

Inverno 2024/25

**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 **LLA Pediatrica: anni di innovazione**

**Succede ai bambini**

4 **Casa-ospedale, ospedale-casa**  
Quando è necessario (ma manca) il giusto mezzo, ovvero le cure palliative pediatriche.

**Succede ai ragazzi**

6 **Cosa fumano i ragazzi**

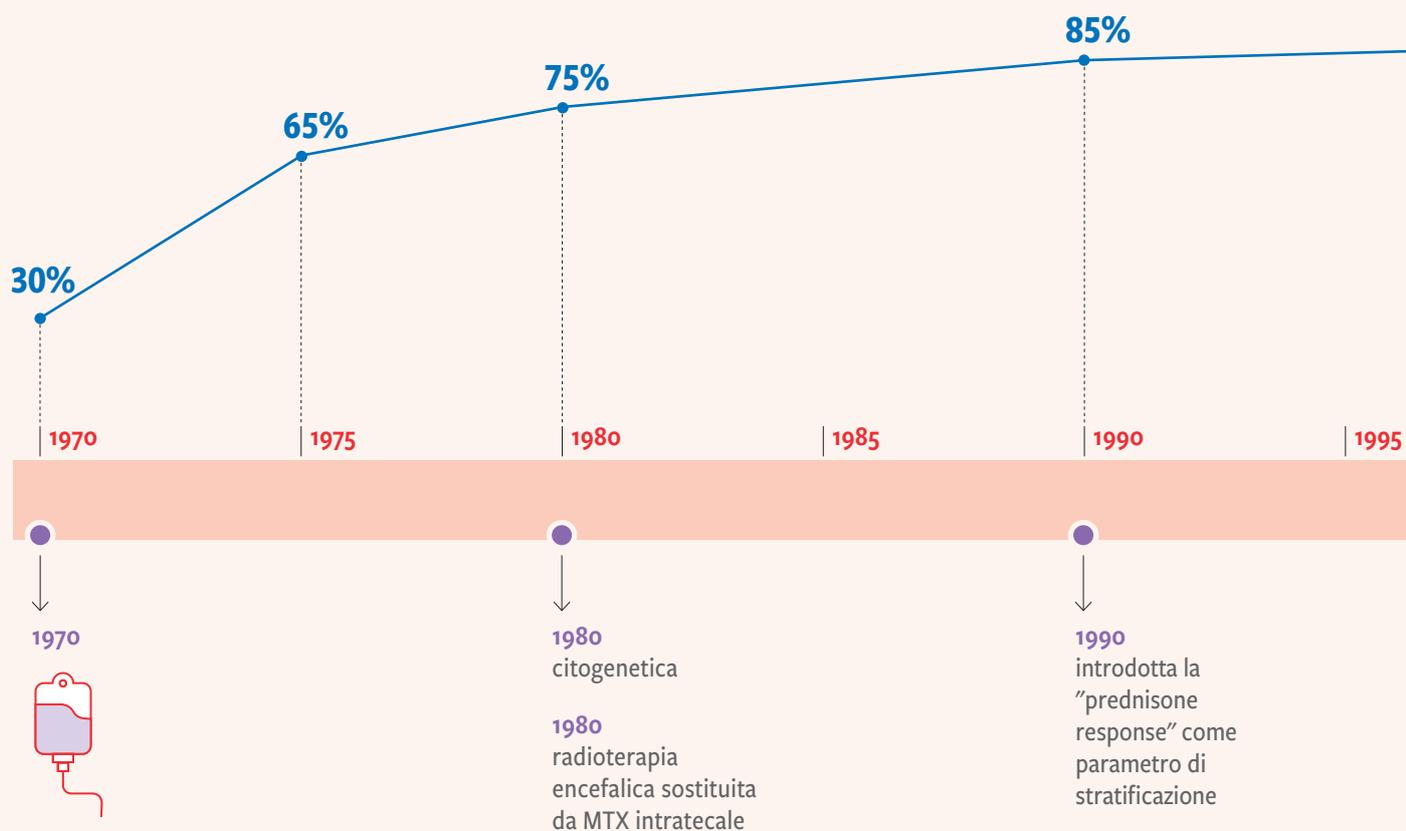
**Screenshot**

7 **Breve è meglio**  
La semplificazione della terapia antibiotica è nella durata.

**Pillole**

8 **Bifosfonati in pediatria: quando, come e perché**

# LLA Pediatrica: anni di innovazione



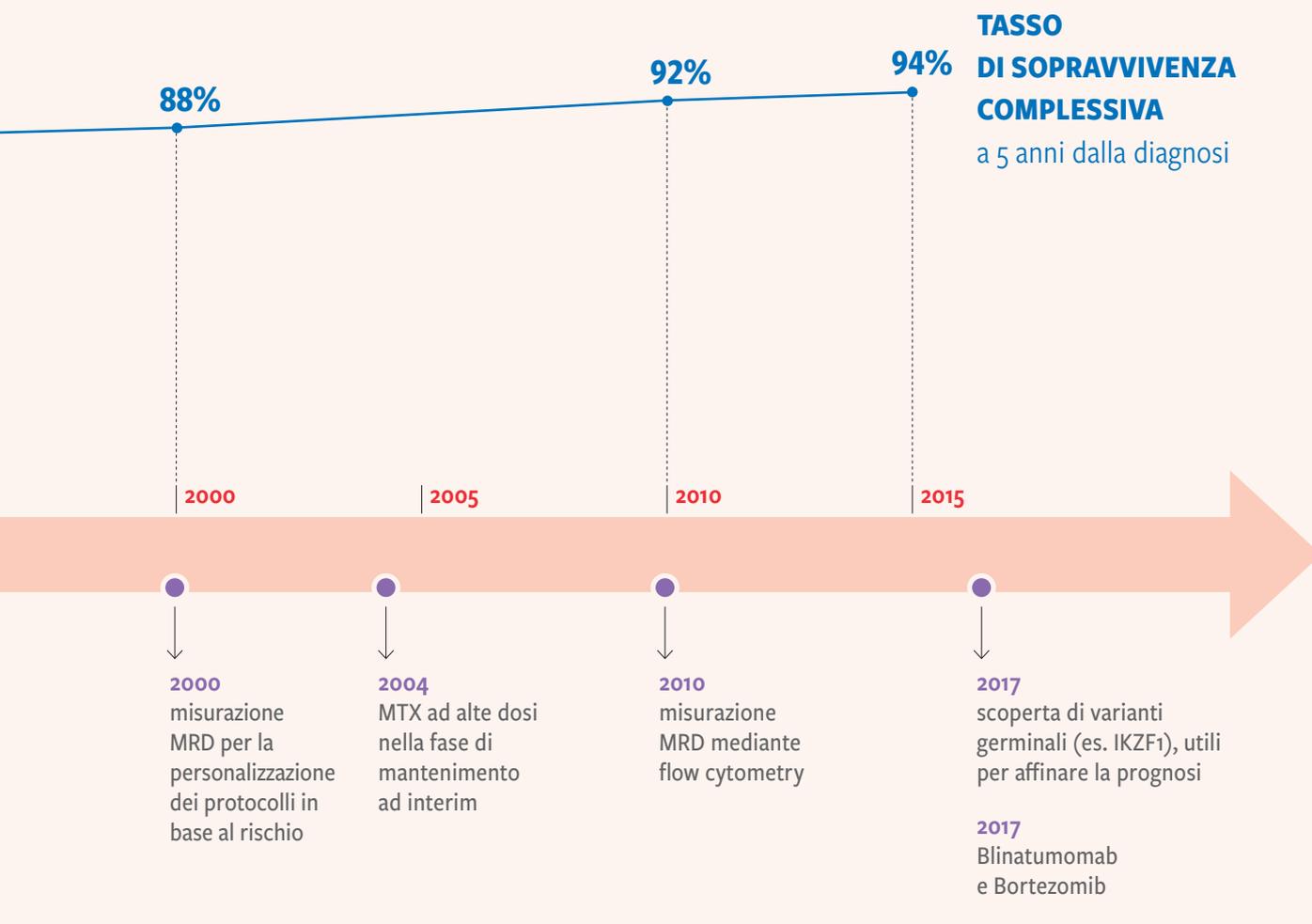
La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) è il tumore più comune in età pediatrica, costituendo circa il 75% delle leucemie infantili. Con un'incidenza di circa 30 casi per milione di soggetti tra 0 e 17 anni – circa 400 nuovi casi all'anno in Italia – la LLA colpisce prevalentemente bambini tra i 2 e i 5 anni, con una lieve prevalenza maschile, in particolare nelle forme a precursori T. La LLA a precursori B è la più comune, rappresentando circa l'85% dei casi.

Negli ultimi decenni, l'intensificazione della chemioterapia e l'adozione di

strategie di stratificazione del rischio – basate su marcatori immunofenotipici, citogenetici e sulla valutazione della *Minimal Residual Disease* (MRD) – hanno radicalmente migliorato la prognosi, con una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni pari a circa l'80% e una sopravvivenza globale intorno al 90%.

L'evoluzione terapeutica inizia nel 1948, quando Farber et al. evidenziano l'effetto inibente dell'aminopterina, antagonista dei folati, sulle cellule leucemiche, aprendo la strada

a ulteriori progressi. Parallelamente, Hitchings ed Elion introdussero la 6-mercaptopurina (6-MP) per interferire con il metabolismo del DNA, mentre nel 1961 Frei et al. dimostrarono l'efficacia della combinazione 6-MP/metotressato (MTX). Negli anni '60, l'aggiunta di farmaci quali vincristina, asparaginasi, ciclofosfamida, daunorubicina e citarabina – integrata con corticosteroidi – incrementò i tassi di remissione. Successivamente, il protocollo di Pinkel et al., che comprendeva fasi di induzione, intensificazione, trattamento mirato del sistema



nervoso centrale (SNC) e mantenimento, rese la LLA curabile.

Dagli anni '80 furono integrati i protocolli del gruppo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM): criteri di stratificazione e la sostituzione della *cranial irradiation* con MTX intratecale furono le prime modifiche. Contestualmente, Secker-Walker et al. evidenziarono l'importanza delle alterazioni numeriche cromosomiche come indicatore fondamentale per la prognosi. Negli anni '90 sono stati introdotti marker prognostici, come

la *prednison response* – ossia la risposta alla terapia citoriduttiva di inizio induzione – e, a partire dal nuovo millennio, la misurazione della MRD mediante PCR e *flow cytometry*, che ha permesso una personalizzazione dei protocolli e una precisa stratificazione dei pazienti in base al rischio. La scoperta di varianti germinali (es. gene IKZF1) ha ulteriormente affinato la prognosi. Infine, l'introduzione del metotressato ad alte dosi nella fase di mantenimento ad interim e l'impiego di nuove terapie (Bortezomib, Blinatumomab) hanno potenzia-

to l'efficacia del trattamento e ridotto la tossicità, migliorando gli outcome e la qualità di vita.

Questo percorso innovativo ha già rivoluzionato la cura della LLA pediatrica e continua a spingere i confini della ricerca, offrendo prospettive sempre più promettenti per migliorare ulteriormente la vita dei piccoli pazienti.

# Casa-ospedale, ospedale-casa

Quando è necessario (ma manca) il giusto mezzo, ovvero le cure palliative pediatriche.

Qualche mese fa ha fatto scalpore la storia di Elena, una bambina sarda affetta da sarcoma di Ewing a prognosi infausta, morta a più di mille chilometri da casa dopo più di 120 giorni di degenza perché nella sua isola mancava (e tuttora manca) un hospice pediatrico, ossia una struttura residenziale (alternativa all'ospedale) in grado di assistere pazienti ad alta complessità. Eppure, questa storia non è unica, anzi. Una fotografia della pediatria mondiale attuale mostra che il numero di bambini con malattia cronica, inguaribile (ma curabile) o disabilità severa è in continuo aumento, e arriva a circa 21 milioni (Connor SR, J Pain Symptom Manage. 2017). I miglioramenti tecnologici e farmacologici hanno infatti significativamente ridotto la mortalità pediatrica, ma anche aumentato il fabbisogno di cure multidisciplinari e di specialisti in grado di garantirle. In Italia sono più di 10.000 i bambini che necessitano di cure palliative pediatriche (CPP), cioè di una presa in carico globale, continua e non solo medica, che supporti anche l'intero nucleo familiare.

Per quanto il termine palliative ricordi in prima battuta le patologie oncologiche, meno del 10% di questi bambini sono affetti da tumori. Il restante 80% presenta condizioni genetiche, malformative, neurologiche, o legate alla prematurità e a eventi perinatali, (Amarri S, Ital J Pediatr. 2021). Quello che li accomuna è la complessità delle cure sul lungo termine: la nutrizione enterale, la necessità di ventilazione, la politerapia farmacologica, la maggiore fragilità ad eventi infettivi, la tendenza ad avere ricoveri lunghi e frequenti.

Ad oggi, però, si stima che solo il 15-18% di questi bambini riceva realmente questo trattamento.

(Benini F, Ital J Pediatr. 2021).

Questo è in piena contraddizione con la Legge 38 del 2010, che sancisce per ogni cittadino, indipendentemente dall'età, il diritto ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore, facendoli rientrare a pieno titolo nel Piano Sanitario Nazionale. Secondo lo studio PalliPed del 2024, che fa una sorta di censimento delle CPP in Italia, gli hospice pediatrici, ossia le strutture residenziali alternative all'ospedale che si occupano di pazienti ad alta complessità, aperti in Italia erano solo otto (oggi sono nove). In 5 regioni, soprattutto nel Centro e Sud, manca un centro di riferimento per le CPP, e quindi una risposta assistenziale in tal senso.

C'è anche un problema di disinformazione sull'argomento. Una recente ricerca IPSOS mostra che solo 8 su 10 sanno che le cure palliative sono un diritto che deve essere fornito gratuitamente ai cittadini, e che solo 4 su 10 sanno che le cure palliative possono riguardare anche i bambini. Tra i pediatri, solo 1 su 3 dichiara adeguatamente informato sulle cure palliative pediatriche. E, in generale, il 57% degli intervistati non sa se le cure palliative sono un servizio fornito dal proprio territorio.

La strada, tra casa e ospedale, è quindi ancora lunga.



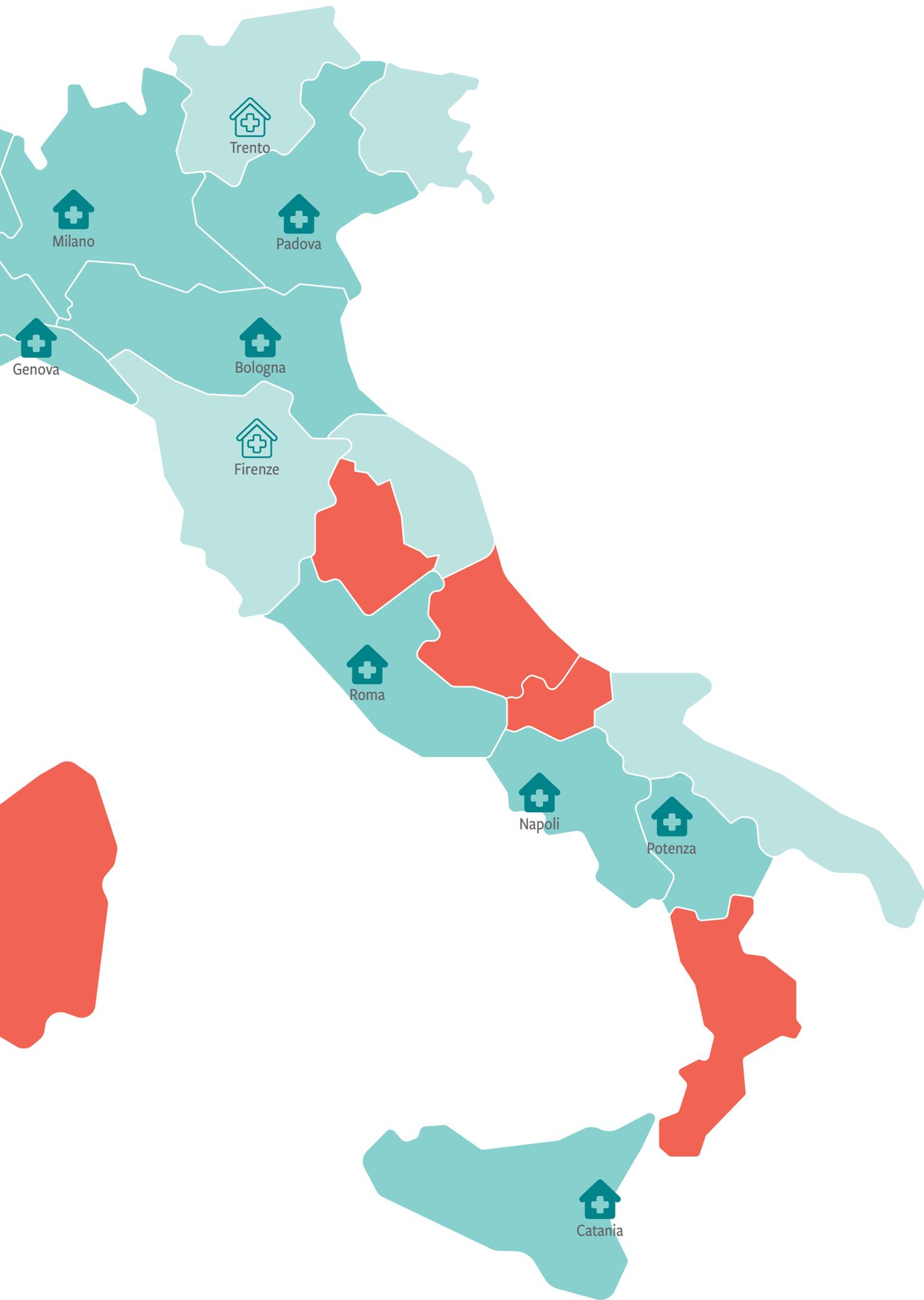
 Regione priva di risposta assistenziale dedicata alle cure palliative pediatriche

 Regione con servizio di cure palliative pediatriche ma priva di hospice pediatrico

 Regione con servizio di cure palliative pediatriche e hospice pediatrico

 hospice attivi

 hospice in fase di realizzazione: progetti avviati



1 giovane su 3 (14-17 anni) riferisce di aver utilizzato un prodotto a base di tabacco/nicotina nell'ultimo mese, con prevalenza tra le ragazze (26% maschi, 35% femmine).

Il 60% riferisce **policonsumo**: utilizzo contemporaneo di due o più tra sigarette tradizionali, sigarette elettroniche e tabacco riscaldato.

Fattori associati ad iniziazione al fumo: genere femminile, prossimità con amici fumatori e uso iniziale di sigarette elettroniche.

## Cosa fumano i ragazzi

### Un marketing che mira ai giovani

Le sigarette elettroniche sono presentate come un'alternativa più salutare e pulita rispetto alla sigaretta tradizionale e sono **più tollerate dai genitori**. L'aromatizzazione con sapori fruttati riduce la percezione che il prodotto sia dannoso e lo rende più appetibile ai nuovi consumatori.

### Facile accessibilità ai prodotti

Circa il 60% degli intervistati riferisce di non aver subito divieti di acquisto nonostante la minore età, in particolare per sigarette elettroniche e tabacco riscaldato.

### Non solo tabacco

I dispositivi elettronici permettono di svapare sostanze diverse da quelle presenti nel fumo di tabacco, come il **tetra-idrocannabinolo**.

Dispositivi che impiegano sali di nicotina → erogazione in breve tempo di **nicotina a concentrazione elevata con maggior rischio di sviluppare dipendenza**.

### Nuovi rischi per la salute

Effetto **irritativo a carico del tratto respiratorio** a causa dell'esposizione a poliooli, aldeidi e nicotina.

**EVALI** "E-cigarettes, or Vaping, use Associated Lung Injury": distress respiratorio acuto associato a caratteristico quadro radiologico, legato principalmente a sigarette elettroniche che contengono tetraidrocannabinolo (THC) e vitamina E (N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1589-1598.)

**Rischio neoplastico nel policonsumo**: chi fuma sia sigarette tradizionali che elettroniche ha un rischio quattro volte maggiore di sviluppare tumore al polmone rispetto a chi fuma solo sigarette tradizionali (J Oncol Res Ther. 2024;9(3):10229).

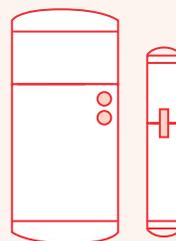
Dati ESPAD Italia (European school Survey Project on Alcohol and other Drugs) 2023.

Indagine sul consumo di tabacco e nicotina negli studenti nell'anno scolastico 2023-2024 del Centro Nazionale Dipendenze e Doping dell'Istituto Superiore di Sanità.



### Sigaretta elettronica

dispositivi elettronici che forniscono nicotina simulando il fumo tradizionale senza combustione del tabacco. Gli "e-liquid" utilizzati nelle sigarette elettroniche contengono solvente, aroma e nicotina, ma spesso sono presenti altre sostanze, quali alcaloidi del tabacco, formaldeide e acroleina.



### Tabacco riscaldato

dispositivi elettronici che riscaldano il tabacco ad alta temperatura (circa 350 °C rispetto ai 900 °C della sigaretta classica) senza combustione diretta, generando un aerosol contenente nicotina, additivi chimici e aromi.

# Breve è meglio

## La semplificazione della terapia antibiotica è nella durata.

La durata delle terapie antibiotiche prescritte nella pratica clinica si basa su limitate evidenze scientifiche e convenzioni culturali dettate dal nostro modo di classificare il tempo; in molti casi, sette o dieci giorni rappresentano la durata standard di un ciclo di terapia antibiotica.

Recenti evidenze suggeriscono che per infezioni non complicate dell'età pediatrica una semplificazione in termini di durata ("short therapy") possa essere applicabile a parità di efficacia con benefici sia per il paziente che per la comunità. (Troisi A, Iacono A, Marchetti F. *Medico e Bambino* 2023;42(2):127-130).

Gli studi clinici al momento disponibili forniscono dati concreti per la polmonite comunitaria non complicata e le infezioni delle vie urinarie non complicate (vedi infografica), mentre ancora discussa è la semplificazione, nella durata, della terapia antibiotica per altre infezioni comuni dell'età pediatrica come l'otite media acuta e la faringotonsillite streptococcica in zone a bassa endemia per malattia reumatica, come l'Italia.

La convinzione che una terapia antibiotica di durata ridotta possa incrementare il rischio di resistenze è un paradigma che è stato recentemente messo in discussione (The antibiotic course has had its day. *BMJ*. 2017 Jul

26;358:j3418, commentato su *Medico e Bambino*, Marchetti F. Antibiotici, resistenze e durata della terapia. *Medico e Bambino* 2017;36(8):483-4). Nel dibattito su cosa favorisca il fenomeno dell'antibioticoresistenza, la provocazione è che, nel paziente peraltro sano, cicli antibiotici lunghi, somministrati in maniera inadeguata e per colpire patogeni poco virulenti (*overtreatment*), possano essere più dannosi di cicli antibiotici brevi, quando correttamente mirati, con la giusta molecola e nelle giuste dosi. Ridurre la durata della terapia antibiotica inoltre aumenta la compliance delle famiglie al trattamento, riduce gli effetti avversi e i costi.



### POLMONITE COMUNITARIA NON COMPLICATA



STANDARD THERAPY: 10 giorni



SHORT THERAPY: 5 giorni

#### Evidenze relative alla short therapy

- Efficacia comparabile, in particolare dimostrata da metanalisi per bambini tra i 2 e i 59 mesi di età <sup>1,2,3</sup>
- Meno giorni di assenza dal lavoro del caregiver <sup>1</sup>
- Riduzione nell'espressione di geni associati ad antibioticoresistenza <sup>3</sup>
- Minor numero di effetti avversi gastroenterici e reazioni cutanee <sup>3</sup>

<sup>1</sup> JAMA Pediatr. 2021;175(5):475-482

<sup>2</sup> JAMA Pediatr. 2022 Mar 1;176(3):253-261

<sup>3</sup> JAMA Pediatr. 2022 Dec 1;176(12):1199-1207



### INFEZIONE DELLE VIE URINARIE NON COMPLICATA



STANDARD THERAPY: 10 giorni



SHORT THERAPY: 5 giorni

#### Evidenze relative alla short therapy

- Basso tasso di fallimento terapeutico a 11-14 giorni di follow-up (4.2% vs 0.6% nel gruppo standard therapy) <sup>4</sup>
- Non inferiore alla standard therapy per ricorrenza di IVU febbrile entro 30 giorni dal termine della terapia (1.4% nel gruppo short vs 5.7% nel gruppo standard) <sup>5</sup>

<sup>4</sup> JAMA Pediatr 2023;177(8):782-9

<sup>5</sup> Pediatrics 2024;153(1):e2023062598

# Bifosfonati in pediatria: quando, come e perché

## Cosa sono?

I bifosfonati sono **analoghi del pirofosfato**, in grado di formare complessi ad alta affinità con il calcio della matrice e inibire il processo di riassorbimento osseo mediante l'inibizione degli osteoclasti (vedi Figura). Se ne distinguono almeno 3 generazioni: lo zoledronato ed il neridronato sono i farmaci di terza generazione più usati, con una potenza anti-riassorbitiva di 10.000 volte superiore rispetto a quelli di prima generazione.

## Quando usarli?

La terapia con bifosfonati è raccomandata nei pazienti con **osteogenesi imperfetta di grado severo** e nei bambini con **osteoporosi primitiva o secondaria che sviluppino crolli vertebrali o almeno 2 fratture di ossa lunghe all'anno**. Non è raccomandata la somministrazione di bifosfonati a scopo profilattico solo sulla base di uno Z-score patologico alla densitometria. Fa eccezione il bambino con **paralisi cerebrale infantile (PCI)**, che presenta un'incidenza di fratture doppia rispetto alla popolazione di pari età, ed in cui abbiamo ragionevole evidenza che un dolore severo non capito possa essere causato da una frattura misconosciuta (*J Ped Child Health* 54 (2018) 223-233). Negli ultimi anni, sono emerse sempre più condizioni che possono beneficiare dell'uso dei bifosfonati, sebbene spesso il farmaco sia richiesto *off label*. Parliamo di **algodistrofia**, condizione in cui un dolore sproporzionato rispetto ad un insulto scatenante si associa ad alterazioni vasomotorie e trofiche a carico dell'arto interessato. Tipica è la coesistenza di osteopenia/osteoporosi localizzata da disuso, visibile alla risonanza

magnetica (*Medico e Bambino* 2017;36:237-242). I bifosfonati rivestono oggi un ruolo fondamentale anche nell'**osteomielite cronica non batterica (CNO)**, rara malattia autoinfiammatoria dell'osso caratterizzata da un aumentato turnover osteoclastico in risposta alla produzione di citochine pro-infiammatorie (*Medico e Bambino* 2014;33:433-437). Vengono usati di routine in caso di crolli vertebrali, con miglioramento clinico e radiologico apprezzabile però su tutte le aree scheletriche interessate dalla patologia. Infine, sebbene ci siano pochi studi disponibili, sono stati riportati risultati promettenti circa il loro uso nelle **calcinosi** dei pazienti con dermatomiosite giovanile.

## Come si somministrano?

La via di somministrazione endovenosa ne aumenta la biodisponibilità e riduce di gran lunga gli effetti collaterali gastrointestinali, descritti nella popolazione adulta in caso di somministrazione orale. Gli schemi variano

a seconda del bifosfonato utilizzato: l'acido zoledronico può essere somministrato ad intervalli più lunghi (6-12 mesi) rispetto al neridronato (3-4 mesi); solitamente la terapia va proseguita per almeno 12 mesi.

## Quali effetti collaterali?

Circa l'80% dei pazienti sviluppa sintomi simil-influenzali (febbre, mialgie, dolori, nausea), entro 24-48 ore dalla 1° infusione. I sintomi possono durare qualche giorno, sono ben responsivi alla somministrazione di paracetamolo e fluidoterapia, e sono meno frequenti dopo la prima infusione. Raramente, nelle prime 24-48 ore dall'infusione possono presentarsi ipocalcemia/ipofosfatemia, più frequenti se concomita un deficit di vitamina D, ipoparatiroidismo o l'uso di glucocorticoidi. Ancora più rara in età pediatrica è l'osteonecrosi della mandibola, per la cui prevenzione si raccomanda comunque un'adeguata igiene dentale ogni 6-12 mesi. **Non c'è evidenza invece di un'interferenza con la crescita e lo sviluppo dell'osso.**

