

Primavera 2025

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

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Apertura

- 2 Lo sguardo pediatrico
sull'emergenza di Gaza

Buongiorno futuro

- 4 Errori congeniti dell'immunità:
cosa è cambiato?

Succede ai bambini

- 6 Il futuro incerto
della salute globale
Quali effetti produrranno i tagli ai fondi
per i programmi di sviluppo internazionale?

Pillole

- 8 Propranololo per l'emangioma infantile:
quando, quanto, come

Screenshot

- 10 20 grammi di meno
Il peso degli oppiacei
sul cervello di un neonato.

Zero*diciotto è nato per guardare la pediatria a tutto tondo. E in questi mesi, all'orizzonte, è impossibile non vedere (o far finta di non vedere) quello che sta succedendo a Gaza. Il massacro a cui i media ci riportano ogni giorno non è un effetto collaterale della guerra: è un atto deliberato contro un popolo. Una fucilazione contro un muro. Un genocidio programmato.

Sarebbe ipocrita occuparsi di scienza dei bambini senza ricordarsi prima proprio dei bambini. Mai come oggi, e in questo numero, è evidente la discrepanza tra la meraviglia del progresso e l'abisso umano che si trova poco lontano da noi. Queste due pagine non cambieranno la traiettoria di quanto sta accadendo. Parlare del problema non ci renderà eroi. Ma forse questi fatti, questi dati e questi numeri aiuteranno a guardare tutto con una consapevolezza diversa, e invocanti la consapevolezza altrui.

Il 40% degli abitanti di Gaza aveva un'età inferiore ai 14 anni

**più di
50
feriti o**

Più di 24.000 bambini hanno perso uno o entrambi i genitori

**1309 bambini morti
e 3738 feriti
tra il 18 marzo
e il 17 maggio 2025
(maggio 2025).**

**19.000 bambini
con malnutrizione
severa
(dicembre 2024)**

**La stima dei morti è al
ribasso per l'alto numeri
dei corpi ancora sotto le
macerie. Si parla di altre
migliaia di persone.**

**1.000
uccisi da ottobre 2023**

**L'80% dei palestinesi
morti sono civili,
il 70% di questi
donne o bambini
(ottobre 2024)**

**Sono morti più
bambini a Gaza
in 3 settimana che
in tutte le guerre
del mondo nei
precedenti 4 anni
(ottobre 2023)**

Errori congeniti dell'immunità: cosa è cambiato?

David Vetter **nacque nel 1971**. La diagnosi di immunodeficienza combinata grave (SCID) fu precoce, poiché il fratellino era già morto per la stessa condizione. Passò alla storia come “il bambino nella bolla” perché fu costretto a vivere per dodici anni all'interno di una struttura di plastica sterile, progettata per isolarlo completamente dal mondo esterno e proteggerlo da qualunque infezione. Vi rimase in attesa di un trapianto di midollo osseo da

parte della sorella, intervento che però non riuscì a salvarlo: morì a causa di una complicanza infettiva. In tutta la sua breve vita, **ricevette un solo bacio dalla madre e nessun contatto diretto con ciò che lo circondava**.

Peter è **nato nel 2019**. A venti giorni ha sviluppato una grave polmonite da *Pneumocystis jiroveci*, che ha richiesto ossigeno e ventilazione. Il riscontro di linfopenia severa ha portato alla diagnosi di ADA-SCID. Dopo la riso-

luzione dell'infezione ha iniziato terapia enzimatica con PEG-ADA e profilassi antimicrobica, fino alla terapia genica nel 2020, che lo ha guarito. A tre anni **ha iniziato l'asilo**. Oggi ha sei anni, sta bene e **può viaggiare con la sua famiglia**.

Due storie, due epoche. Una sola malattia e un progresso straordinario: diagnosi precoce, trapianto, terapia genica e terapie di precisione hanno cambiato il destino di questi bambini.

Screening

Bastano poche gocce di sangue raccolte dal tallone, tra le 48 e le 72 ore di vita, su un cartoncino di Guthrie per cambiare il destino di un neonato. **Da quando, nel 2010, gli Stati Uniti hanno introdotto lo screening neonatale per le immunodeficienze combinate gravi (SCID), la sopravvivenza a 5 anni è salita dal 72% al 92,5%** (Lancet 2023;402:129-140). È lo stesso cartoncino dello screening già in uso per fibrosi cistica, fenilchetonuria e ipotiroidismo congenito.

Nel caso delle SCID, la ricerca dei TREC e KREC permette di individuare precocemente difetti dei linfociti T e B (Figura 1). La spettrometria di massa, invece, consente di identificare un deficit di adenosina deaminasi (ADA) dosando i nucleotidi accumulati.

In Italia, i primi progetti pilota sono

partiti nel 2011. Oggi lo screening è attivo in diverse regioni, tra cui Toscana, Veneto, Puglia, Lombardia ed Emilia-Romagna. Estenderlo a livello nazionale è una priorità: diagnosticare precocemente consente di avviare il trattamento prima che insorgano infezioni potenzialmente letali. La terapia definitiva consiste nella sostituzione delle cellule staminali emopoietiche tramite trapianto o terapia genica.

Terapia cellulare: il trapianto

Il trapianto di cellule staminali emopoietiche (CSE) resta il trattamento di riferimento per la maggior parte degli errori congeniti gravi dell'immunità in presenza di un donatore familiare compatibile. L'obiettivo è ripopolare il sistema immunitario con cellule sane. Dal primo trapianto

per X-SCID nel 1968, i progressi sono stati notevoli: tipizzazione HLA più precisa, manipolazione cellulare avanzata e regimi di condizionamento meno tossici, consentono oggi di garantire risultati circa sovrapponibili tra TCSE da donatore familiare HLA identico e donatore volontario compatibile, quando la compatibilità è elevata e l'intervento precoce (Blood. 2022;140(14):1635-1649) con una **sopravvivenza pari a circa il 90%**. La tempistica rimane cruciale per il successo della procedura.

Terapia genica: riscrivere il DNA per curare

La terapia genica consiste nella somministrazione di CSE autologhe, modificate ex vivo per introdurre il gene mancante tramite un vettore virale,

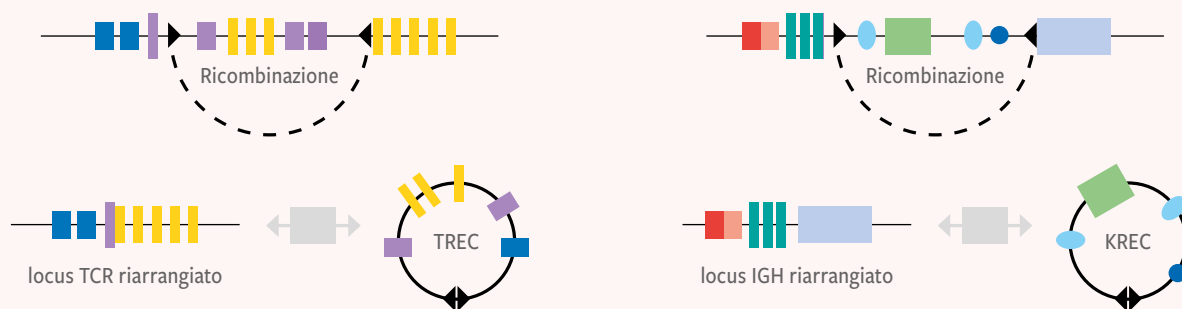


Figura 1. TREC (T-cell receptor excision circle) e KREC (kappa-deleting recombination excision circle) sono frammenti di DNA prodotti normalmente durante la maturazione delle cellule T e B. Un basso numero di TREC e/o KREC può suggerire una SCID.

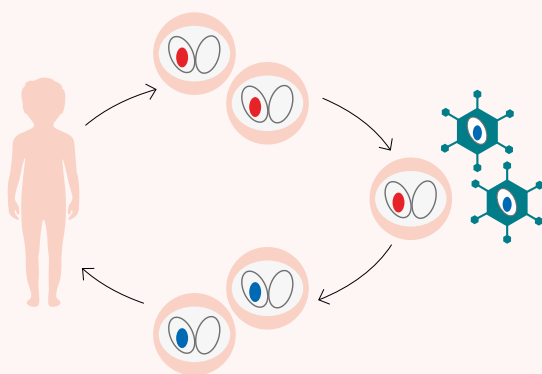


Figura 2. Le CSE vengono raccolte dal midollo o dal sangue del paziente dopo l'uso di agenti mobilizzanti e coltivate in vitro in presenza di vettori virali che trasportano il gene terapeutico. Verranno poi risomministrate al paziente sottoposto ad un regime di condizionamento personalizzato usato per facilitare l'attecchimento delle CSE ingegnerizzate.

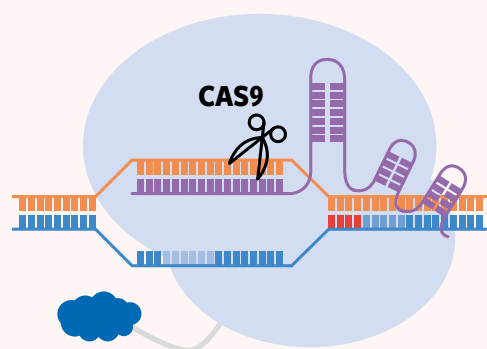


Figura 3. CRISPR/CAS9, un sistema enzimatico basato su una nucleasi ingegnerizzata (nCAS9) guidata dall'RNA. Il segmento di DNA da modificare (arancio e blu) può essere scelto di volta in volta ridisegnando l'RNA guida (in viola).

dopo un condizionamento personalizzato (**Figura 2**). Si utilizzano retrovirus o lentivirus, capaci di integrarsi nel genoma cellulare garantendo un'espressione stabile del gene corretto. La principale criticità, emersa nei primi anni 2000 con l'uso di retrovirus, è il rischio di inserzioni casuali che possono attivare oncogeni e portare a leucemia. Questo rischio è fortemente ridotto con l'utilizzo di lentivirus: su oltre 250 pazienti trattati, non sono stati osservati casi di oncogenesi in oltre dieci anni di follow-up.

La terapia genica rappresenta un'alternativa fondamentale per i pazienti privi di un donatore compatibile, offrendo una **sopravvivenza globale superiore al 94%**. Il futuro, tuttavia, guarda già oltre: l'editing genetico, attraverso tecnologie di "forbici molecolari" come

CRISPR, permette di intervenire direttamente sul DNA senza l'uso di vettori virali. Questi sistemi tagliano il doppio filamento in punti precisi, consentendo di correggere o sostituire il gene difettoso (**Figura 3**). Una rivoluzione della medicina, con potenzialità enormi e implicazioni etiche profonde.

Terapie 'targeted'

Quando è noto il pathway coinvolto, è possibile tentare un ripristino dell'omeostasi con terapie di precisione che possono essere usate stabilmente nella gestione della malattia, o costituire un trattamento ponte per arrivare in condizioni elettive al trapianto o alla terapia genica. Un esempio è dato da farmaci che agiscono sulla via di segnalazione PI3K/AKT/mTor, quali il leniolisib nella sindrome APDS o il sirolimus, utile nei

pazienti con ALPS o IPEX. È il caso degli inibitori delle Janus chinasi nei difetti con iperfunzione di STAT1, STAT3 o STAT4; dell'abatacept, che compensa la funzione regolatoria alterata nei difetti di CTLA4 e LRBA, o dell'anakinra che si è dimostrato efficace anche in alcuni difetti dell'immunità caratterizzati da autoinfiammazione come nella sindrome di Wiskott-Aldrich. Queste terapie mirate rappresentano una nuova frontiera nei disordini immunologici rari, consentendo di migliorare prognosi e qualità di vita con approcci sempre più personalizzati (Medico e Bambino 2024;43(4):219-226).

Per saperne di più scarica gratuitamente "Guida pratica: Le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra. 2a edizione - 2023".

Il futuro incerto della salute globale

Quali effetti produrranno i tagli ai fondi per i programmi di sviluppo internazionale?

Nel maggio del 1980 l'Assemblea Mondiale della Sanità ha dichiarato il vaiolo la prima malattia ad essere debellata in tutto il mondo, una delle più grandi conquiste in campo sanitario globale. Da allora iniziative e istituzioni specifiche per la lotta alle malattie si sono moltiplicate, ottenendo grandi risultati. **Tuttavia, la rete che supporta la salute globale resta ad oggi frammentata e sostenuta da finanziamenti incerti a causa di una situazione geopolitica in evoluzione.** In questo contesto, il ritiro degli Stati Uniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) annunciato dal presidente Trump, insieme allo smantellamento di USAID (United States Agency for International Development, ente governativo per lo sviluppo

umanitario), desta grande preoccupazione. Se portato a termine, l'addio statunitense rappresenterebbe un precedente storico: nessun altro Paese ha mai deciso di abbandonare l'OMS, che dal 1948 coordina la risposta internazionale alle emergenze sanitarie.

In una recente analisi del NEJM si sottolinea come il ritiro degli Stati Uniti dall'OMS produrrà un impatto diretto su due fronti principali: il finanziamento dei programmi globali di salute pubblica e la cooperazione scientifica internazionale per il controllo delle malattie infettive. (N Engl J Med. 2025 Apr 17;392:1457-1460).

Gli Stati Uniti sono infatti il maggior finanziatore dell'OMS: nel 2022-2023 i contributi statunitensi hanno

rappresentato il 16% delle entrate totali dell'OMS, pari a 1,28 miliardi di dollari; la quota maggiore è stata destinata a fronteggiare emergenze sanitarie acute, espandere i servizi sanitari locali, eradicare la poliomielite e prevenire epidemie (N Engl J Med. 2025 Apr 17;392:1457-1460). Senza il supporto economico statunitense, molte campagne sanitarie rischiano di essere ridimensionate o interrotte, lasciando scoperti milioni di individui nei Paesi più vulnerabili; il Lancet denuncia in particolare l'atteso incremento di mortalità e morbidità infantile legato allo smantellamento del Piano di Emergenza presidenziale per la lotta all'AIDS (PEPFAR), tra i primi programmi nel mirino dei tagli del governo Trump (Lancet 2025

HIV/AIDS

Il programma PEPFAR, attivo in oltre 50 Nazioni



fornisce attualmente il trattamento per infezione da HIV a oltre 20 milioni di persone in tutto il mondo, tra cui 566 mila bambini sotto i 15 anni.

A livello globale, PEPFAR ha salvato 26 milioni di vite e ha impedito a quasi 8 milioni di bambini di nascere con l'HIV.



I tagli sostenuti sul programma PEPFAR potrebbero avere come effetto, entro il 2030:

- **decesso di 460.000 bambini**
- **1 milione in più di bambini con infezione da HIV**
- **2,8 milioni di orfani**

Fonte: Lancet 2025 10;405(10490):1700-1712

10;405(10490):1700-1712).

L'infografica descrive i possibili scenari derivanti dai tagli dei finanziamenti per la salute globale.

Il ritiro degli Stati Uniti minerebbe inoltre la cooperazione scientifica e la condivisione di dati cruciali per la prevenzione e il controllo delle epidemie. L'ordine esecutivo di Trump prevede infatti che il Centro per la prevenzione e il controllo delle malattie (CDC) interrompa ogni comunicazione con l'OMS, compromettendo la rete di sorveglianza epidemiologica globale (N Engl J Med. 2025 Apr 17;392:1457-1460). Ma gli attacchi alla solidarietà internazionale non si limitano agli Stati Uniti. Altre Nazioni, tra cui l'Argentina, stanno tagliando i loro budget per gli aiuti e hanno preannunciato il riti-

ro dall'OMS. In un momento storico segnato dall'aumento delle epidemie, dei conflitti armati e dagli effetti della crisi climatica sulla salute, la frammentazione della governance sanitaria globale potrebbe avere conseguenze disastrose.

Il cambio al vertice dei finanziatori vedrà come protagoniste organizzazioni private filantropiche, tra cui la Bill and Melinda Gates Foundation, che ha recentemente annunciato che entro il 2045 devolgerà la maggior parte del suo patrimonio, stimato a 200 miliardi di dollari, per sostenere cause di salute globale.

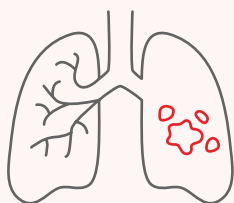
Eppure la ricerca nell'ambito della salute globale ha reso possibili grandi innovazioni: nel 2024 [17 Stati africani hanno introdotto programmi vacci-](#)

[nali contro la malaria](#); la [vaccinazione monodose contro l'HPV](#) ha permesso a un maggior numero di ragazze di essere protette dal cancro della cervice uterina; [il lenacapavir](#), farmaco per la profilassi post-esposizione anti-HIV con efficacia semestrale in monosomministrazione intramuscolo, consentirà una protezione duratura anche per chi vive in zone remote; un [nuovo vaccino contro la meningite](#) ha offerto una potente protezione contro i cinque principali ceppi di meningococco in una sola dose.

La salute globale è un impegno a lungo termine e gli investimenti possono richiedere decenni per dare i loro frutti; indipendentemente dalla fonte, è essenziale che la spesa sanitaria sia affidabile per mantenere interventi efficaci.

TUBERCOLOSI

**si stimano
69 milioni di
nuove diagnosi di
tubercolosi e
2 milioni di morti
per tubercolosi
entro il 2040.**



SALUTE MATERNO INFANTILE

**17 milioni di gravidanze
indesiderate solo nel 2025**

**5 milioni di aborti
in situazione di pericolo**

34.000 morti materne

**I tagli ai centri nascita
e all'assistenza ostetrica
potrebbero produrre
8 milioni di morti in età
infantile entro il 2040**

Fonte: Nature. 2025 May;641(8061):17-18

EPIDEMIE

Interventi sanitari a rischio:

- 📍 **Tanzania:** gli sforzi per contenere i focolai del virus **Marburg** sono in pericolo.
- 📍 **Uganda:** gli interventi per fermare la diffusione del virus **Ebola** sono minacciati.
- 📍 **Repubblica Democratica del Congo:** è a rischio la risposta sanitaria contro la **Mpox** (vaiolo delle scimmie).

Propranololo per l'emangioma infantile: quando, quanto, come

Intervista alla dott.ssa Irene Berti

Nato come beta-bloccante per l'uso cardiologico, il propranololo ha dimostrato un'efficacia sorprendente anche in ambito dermatologico pediatrico, diventando oggi il trattamento di riferimento per gli emangiomi infantili che richiedono un intervento.

Vediamo spesso lesioni cutanee nei primi mesi di vita: quali caratteristiche devono far pensare a un emangioma infantile?

Più che l'aspetto in un momento specifico, conta l'evoluzione nel tempo. L'emangioma ha una fase proliferativa iniziale, seguita da una stabilizzazione e da una regressione progressiva.

Per questo è importante osservarne l'evoluzione a intervalli regolari: un lattante di un mese va rivisto ogni settimana, a due mesi ogni due settimane, e così via. Questo andamento dinamico aiuta nella diagnosi e a distinguerlo da una malformazione vascolare, che invece è già presente dalla nascita.

Molti emangiomi regrediscono spontaneamente. Quando però non basta "aspettare"?

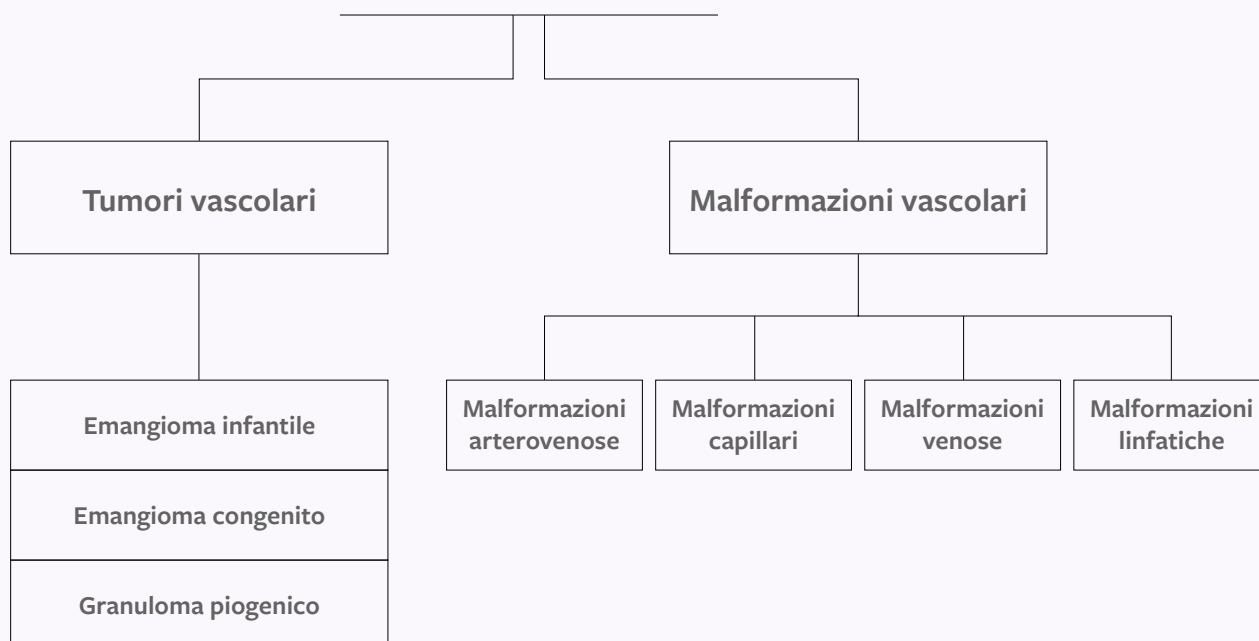
Il trattamento è indicato quando sono coinvolte strutture funzionalmente critiche, come l'orbita, le vie aeree (glottide), il cavo orale dove la crescita può compromettere funzioni

vitali. In questi casi il trattamento è indicato tempestivamente per prevenire le possibili complicanze.

Il propranololo ha rivoluzionato la gestione di queste lesioni. C'è una finestra temporale ideale per iniziare il trattamento?

La finestra temporale ottimale per avviare il farmaco va dalla 5° settimana al 5° mese di vita, perché è in questo periodo che l'emangioma tende a crescere più rapidamente. È per questo che in questa finestra temporale è importante monitorare l'andamento: se la lesione mostra segni di crescita rapida o se è localizzata in aree critiche, il trattamento va iniziato subito.

ANOMALIE VASCOLARI



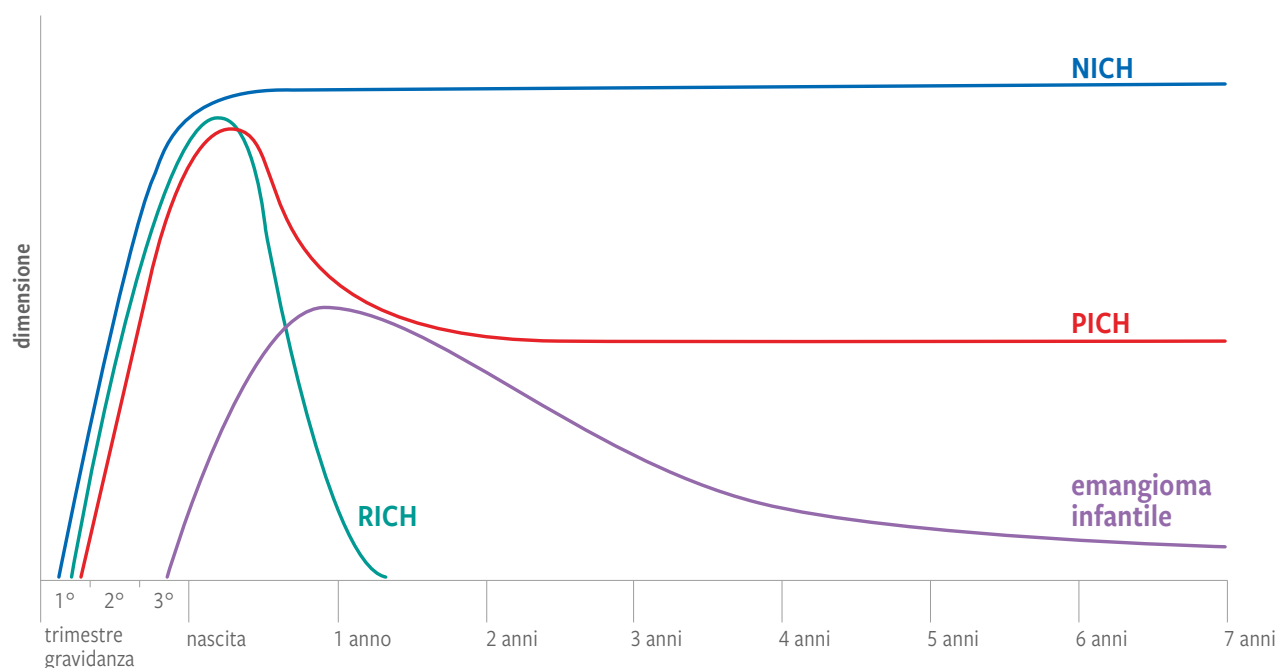


Grafico. Rappresentazione schematica dei modelli di crescita dei vari tipi di emangioma. NICH emangioma congenito non involutivo; PICH emangioma congenito parzialmente involutivo; RICH emangioma congenito rapidamente involutivo.

Quali sono dosaggi e modalità di somministrazione abituali?

Il dosaggio standard è di 2-3 mg/kg/die, somministrati in due dosi giornaliere, vicino ai pasti, per ridurre il rischio di ipoglicemia.

Quali accertamenti iniziali sono necessari? Serve sempre una valutazione cardiologica?

In linea generale, una visita pediatrica e un ECG basale sono sufficienti per iniziare il trattamento. Detto questo, nel nostro Centro abbiamo un protocollo condiviso con i cardiologi, che prevede una valutazione cardiologica completa con ecocardiogramma prima di avviare la terapia. Durante il follow-up è sufficiente monitorare la frequenza cardiaca e con i limiti dell'età la pressione arteriosa, mentre un tempo si eseguiva un ECG a ogni controllo.

Quali sono gli effetti collaterali più frequenti nella sua esperienza?

Il disturbo più comune è il sonno agitato, con risvegli frequenti durante la notte. Un altro rischio è l'ipoglicemia, soprattutto in caso di digiuno prolungato; per questo, in situazioni come la gastroenterite, la terapia va sospesa. Per il meccanismo di azione, anche se il ruolo dei recettori β_2 -adrenergici presenti nell'albero respiratorio nei primi sei mesi di vita è limitato, si tende comunque a sospendere il farmaco in caso di infezioni virali, per precauzione. Gli effetti cardiaci sono in genere modesti.

Timololo topico. Qual è la sua utilità oggi?

Il timololo topico è utile negli emangiomi superficiali, senza sviluppo tridimensionale, specie se applicato molto precocemente. Va però ricor-

dato che è un beta-bloccante almeno quattro volte più potente del propranololo e che, pur essendo assorbito solo in piccola quantità attraverso la pelle, può avere effetti sistemici. Per questo motivo, soprattutto nei neonati prematuri, il suo utilizzo deve essere fatto con particolare cautela.

Esistono situazioni in cui il propranololo non è indicato o non è efficace?

Il propranololo è efficace solo nell'emangioma infantile: non ha effetto sulle altre anomalie vascolari, come gli emangiomi congeniti o le malformazioni vascolari. Per questo può essere utile anche come *ex adiuvantibus* in quadri diagnostici incerti.

20 grammi di meno

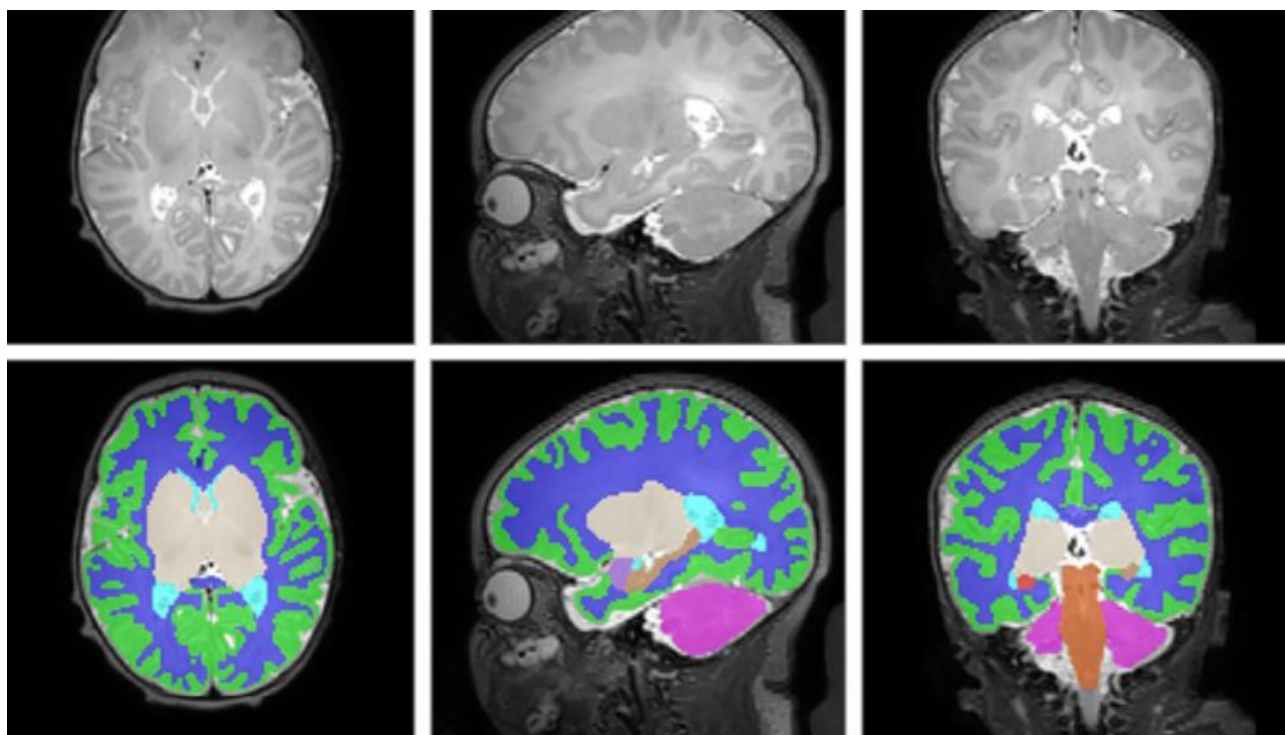
Il peso degli oppiacei sul cervello di un neonato.

Pochi giorni fa lo studio americano OBOE (Outcomes of Babies with Opioid Exposure) ha mostrato alcuni dati inquietanti sull'esposizione prenatale agli oppiacei. Sono stati comparati tramite risonanza magnetica i cervelli di 173 neonati esposti ad oppiacei in gravidanza e di 96 neonati di controllo: i primi hanno un volume complessivo inferiore del 5% rispetto alla media per età (JAMA Pediatr. 2025;179(6):639-646). Tra le aree più coinvolte (e quindi più piccole del previsto), che appaiono colorate nell'immagine, ci sono la sostanza

bianca, la sostanza grigia, il cervelletto, l'amigdala: tutte regioni chiave per lo sviluppo neurologico globale di un bambino. Le aree colpite e l'entità del danno variano in base al tipo di oppiaceo assunto e alla quantità e durata di esposizione.

Negli USA si stima che 1 neonato su 12 (quindi 300.000 neonati per anno) sia esposto a sostanze d'abuso in gravidanza: alcune sono illegali, alcune no (ossicodone, buprenorfina, metadone). Sono proprio queste ultime quelle più utilizzate dalle madri coinvolte nello studio.

Non è un mistero che l'esposizione prenatale agli oppiacei possa causare un danno nel nascituro, ma forse questo dato non è mai stato evidente come oggi. Il cervello di un neonato sano pesa circa 350 grammi: ognuno di questi conta.



RM funzionale del cervello di un neonato esposto ad oppiacei in gravidanza. Le aree colorate evidenziano le regioni più colpite, tra cui sostanza bianca, grigia, cervelletto, amigdala