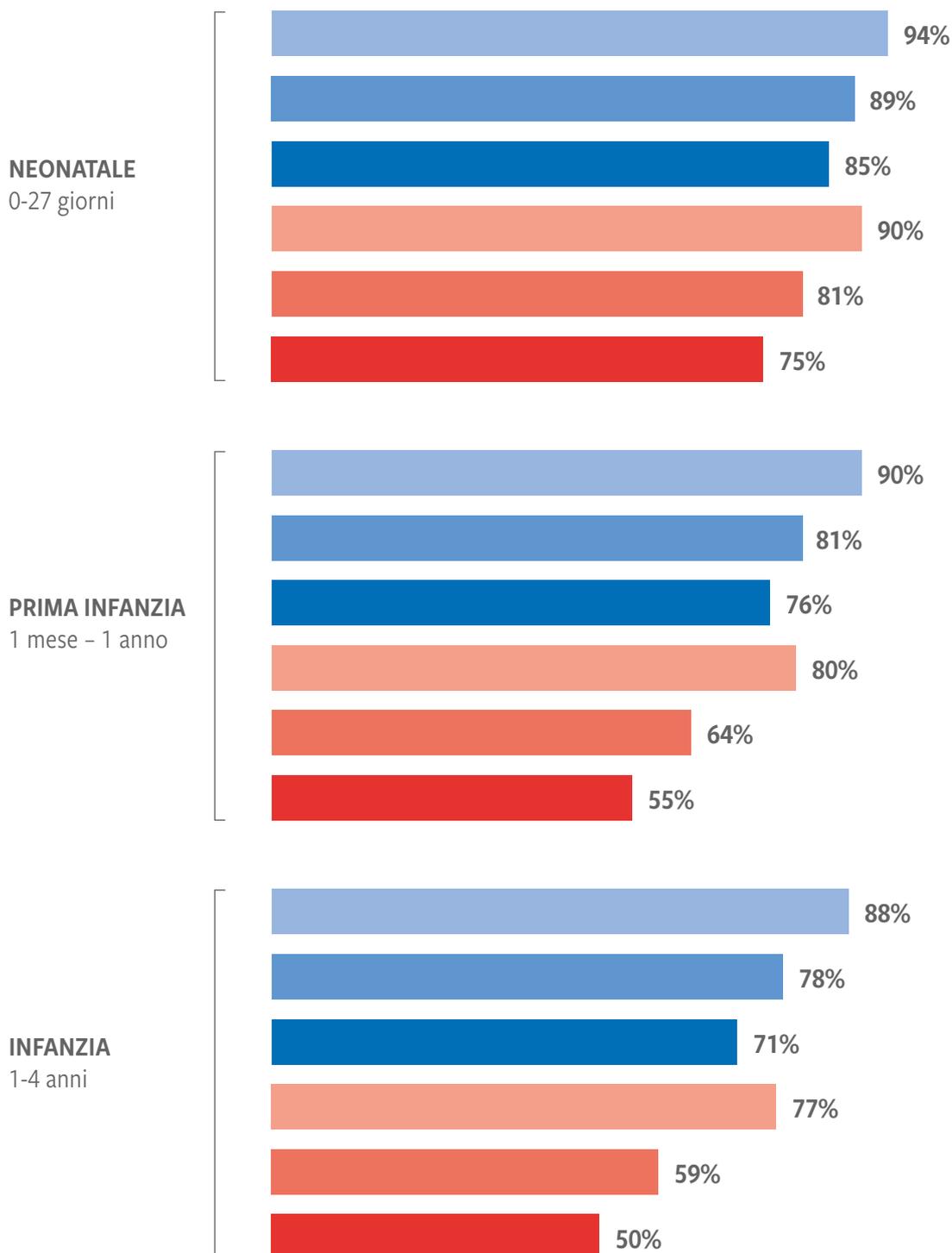
-31%

MADRE

Rischi relativi di mortalità infantile in base all'educazione dei genitori.

Anni di educazione

paterna			materna		
6 anni	12 anni	16 anni	6 anni	12 anni	16 anni



Screening neonatale

Poche gocce di sangue che cambiano la vita.

Negli anni 60', il dottor Robert Guthrie ha sviluppato una tecnica che consentiva, tramite l'analisi di alcune gocce di sangue, di diagnosticare in modo rapido il difetto enzimatico alla base della fenilchetonuria. La diagnosi precoce e l'avvio di una dieta specifica hanno cambiato per sempre la storia di questa malattia, un tempo causa di disabilità neurologica. Da allora sempre più malattie hanno iniziato ad essere diagnosticate precocemente tramite un programma di screening neonatale esteso a tutte le regioni italiane, e oggi ogni bambino nato in Italia viene sottoposto a questo test. Vediamo quindi di che cosa si tratta.

Cos'è?

Lo screening neonatale è un test che viene eseguito su tutti i neonati per identificare precocemente alcune malattie che beneficiano di una terapia precoce in grado di cambiarne la storia naturale.

Come e quando viene eseguito?

Tra le 48 e le 72 ore di vita, tramite il prelievo da tallone di poche gocce di sangue che vengono apposte su un cartoncino.

Cosa cerca?

Al momento vengono ricercate la fibrosi cistica, l'ipotiroidismo congenito e 47 malattie metaboliche ereditarie (tra cui le aminoacidopatie, la galattosemia e i difetti della beta-ossidazione). Verranno prossimamente aggiunte ulteriori patologie, la cui ricerca è al momento implementata solo in alcune regioni o in fase di studio. Tra queste bisogna certamente ricordare la SMA (atrofia muscolare spinale).

Cosa succede se lo screening risulta positivo?

Dipende dall'urgenza del richiamo, ossia da quanto alterato è il valore misurato sul cartoncino. In caso di valori fortemente alterati (richiamo urgente) verrà contattata direttamente la famiglia, e il neonato verrà ricoverato in ospedale. In alternativa, in caso di alterazioni modeste, verrà contattato il reparto dove il neonato è stato testato, e verrà eseguito un secondo cartoncino.

Screening positivo vuol dire bambino malato?

No, richiamo allo screening non vuol dire malattia: è sempre necessaria una conferma diagnostica, tramite esami di laboratorio (prelievo ematico) e poi genetici.

Un esempio dell'efficacia dello screening?

Eccone non uno, ma ben tre.

1) Nei paesi che adottano lo screening neonatale non esiste più la disabilità intellettiva da ipotiroidismo congenito, un tempo molto frequente. Oggi un bimbo con questa condizione assume la terapia sostitutiva fin dai primi giorni di vita, e sviluppa un'intelligenza normale.

2) I bambini con SMA diagnosticati allo screening neonatale e trattati nei primi giorni di vita arrivano, in circa l'80% dei casi, a camminare. Se la diagnosi, al contrario, è tardiva, l'effetto della terapia è minore, e l'aspettativa massima è il raggiungimento della posizione seduta (Kariyawasam DS, Lancet Child Adolesc Health, 2023).

3) In 800.000 neonati italiani, nel biennio 2019-2020, sono stati individuati 516 casi di malattie metaboliche ereditarie, più della metà ad alto rischio di scompenso acuto e morte. Grazie alla diagnosi precoce queste malattie sono state trattate prima della comparsa dei segni clinici (Ruoppolo M, Int J Neonatal Screen, 2022).

Per sapere tutto, ma proprio tutto, sullo screening neonatale, non perdetevi l'articolo in arrivo a breve su Medico e Bambino!



Vaccinazione anti-HPV

Generazioni a confronto per un cambio epocale.

La vaccinazione anti-HPV (Human Papilloma Virus) è stata introdotta in Italia nel 2008 e da allora è raccomandata ed offerta gratuitamente a tutte le bambine a partire dai 12 anni; la vaccinazione previene le lesioni causate dal papillomavirus umano, che nei sierotipi 16 e 18 è responsabile di circa il 70% dei casi di cancro del collo dell'utero. **Ma quale è stato, ad oggi, l'impatto del vaccino?** Un importante studio di popolazione svedese del 2020 (N Engl J Med

2020;383:1340-8.) che ha preso in esame l'incidenza di carcinoma invasivo del collo dell'utero in circa 1 milione e mezzo di donne e ragazze dal 2006 al 2017, mostra in maniera netta come l'incidenza cumulativa della neoplasia sia ridotta in coloro che sono state vaccinate in età adulta e quasi azzerata nella generazione più giovane, vaccinata prima dei 17 anni. Un cambio di rotta che conferma l'efficacia della vaccinazione nel prevenire la neoplasia, in particolare per

chi è vaccinato in giovane età. Ma se spostiamo lo sguardo dall'Europa al mondo, la storia della vaccinazione anti-HPV è una vittoria a metà, che sarà raggiunta quando anche i Paesi a basse risorse, che ad oggi pagano il prezzo più alto in termini di mortalità, avranno garantito l'accesso a questa misura di protezione.

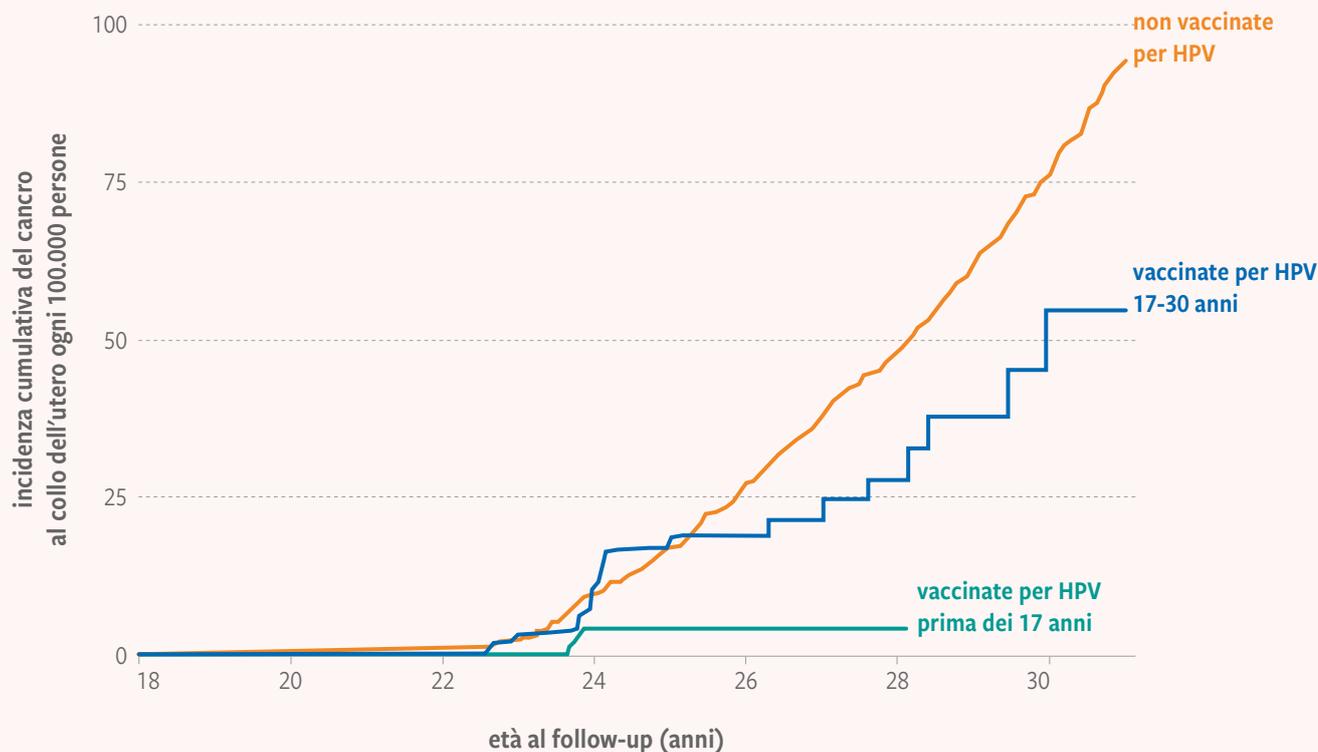


Grafico. Incidenza cumulativa del cancro del collo dell'utero invasivo secondo lo Status di vaccinazione HPV.

Ondansetron

Un farmaco sicuro per i pediatri.

Intervista al Prof. Federico Marchetti

Come funziona?

L'ondansetron è un antagonista selettivo dei recettori della serotonina 5-HT₃. La sua azione antiemetica si esercita a livello centrale attraverso l'inibizione diretta della *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) ed a livello periferico mediante l'inibizione delle fibre serotoninergiche del sistema nervoso enterico afferenti dal tratto gastrointestinale.

Quali indicazioni?

Con questo doppio meccanismo d'azione, è il farmaco di scelta sopra i 6 mesi per il controllo di nausea e vomito indotti da **chemioterapia**, e nel **post-operatorio** in caso di assunzione di antidolorifici o anestetici emetizzanti. Diversi studi clinici controllati e metanalisi ne hanno dimostrato l'efficacia nel trattamento del vomito da **gastroenterite acuta (GEA)**. È inoltre utile nel trattamento della acuzie nel vomito ciclico, e nel vomito associato a trauma cranico (non "mascherando" la diagnosi di un'eventuale lesione intracranica) (Medico e Bambino Pagine Elettroniche 2020;23(10):252-255).

Va dato a tutti i bambini con gastroenterite che vomitano?

Circa 6 bambini su 10 tra 1-6 anni con vomito da GEA e disidratazione assente o lieve-moderata possono essere trattati efficacemente con la sola soluzione reidratante orale (SRO). Ma quando c'è un insuccesso della SRO ai primi tentativi, l'uso dell'ondansetron può ridurre il numero dei vomiti e favorire la reidratazione orale, evitando in 1 caso su 6 il ricorso alla reidratazione endovenosa

(Medico e Bambino 2017;36:21-29) e riducendo il tasso di ospedalizzazione (Pediatrics. 2020;145(4):e20193260).

Come e quanto?

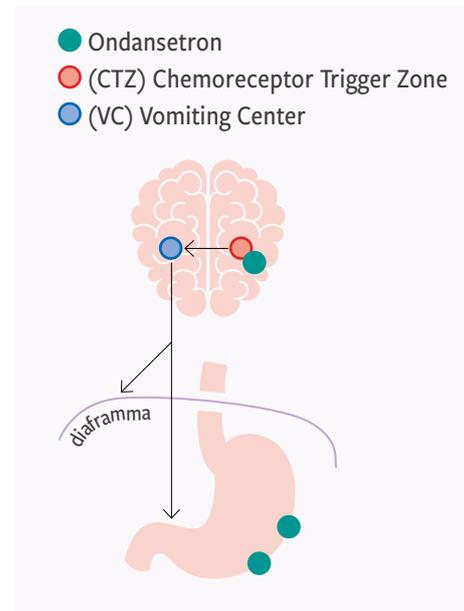
Si somministra per via orale o sublinguale al dosaggio di 0.15 mg/kg/dose (2 mg fino a 15 kg, 4 mg fino a 30 kg, fino a massimo 8 mg > 30 kg). Per via endovenosa è preferibile una dose di 0.1 mg/kg/dose da infondere in almeno 15'. Tale dosaggio può essere ripetuto dopo 8 ore, ma in caso di GEA una singola dose è di solito sufficiente.

Quali effetti indesiderati?

L'allungamento dell'intervallo QT all'ECG è l'effetto collaterale più temuto, in quanto fattore di rischio per lo sviluppo di aritmie ventricolari. Tale effetto è tuttavia dose-dipendente e descritto negli adulti per dosi superiori ai 32 mg/die. **Questo rischio è di gran lunga inferiore in età pediatrica**, come evidenziato da una recente metanalisi e da studi di popolazione pediatrica nei quali l'allungamento del QT dopo ondansetron non si è dimostrato statisticamente significativo (BMC Pediatr 2021; 21(1):501). È descritta, infine, la comparsa di cefalea, meno comunemente flushing e rallentato transito gastrointestinale, così come transitori aumenti delle transaminasi.

Quali precauzioni?

L'unica precauzione è **escludere i fattori di rischio per QT lungo**. Sul piano pratico questo si traduce in alcune semplici domande volte ad escludere una cardiopatia di base (QT lungo



congenito, cardiopatia congenita/aritmogena), l'assunzione di farmaci in grado di allungare il QT (neurolettici, macrolidi, chinolonici, amiodarone), ed una severa disidratazione a maggior rischio di ipoK e ipoMg. Questi sono infatti i fattori riportati nei pochi casi di aritmie fatali presenti in letteratura (3 su 100.000!) (J Pediatr 2016;179:118-123). In presenza di queste condizioni il farmaco non va usato; in loro assenza non sono richiesti l'esecuzione di ECG ed il dosaggio degli elettroliti prima della somministrazione.

Perché il farmaco non è codificato in età pediatrica?

È sempre la solita storia, off-label non è sinonimo di uso improprio. I dati in termini di evidenze e di profilo rischio/beneficio ci sono tutti. Non ci sono adeguate formulazioni perché l'interesse dell'industria è evidentemente limitato. Auspichiamo che col tempo anche l'ondansetron raggiunga una ragionevole commercializzazione e sia disponibile, in casi selezionati, anche per un uso domiciliare.