

Autunno 2024

**Segreteria scientifica**

Francesco Baldo,  
Marta Cognigni,  
Prisca Da Lozzo,  
Laura De Nardi,  
Sara Lega,  
Antimo Tessitore

**Coordinamento scientifico**

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

**Progetto grafico e impaginazione**

Alice Paviotti

---

ISSN 3034-8765

---

[www.medicoebambino.com](http://www.medicoebambino.com)

# zero\* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

**Buongiorno futuro**

2 Oltre la barriera ematoencefalica

**Succede ai bambini**

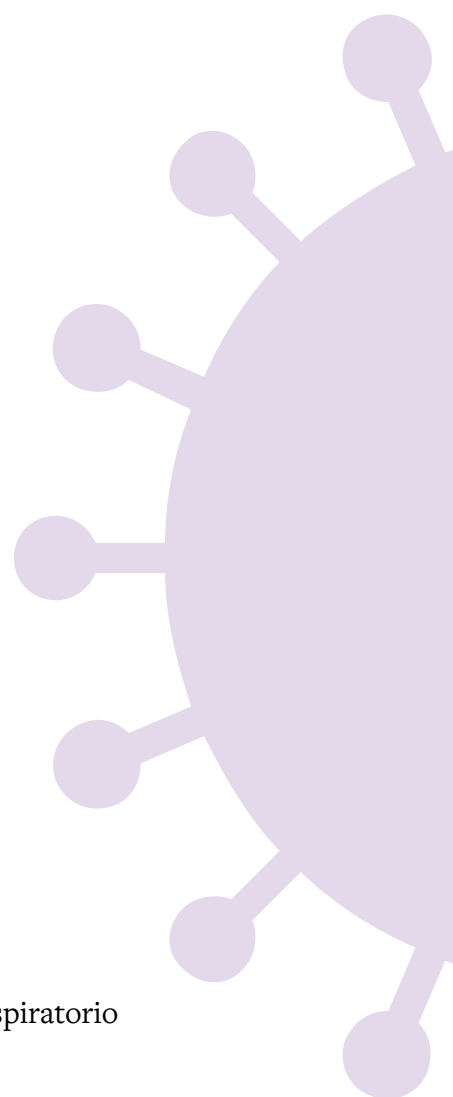
4 La prima stagione  
del Nirsevimab in Italia  
L'immunoprofilassi contro il virus respiratorio  
sinciziale è estesa a tutti i nuovi nati.

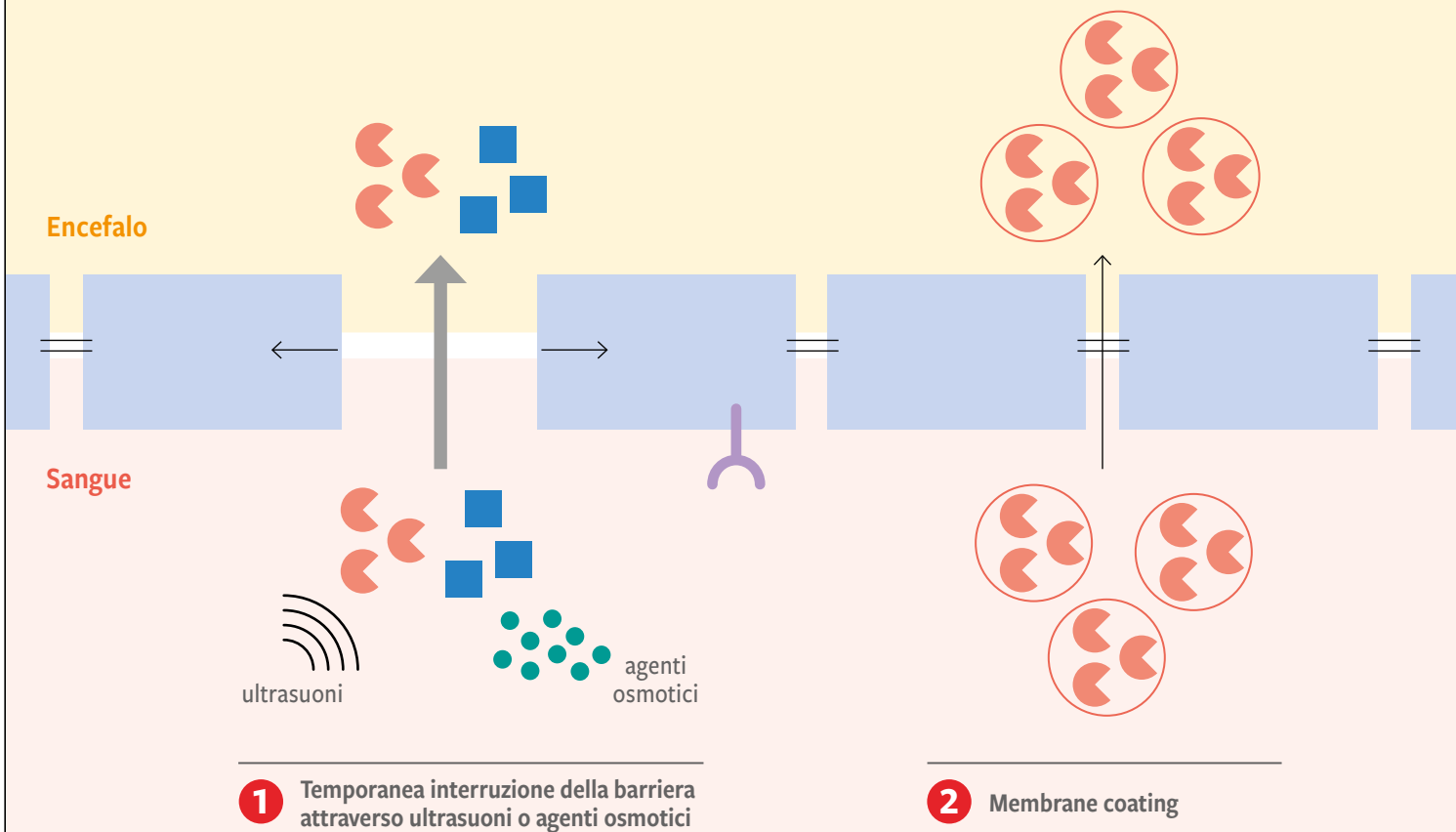
**Pillole**

6 Gli analoghi di GLP-1:  
una nuova ricetta contro l'obesità?

**Screenshot**

8 A.A.A. Emozioni cercasi





# Oltre la barriera ematoencefalica

Uno dei problemi rilevanti della medicina moderna è la difficoltà nel trattare efficacemente le malattie che coinvolgono il sistema nervoso centrale. Quest'ultimo è infatti dotato di una struttura complessa, chiamata barriera ematoencefalica (o BBB, blood brain barrier), fatta di cellule e vasi ematici, che ha lo scopo di proteggere da infezioni e tossici: un ruolo fondamentale per la sopravvivenza. Allo stesso tempo però la barriera ematoencefalica non permette il passaggio anche di molecole utili, come i farmaci, creando una sorta di santuario quasi del tutto inattaccabile.

Un gruppo di malattie pediatriche che riflette perfettamente questa situazione è quello delle mucopolisaccaridosi (MPS). Si tratta di malattie

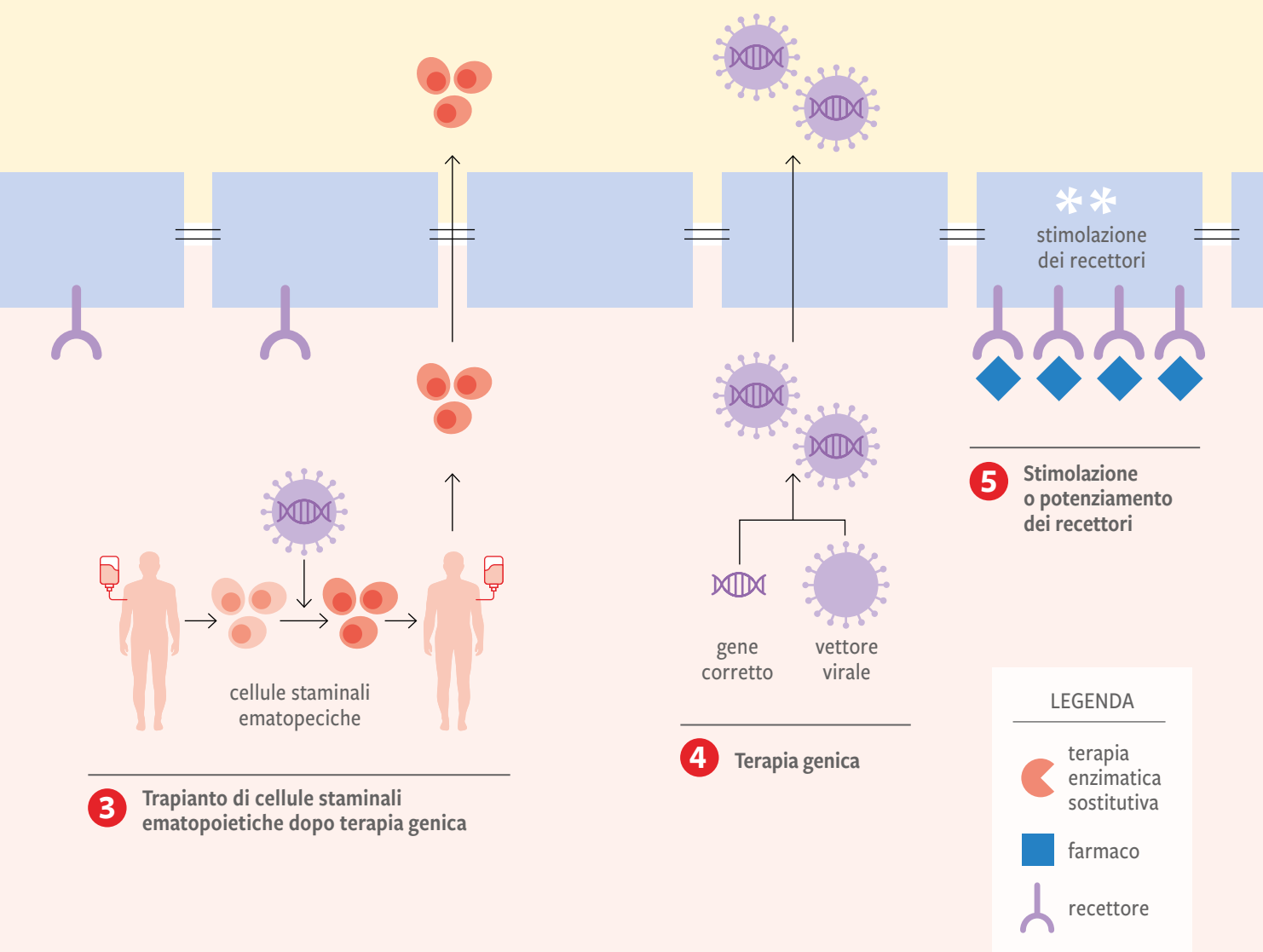
genetiche, rare ma non rarissime (1-2 casi/100.000 neonati), in cui una grande molecola (il mucopolisaccaride appunto) si accumula gradualmente in vari organi a causa della mancata efficacia dell'enzima che normalmente la degrada, causando danno e morte cellulare. Nelle MPS gli organi coinvolti sono quasi tutti: fegato, milza, osso, tessuto linfonodale, polmone, ed anche il cervello. La terapia enzimatica sostitutiva, per quanto dia risultati buoni sugli organi periferici, non arriva al cervello e non è quindi in grado di modificare in nessun modo il danno cerebrale tipico della malattia. Se pensiamo alla medicina dell'adulto vengono in mente condizioni ancora più note: la sclerosi multipla, il morbo di Parkinson, i tumori cerebrali (primitivi o metastasi).

In tutte queste l'efficacia terapeutica è ridotta per la presenza della BBB.

E allora come si supera questa barriera, senza distruggerla? Ecco alcuni esempi di moderni approcci farmacologici che stanno per cambiare per sempre la storia della medicina:

## **1** Temporanea interruzione della barriera

Sfruttando un agente fisico (ultrasuoni) o chimico (mannitolo) si interrompe transitoriamente la stabilità della BBB, favorendo il passaggio



della molecola di interesse. Esempio: tumori cerebrali.

## 2 Membrane coating (“involucro cellulare”)

Una molecola viene nascosta all'interno di una membrana cellulare, preparata partendo dalle cellule del paziente, e non viene quindi riconosciuta come dannosa, penetrando la barriera. In base al bersaglio specifico si potrà pensare a un rivestimento cellulare diverso: i globuli rossi, i macrofagi, o i linfociti. Esistono anche delle molecole non organiche, le nanoparticelle, che possono svolgere la stessa attività. Esempio: atassia-teleangectasia.

## 3 Trapianto di cellule staminali modificate ex vivo

Le cellule staminali del paziente ven-

gono estratte dal sangue periferico, modificate con l'aggiunta di un vettore virale (che contiene il gene corretto, che codificherà per una proteina funzionante), e poi somministrate nuovamente al paziente. Esempio: leucodistrofia metacromatica.

## 4 Terapia genica

In questo caso viene iniettato solo il vettore genico (cioè solo il virus depotenziato, contenente il gene corretto) direttamente nel sangue. Esempio: atrofia muscolare spinale (SMA).

## 5 Stimolazione o potenziamento dei recettori

Aumentando l'efficacia o il numero di alcuni recettori cellulari adibiti al trasporto dei farmaci, è possibile favorire l'ingresso dei farmaci a livello

cerebrale, inclusa la terapia enzimatica sostitutiva. Esempio: mucopolisaccaridosi tipo 2.

Va infine considerato che, per alcune di queste condizioni, è già possibile (o in fase di studio) la somministrazione direttamente per via intratecale (puntura lombare o addirittura via intracerebrale). Un esempio è la terapia per il deficit di carbossilasi degli aminoacidi aromatici (terapia genica intratecale) e il nusinersen (terapia farmacologica intratecale) per la terapia della SMA. Una strategia certamente più invasiva ma in grado di dare già oggi buoni risultati.

# La prima stagione del Nirsevimab in Italia

## L'immunoprofilassi contro il virus respiratorio sinciziale è estesa a tutti i nuovi nati.

Il 2024 sarà ricordato anche come l'anno del contrasto alle infezioni da virus respiratorio sinciziale (VRS); quest'anno, infatti, la scommessa è giocare in prevenzione con l'introduzione di Nirsevimab come immunoprofilassi per tutti i nuovi nati nel periodo della stagione epidemica.

### VRS, un problema di salute pubblica

A livello globale il carico di malattia da VRS in età pediatrica è rilevante, in particolare nei bambini sotto i 5 anni nei quali è causa ogni anno di circa 3,6 milioni di ricoveri e oltre 100.000 decessi, la maggior parte dei quali nei Paesi a basso e medio reddito (Lancet. 2022 May 28;399:2047-2064).

In Italia il VRS circola da ottobre a marzo-aprile, con un picco epidemico tra gennaio e febbraio, spesso in concomitanza con il picco epidemico

influenzale. Più del 60% dei bambini contrae il VRS nel primo anno di vita e quasi tutti entro i 2 anni. Poiché non vi sono terapie specifiche efficaci, in caso di malattia delle basse vie aeree da VRS il trattamento è sintomatico e, se necessario, include idratazione, ossigenoterapia o supporto ventilatorio in ambiente ospedaliero. Circa il 20% dei bambini ospedalizzati necessita di ricovero in Terapia Intensiva, causando una notevole pressione in particolare sulle Terapie Intensive Neonatali.

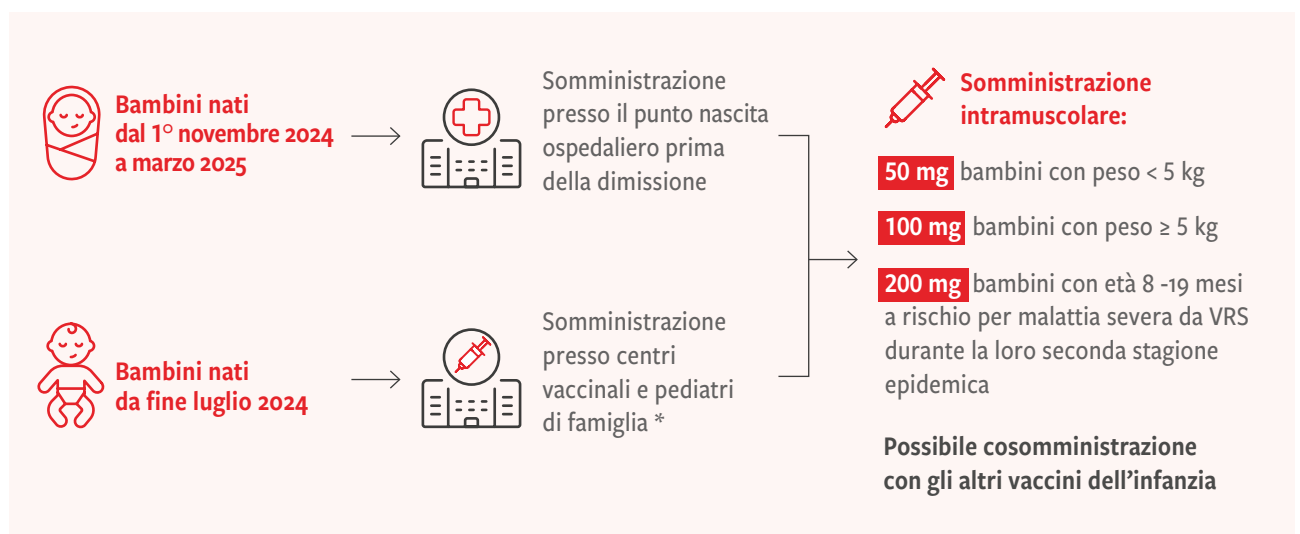
Le strategie di prevenzione finora attuate con l'impiego dell'anticorpo monoclonale Palivizumb, che richiede fino a 5 somministrazioni per stagione, sono state mirate alla protezione dei bambini "ad alto rischio" (nati prematuri, i bambini sotto i 2 anni con displasia broncopolmonare, cardiopatia congenita significativa, pato-

logia neuromuscolare, fibrosi cistica o immunodeficienze primitive). Tuttavia, l'80-90% dei bambini ricoverati per infezione da VRS sono nati sani e a termine, senza fattori di rischio.

Appare dunque chiaro come, in un'ottica di salute pubblica, possa essere utile una strategia di protezione dal VRS "universale", cioè rivolta a tutti i neonati e bambini nella loro prima stagione a rischio.

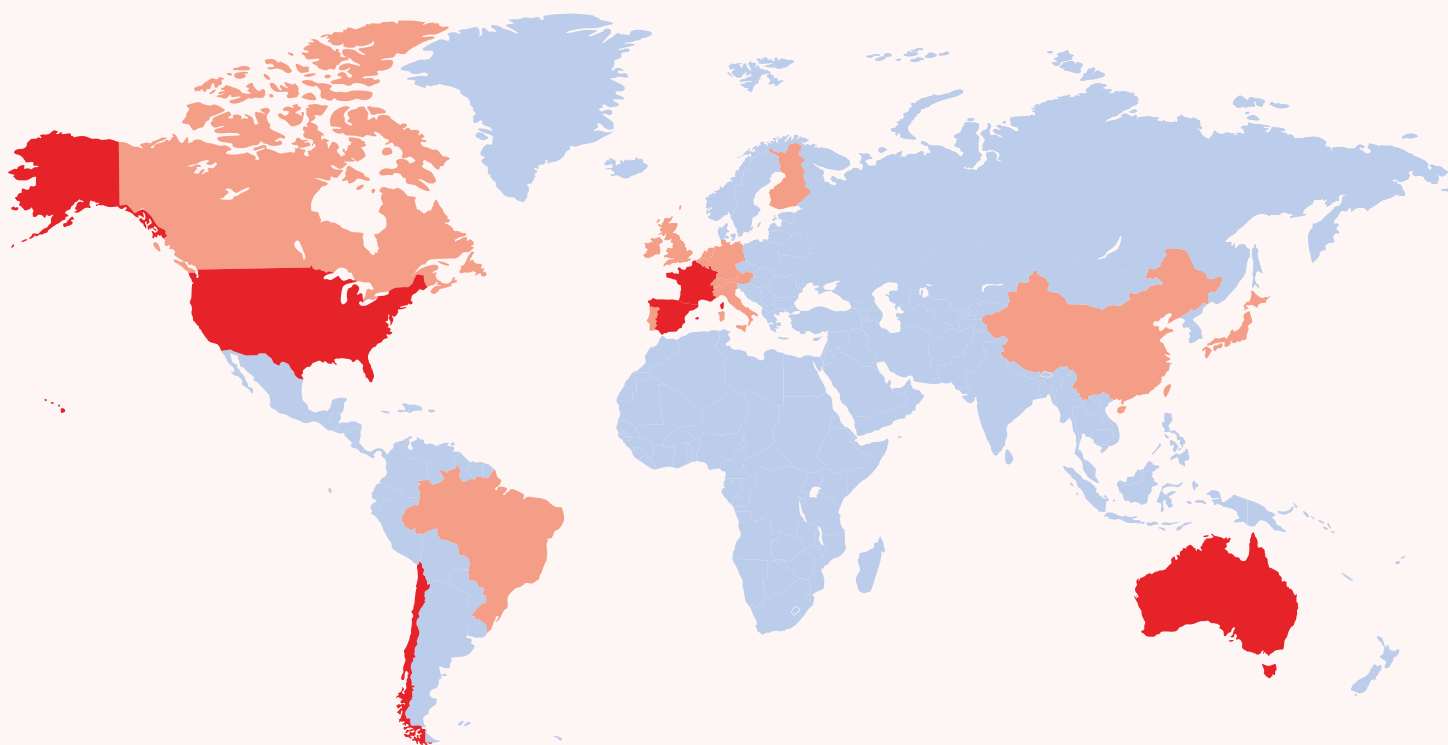
### Verso l'introduzione dell'immunoprofilassi

Nirsevimab è stato approvato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) nell'ottobre 2022 e da AIFA nel gen-



**Figura.** Piano teorico proposto per la somministrazione di Nirsevimab per la stagione 2024/25.

\* implementazione al momento non uniforme a livello nazionale.



**■** raccomandazione ed esperienze di implementazione già avvenute

**■** Raccomandazione con implementazione programmata nella stagione 2024/25

### **Nel mondo.** Autorità sanitarie internazionali che hanno raccomandato Nirsevimab nei bambini alla prima stagione di RVS.

Raccomandazione e implementazione già avvenuta in USA, Francia, Spagna, Lussemburgo, Cile e Australia.

Raccomandazione con implementazione programmata nella stagione 2024/25 in Italia, Paesi Bassi, UK, Irlanda, Germania, Austria, Canada, Belgio, Portogallo, Svizzera, Finlandia, Cina, Giappone e Brasile.

naio 2023; a febbraio 2023 il board del Calendario Vaccinale per la Vita e le principali Società mediche italiane, tra cui la Società Italiana di Neonatologia (SIN) e la Società Italiana di Pediatria (SIP) hanno preso posizione pubblicamente sostenendo l'opportunità di utilizzare Nirsevimab come strategia di prevenzione universale per le malattie da VRS, auspicandone la sua riclassificazione non come presidio terapeutico (trattandosi di un anticorpo monoclonale) ma preventivo, nella prospettiva dell'inserimento nel Calendario Nazionale di Immunizzazione.

Le esperienze condotte nella stagione epidemica 2023-2024 in alcune regioni di Francia e Spagna, Stati Uniti, Lussemburgo e Valle d'Aosta dimostrerebbero una significativa

riduzione delle ospedalizzazioni e dei ricoveri in terapia intensiva per bronchiolite da VRS (Medico e Bambino 2024;43:239-242, Lancet Infect Dis 2024; 24:817-28/Euro Surveill 2024;29:2400046)

### **La prima stagione del Nirsevimab in Italia**

In attesa di direttive nazionali, numerose Regioni italiane si sono organizzate autonomamente per il reperimento delle dosi del farmaco necessarie per la stagione 2024-2025. Il 17 ottobre 2024 una delibera della Conferenza Stato-Regioni ha riportato i criteri di inclusione nazionale individuati per la campagna di immunoprofilassi della stagione in corso proponendo la somministrazione gratuita e volontaria di

Nirsevimab a tutti i nuovi nati a partire dal 1° novembre 2024, inclusa la coorte comprendente i nati nei 100 giorni precedenti, e i soggetti di età inferiore a 24 mesi considerati fragili per condizioni mediche già identificate per la somministrazione di Palivizumb (<https://www.statoregioni.it>). Una buona uniformità nazionale si sta osservando per i nuovi nati a partire dal 1° novembre 2024, per i quali l'immunoprofilassi è proposta ed effettuata nel Punto Nascita prima della dimissione, e per le categorie a rischio. Per i nati nel periodo agosto-novembre 2024 la copertura è al momento varia tra Regione e Regione e bisognerà attendere i prossimi mesi per valutare l'effettiva messa in atto della campagna con le risorse a disposizione (**Figura**).

# Gli analoghi di GLP-1: una nuova ricetta contro l'obesità?

Negli ultimi anni, i farmaci agonisti del recettore GLP-1, come la liraglutide e la semaglutide, hanno suscitato grande interesse come opzioni terapeutiche per l'obesità, anche nei giovani. Questi farmaci hanno mostrato risultati promettenti in studi recenti, come riportato dal NEJM. Ma di cosa si tratta esattamente?

## Cos'è il GLP-1?

Il GLP-1 (glucagon-like peptide-1) è un ormone incretinico prodotto dalle cellule L dell'intestino tenue e crasso in risposta all'ingestione di nutrienti, in particolare carboidrati e grassi. I recettori del GLP-1 (GLP-1R) sono presenti in diversi tessuti bersaglio, tra cui pancreas, sistema nervoso centrale, stomaco e fegato. Nel pancreas, stimola la secrezione di insulina dalle cellule  $\beta$  e inibisce quella di glucagone dalle cellule  $\alpha$ , migliorando il controllo glicemico. Nel sistema nervoso centrale, promuove sazietà e riduce l'appetito, mentre a livello gastrico rallenta lo svuotamento. (Figura)

## Come agiscono i farmaci agonisti del recettore GLP-1?

Questi farmaci imitano gli effetti del GLP-1, riducendo l'appetito, rallentan-

do lo svuotamento gastrico e aumentando il senso di sazietà. Inizialmente utilizzati per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, si è scoperto, grazie alla loro capacità di potenziare la secrezione insulinica glucosio-dipendente, che inducevano una significativa perdita di peso nei pazienti. Ciò ha portato a un'estensione del loro impiego anche per il trattamento dell'obesità.

## Quali risultati hanno mostrato gli studi recenti sull'uso del GLP-1 per l'obesità nei giovani?

Gli studi più recenti hanno mostrato che questi farmaci possono essere efficaci anche negli adolescenti (12-18 anni). Il primo farmaco della categoria a essere testato è stato la liraglutide, che ha mostrato una riduzione media del BMI in un anno del 4,6% (N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2117-2128). Successivamente, la semaglutide ha evidenziato risultati più incoraggianti, con una riduzione media del BMI del 16% in un anno (N Engl J Med. 2022 Dec 15;387(24):2245-2257). Va sottolineato che esiste una discreta variabilità nella risposta al trattamento, maggiore per la liraglutide (per esempio una riduzione del BMI di almeno il 5% è stata riscontrata nel 43% dei casi per la liraglutide e 76% per la semaglutide, e una riduzione del BMI di almeno il 10% nel 26% con la liraglutide e 63% per la semaglutide). Recentemente la liraglutide è stata testata anche nei bambini più piccoli, di età compresa tra 6 e 12 anni, e in questo caso si è registrata una diminuzione del BMI del 5,8% dopo un anno di terapia (N Engl J Med. Published online 2024 Sep 10. doi: 10.1056/NEJMo2407379).

Va sottolineato che in entrambi gli studi i farmaci sono stati somministrati in combinazione con un programma strutturato di dieta e attività fisica. Questo dimostra che, nonostante l'efficacia del farmaco, l'approccio integrato resta fondamentale per ottenere risultati duraturi.

## Quali analoghi di GLP-1 si possono prescrivere in pediatria?

In Italia, la liraglutide è stata la prima a ricevere l'approvazione per il trattamento dell'obesità nei giovani. Può essere prescritta agli adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni con un BMI superiore al 95° percentile per età e sesso e peso corporeo maggiore di 60 kg. Più recentemente, anche la semaglutide è stata approvata per lo stesso gruppo di pazienti. Questi due farmaci si distinguono principalmente per il regime di somministrazione. La liraglutide richiede un'iniezione quotidiana sottocutanea, mentre la semaglutide ha il vantaggio di una sola iniezione settimanale, rendendola più pratica per i pazienti e le loro famiglie. Esiste anche una formulazione orale della semaglutide, ma questa è approvata solo per il trattamento del diabete di tipo 2 negli adulti.

## Come si può avere accesso a questi farmaci?

Attualmente, in Italia, i farmaci per l'obesità sono prescrivibili in fascia C, quindi non rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale. Questo rappresenta un ostacolo significativo per molte famiglie, considerando che il costo mensile della terapia può arrivare a 380 euro.

### A chi e quando?

Gli agonisti del GLP-1 sono indicati per bambini e adolescenti con obesità severa non responsiva a modifiche dello stile di vita e che rischiano di diventare adulti con obesità grave e comorbidità. Potrebbero essere particolarmente utili nei casi di obesità sindromica, dove cause genetiche o metaboliche complicano ulteriormente la gestione del peso. La terapia è generalmente ben tollerata, con

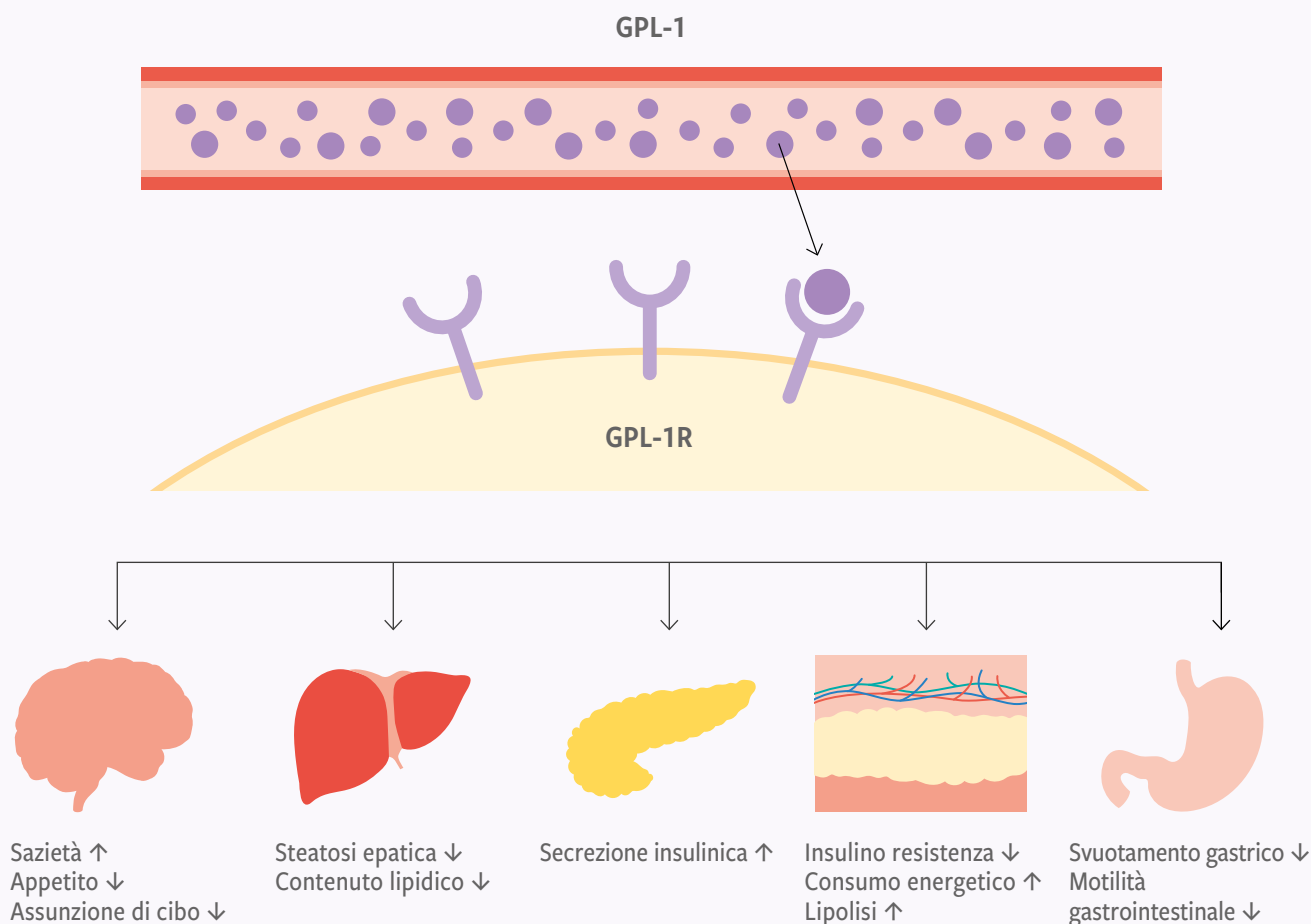
effetti collaterali prevalentemente gastrointestinali che possono essere gestiti modulando la dose. Studi clinici hanno inoltre escluso un aumento del rischio di depressione o ideazione suicidaria rispetto al placebo.

### Per quanto tempo?

La terapia con agonisti GLP-1 potrebbe essere a lungo termine: i benefici sul controllo del peso e della glicemia, infatti, sembrano persistere solo

durante l'assunzione. Interrompere il trattamento solitamente porta alla perdita dei miglioramenti ottenuti, con il rischio di riprendere peso o peggiorare il controllo glicemico.

Il trattamento, invece, deve essere sospeso qualora non si osservi una riduzione del BMI di almeno il 5% dopo 12 settimane di terapia.



## A.A.A. Emozioni cercasi

Gioia, sorpresa, paura, rabbia, tristezza, disgusto: sono le 6 emozioni primarie di Ekman e Friesen, ovvero risposte innate a stimoli interni o esterni, che ci trasmettono in un istante la verità di ciò che viviamo. Sono universali, manifestandosi con le stesse espressioni facciali in tutte le culture; determinano in modo del tutto involontario l'attivazione del sistema nervoso autonomo, hanno rapida insorgenza e breve durata. Dalla combinazione delle diverse emozioni primarie e delle esperienze soggettive dell'individuo, nascono le emozioni secondarie, concetto ben rappresentato nella ruota di Plutchik, che alle 6 emozioni primarie di Ekman ne aggiunge altre 2: l'attesa e la fiducia (Figura).

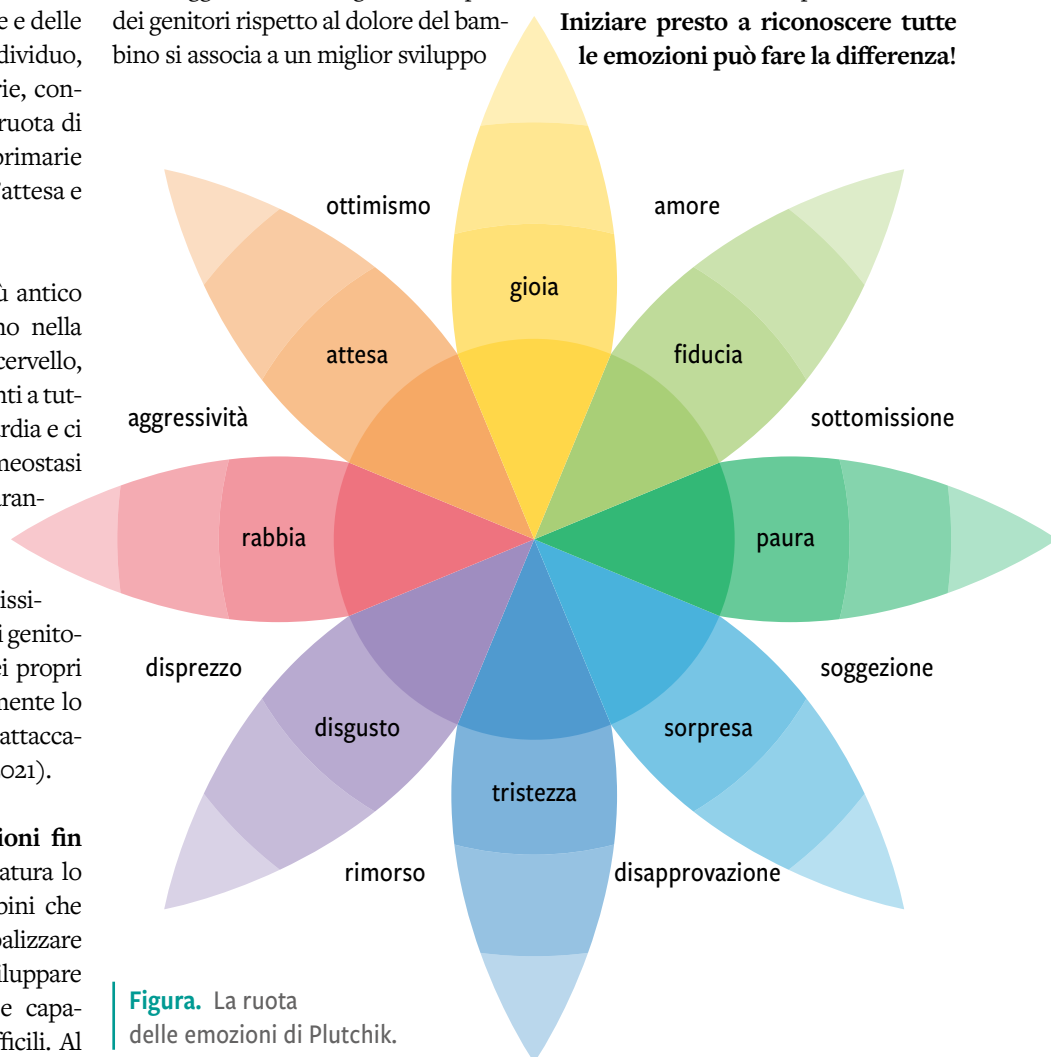
Le emozioni sono il nostro più antico sistema di difesa, si sviluppano nella parte più ancestrale del nostro cervello, il sistema limbico, e sono presenti a tutte le età. Esse ci mettono in guardia e ci permettono di mantenere l'omeostasi corpo-mente, servono cioè a garantirci uno stato di "benessere". La processazione e regolazione delle emozioni inizia nella primissima infanzia, ed il modo con cui i genitori rispondono alle emozioni dei propri figli può influenzare profondamente lo sviluppo emotivo e i modelli di attaccamento (Child Youth Serv Rev. 2021).

**Parlare ai bambini di emozioni fin da piccoli è cruciale:** la letteratura lo dimostra. Per esempio, i bambini che imparano a riconoscere e verbalizzare ciò che provano tendono a sviluppare maggiore empatia, resilienza e capacità di affrontare situazioni difficili. Al

contrario, l'incapacità di identificare e descrivere le proprie emozioni, nota come "alessitimia" (dal greco a- = mancanza, lexis = parola, thymos = emozione), rappresenta un rischio significativo per comportamenti autolesionistici e suicidari negli adolescenti (Zhang et al., 2023). Questo vale anche per emozioni considerate negative, come la tristezza e la rabbia. Un recente studio (PLoS ONE, 2023) ha dimostrato che un atteggiamento accogliente da parte dei genitori rispetto al dolore del bambino si associa a un miglior sviluppo

emotivo, con bambini più capaci di gestire le proprie emozioni e meno inclini a sviluppare ansia o depressione. Al contrario, risposte punitive, minimizzanti o che invitano il bambino a "non provare" emozioni negative aumentano il rischio di comportamenti internalizzanti, come isolamento e insicurezza. Parlate dunque ai bambini di emozioni, ovunque: a casa, a scuola, dal pediatra. Parlatene con bambini e genitori, per aumentare la loro consapevolezza.

**Iniziare presto a riconoscere tutte le emozioni può fare la differenza!**



**Figura.** La ruota delle emozioni di Plutchik.