

8. Prevenzione della sordità e degli handicap associati

Epidemiologia

Lo studio epidemiologico della sordità è un tema complesso, difficoltoso e soggetto a continuo aggiornamento. È difficile, infatti, valutare con precisione le variazioni d'incidenza fra le diverse popolazioni, poiché numerose variabili di ordine geografico, climatico ed etnico-sociale non permettono il confronto fra i dati rilevati. L'incidenza della sordità infantile è variabile anche in base all'età del paziente al momento della rilevazione. Questo fatto deve essere preso in considerazione poiché alcuni tipi di sordità presentano un carattere evolutivo. Occorre quindi distinguere l'incidenza della sordità nei primissimi anni di vita da quella riscontrabile in età scolare. I valori di prevalenza valutati in studi effettuati da numerosi autori nei Paesi sviluppati, compresa l'Italia, indicano, per la sordità neurosensoriale grave, un valore compreso fra 0,4% e 2%. Uno su 1000 presenta alla nascita un'ipoacusia sufficientemente grave (almeno 35-40 dB HL) da interferire con lo sviluppo del linguaggio e 4/10.000 sono affetti da ipoacusia profonda. In complesso, in Italia ogni mese nascono fra i 50 e i 100 bambini sordi (600-1200 per anno). Sempre in Italia, 5-10 nati ogni 100 rientrano nelle categorie a rischio, 25.000 sono i bambini sotto i 10 anni che presentano disturbi della comunicazione per deficit uditivi di vario

grado e 7-8000 i bambini che ogni anno necessitano di sostegno scolastico a causa della sordità. In particolare, la prevalenza della sordità alla nascita è elevata rispetto ad altre malattie congenite, come il deficit di 6GP-deidrogenasi, le fenilalaninemie, l'ipotiroidismo congenito, la fibrosi cistica, l'iperplasia surrenalica, la leucinosi, la galattosemia. Per quanto riguarda i costi, negli Stati Uniti si stima un valore di 3500 miliardi di dollari US l'anno per l'otite media del bambino, 30 miliardi di dollari US l'anno per scarsa produttività, riabilitazione e trattamento medico dei disturbi dell'udito e del linguaggio, costo medio per bambino di 25.000 dollari US l'anno, mentre nel Regno Unito il costo complessivo per anno è stato di 8.300.000 lire sterline nel 2006.

Nei Paesi in via di sviluppo i valori di prevalenza appaiono raddoppiati rispetto a quelli dei Paesi industrializzati (per assente o scarsa sorveglianza prenatale, parto a domicilio, elevata morbilità neonatale, assenza di programmi vaccinali) e si tratta, probabilmente, di valori sottostimati, per la carenza nella diagnosi precoce.

Classificazione della sordità infantile

Nella vita intrauterina, in epoca neonatale, nella prima e seconda infanzia, l'apparato uditivo del

bambino può andare incontro a vari processi patologici che possono alterare in modo più o meno marcato la sua normale funzionalità.

Le sordità infantili possono essere classificate secondo tre criteri:

- sede della lesione; la sordità si definisce come:
 - trasmissiva, se la lesione è localizzata a livello dell'orecchio esterno o medio,
 - neurosensoriale, se è, invece, a livello della parte nervosa dell'orecchio e in questo caso potrà essere cocleare (lesione della chiocciola) o retrococleare (vie nervose). Fra queste, in età pediatrica, vanno ricordate la neuropatia uditiva, di cui si parlerà successivamente, e le rare forme centrali, da danno dei centri corticali e sottocorticali,
 - esistono poi le forme miste, caratterizzate dall'associazione dei precedenti tipi;
- epoca d'insorgenza:
 - prenatali,
 - perinatali,
 - postnatali;
- in base alle cause, si avranno forme:
 - ereditarie (50-60% del totale),
 - acquisite (20-30% del totale),
 - da causa sconosciuta (20-30% del totale).

Le acquisite possono essere classificate in:

- prenatali (da agenti infettivi, virus, batteri, parassiti);
- perinatali (tossicosi endogene o esogene);
- postnatali (agenti infettivi, trauma cranico, tossicosi).

Sordità ereditarie

La sordità ereditaria può essere definita come un difetto uditivo che compare in seno a una famiglia, a condizione però che la sordità non possa essere attribuita del tutto a una causa acquisita. Si distinguono forme di sordità ereditaria semplice

(circa il 70%), in cui la sordità rappresenta tutta la malattia, e forme sindromiche, in cui l'alterazione genetica causa alterazioni più o meno generalizzate e nelle quali la sordità si associa ad altre anomalie (malattie del sistema nervoso centrale, affezioni oculari e renali, malattie endocrine, anomalie cromosomiche).

La sordità ereditaria può essere suddivisa in base alla modalità di trasmissione del gene alterato, in una forma dominante, una recessiva e una legata al cromosoma X.

Le recessive sono circa l'80% delle forme non sindromiche. In questi casi la sordità è, in genere, grave, bilaterale, già presente alla nascita e non tende a peggiorare negli anni successivi.

Le ereditarie dominanti rappresentano il 18-20% delle sordità non sindromiche. In genere sono bilaterali ed evolutive e possono comparire sia nel bambino (5-15 anni), sia nell'adulto. La sordità dominante si manifesta quando il linguaggio si è già strutturato e porta, se non trattata, alla sordità totale nel giro di alcuni decenni. L'ipoacusia può essere di varia entità, da lieve sino alla cofosi: sono, tuttavia, riscontrabili forme a lenta progressione, con innalzamento di soglia per i toni acuti. Anche in questo caso si seguono le regole dell'ereditarietà mendeliana.

Le forme legate al cromosoma X sono molto rare. Le forme sindromiche (circa il 30% del totale) sono quadri complessi, con il deficit uditivo associato ad alterazioni più o meno generalizzate. Sono state descritte e catalogate 564 sindromi genetiche malformative nell'uomo (*Tabella 8.1*).

Le sordità associate ad anomalie cromosomiche si manifestano in alcune cromosomopatie, quali:

- la sindrome di Down;
- la sindrome di Turner.

In circa il 10% dei casi, in entrambe le sindromi è riscontrabile sordità neurosensoriale di grado medio e, in molti soggetti, è presente anche una

Tabella 8.1 Sindromi genetiche malformative associate a sordità**Sordità con anomalie dell'orecchio esterno**

- Sindrome di Treacher-Collins
- Sindrome di Nager
- Sindrome di Goldenhar
- Sindrome branchio-oto-renale (BOR) o di Melnick-Fraser

Sordità associate a malattie dell'occhio

- Sindrome di Usher
- Sindrome di Alstrom
- Sindrome di Fraser
- Sindrome di Refsum
- Sindrome di Norie

Sordità associate ad anomalie muscoloscheletriche

- Sindrome di Crouzon
- Acondroplasia
- Sindrome di Stickler dominante

Sordità associate ad anomalie renali

- Sindrome di Alport

Sordità associate ad anomalie del sistema nervoso

- Sindrome di Charcot-Marie-Tooth

Sordità associate ad anomalie endocrine

- Sindrome di Pendred

Sordità associate ad anomalie della cute e annessi

- Sindrome di Waardenburg

Sordità associate ad anomalie cardiache

- Sindrome di Jervell e Lange-Nielsen

componente trasmissiva, dovuta alle ridotte dimensioni del cavo rinofaringeo e alla disfunzione tubarica.

Per quanto concerne la diagnosi delle forme genetiche, oggi si ritiene che alcune centinaia di geni sovrintendono all'organizzazione dell'apparato uditivo. È sufficiente la mutazione di uno o più geni per provocare una grave sordità. Esiste un gene principale, il *GJB2*, gene strutturale per la connessina 26, sito sul braccio lungo del cro-

mosoma 13, che presenta diverse mutazioni nei soggetti affetti da sordità e la cui espressione è indispensabile per la normale funzione dell'orecchio interno.

La mutazione del gene della connessina 26, denominata "35delG", è probabilmente responsabile di più del 50% delle sordità recessive non sindromiche, caratterizzate da una sordità neurosensoriale bilaterale, in genere profonda, presente alla nascita, soprattutto nel bacino del Mediterraneo.

Un così elevato numero di soggetti affetti omozigoti per la mutazione "35delG" si spiega solamente con un elevato numero di portatori sani nella popolazione. In Italia un individuo su 35 sarebbe portatore sano, mentre nelle altre Nazioni del Mediterraneo la frequenza oscilla fra 1 su 25 e 1 su 50. Sarebbe portatore sano un soggetto su 79 nel Nord Europa, con l'eccezione dell'Estonia, dove la frequenza è pari a 1 su 22.

Oltre al gene *GJB2*, sono stati scoperti altri geni responsabili di forme di sordità recessive, fra cui la miosina-7, che provocherebbe una sordità neurosensoriale bilaterale di grado medio-grave, con età d'insorgenza variabile associata al locus DFNB2.

Inoltre, sono stati riconosciuti dieci geni associati a sordità dominanti. Tra di essi si ricordano il gene *GJB3*, che codifica la connessina 31, e la connessina 30, codificata dal gene *GJB6*, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 13.

Caratteristiche cliniche dell'ipoacusia *GJB2-GJB6* correlata sono: l'esordio congenito-precoce, la simmetria del deficit uditivo, la stabilità (generalmente non si osserva progressione).

Sordità acquisite prenatali**Cause infettive virali**

Tra i virus sicuramente responsabili della sordità si ricordano quelli della rosolia, responsabile quando

la malattia viene contratta dalla gestante nei primi tre mesi di gravidanza, di sordità profonda, cataratta congenita, danni cardiaci, basso peso alla nascita; del morbillo, della parotite, dell'influenza, dell'herpes simplex e il citomegalovirus. La sintomatologia di quest'ultima malattia è molto sfumata e ciò facilita la propagazione dell'infezione. L'infezione congenita da citomegalovirus colpirebbe circa l'1% dei neonati negli Stati Uniti e il 30-65% di quelli sintomatici presenterebbe sordità che nei due terzi dei casi si manifesta dopo l'anno di vita, sfuggendo così allo screening neonatale.

Cause infettive batteriche

Si ricorda la sifilide, la cui attuale incidenza è molto bassa. Alla sordità si uniscono cheratite interstiziale e malformazioni dentarie (triade di Sabin), le cause infettive parassitarie fra cui la toxoplasmosi, talvolta asintomatica e che può portare a idrocefalo, coriorretinite, calcificazioni cerebrali, sordità.

Cause tossiche esogene

La placenta svolge un'azione di filtro, ma permette il passaggio di molte sostanze dalla madre al feto. Per questo motivo danni uditivi del nascituro possono essere dovuti a sostanze tossiche, anche farmaci, assunte dalla madre.

Cause tossiche endogene

Con lo stesso meccanismo sopra citato possono essere filtrati dalla placenta anche prodotti tossici presenti nel sangue materno, in conseguenza di stati patologici quali il diabete e le nefropatie.

Sordità acquisite perinatali

L'ipossia perinatale può dipendere da cause materne (insufficienza cardiaca, anemia), placentari (distacco precoce della placenta, emorragia retro-placentare, torsione del cordone ombelicale), parto prolungato,

sofferenza fetale e neonatale grave. Più prolungato è il periodo d'ipossia, maggiori saranno le lesioni a carico del sistema nervoso centrale, che potranno essere accentuate dal basso peso alla nascita. Fra le altre cause si ricorda l'ittero neonatale, soprattutto da incompatibilità materno-fetale.

Sordità acquisita postnatale

La sordità può manifestarsi subito dopo la nascita, nel periodo successivo o durante tutto l'arco dell'infanzia, e le sue conseguenze sull'acquisizione del linguaggio sono tanto maggiori quanto più precoce è l'insorgenza della sordità.

Batteri-Virus

Le malattie infettive che più facilmente possono provocare l'insorgenza improvvisa di sordità sono la meningite cerebrospinale (spesso provoca un'ossificazione precoce della coclea che rende impossibile il posizionamento di un impianto cocleare), la parotite epidemica (può provocare, nel 6-7% dei casi, un'ipoacusia totale, per fortuna molto spesso monolaterale), il morbillo, l'encefalite, la meningite-encefalite post-vaccinica e più raramente la pertosse e il tifo. Quando possibile, occorre intervenire con programmi vaccinali.

Anche se l'otosclerosi esula dall'argomento di questa trattazione, poiché si manifesta in età pediatrica in circa il 2% dei casi, non si può non ricordare che nell'ultimo decennio sono state numerose le segnalazioni di un'associazione tra virus del morbillo e malattia otosclerotica, con riduzione considerevole della sua incidenza nelle comunità in cui è iniziata una campagna di vaccinazione contro il Paramixovirus.

Tossicosi endogena-esogena

Valgono le considerazioni già svolte sullo stesso tema per le sordità prenatali.

Traumi

Un grave trauma cranico può provocare la frattura dell'osso temporale, con lesioni delle strutture membranose dell'orecchio interno e conseguente sordità completa, per fortuna spesso monolaterale. Per tale motivo non si hanno grandi difficoltà nell'apprendimento del linguaggio. Un danno cocleare può essere provocato anche da un trauma acustico (quale per esempio il ricovero in Terapia Intensiva Neonatale).

Complessivamente, si può affermare che il deficit uditivo permanente dell'infanzia è più frequentemente:

- presente alla nascita (60-70%);
- bilaterale (70%);
- con fattori di rischio non evidenti (50-60%);
- isolato, senza altri difetti associati (70%);
- stabile nel tempo (80%);
- di grado medio-grave (60%).

Sordità trasmissiva

Tra le sordità trasmissive congenite, si ricordano le malformazioni dell'orecchio esterno e medio che possono essere di varia entità, da semplici anomalie monolaterali del padiglione sino all'atresia del condotto uditivo esterno, associata o meno ad anomalie ossiculari. Se l'ipoacusia supera i 35-40 dB HL, è indispensabile l'applicazione di una protesi per via ossea o, meglio, di una protesi impiantabile osteointegrata (*bone-anchored-hearing-aid*, BAHA). In questi bambini la chirurgia funzionale-estetica va rimandata al termine dello sviluppo e ugualmente, in assenza di indicazioni chirurgiche, va rinviata l'esecuzione di una TC.

Tra le forme di sordità trasmissiva si ricordano l'otite purulenta cronica, spesso bilaterale, e l'otite cronica colesteatomatosa, spesso trascurata, che richiede il trattamento chirurgico non tanto per ripristinare l'udito, ma per prevenire le sue possi-

bili, temibili, complicanze. La protesizzazione è necessaria nelle forme bilaterali.

La prevenzione della sordità infantile

La prevenzione della sordità infantile, per le gravi conseguenze che ha sull'apprendimento e i pesanti risvolti sociali, è sicuramente un obiettivo che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dovrebbe perseguire con estremo rigore e determinazione. Le conseguenze sulla comunicazione provocate dalla sordità sono diverse in rapporto all'epoca della sua comparsa e all'entità della perdita uditiva. Quanto più precoce è la sua insorgenza e importante la sua entità, tanto maggiori saranno le conseguenze. Maggiore sarà stata l'esposizione del bambino al linguaggio, più importante sarà il linguaggio che è stato acquisito e tanto minori saranno le conseguenze, così come più facile sarà il suo recupero, a parità delle altre condizioni. Infatti, l'ipoacusia grave congenita (media delle frequenze di 0,5-1-2 kHz pari ad almeno 70 dB HL nell'orecchio migliore) impedisce l'acquisizione spontanea del linguaggio, ovvero porta il bambino colpito al mutismo e a un linguaggio non verbale a meno che non si intervenga, una volta effettuata la diagnosi, con la terapia protesica e logopedica. La diagnosi deve essere posta entro i 6 mesi di vita, quando il cervello presenta ancora quella plasticità indispensabile all'acquisizione del linguaggio che progressivamente inizia a venir meno a partire dai 3 anni di età (*Tabella 8.2*).

È pertanto fondamentale diagnosticare e quantificare le sordità infantili entro i primi 3 mesi di vita. Le ipoacusie gravi postlinguali, che insorgono a 2-3 anni di età o più avanti, arrestano lo sviluppo del linguaggio già acquisito, che va incontro poi a deterioramento, con la comparsa di turbe di tipo comportamentale nei casi in cui la sordità

Tabella 8.2 Timing ottimale per la diagnosi e il trattamento delle sordità preverbalì (JCIH 2007 modificata)

Screening audiologico neonatale	Alla nascita
Valutazione audiologica e diagnosi d'ipoacusia	Entro i 3 mesi
Prima protesizzazione e inizio terapia logopedica	Entro i 6 mesi
Protesizzazione ottimale	Entro 8-12 mesi
Impianto cocleare (se indicato)	12-18 mesi

non sia subito diagnosticata e le sue conseguenze trattate. Il bambino sordo per un'ipoacusia grave postlinguale recupera, in genere, meglio del bambino congenitamente sordo per un'ipoacusia della stessa entità. Durante il periodo della scuola materna ed elementare, quando il bambino passa progressivamente dal pensiero concreto a quello astratto, "udire bene" è molto importante, perché l'acquisizione dei concetti avviene sempre più attraverso il canale uditivo. Ipoacusie anche di grado medio possono interferire con i suoi processi cognitivi, specie se la provenienza socioculturale del bambino è modesta, tanto più quanto più a lungo non vengono trattate.

Ciò dimostra che gli effetti della sordità possono essere diversi secondo l'età del bambino e della sua gravità e che è necessario adottare una serie di misure, diverse in base all'età, che rendano possibile il pronto riconoscimento dell'ipoacusia (diagnosi precoce). Devono seguire subito gli opportuni provvedimenti medici, chirurgici e/o (ri)abilitativi, secondo il caso clinico, il tipo e l'entità dell'ipoacusia.

Una diagnosi precoce si avvale di tutte quelle metodiche di audiometria soggettiva e oggettiva indispensabili per un corretto accertamento clinico. Tali metodiche consentono di esaminare tutti i casi a "rischio per sordità" segnalati dai genitori, dal medico di famiglia, dal pediatra o da altri spe-

cialisti, oppure dagli screening audiometrici appositamente allestiti.

La prevenzione della sordità può essere raggiunta mediante diversi interventi articolati fra loro, quali: vaccinazione antirosolia obbligatoria, determinazione obbligatoria del gruppo sanguigno al momento del matrimonio, attenta informazione genetica per evitare, per quanto possibile, casi di sordità ereditaria se i genitori o i parenti stretti hanno problemi di udito potenzialmente su base ereditaria, controllo dello stato della gestante, programmi di screening alla nascita, controllo audiometrico di tutta la popolazione all'età di 9 mesi, in concomitanza con le vaccinazioni obbligatorie, e a 4-6 anni (<http://pediatrics.aappublications.org/content/103/2/527.full.html>).

Lo screening audiometrico infantile

Lo screening infantile è un sistema rapido ed economico per individuare, in una popolazione, i portatori di una malattia silente (nel nostro caso la sordità), il cui precoce riconoscimento può evitare la comparsa di gravi conseguenze, come la mancata o alterata acquisizione del linguaggio, e costituisce, quindi, il primo passo verso la diagnosi di sordità. Lo screening permette di suddividere la popolazione in soggetti sani (pass) e quelli con sospetta sordità (refer). In quest'ultimo caso il test va ripetuto per ridurre i falsi positivi. Se il sospetto è confermato, si passa alla fase successiva, quella diagnostica, necessaria anche per impostare il trattamento. Un programma di screening della sordità può essere realizzato se l'organizzazione sanitaria territoriale è dotata di almeno un centro di audiologia attrezzato e specializzato nella diagnosi e nella terapia protesica e (ri)abilitativa (logopedia) della sordità infantile (1 ogni 1.200.000 abitanti). Il centro audiologico ha lo scopo di organizzare, insieme ad altri presidi sanitari (reparti di pediatria,

consultori, uffici d'igiene, servizio di medicina scolastica ecc.) gli interventi di screening per fasce d'età in modo da poter testare tutti i bambini. Fornisce, inoltre, la terapia medica, protesica e logopedica, secondo i casi.

Sul finire degli anni Novanta, in alcune cliniche ostetriche in Europa e in America settentrionale si è cominciato a eseguire lo screening neonatale "universale" per individuare la sordità entro il terzo giorno di vita su tutta la popolazione neonata. Ciò è stato reso possibile grazie alla diffusione di apparecchiature audiometriche di uso semplice, ma molto precise, quali lo studio delle otoemissioni acustiche evocate da transienti (EOA), che consentono un esame della funzione uditiva nel corso della degenza post-parto, eseguibile da personale paramedico adeguatamente addestrato. Oggi, in considerazione degli ottimi risultati raggiunti e della disponibilità di strumentazioni da screening sempre più affidabili, si sta compiendo uno sforzo per estendere lo screening neonatale della sordità a tutti i centri ostetrici italiani, in modo da testare almeno il 90% della popolazione neonatale.

La situazione nazionale è ancora poco omogenea e, accanto ad alcune Regioni che hanno iniziato lo screening (Marche, Toscana, Sardegna, Emilia Romagna, Campania, Liguria, Lombardia), nella maggioranza delle altre non è stata adottata alcuna legislazione e l'esame si esegue su base volontaria, a vari livelli (ASL, Aziende Ospedaliere ecc.). Per quanto riguarda il Lazio, è sul punto di vedere la luce il progetto pilota "Dioniso" della Regione sullo screening audiometrico universale per la sordità neonatale. Infine, da qualche anno è stato proposto di inserire lo screening audiometrico neonatale universale nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Nel frattempo, però, sono già operative, in alcune sedi, forme di screening mirato che consentono

un efficace controllo della popolazione infantile, non solo al momento della nascita, ma anche durante lo sviluppo, quali:

- controllo dei bambini "a rischio" di sordità;
- controlli successivi in occasione delle vaccinazioni e dei controlli pediatrici;
- controllo dei bambini "a rischio" di sordità.

Il *Joint Committee on Infant Hearing Screening* (2000) ha dettato il seguente elenco di patologie che fanno rientrare il neonato nel cosiddetto "registro a rischio" per la sordità:

- anamnesi familiare positiva per sordità congenita o sordità a esordio tardivo;
- infezioni congenite quali rosolia, citomegalovirus, toxoplasmosi, herpes (Complesso TORCH), sifilide;
- anomalie cranio-facciali, comprendenti anomalie morfologiche del padiglione e del condotto uditivo ecc.;
- peso alla nascita inferiore a 1500 g;
- iperbilirubinemia superiore ai livelli indicati per l'exsanguinotrasfusione;
- uso di farmaci tossici per l'apparato uditivo;
- meningite batterica;
- scarsa vitalità alla nascita con basso indice di Apgar;
- respirazione assistita per oltre 10 giorni, ipertensione polmonare;
- trauma cranico o acustico;
- caratteristiche fisiche riconducibili a sindromi in cui può riscontrarsi anche la sordità.

Questi criteri sono applicati ai neonati fino al 28° giorno di vita.

Ai neonati con queste caratteristiche vanno aggiunti anche quelli che sono ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Neonatale (TIN).

Nei neonati "ad alto rischio" lo screening, oltre che con le otoemissioni, andrebbe eseguito anche con l'ABR automatico, per la maggiore incidenza, in questo gruppo, delle forme di neuropatia udi-

tiva. In caso di risposta positiva allo screening è opportuno il completamento dello studio mediante l'esecuzione dell'ABR per soglia (potenziali evocati uditivi del tronco). Tale indagine richiede la presenza di un team di professionisti con competenze audiologiche (audiometrista, audiologo o otorinolaringoiatra). I soggetti in cui sia sospettata o confermata l'ipoacusia devono essere inviati presso il centro di riferimento (diagnosi e impostazione dell'iter terapeutico-riabilitativo) entro il terzo-quarto mese di età corretta.

Metodiche di screening

Screening neonatale

Le tecniche che possono essere adottate per eseguire lo screening neonatale per la sordità comprendono: registrazione dei potenziali uditivi, emissioni otoacustiche.

I potenziali evocati uditivi del tronco dell'encefalo (ABR) stanno vivendo una seconda giovinezza come tecnica di screening, sia perché consentono di rilevare i casi di neuropatia uditiva che sfuggono alle otoemissioni, sia perché l'ABR automatico fa fronte a uno dei principali limiti dell'ABR quale tecnica di screening, e cioè il tempo molto superiore a quello richiesto dalle otoemissioni acustiche. L'ABR è caratterizzato da altissima sensibilità e specificità e può essere eseguito durante il sonno spontaneo nel neonato. Richiede, più delle otoemissioni, personale competente.

Le otoemissioni acustiche (OAE) rimangono lo strumento più idoneo per lo "screening universale" anche se il *Joint Committee on Hearing Screening Statement* del 2007 propugna l'uso dell'ABR automatico per evitare i casi di neuropatia uditiva. Si tratta di suoni di debole intensità emessi dalla coclea, in particolare dalle cellule ciliate esterne, o spontaneamente (SEOA – incostanti) o evocati da stimolazione uditiva (TEOA e DPOAE). Sono

presenti nella quasi totalità degli orecchi sani e la loro sensibilità è di poco inferiore al 100%, mentre la specificità è legata alla curva di apprendimento. Il limite principale di questa tecnica risiede nel fatto di testare solo la periferia; si tratta, in ultima analisi, di un test di funzionalità delle cellule ciliate esterne. Per ovviare a questo problema, sono state introdotte apparecchiature che eseguono automaticamente la registrazione sia delle otoemissioni acustiche sia dei potenziali del tronco e, in questo caso, la precisione dello screening è massima.

Una nuova entità patologica, neuropatia uditiva o dissincronia della via acustica, è stata dimostrata in soggetti con sordità da lieve a profonda, timpanogrammi normali e assenza dei riflessi cocleo-stapediali, potenziali del tronco e MLR assenti o notevolmente alterati, e presenza di OAE. A tale proposito si ricorda che il 10% dei bambini con ABR assenti ha OAE normali. La neuropatia uditiva è caratterizzata, dal punto di vista clinico, da un ritardo del linguaggio e scarsissima resa protesica. Buoni risultati sono invece stati descritti in numerosi casi di bambini sottoposti a impianto cocleare. Non c'è accordo su quale sia l'esatta sede di lesione che potrebbe essere a livello delle cellule ciliate interne o delle sinapsi tra le cellule ciliate interne e i dendriti delle cellule gangliari o delle fibre dell'VIII nervo cranico; per questo motivo, è logico ritenere che la neuropatia uditiva non sia in realtà un unico quadro patologico, ma un insieme eterogeneo di disordini in cui riveste un ruolo importante anche una desincronizzazione della risposta del sistema uditivo periferico. La sua incidenza è maggiore nei neonati ricoverati presso i Centri di Terapia Intensiva Neonatale. L'eziopatogenesi è ancora incerta: ignota, genetica, dovuta a ittero, anossia, prematurità. Infatti, alcuni casi sono a eziologia genetica ed è stato recentemente identificato un gene, il gene *OTOF*, responsabile di alcuni casi familiari (DFNB 9); inoltre la neuropatia uditiva è stata descritta in

pazienti, sia adulti sia in età pediatrica, con malattie mitocondriali.

Va sottolineato che i test comportamentali non andrebbero utilizzati quale tecnica di screening neonatale e il loro impiego oggi dovrebbe essere limitato alla fase diagnostica, soprattutto per fornire altre indicazioni sulla morfologia della curva audiometrica.

Screening postnatale (6-9 mesi)

Si basa sull'acquisizione, da parte del lattante, della capacità di reagire con risposte nette al riflesso di orientamento al suono (test comportamentali). Il test a 6-9 mesi può identificare, inoltre, i casi sfuggiti allo screening neonatale (falsi negativi) e quelli a insorgenza tardiva, tutt'altro che infrequenti. Questo tipo di screening andrebbe eseguito presso le sedi di vaccinazione, punto di passaggio obbligatorio di tutta la popolazione infantile. Il test di orientamento al suono andrebbe affidato ai tecnici audiometrici ed effettuato in ambiente tranquillo. È gravato da un certo numero di falsi negativi e, indipendentemente dalla tecnica prescelta, richiede competenza e preparazione da parte dell'esaminatore.

I risultati dei test comportamentali devono essere confermati dall'audiometria oggettiva (ABR, OAE). Un nuovo screening andrebbe eseguito all'età di 3 anni per ricercare le forme di sordità neurosensoriale di grado medio e di sordità trasmissiva, dando per scontato che le forme gravi e profonde siano già state evidenziate dai precedenti programmi di diagnosi precoce.

Il problema delle forme a insorgenza tardiva o progressiva e delle categorie a rischio

Ai test di screening neonatale attualmente in uso possono sfuggire i bambini che presentano forme di ipoacusia progressiva o a insorgenza tardiva e

le neuropatie uditive (fino al 25% del totale). Tale dato comporta la necessità di un'attenta sorveglianza ("case finding") nel periodo successivo al periodo neonatale per i soggetti risultati negativi allo screening, in particolare per quelli che presentano fattori di rischio.

Nel caso siano presenti i fattori riportati nella *Tabella 8.3* è necessario prevedere una presa in carico precoce da parte del centro preposto alla conferma del livello di sordità, in quanto tali soggetti necessitano di una sorveglianza audiologica.

Sia per i neonati sottoposti allo screening universale sia per quelli ricoverati in Terapia Intensiva Neonatale, è opportuno porre comunque attenzione alla presenza di altri fattori di rischio che sono associati alla possibile insorgenza progressiva d'ipoacusia (*Tabella 8.4*).

Oltre ai fattori di rischio rilevati in epoca neonatale, sono ad aumentato rischio di perdita dell'udito i bambini che presentano le condizioni riportate nella *Tabella 8.5*.

Indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio è necessaria un'attenta sorveglianza, nei primi anni di vita, dell'acquisizione del linguaggio nel bambino, evidenziando precocemente una possibile diminuzione dell'udito. I pediatri di famiglia, i professionisti di area pediatrica e gli in-

Tabella 8.3 Fattori di rischio per ipoacusia progressiva o a esordio tardivo presenti alla nascita che necessitano di una sorveglianza audiologica ogni 6 mesi-1 anno

Storia familiare positiva per ipoacusia infantile permanente

Neonati sottoposti a ECMO

Infezione intrauterina da citomegalovirus

Sindromi associate con ipoacusie progressive o a esordio tardivo, quali neurofibromatosi, osteopetrosi, sindrome di Usher; altre sindromi frequentemente identificate includono la sindrome di Waardenburg, Alport, Pendred, Jervell e Lange-Nielsen

Disordini neurodegenerativi quali la sindrome di Hunter o neuropatie sensitivo-motorie, come l'atassia di Friederich e la sindrome di Charcot-Marie-Tooth

Tabella 8.4 Fattori di rischio per ipoacusia progressiva o a esordio tardivo presenti alla nascita che necessitano di una sorveglianza clinica e/o audiologica

Ricovero in NICU per un periodo superiore a 5 giorni o ciascuna delle seguenti condizioni, indipendentemente dalla durata del ricovero in NICU: ventilazione assistita, assunzione di farmaci ototossici (gentamicina e tobramicina) o diuretici dell'ansa (furosemide), iperbilirubinemia grave

Infezioni intrauterine, quali: herpes, rosolia, sifilide e toxoplasmosi

Malformazioni cranio-facciali, incluse quelle del padiglione auricolare, del condotto uditivo esterno, appendici e fistole preauricolari e anomalie dell'osso temporale

Anomalie, quali ciuffo di capelli bianchi, che sono descritte in associazione con sindromi che includono ipoacusia permanente neurosensoriale o trasmissiva

Tabella 8.6 Fattori di rischio per ipoacusia a esordio tardivo che possono presentarsi nel periodo postnatale

Infezioni postnatali associate con ipoacusia neurosensoriale, incluse la meningite batterica e virale (soprattutto da herpes virus e varicella)

Traumi cranici, soprattutto fratture a carico del basicranio e dell'osso temporale che richiedono ricovero in ospedale

Terapia con farmaci ototossici (soprattutto chemioterapici, amino-glicosidici)

Preoccupazione degli educatori per quanto riguarda l'udito, la percezione verbale, lo sviluppo del linguaggio o ritardi di sviluppo

segnanti hanno un importante ruolo nei programmi di sorveglianza audiologica. In particolare, nel corso dell'effettuazione dei bilanci di salute deve essere sempre ricercato un eventuale ritardo nelle tappe di sviluppo dell'apparato uditivo e del linguaggio. Deve essere garantita un'informazione esaustiva ai genitori, affinché gli stessi siano in grado di rilevare precocemente eventuali disturbi. La comunicazione ai genitori, che può giovare di questionari per la rilevazione di segni precoci, deve essere effettuata in modo tale da evitare un aumento dell'ansia.

Si raccomanda di eseguire le indagini audiometriche anche quando si pone un sospetto di ritardo semplice di linguaggio o di disturbo specifico del linguaggio o dell'apprendimento, ogni volta che un bambino non raggiunge le tappe dello sviluppo uditivo e del linguaggio previste per la sua età.

La diagnosi di sordità infantile

La diagnosi di sordità infantile è il passo successivo per quei bambini con sospetto di sordità emerso in fase di screening. La diagnosi è un momento molto delicato e deve essere svolta in un centro di audiologia attrezzato e specializzato nella diagnosi e nella terapia protesico-(ri)abilitativa (logopedia) della sordità infantile e dotato di personale molto esperto.

La diagnosi, per essere completa e affidabile, deve utilizzare congiuntamente tecniche di audiometria soggettiva e oggettiva. Bisogna ricordare, infatti, che i bambini non sono in grado di collaborare all'esecuzione degli esami, pertanto i risultati ottenuti con l'audiometria soggettiva e oggettiva vanno incrociati ("cross-check strategy" di Jerger, anni Settanta) e i vari test eventualmente ripetuti.

Audiometria infantile: le tecniche soggettive

Il rilievo di soglia fra i 3 mesi e i 3 anni non è semplice per la scarsa o nulla collaborazione. Secondo l'età, si utilizzano test che sfruttano reazioni incondizionate oppure condizionate. L'esame va effettuato in ambiente confortevole che non ricordi la presenza di personale sanitario (evitare il camice). L'atmosfera deve essere rilassata e devono essere presenti giocattoli e immagini piacevoli. Il bambino non va visitato prima dell'esame che, per evitare stati d'ansia, può essere fatto alla fine. Le indicazioni sulla soglia vanno ottenute senza stancare il piccolo, anche in giornate diverse. L'esa-

minatore deve possedere grandi doti di pazienza e sensibilità nel cogliere anche le minime reazioni del bimbo ai suoni.

In base al tipo di risposta che si ottiene alla stimolazione sonora si possono distinguere:

- audiometria basata sulle reazioni spontanee al suono o audiometria comportamentale, effettuabile fino ai 6 mesi (AMBO test);
- audiometria basata sui riflessi di orientamento incondizionato, fra i 6 e i 12 mesi (AMBO test e Boel test);
- audiometria condizionata, fra 1 e 3 anni (teatrino di Suzuki-Ogiba);
- audiometria con giocattoli (*Play Audiometry*), fra 3 e 5 anni (riflessi condizionati strumentali). Con tale metodica è possibile ottenere un esame audiometrico completo con soglia binaurale per via aerea e ossea in grado di indirizzare l'iter diagnostico. Dai 4-5 anni è possibile eseguire l'audiometria soggettiva convenzionale.

I limiti di età sopra riportati sono solo indicativi, perché non conta tanto l'età anagrafica ma quella mentale del bambino.

Audiometria infantile: le tecniche obiettive

Audiometria a risposte evocate (ERA)

L'audiometria a risposte evocate permette la determinazione della soglia uditiva nei soggetti non collaboranti ed è quindi fondamentale in audiometria infantile. In audiometria infantile sono più utili i potenziali periferici e, in particolare, i potenziali del tronco (ABR) che sono stabili e affidabili sin dalla nascita e la cui registrazione dura meno di mezz'ora in condizioni tecniche ottimali. I loro limiti risiedono nell'incapacità di studiare le ipoacusie profonde (< 80 dB HL) e uno spettro frequenziale compreso fra 1 e 3 kHz.

Nelle ipoacusie profonde si deve ricorrere all'et-

trocoeleografia (ECochG), che dà informazioni sui residui uditivi cocleari ma, essendo una metodica di campo vicino con elettrodo trans-timpanico, richiede nei bambini l'anestesia generale. Oltre ad ABR ed ECochG, si possono registrare potenziali più craniali, come le *Middle Latency Responses* (MLR), i potenziali di stato stazionario, evocabili anche con stimoli multifrequenziali, e la *Slow Vertex Response*, più utili per il rilievo di soglia alle varie frequenze ma poco affidabili nel bambino e durante il sonno spontaneo e indotto.

Emissioni otoacustiche (OAE)

Sono utilizzate anche in fase diagnostica per la diagnosi di sordità non perché diano valori di soglia, ma a completamento degli altri test.

Le conseguenze della sordità infantile

Vi sono quattro modi principali con cui la perdita dell'udito colpisce i bambini:

- può provocare un ritardo nello sviluppo delle abilità comunicative recettive ed espressive (parola e linguaggio);
- il deficit di linguaggio provoca problemi di apprendimento che si traducono in minore rendimento scolastico;
- le difficoltà di comunicazione spesso portano all'isolamento sociale e a un ridotto concetto di sé;
- si può avere un impatto sulle scelte professionali.

Tra gli effetti specifici si ricordano quelli sul vocabolario che si sviluppa più lentamente nei bambini ipoacusici. Tendono, inoltre, a imparare parole dotate di significato concreto, come "gatto", "salto", "cinque" e "rosso" più facilmente di parole astratte come "prima", "dopo", "pari a" e "geloso". Essi hanno anche difficoltà con parole "funzionali" come, "il", "uno", "sono" e "a". Il divario tra il

vocabolario dei bambini normoacusici con quelli ipoacusici si allarga con l'età. I bambini con perdita uditiva non si recuperano senza alcun intervento. I bambini ipoacusici hanno anche difficoltà a capire le parole con significati multipli.

Struttura della frase

I bambini ipoacusici comprendono e producono frasi più brevi e più semplici rispetto ai bambini con udito normale. Hanno, inoltre, difficoltà a comprendere e scrivere frasi complesse come le proposizioni relative (“L'insegnante che ho per la matematica era malato oggi”) o le frasi passive (“La palla è stata lanciata da Maria”). I bambini ipoacusici possono non comprendere le desinenze e questo può portare a: incomprensioni, cattivo uso dei verbi, pluralizzazione, discordanza fra soggetto e verbo e cattivo uso dei pronomi possessivi.

Abilità di conversazione

I bambini ipoacusici, spesso, non riescono a sentire suoni di bassa intensità, come “s”, “sc”, “f”, “t” e “ca” e quindi non li includono nel loro discorso, che può quindi essere difficile da comprendere. Inoltre, possono non sentire la propria voce quando parlano ed esprimersi a voce troppo alta o non sufficientemente forte. Essi possono avere un picco troppo elevato e possono dare la sensazione di mormorare per una carenza di accentazione, scarsa inflessione o una scarsa cadenza nel parlare.

Risultati scolastici

I bambini ipoacusici hanno difficoltà in tutti i settori scolastici, in particolare nella lettura e nella matematica. Quelli con sordità da lieve a media raggiungono, in genere, in assenza di un adeguato

trattamento, risultati inferiori rispetto ai coetanei normoacusici. I bambini con ipoacusia grave o profonda raggiungono, di solito, competenze non superiori al livello di terza o quarta elementare; solo in presenza di un intervento educativo precoce il divario nel rendimento scolastico tenderà ad allargarsi man mano che avvanzeranno nella carriera scolastica. Il livello finale raggiunto sarà in funzione del coinvolgimento dei genitori e della qualità, quantità e tempestività degli interventi di supporto messi in atto.

Problemi sociali

I bambini con ipoacusia grave-profonda spesso riferiscono di sentirsi isolati, senza amici e infelici a scuola, in particolare quando la loro socializzazione con altri bambini ipoacusici è limitata. Questi problemi sociali sembrano essere più frequenti nei bambini con perdite uditive lievi o moderate rispetto a quelli con una grave perdita profonda.

Che cosa si può fare

I bambini ipoacusici trattati precocemente possono sviluppare la comunicazione verbale come i loro coetanei udenti. Un audiologo, come parte di un team interdisciplinare, valuterà il bambino e suggerirà il programma d'intervento più appropriato. Il linguaggio verbale, prerogativa specifica della specie umana, si struttura durante i primi tre anni di vita, dopodiché l'acquisizione del linguaggio diventa più difficile. Affinché questo complesso meccanismo possa realizzarsi, sono indispensabili un normale sviluppo del sistema nervoso centrale, un'adeguata stimolazione da parte dell'ambiente esterno, l'integrità del sistema uditivo, dell'apparato pneumo-fonatorio e della via nervosa uditiva. Lo sviluppo del cervello avviene rapidamente nel primo biennio, durante il quale

esso triplica il proprio peso, mentre dai 2 ai 12 anni, quando il linguaggio è ben strutturato, aumenta solo di una volta e mezza. La corteccia cerebrale presenta un rapidissimo incremento del numero dei neuroni sino ai 2 anni, che poi diminuisce fino ai 16 anni, epoca in cui si arresta del tutto. Durante i primissimi anni di vita, nel tessuto cerebrale aumentano sia la distanza fra i neuroni sia il numero di connessioni fra essi, espressione di una riorganizzazione e specializzazione nei circuiti cerebrali, conseguenti all'acquisizione di specifiche funzioni superiori. Questo insieme di fenomeni, definito plasticità cerebrale, si protrae al massimo fino ai 2-3 anni. Superato questo periodo, l'acquisizione spontanea del linguaggio diventa difficile, se non impossibile.

Il pianto, già presente alla nascita, prima involontario poi intenzionale, diventa con la crescita l'unico modo per comunicare uno stato di necessità. Dopo la terza-quarta settimana dalla nascita compare il sorriso, che assume un carattere rilevante verso situazioni gradevoli solo verso il settimo mese. Il vocalizzo rappresenta l'inizio della produzione dei suoni, indipendente dal pianto, e compare verso il secondo mese, non come tentativo di un'espressione verbale, bensì di una fase di allenamento motorio delle strutture che produrranno il linguaggio. Verso il quinto mese compare la lallazione, costituita dalla ripetizione delle consonanti "m", "b" e "p", seguite dalla vocale "a": il bimbo prova piacere nella ripetizione di questi suoni che non hanno ancora una finalità verbale, ma costituiscono un allenamento al controllo dell'emissione vocale attraverso il vocalizzo. È solo verso il primo anno di età che il bambino accentua l'imitazione volontaria di quanto ascolta, attraverso modificazioni e autocorrezioni, producendo le prime semplici parole inizialmente costituite da monosillabi. Intorno all'anno e mezzo il vocabolario consta di 50 parole: da questo periodo fino ai due anni il bambino inizia a costruire frasi

di due parole. Tra il secondo e il terzo anno la frase è in continua strutturazione, sebbene siano presenti errori grammaticali. Nel periodo compreso fra il terzo e il quinto anno, la frase si arricchisce con l'inserimento di articoli, preposizioni, avverbi, forme interrogative e imperative. All'età di cinque anni, il linguaggio è ormai ben strutturato. In seguito si assisterà a un arricchimento del vocabolario e delle possibilità espressive.

Nel bambino affetto da sordità grave, le tappe dello sviluppo del linguaggio sopra descritte non hanno luogo. Un elemento importante che i genitori devono osservare con attenzione è la mancata comparsa della lallazione. Questa grave deprivazione sensoriale provoca, oltre alla mancata acquisizione del linguaggio, alterazioni dello sviluppo psicomotorio e disturbi del comportamento. Il rapporto con la madre, in caso di sordità, è inevitabilmente ridotto al solo tatto e alla vista: dover cogliere gli stati d'animo soltanto dall'atteggiamento emotivo-affettivo e dall'espressione del viso, senza il supporto dei contenuti forniti dal linguaggio, crea i presupposti per la strutturazione di una personalità caratterizzata da diffidenza, tendenza all'isolamento, aggressività, depressione.

Se si interviene precocemente (entro i 3-6 mesi) con un intervento (ri)abilitativo, si possono limitare o annullare le alterazioni elencate.

La terapia della sordità infantile

L'applicazione della protesi acustica deve essere precoce (tra i 3 e i 6 mesi di vita) per ridurre al minimo il periodo di deprivazione uditiva. L'applicazione dell'impianto cocleare avverrà successivamente, quando non ci saranno più dubbi sulla diagnosi, e quindi non prima dei 12 mesi di vita, dopo un periodo di uso delle protesi.

L'uso di protesi acustica o impianto non è, in ogni caso, in grado di ripristinare al 100% il fun-

zionamento dell'orecchio, anche se con l'impianto si supera, almeno in parte, il problema del recruitment (distorsione all'aumento di intensità del suono); perciò l'uso della protesi o dell'impianto va sempre associato alla terapia logopedica di abilitazione o riabilitazione.

La riabilitazione o abilitazione della sordità infantile

La riabilitazione del bambino sordo è l'insieme degli interventi finalizzati al recupero del linguaggio e del comportamento di comunicazione proprio di un bambino normoudente. Poiché la sordità provoca una grave limitazione del processo di acquisizione verbale ne consegue anche un disarmonico sviluppo psicofisico. Percepire la figura materna solo attraverso la vista e il tatto, cogliere gli stati d'animo e l'atteggiamento emotivo-affettivo solamente dall'espressione del volto, limita la maturazione psichica e rende difficoltoso il processo cognitivo. Queste limitazioni sensoriali creano ostacoli nella strutturazione della personalità.

L'intervento riabilitativo-logopedico è basato su un rapporto di fiducia e collaborazione con il bambino e i genitori ed è quindi decisivo un periodo di osservazione del piccolo paziente prima dell'intervento specifico. Uno dei principali compiti del logopedista consiste nel far superare ai genitori, eventualmente con la supervisione di uno psicologo, le inevitabili reazioni negative conseguenti alla diagnosi di sordità del bambino per creare un'atmosfera serena, di collaborazione tra i vari componenti della famiglia.

L'intervento specifico inizia nel momento dell'adattamento della protesi acustica alla particolare sordità del bambino. In base alla precocità della diagnosi, la riabilitazione può essere distinta in educazione e rieducazione.

Quando la diagnosi e l'applicazione della protesi

sono portate a termine entro i 16-18 mesi, si parla di educazione: in questo periodo vi è la certezza che i meccanismi di acquisizione del linguaggio non hanno subito ancora significative compromissioni, a meno che non siano presenti patologie di ordine neuropsichiatrico (psicosi, autismo, schizofrenia, insufficienza mentale).

La rieducazione, invece, si pratica quando il bambino non ha acquisito il linguaggio o l'ha strutturato solo parzialmente. L'intervento del logopedista deve tenere conto, ovviamente, dell'entità dell'ipoacusia.

In caso di sordità media, correggerà le dislalie audiogene e il timbro della voce; nelle sordità gravi e profonde si cerca di ottenere una distinzione fra suoni e rumori ambientali. Con la rieducazione si interviene quando ormai la plasticità cerebrale è ridotta e non consente più l'acquisizione spontanea del linguaggio. I risultati sono, quindi, meno rilevanti rispetto a quelli ottenibili con un intervento precoce.

L'intervento logopedico non si limita solamente all'acquisizione del linguaggio, ma continua nel tempo, facilitando l'inserimento del bambino prima nella scuola materna e, in seguito, attraverso l'iter scolastico, affiancando gli insegnanti per ottenere il migliore inserimento nel mondo degli udenti.

Le protesi acustiche per i bambini

La prescrizione della protesi acustica, ausilio cardine per il recupero del bambino sordo, riveste, senza dubbio, un'importanza almeno pari rispetto a qualsiasi altro approccio clinico o chirurgico per il ripristino dell'udito.

La soglia uditiva fornita dagli esami audiometrici soggettivi e oggettivi, per quanto eseguiti con accuratezza e da personale esperto, presenta un certo grado d'imprecisione, a cui si aggiunge l'eventualità che la sordità sia di tipo evolutivo, e quindi

tendente all'aggravamento, per cui la diagnosi deve considerarsi suscettibile di revisione durante la riabilitazione. La protesi prescritta dal medico specialista deve possedere sistemi di regolazione flessibili tali da permettere adattamenti successivi senza ricorrere alla sua sostituzione. Nella sordità grave l'uso della protesi acustica fornisce risultati molto rilevanti, poiché rende possibile la strutturazione del linguaggio in soggetti altrimenti impossibilitati a farlo. Le protesi di tipo analogico sono ormai completamente sostituite dai modelli digitali, che sono caratterizzati da elevatissime possibilità di regolazione, riduzione del rumore ambientale, minore distorsione, maggiore risoluzione in frequenza, controllo automatico dell'effetto Larsen, compatibilità elettromagnetica.

L'impatto con la protesi acustica non presenta particolari problemi per il bambino e avviene in tempi brevi, a patto che la diagnosi sia stata scrupolosa. Il bambino accetta volentieri l'amplificazione se non gli arreca fastidio e se gli è presentata in modo gradevole. Se la protesi non è accettata, l'audiologo ha l'obbligo di verificare nuovamente l'iter diagnostico per evidenziare un eventuale errore nella stima dell'ipoacusia.

La mancata accettazione della protesi e l'assenza di progressi durante il trattamento logopedico rappresentano una delle indicazioni all'impianto cocleare.

Conclusioni

Allo stato attuale, la diagnosi precoce della sordità infantile e l'introduzione nella pratica clinica quotidiana delle possibilità attualmente disponibili di riabilitazione protesica nelle ipoacusie di ogni entità e fascia di età, attraverso l'uso di protesi acustiche o di impianti cocleari, hanno ridotto la disabilità comunicativa conseguente alla sordità, con la scomparsa del ricorso a metodiche comunicative alter-

native al linguaggio orale a eccezione di casi assolutamente rari. Allo stato dei fatti la comunicazione gestuale ha perso qualsiasi ruolo, dal momento che un'organizzazione sanitaria efficiente dovrebbe comportare la scomparsa totale dei casi di sordomutismo, mentre per tutti i soggetti sordi, anche quelli affetti da ipoacusia profonda, esistono, anche nel nostro Paese, le competenze per avviarli a una comunicazione verbale del tutto soddisfacente, evitando, quindi, fenomeni di ghettizzazione.

La situazione italiana è lontana dall'essere ideale perché, pur esistendo nel nostro Paese le competenze tecnico-professionali per attuare uno screening capillare, una diagnosi precoce di sordità e strutture in grado di procedere a una tempestiva abilitazione/riabilitazione, persistono gravi zone d'ombra. La necessità di un'identificazione precoce delle ipoacusie infantili, in previsione di una puntuale strategia d'intervento, ha portato all'elaborazione di programmi di screening audiologico neonatale, eterogenei e a diversi livelli organizzativi (regionali: Valle d'Aosta, Umbria, Toscana, Campania, Marche, Lombardia, Emilia Romagna ecc.; locali/aziendali: Siena, Pisa, Bologna e a Roma ASL RM/G, Policlinico Gemelli, Ospedale Bambin Gesù, Policlinico Umberto I e Ospedale Fatebenefratelli ecc.) con forti disuguaglianze tra le varie aree geografiche. Nel 2008 si calcola che abbia effettuato lo screening circa il 60% della popolazione neonata.

Non si ritiene che l'investimento richiesto sia tale da scoraggiare un'iniziativa del genere, almeno per quanto riguarda le apparecchiature; diverso il discorso per il personale paramedico. Attualmente l'esecuzione delle otoemissioni acustiche è affidata agli infermieri e/o alle ostetriche del nido, che abbiano ricevuto una preparazione specifica, anche se sarebbe auspicabile venisse affidata alla figura professionale dedicata, cioè al tecnico audiometrista, al quale, sotto la guida dello specialista

ORL/audiologo, è devoluta anche la parte relativa alla diagnosi nei casi positivi allo screening.

I risultati dello screening andrebbero poi raccolti e valutati per definirne la reale efficacia. Andrebbe quindi impostato un database regionale per controllare, sia nei nati a basso sia in quelli ad alto rischio, una serie di parametri che riguardano i risultati dello screening, la sua efficienza e le caratteristiche dell'iter terapeutico-riabilitativo.

L'elaborazione e l'analisi dei dati possono essere eseguite nell'ambito della pediatria di comunità, che provvederà, con la collaborazione dei centri di riferimento, a redigere un rapporto annuale sullo screening (efficacia pratica rispetto a quella attesa) con dettaglio per singolo punto nascita.

Schema della procedura di screening:

- I livello assistenziale:
 - punti nascita pubblici e privati della Regione: OAEc da screening a tutti i neonati entro il 3° giorno di vita,
 - Fail ripeteranno le OAE,
 - Fail verranno inviati ai centri di II livello;
- II livello assistenziale:
 - reparti di otorinolaringoiatria e di audiolfoniatria della Regione,
 - ABR, OAE cliniche, impedenzometria,
 - i bambini ipoacusici verranno inviati al III livello per approfondimento diagnostico e per la protesizzazione;
- III livello assistenziale:
 - Centro di Riferimento Regionale costituito, in genere, da una UOC di otorinolaringoiatria o di audio-foniatria,
 - approfondimento diagnostico (ASSR, ECoChG) e valutazione genetica,
 - Linee guida per la protesizzazione e riabilitazione logopedica,

- indicazione all'impianto cocleare,
- osservatorio epidemiologico regionale,
- controlli periodici dello sviluppo della percezione acustica e delle abilità comunicative e linguistiche,
- telemedicina.

Una situazione particolare riguarda la protesizzazione acustica, poiché in Italia, come in altre Nazioni latine, questo fondamentale aspetto riabilitativo non viene svolto nelle strutture pubbliche, ma devoluto ai privati dotati, nella stragrande maggioranza dei casi, di una qualifica universitaria (laurea di I livello per tecnico di audioprotesi). Andrebbe valutata la possibilità che le strutture del SSN entrino in questo settore, anche per favorire una riduzione dei costi; certamente sarebbe necessaria l'assunzione di tecnici di audioprotesi da parte delle ASL e delle Aziende Ospedaliere, figure finora inesistenti nel pubblico.

Per quanto riguarda l'impianto cocleare, probabilmente destinato a vedere sempre più esteso il campo di applicazione, esistono strutture diffuse in quasi tutto il territorio nazionale, con aree di maggiore concentrazione e aree più sofferenti. Bisognerebbe probabilmente favorire una razionalizzazione delle strutture concentrando massimamente la casistica in centri di elevata esperienza, ricordando che l'atto chirurgico è parte di un intervento complesso, mentre assai più importante è la fase successiva di mappaggio e addestramento all'uso dell'impianto. Queste fasi, che richiedono nel bambino tempi lunghi, dovrebbero essere affrontate in vicinanza del luogo di residenza, per evitare di sconvolgere non solo la vita del bambino ma anche quella di tutti i familiari.

9. L'esame del cavo orale in età evolutiva: riduzione delle disuguaglianze in tema di salute orale e opportunità per evidenziare precocemente gravi patologie sistemiche

La promozione della salute orale in età evolutiva. "Closing the gap": eliminare le disuguaglianze tra diversi strati sociali

In generale, lo stato di salute orale dei bambini in età scolare in Italia è soddisfacente. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), infatti, il numero medio di carie nei dodicenni italiani è pari a 1,1, sostanzialmente al centro rispetto ai valori relativi ai Paesi europei più evoluti, quali Germania, Francia, Paesi scandinavi e Regno Unito, compresi tra 0,7 e 1,7.

Questo dato farebbe pensare che non vi sia alcuna necessità di interventi sul territorio finalizzati al controllo delle patologie orali. Purtroppo, la situazione è radicalmente differente. Infatti, quello che preoccupa attualmente sono le profonde disuguaglianze tra differenti strati sociali. Già da tempo, infatti, nei Paesi europei più evoluti che attuano politiche nazionali di controllo della carie nei bambini in età scolare è stato osservato che vi sono profonde differenze tra bambini di famiglie benestanti e quelli di famiglie disagiate. In particolare, questi ultimi si trovano in condizioni identiche, se non paradossalmente peggiori, rispetto a quelle evidenziate mediamente negli anni Settanta e che hanno reso necessari i primi programmi di prevenzione della carie a livello nazionale. Questo

fenomeno si è verificato in molti campi della sanità pubblica, non solo in quello ristretto della salute orale dei bambini in età scolare.

Nel Regno Unito, per esempio, sono stati investiti quasi 11 miliardi di sterline in programmi finalizzati al miglioramento dello stato di salute dei bambini fino a 5 anni tra il 1998-1999 e il 2010-2011. Un'analisi approfondita ha rivelato che, effettivamente, un miglioramento si è avuto tra i benestanti, mentre tra i bambini più bisognosi è stato osservato addirittura un peggioramento del 20%, nel caso della carie sui denti decidui. In altre parole, gli enormi sforzi economici hanno provocato un aumento delle disuguaglianze. Un altro esempio, forse ancora più eclatante, è quello degli Stati Uniti, dove le classi sociali più svantaggiate hanno diritto a una copertura assicurativa pubblica per l'accesso alle cure mediche e odontostomatologiche. Infatti, nel 2004 circa la metà degli indiani d'America, degli afro-americani e dei sudamericani residenti negli Stati Uniti godeva di un tale tipo di assicurazione che gli consentiva libero accesso alle cure. Nonostante ciò, in oltre un terzo dei casi i bambini appartenenti a queste minoranze etniche non avevano ricevuto le cure specialistiche, ivi incluse quelle dentali, di cui avevano bisogno. Il risultato di questa politica è stato che in dieci anni, dal 1994 al 2004, la percentuale dei bambini di 2-5 anni con denti cariati è au-

mentata del 3-4% nelle classi sociali medie e basse, così come il numero di denti cariati non curati.

In Italia, pur in assenza di politiche nazionali di controllo della carie nei bambini, la situazione non è diversa. Solo per fare alcuni esempi riguardanti i bambini di 3-5 anni, a Roma i bambini provenienti dalle classi sociali più basse hanno oltre la metà di tutti i denti cariati della popolazione infantile, mentre nel Veneto i bambini con almeno una carie nelle famiglie di immigrati sono 3 volte più numerosi che nelle famiglie italiane. Infatti, in Italia, il basso ceto socioeconomico e lo status di immigrato sono le due caratteristiche maggiormente associate alla carie in questo gruppo di età.

Questo fenomeno, apparentemente assurdo, è stato teorizzato nei primi anni Settanta dal medico britannico Julian Hart con il nome di “*Inverse Care Law*”. Secondo Hart, gli interventi di salute pubblica mirati al controllo delle malattie o dei fattori di rischio e a fornire nuovi e più efficienti servizi, pur essendo indirizzati alla popolazione generale, non si distribuiscono uniformemente all’interno di questa. I primi a goderne gli effetti sono i benestanti, a cui un superiore livello culturale consente di recepire i messaggi e cogliere le opportunità, mentre le classi sociali più povere, pur avendo le stesse possibilità di usufruire di questi servizi, non lo fanno. Il risultato finale è l’aumento delle disuguaglianze. La “*Inverse Care Law*” è purtroppo ancora valida nei nostri giorni con esempi in tutti i campi della salute pubblica, dall’efficacia di alcune campagne di screening all’intervento dei privati a compensare le carenze del settore pubblico. Nel 2003, durante il 50° Congresso dell’Associazione europea per la ricerca sulla carie, il prof. Hausen ha spiegato le ragioni per cui in quasi tutti i Paesi occidentali i trend della carie nei bambini, che fino a quel momento e per oltre trent’anni erano stati continuamente in discesa, si trovavano ora in una situazione di stallo, nonostante l’esistenza di costose politiche nazionali.

Secondo Hausen, “attualmente, la scarsa efficacia dei programmi di prevenzione della carie estesi a livello dell’intera popolazione è probabilmente dovuta al fatto che le misure di prevenzione (fluoro, sigillanti, counseling ecc.) raggiungono solamente i bambini che ne hanno meno bisogno”. In pratica, non c’è solo bisogno di nuovi investimenti e ricerca per migliorare lo stato di salute orale dei bambini, ma soprattutto c’è bisogno di rendere fruibili i mezzi e le misure di prevenzione per chi ne ha davvero bisogno.

Le cause della “*Inverse Care Law*” sono la cosiddetta co-morbidità e il fatalismo. La prima consiste nel fatto che tra le famiglie più disagiate la salute orale dei propri bambini non è il problema principale. Oltre alla possibile presenza di altre patologie in famiglia, peraltro il fattore meno importante, vi sono abitudini di vita, problemi economici, stress psicologico, condizioni di lavoro tali che impediscono ai genitori di rendersi conto della serietà del problema della salute orale dei propri figli. Questi bambini sono purtroppo i principali fruitori dei servizi di pronto soccorso e di emergenza e gli ultimi fruitori dei servizi pubblici di cura e prevenzione. Il fatalismo, invece, è la convinzione che non possiamo fare nulla per cambiare lo stato nel quale ci troviamo. È chiaro che per risolvere i problemi legati a fatalismo e co-morbidità sarebbe necessaria una migliore qualità della vita, stabilità economica e più cultura, quest’ultima non intesa in termini di “*health literacy*”, cioè maggiore conoscenza dei problemi medici, ma proprio come livello di istruzione in generale.

Nella speranza di un salto di qualità nel livello socioeconomico delle classi sociali più svantaggiate, che costituisce la base per un’effettiva promozione della salute secondo la Carta di Ottawa del 1986, è necessario rivedere le politiche finalizzate alla salute orale nei bambini in età scolare, tenendo in debito conto l’impossibilità e, in

parte, l'inutilità di grandi investimenti economici. Un metodo che sopra tutti gli altri sta guadagnando il favore della comunità scientifica per i suoi effetti nella riduzione delle disuguaglianze è l'“Intervista Motivazionale” (“*Motivational Interviewing*”, MI). La MI supera il vecchio concetto degli interventi nelle scuole basati su opuscoli illustrativi e lezioni sulla salute dirette a insegnanti, genitori e bambini. Come già detto, infatti, questi metodi sono stati una delle cause principali delle disuguaglianze tra classi sociali diverse. L'errore di fondo consisteva nel fatto che un tale tipo di approccio, ancorché effettuato con la massima gentilezza e cordialità possibile, metteva il genitore o il bambino più bisognoso in uno stato di colpevolezza (che emerge spesso con atteggiamenti di indifferenza, di giustificazione o di falsa accondiscendenza, più che di aperto rifiuto) oppure, non essendo stata rimossa la vera causa della cattiva salute (non la mancata conoscenza delle misure di prevenzione, ma fatalismo e co-morbidità), aveva nel migliore dei casi effetti benefici transitori. La MI è diretta al singolo individuo o al nucleo familiare e vuole produrre cambiamenti comportamentali finalizzati alla salute motivati interiormente e quindi duraturi. Questa strategia non cerca di guidare il soggetto un passo dopo l'altro lungo una strada obbligata verso la salute, ma piuttosto utilizza strategie motivazionali per mobilitare le risorse interne del soggetto finalizzate al cambiamento. Ogni persona seguirà, quindi, il proprio percorso verso la salute, che sarà quello che le sue personali risorse e motivazioni gli suggeriranno. L'efficacia della MI nel controllo dei fattori di rischio comportamentali tra le classi sociali più bisognose è ormai dimostrata e altamente evidente in determinate situazioni, quali il controllo dell'obesità, delle tossicodipendenze, dell'alcolismo e del tabagismo. Si deve tuttavia riconoscere che al momento è impossibile sperare in

una completa eradicazione dell'“*Inverse Care Law*”. Nel campo della salute orale dei bambini più svantaggiati, i risultati della MI sono più che promettenti. Un *trial* effettuato negli Stati Uniti sulle minoranze etniche asiatiche ha dimostrato dopo 2 anni un dimezzamento del numero di carie nei bambini le cui famiglie erano state sottoposte a MI, rispetto a quelle che avevano ricevuto il classico intervento di counseling. Uno studio simile, non ancora completato, effettuato sugli indiani del Canada sta portando ad analoghi risultati.

La MI è effettuata a scuola in presenza di singoli nuclei familiari (la madre e/o il padre e il/i bambino/i) e separatamente da tutti gli altri. Non richiede ulteriori costi o attrezzature rispetto a quelli comunemente utilizzati durante il counseling classico, ma richiede soltanto una notevole preparazione del personale, che deve essere adeguatamente:

- calibrato per la diagnosi della carie (o delle altre patologie orali) nei bambini;
- certificato e preparato a utilizzare le tecniche di MI;
- istruito e aggiornato costantemente sulle migliori e più efficaci modalità di prevenzione della carie e delle altre patologie orali che si desidera controllare.

Tra gli operatori sanitari più indicati alla prevenzione basata sulla MI vi sono, quindi, gli odontoiatri di comunità e gli igienisti dentali, mentre l'Università è senz'altro la struttura di riferimento per la preparazione e l'aggiornamento del personale.

Le patologie orali nei bambini: un importante indicatore precoce di patologie sistemiche

Lo sviluppo della dentatura decidua e, in parte, di quella permanente è un processo che si verifica fino ai 18 anni di età, ma è particolarmente intenso durante la vita intrauterina e nei primi mesi della

vita extrauterina. Una volta che il dente è erotto, la struttura della corona non è più soggetta a turnover, pertanto resta sempre la stessa del periodo della sua formazione. Poiché l'odontogenesi è un processo complesso che richiede, tra l'altro, uno stato di salute generale ottimale, qualora intervengano importanti patologie sistemiche durante tale processo, queste lasceranno dei segnali di sofferenza del feto o del bambino sui denti stessi in maniera indelebile. Per questa ragione, l'aspetto della dentatura decidua e dei denti permanenti più precoci (incisivi e primi molari) può suggerire la presenza di malattie sistemiche anche molto gravi.

Le mucose orali e in particolar modo la gengiva sono, al contrario dei denti, soggette a un turnover continuo ed essendo scarsamente cheratinizzate sono particolarmente suscettibili (come del resto tutte le altre mucose, che, però, non sono ispezionabili a occhio nudo come la mucosa orale) agli insulti derivanti dall'esterno di qualsiasi natura essi siano, termica, chimica, microbica ecc. La mucosa orale, quindi, a causa della sua estrema sensibilità può essere la prima o l'unica a mostrare segni rilevabili di tale tipo di insulti.

La dentatura e le mucose orali sono quindi, per motivi diametralmente opposti, due importanti indicatori dello stato di salute generale. L'ispezione periodica del cavo orale dei bambini costituisce uno strumento straordinariamente valido ed economico per l'individuazione precoce di importanti malattie sistemiche e contribuisce in maniera notevole al mantenimento dello stato di salute generale. Gli esempi in questo campo, ancora poco considerato dalla sanità pubblica in Italia, sono molteplici e tutti evidenti dal punto di vista scientifico.

Malattia celiaca

La malattia celiaca è una patologia autoimmune che colpisce lo 0,5-1% della popolazione nei Paesi

occidentali. Questa è dovuta all'incapacità di metabolizzare il glutine, proteina presente nei cereali. I frammenti non digeriti di glutine si legano ad alcuni antigeni di superficie, scatenando così la risposta autoimmune con conseguente danno tissutale. Inizialmente il danno è confinato all'intestino, successivamente tende a estendersi ad altri organi e apparati. Se la malattia celiaca è già presente durante l'odontogenesi, la mineralizzazione dello smalto dentario risulterà imperfetta con conseguente ipoplasia. L'ipoplasia può riguardare i denti permanenti più precoci e forse anche la dentatura decidua. Inoltre, i bambini affetti da malattia celiaca sono spesso affetti da ulcere aftose ricorrenti (*recurrent aphthous ulcer*, RAS). La malattia celiaca si può controllare soprattutto grazie a una dieta priva di glutine. Tuttavia, più precoce è la diagnosi, più è possibile prevenire le serie complicazioni della malattia, che possono essere anche letali. La presenza nel bambino asintomatico di ipoplasie dello smalto, soprattutto se in associazione a RAS, possono consentire la diagnosi precoce di malattia celiaca.

Diabete insulino-dipendente

Il diabete insulino-dipendente colpisce lo 0,1-0,2% della popolazione giovanile. In particolare, i casi di diabete nei bambini al di sotto dei 10 anni di età sono tutti insulino-dipendenti. La glicazione delle proteine, tipica del diabete scompensato e/o non diagnosticato, porta all'alterazione di molte funzioni dell'organismo, tra cui anche alcune funzioni vitali. Al livello della gengiva, le microangiopatie, la risposta immune ridotta o alterata, l'anomalo metabolismo del collagene e la diversa composizione della placca batterica sono la conseguenza del diabete scompensato. Infatti, i bambini con diabete insulino-dipendente non diagnosticato sono spesso affetti da gengivite con

sanguinamento, che tende a migliorare o scomparire del tutto alcuni giorni dopo la normalizzazione della glicemia. Per questa ragione, bambini che presentano un sanguinamento gengivale eccessivo rispetto ai livelli di igiene orale e di placca batterica dentaria possono essere affetti da diabete insulino-dipendente.

Insufficienza renale cronica infantile

L'insufficienza renale cronica (IRC) colpisce un bambino ogni 400 nati vivi ed è causata generalmente da malformazioni congenite renali. Questa patologia ha un andamento progressivo: oltre al danno congenito si aggiunge un peggioramento dell'insufficienza renale causato dall'ipertensione intrarenale e dall'eccesso di proteine e grassi nella dieta, che costringono a un superlavoro il ridotto numero di glomeruli attivi. Con il tempo si arriva alla dialisi e/o al trapianto d'organo. Inoltre, aumenta notevolmente il rischio di mortalità per patologie cardiovascolari. In generale, l'IRC infantile decorre asintomatica fino allo stadio più avanzato e, per tale motivo, la diagnosi precoce è essenziale per instaurare regimi dietetici e farmacologici in grado di rallentare o impedire le conseguenze peggiori di questa patologia. L'IRC infantile altera il metabolismo del calcio e del fosforo con conseguenti alterazioni della mineralizzazione dello smalto. La prevalenza di ipoplasia dello smalto nei bambini affetti da questa patologia è molto alta, compresa tra il 20% e l'80%. Le lesioni possono colpire sia i denti permanenti che i decidui e formano delle tipiche bande sulle corone che riflettono l'età della comparsa dei disturbi metabolici e possono essere talmente gravi da richiedere trattamenti conservativi o protesici. La presenza di ipoplasie dello smalto, associata a valori di pressione arteriosa sistolica superiori alla media, consentono di ipotizzare una IRC, addi-

rittura decenni prima delle sue manifestazioni più eclatanti. I benefici per il paziente sono notevoli: adeguatamente trattata, l'IRC può non portare alla dialisi o al trapianto.

Atresia biliare

L'atresia biliare è una grave patologia del fegato che colpisce circa 1 su 10.000 bambini e può essere congenita o perinatale. Spesso la causa non è nota, altre volte interviene un'infezione delle vie epatiche, soprattutto da *Escherichia coli*, un'intossicazione o anomalie genetiche con disturbi del metabolismo o malformazioni. I trattamenti hanno un successo soltanto parziale e spesso l'atresia biliare provoca cirrosi epatica con necessità di trapianto di fegato. L'atresia biliare è infatti la più comune causa di trapianto di fegato nei bambini nel mondo occidentale. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di atresia biliare è effettuata molto precocemente a causa dell'ittero, che compare tra la seconda e la terza settimana di vita. Tuttavia, nei casi in cui l'occlusione dei dotti biliari sia solo parziale, l'ittero può non comparire o essere passeggero e non essere attribuito ad atresia biliare ma a una patologia epatica transitoria.

Le lesioni dentali causate dall'atresia biliare sono dovute all'iperbilirubinemia che, se presente durante l'odontogenesi, provoca una caratteristica pigmentazione verde dello smalto nella dentatura decidua. La diagnosi di atresia biliare attraverso la pigmentazione verde dei denti decidui è quasi del tutto certa.

Varicella

La varicella è una malattia infettiva altamente contagiosa provocata dal virus varicella zoster della famiglia degli herpes virus. Nel 2007, in Italia se ne sono verificati oltre 60.000 casi. Nella maggioranza

dei casi la varicella colpisce i bambini tra i 5 e i 10 anni dando sintomi spesso di poco conto. L'infezione provoca un'immunità permanente, ma il virus non viene eliminato dall'organismo, rimanendo latente, in genere per tutta la vita, nei gangli delle radici nervose spinali. Nel 10-20% dei casi il virus si risveglia a distanza di anni o di decenni, solitamente dopo i 50 anni in seguito a stati di immunodepressione, dando luogo all'herpes zoster, caratterizzato da lesioni a grappolo di tipo vescicolare accompagnate da dolore, che può essere molto intenso e protrarsi per oltre un mese (neuralgia post-erpetica). La permanenza del virus all'interno dell'organismo umano è quindi l'elemento caratteristico del virus della varicella, così come di tutti gli altri herpes virus.

Se il bambino affetto da varicella è facilmente individuabile, non succede così per i bambini con infezione asintomatica da varicella zoster virus, che sono anche più frequenti dei primi, con il risultato che molte persone non sanno di portare il virus ed essere a rischio di herpes zoster.

L'infezione può essere neonatale o può verificarsi precocemente durante la vita intrauterina in seguito a infezione della madre (sindrome della varicella congenita). Se si verifica in queste fasi, durante l'odontogenesi, dà frequentemente luogo a ipoplasia dello smalto. L'associazione tra ipoplasia molare e incisiva (*molar incisor hypomineralization*, MIH) e varicella, acquisita nel periodo pre- e perinatale, è un dato confermato scientificamente. La presenza di MIH nel bambino può quindi indirizzare verso la diagnosi di pregressa varicella o infezione da varicella zoster virus (confermabili tramite indagine sierologica) e, quindi, di rischio di herpes zoster nell'età adulta.

L'esame periodico del cavo orale nei bambini delle scuole rappresenta, quindi, un'opportunità unica per effettuare la diagnosi precoce di diverse patologie, alcune delle quali molto frequenti, che al-

trimenti verrebbero diagnosticate solo in una fase avanzata e più grave. Anche in questo caso, l'ispezione è economica e non invasiva e richiede soltanto che il personale specialistico (odontoiatra di comunità, igienista dentale) deputato a tale attività abbia una preparazione specificatamente diretta alle lesioni da individuare e periodicamente aggiornata.

Conclusioni

Nonostante i numerosi progetti di prevenzione della carie disseminati nelle scuole italiane, una minoranza costituita dagli strati sociali più bassi, inferiore al 10% della popolazione infantile, presenta la metà di tutte le carie sui denti decidui. Queste disuguaglianze sono dovute all'*Inverse Care Law*, per cui solo gli strati sociali più alti sfruttano le opportunità fornite dai programmi nazionali di prevenzione e controllo delle malattie. Sconfiggere l'*Inverse Care Law* è possibile e non richiede ulteriori investimenti ma diverse politiche, quale per esempio l'Intervista Motivazionale, che ha già dato buoni frutti in campi come il controllo delle dipendenze e dell'obesità.

Oltre alla salute dentale, un accurato esame orale nei bambini è un utile strumento per la diagnosi precoce di importanti malattie sistemiche. Alcuni esempi sono:

- malattia celiaca, evidenziabile grazie a ipoplasie dello smalto dentario e ulcere aftose;
- diabete insulino-dipendente, caratterizzato da anomalo sanguinamento gengivale;
- insufficienza renale cronica infantile, caratterizzata da concomitanza di ipoplasie e pressione sistolica elevata;
- atresia biliare, che provoca tipiche pigmentazioni verdi dello smalto;
- varicella, sospettabile grazie alle ipoplasie di molari e incisivi.

10. Verso una rete pediatrica integrata: approccio globale alla promozione e alla tutela della salute del bambino e dell'adolescente

Premessa

Il pediatra non può più essere oggi esclusivamente il medico dei bambini, ma anche e sempre di più il garante e il referente per la salute, l'assistenza e i diritti del bambino nella famiglia, nell'ospedale e nella comunità.

Alcuni eventi sociali sono fondamentali per comprendere la realtà attuale e delineare le prospettive di cambiamento del sistema assistenziale pediatrico:

- la modifica del quadro demografico ed epidemiologico, che incide a fondo nella struttura sociale, non più fondata sulla famiglia tradizionale allargata; cultura e tradizioni non più omogenee; classi sociali non più ben caratterizzate e ampie; predominanza della tecnologia;
- la variabilità tra le Regioni italiane nei comportamenti professionali dei singoli operatori e delle organizzazioni in fase di prevenzione, diagnosi, trattamento e riabilitazione della salute del bambino, dall'assistenza neonatale agli screening pediatrici, dalla prevenzione delle situazioni a maggiore rischio come obesità o dipendenze, alla variabilità nella qualità dell'assistenza ospedaliera, anche in sedi di riferimento;
- l'insostenibilità nel breve-medio termine dell'attuale modello assistenziale, sia in termini

strutturali, per il mancato turnover dei professionisti, sia di organizzazione dei servizi indirizzati per formazione, organizzazione e meccanismi di allocazione a concentrarsi sul singolo atto assistenziale invece che sull'intero percorso di salute/malattia della persona da assistere. Sul primo punto, si pone con urgenza la necessità di sopperire alla carenza di medici, considerata la prevista carenza di personale medico nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dal 2012 al 2018 (tra cui un'elevata quota di pediatri), non compensata neppure dalla riduzione progressiva del numero di assistiti finora registrata. Inoltre, l'ospedale deve diventare luogo di cura per il bambino malato unicamente per le situazioni assistenziali più complesse e ne va del tutto abbandonato l'impiego per l'assistenza al bambino che può essere diagnosticato o curato a domicilio. In un panorama nazionale caratterizzato precedentemente da un sovradimensionamento del numero di Unità Operative di pediatria, si registra ormai da alcuni anni una riduzione progressiva della disponibilità di posti letto pediatrici in tutte le Regioni;

- un'eccessiva medicalizzazione del bambino e dei suoi bisogni, non solo sanitari, che sottendono fenomeni in parte imputabili al sistema (inappropriatezza, inefficienza e/o approccio

scarsamente *evidence-based*), ma che vanno attribuiti anche a comportamenti legati a un uso improprio dei mezzi di comunicazione, dal venir meno della funzione centrale della famiglia e/o delle forme di *welfare* sociale;

- la crescente conflittualità e sfiducia dei genitori/*caregiver* nei confronti dei professionisti e delle organizzazioni sanitarie e il dominio della medicina difensiva.

Il percorso metodologico

La consapevolezza dei mutamenti cui si è fatto cenno, unitamente alla crescente e profonda evoluzione dell'assetto sociale, alla sempre più rapida evoluzione scientifica e tecnologica dell'area medico-biologica e alle mutate aspettative di promozione e tutela della salute da parte dei cittadini, dei bambini e dei genitori, rende obsoleto l'attuale modello assistenziale pediatrico. S'impone la definizione di una rete assistenziale pediatrica che sappia rispondere alle mutate domande di salute dei bambini, degli adolescenti e delle loro famiglie caratterizzate da:

- necessità di innescare e incrementare un sempre più fattivo "*patient empowerment*" essenziale sia per la promozione sia per la tutela della salute;
- profondi mutamenti demografici e della struttura familiare con la denatalità, l'immigrazione e la necessità di promuovere sin dall'infanzia il prolungamento dell'aspettativa di vita in salute;
- emergere e diffondersi di nuove problematiche che richiedono interventi preventivi precoci (tipico l'esempio dell'obesità) con nuovi approcci metodologici ("medicina degli stili di vita"), nonché il progressivo ridimensionamento dell'impatto sull'assistenza sanitaria delle malattie acute semplici (es. malattie infettive acute), l'impatto crescente, in termini quantitativi e quali-

tativi, delle malattie acute complesse (come tipicamente i politraumatismi), delle malattie croniche complesse e della disabilità (*Children with Medical Complexities*, CMC);

- disaggregazione della famiglia allargata "classica", la crisi della famiglia e i nuovi problemi di rischio per la salute del bambino e dell'adolescente innescati da questi mutamenti;
- sviluppi dell'*Information Society* e impatto della *Health Information Technology* (HIT) sui sistemi sanitari e sulle modalità di promozione e tutela della salute. Un percorso metodologico che possa contribuire alla proposta di riorganizzazione della rete pediatrica nel nostro Paese, a partire da un ripensamento strategico del ruolo e della funzione dei pediatri italiani (nel territorio e in ospedale) e finalizzato alla reingegnerizzazione della rete assistenziale pediatrica, si fonda su principi, ambiti, attori e strumenti di intervento.

I principi

- Centralità della persona e della sua famiglia.
- Orientamento del sistema di organizzazione, valutazione e remunerazione/incentivazione dell'assistenza sui risultati di salute e sul miglioramento continuo della qualità, anche attraverso un profondo ripensamento dell'attuale assetto di offerta ospedaliera, fonte di inappropriata e diseconomie.
- Qualificazione/formazione continua delle figure professionali legate all'assistenza del bambino.

Gli ambiti

- La promozione della salute e l'educazione alla salute (con enfasi sugli interventi su stili di vita e comportamenti a rischio).
- La gestione del bambino con patologie acute complesse/emergenze e urgenze.

- La gestione del bambino con patologie croniche e in particolare quelli con malattie croniche complesse (inclusi gli aspetti abilitativi e riabilitativi).

Gli attori

- La famiglia e il bambino (dalla nascita ai 14 anni) e le loro rappresentanze.
- I pediatri ospedalieri.
- I pediatri di libera scelta.
- Gli altri professionisti sociosanitari (infermieri, assistenti sanitari, dietologi, psicologi, epidemiologi, tecnici della riabilitazione, esperti in organizzazione-gestione, economisti sanitari ecc.) sia sul territorio che in ospedale, sia pubblici che privati accreditati (inclusi i professionisti nelle organizzazioni no profit).
- Le Università per i percorsi formativi di base e specialistici nei confronti del personale medico e delle professioni sanitarie.
- I decisori centrali e regionali/territoriali (Governo, Regioni, Comuni, ASL/AO).
- Le agenzie educative (scuola, altre Associazioni, tra cui quelle sportivo-ricreative).
- Le agenzie formative in sanità (Università, Società scientifiche, Regioni/ASL).
- Gli operatori dell'informazione.
- I ricercatori e gli esperti.

Valutazione dei bisogni di salute della popolazione pediatrica e dei loro familiari e della capacità di risposta del "sistema pediatrico" a livello regionale e nazionale

Tale valutazione è necessaria allo scopo di:

- documentare la frequenza e la distribuzione dei fenomeni di salute/malattia, per conoscere i bisogni sanitari nella loro genesi, dinamica e distribuzione;

- individuare i possibili fattori determinanti la distribuzione dei fenomeni di salute/malattia da indagare mediante studi specifici;
- consentire la valutazione dell'efficacia, appropriatezza, tempestività ed efficienza degli interventi e dei servizi sociosanitari, della loro accessibilità e del soddisfacimento dell'utenza;
- identificare le "aree problematiche", cioè quei fenomeni sanitari, quelle aree geografiche o quelle condizioni organizzative dei servizi che, in relazione alla loro rilevanza epidemiologica, richiedono un intervento prioritario.

Tali strumenti sono di fondamentale importanza perché:

- determinano un maggiore orientamento verso logiche di valutazione quantitative e partecipate, anche attraverso investimenti sui sistemi informativi;
- sono la base di ogni successivo strumento di programmazione e controllo legato a una logica per obiettivi di salute e di miglioramento continuo dell'assistenza, sfuggendo, pertanto, alla logica del taglio indiscriminato dei posti-letto, delle professioni e delle prestazioni.

Riorganizzazione della rete assistenziale

La riorganizzazione della rete assistenziale deve tenere conto dei dati disponibili, delle criticità ormai ampiamente dimostrate e di un opportuno *benchmarking* con la realtà dei sistemi sanitari che presentano analogie con quello italiano quanto a principi ispiratori dell'assistenza pediatrica. In particolare, il nostro SSN è caratterizzato dall'universalità dell'assistenza pediatrica, che comprende l'assistenza globale al bambino dalla nascita al compimento del 14° anno di vita. La garanzia dell'universalità dell'assistenza pediatrica, almeno sino a tale età, deve trovare una risposta anche

nella multidisciplinarietà degli interventi e nell'integrazione delle competenze ospedaliere e territoriali.

Sviluppo e/o implementazione di capacità di tipo organizzativo-gestionale

È necessario porre enfasi sul concetto che sia i pediatri ospedalieri sia quelli territoriali (pediatri di libera scelta) debbano essere adeguatamente formati verso competenze in ambito manageriale (con un accento sugli aspetti dell'*accountability* e sulla *leadership* delle organizzazioni) soprattutto nell'attuale contesto economico caratterizzato da una profonda crisi di risorse, che naturalmente non risparmia il mondo sanitario-assistenziale, e di identità dei professionisti sul proprio ruolo. Una sensibilizzazione dei professionisti alla *vision* e la conseguente formazione condivisa risultano di primaria importanza in quanto motivano all'eccellenza e forniscono gli strumenti per gestire e organizzare le risorse orientate verso obiettivi di salute, perseguendo logiche di appropriatezza ed efficacia e orientando le organizzazioni verso il principio della centralità della persona. Inoltre, l'efficienza delle azioni è uno strumento imprescindibile per permettere un risparmio di risorse che diventano così disponibili all'utilizzo per prestazioni alternative. Una scommessa non solo in ambito pediatrico ma di tutti i sistemi dovrebbe essere quella di assicurarsi che il comportamento medico sia indirizzato verso il perseguimento dei concetti di valore, di appropriatezza e di efficienza non solo nei confronti dei pazienti ma, indirettamente, di tutta la popolazione (*population medicine*).

Con riferimento all'esigenza di prevedere la figura del pediatra non solo come medico dei bambini ma sempre più come garante e referente per la salute, per l'assistenza e per i diritti del bambino

nella famiglia, nell'ospedale e nella comunità, è necessario un energico investimento in termini organizzativi e formativi sul versante della prevenzione e della promozione della salute. L'educazione e la promozione della salute rappresentano ambiti importanti perché, non solo nel breve ma soprattutto nel medio e nel lungo termine, possono aiutare nel raggiungimento del processo di *empowerment* della popolazione, che rappresenta un fondamento necessario per permettere di agire sui fattori di rischio delle malattie prima che queste ultime diventino manifeste e quindi di apportare un miglioramento in termini di salute, qualità della vita e sostenibilità economica. Per lo svolgimento di tali attività, per le quali è comunque necessaria una *leadership* del medico, è fondamentale l'impiego di professionisti sociosanitari, delle agenzie formativo-educative e del mondo della comunicazione.

Tutti i punti precedenti non possono prescindere da un adeguato sviluppo delle dorsali informative (con la valorizzazione di sistemi informativi non solo a supporto amministrativo, ma sempre più anche clinico-gestionale). All'interno di questo ambito è da auspicare, anche per i chiari risvolti sull'*accountability* di sistema e sull'*empowerment* dei familiari, l'utilizzazione di portali web istituzionali o accreditati per fornire alle famiglie e ai bambini-adolescenti informazioni "filtrate":

- tutti gli elementi del proprio corpo e della propria salute, i rischi legati al genere e all'età, alle abitudini e ai comportamenti/stili di vita;
- le modalità di più appropriate e sostenibili strategie di prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione delle patologie, dalle grandi campagne di promozione della salute fino alle piccole abitudini salutari quotidiane;
- l'individuazione della struttura dove accedere ai servizi richiesti con le modalità di prenotazione degli stessi.

Risulta sempre di maggiore e pronunciata importanza la consapevolezza che il supporto informatico, nella misura in cui efficacemente ed efficientemente gestito, possa rappresentare un utile strumento per migliorare la *compliance* del sistema.

Nuovi modelli assistenziali in pediatria

Come ampiamente descritto nell'Introduzione, il Decreto Legge 13 settembre 2012 convertito in Legge n. 189 dell'8 novembre 2012 (disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute. Appendice 2) riconfigura l'esercizio dell'assistenza primaria sul territorio.

Gli ambiti principali di intervento nell'area pediatrica relativi alla promozione e alla tutela della salute dei bambini e degli adolescenti sono:

- la gestione del neonato sano e patologico nei centri nascita e nel territorio;
- la promozione della salute e dell'educazione alla salute (con enfasi sugli interventi su stili di vita e comportamenti a rischio);
- la gestione del bambino con patologia acuta semplice;
- la gestione del bambino con patologie acute complesse/emergenze e urgenze;
- la gestione del bambino con patologie croniche e in particolare quelli con malattie croniche complesse (inclusi gli aspetti riabilitativi).

Occorre prendere atto della necessità che venga diagnosticata e curata in ambito extraospedaliero la quasi totalità delle malattie acute semplici e che venga conseguentemente potenziata e adeguata organizzativamente e qualitativamente l'assistenza pediatrica territoriale cui è affidata anche la promozione della salute, nonché il follow-up dei bambini con malattie croniche. Occorre al contempo una profonda ristrutturazione della

rete ospedaliera in funzione dell'assistenza specialistica ai bambini con malattie acute complesse (terapie intensive pediatriche) e dei bambini all'esordio oppure con acutizzazione o riacutizzazione di malattie croniche. È necessario, altresì, che la rete comprenda Unità per l'abilitazione e la riabilitazione funzionalmente integrate in rete sia con la pediatria di territorio sia con la pediatria ospedaliera.

Assistenza territoriale

Obiettivi:

- attivazione, organizzazione e funzionamento di centri per l'assistenza territoriale multiprofessionali e multidisciplinari (pediatri di libera scelta, infermieri pediatrici, assistenti sociali, riabilitatori, dietisti, specialisti di organo e di funzione ecc.) con indicazione di localizzazioni, funzioni e dotazione organica, strutturale e risorse strumentali per garantire la continuità assistenziale 24 ore su 24 e 7 giorni su 7, anche con servizi di primo intervento e di osservazione breve e attraverso il trasferimento di risorse pediatriche disponibili a seguito del processo di accorpamento delle Unità Operative ospedaliere contigue con basso indice assistenziale;
- percorsi assistenziali e integrazione ospedale-territorio, anche con l'adozione di Linee guida e strumenti di governo clinico condivisi;
- diagnosi e cura delle malattie acute semplici a gestione ambulatoriale e domiciliare;
- assicurare la presa in carico e il follow-up multidisciplinare e il *case management* dei bambini e degli adolescenti con malattie croniche e delle malattie rare, perseguendo l'integrazione con i servizi ospedalieri e i centri di riferimento, secondo il modello di rete nodale per livelli di assistenza;
- potenziamento dell'assistenza domiciliare;

- organizzazione dell'assistenza farmaceutica e strategie a garanzia dell'appropriato impiego dei farmaci e dei dispositivi medici;
- promozione della salute con interventi di prevenzione, educazione e informazione sanitaria, con particolare riferimento alla promozione di corretti stili di vita, alla prevenzione dei comportamenti a rischio e delle malattie infettive contagiose.

Questi obiettivi devono essere raggiunti attraverso l'attivazione di forme organizzative territoriali che garantiscano la condivisione e la sinergia di risorse umane, strutturali e tecnologiche in atto, dislocate su ambiti e con funzioni distinti (pediatri di libera scelta, pediatri ospedalieri di unità destinate a processi di accorpamento). L'aggregazione di risorse strutturali, umane e tecnologiche costituisce la base operativa di un modello assistenziale integrato tra ospedale e territorio. Tali forme organizzative dovranno essere necessariamente multiprofessionali e potranno, sulla base di esigenze regionali o locali, essere integrate o assemblate in contiguità con strutture della medicina territoriale generale. La concentrazione di tutte le competenze e dei servizi in una sede unica dovrebbe realizzare i presupposti organizzativi, informativi e relazionali per garantire l'integrazione e la continuità attorno al percorso assistenziale, consentendo ai pediatri di libera scelta, agli specialisti ambulatoriali e agli altri professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza sociosanitaria (neuropsichiatri infantili, terapisti della riabilitazione, medici dei servizi di vaccinazione, infermieri pediatrici, assistenti sociali, psicologi) di lavorare insieme intorno ai bisogni del bambino, dell'adolescente e della loro famiglia, con un approccio globale alla promozione e tutela della salute del bambino e dell'adolescente.

Quanto ai requisiti tecnici, è necessario che tale rete disponga di idonei mezzi per l'erogazione di

indagini strumentali (es. l'ECG, le indagini di imaging e di laboratorio di base), nonché per l'erogazione di interventi terapeutici necessari per l'emergenza-urgenza e per il follow-up terapeutico dei pazienti con malattie croniche (es. set per infusione venosa, alimentazione enterale ecc.).

Assistenza pediatrica ospedaliera

Le funzioni collegate con l'assistenza ospedaliera sono:

- coordinamento generale della gestione del paziente con patologie complesse acute e croniche;
- attività di pronto soccorso pediatrico funzionale oppure organizzato in Unità Operative dedicate;
- attività ambulatoriale specialistica diversificata per indirizzi;
- integrazione delle competenze specialistiche in un approccio olistico al bambino e all'adolescente nell'interessa della loro persona e con particolare attenzione alle procedure finalizzate a garantire un'umanizzazione dell'assistenza ospedaliera;
- collegamento in rete con le forme di organizzazione territoriale e con i centri pediatrici di alta specializzazione secondo il modello delle reti integrate dei servizi.

La riprogettazione della rete ospedaliera pediatrica dovrà avvenire secondo le seguenti principali direttrici:

- rifunionalizzazione, revisione e definizione della rete ospedaliera a livello provinciale o di bacino secondo le indicazioni dei Piani Sanitari Regionali;
- potenziamento delle funzioni proprie delle strutture di ricovero per acuti;
- riqualificazione dell'offerta con riduzione delle aree a maggiore grado di inappropriata;
- innalzamento della qualità dell'offerta, con ri-

duzione della mobilità passiva ove questa è una realtà significativa sul piano dell'impiego delle risorse economiche complessive;

- implementazione dell'assistenza secondo il modello di rete nodale, attraverso anche lo sviluppo e/o la continuità di progetti di telemedicina.

Il Piano di rete ospedaliera dovrà chiarire l'organizzazione degli ospedali, declinando l'articolazione delle strutture complesse e semplici e le funzioni specialistiche, dando particolare evidenza a quelle eventualmente ricomprese o da ricomprendere nell'ambito delle reti programmate.

La razionalizzazione della rete pediatrica ospedaliera prevederà idonei interventi di aggregazione e accorpamento di Unità Operative di ridotte dimensioni, tali, per esempio, da non poter consentire la guardia attiva h24. I reparti pediatrici così configurati dovrebbero indicativamente garantire l'erogazione di almeno 5 delle seguenti 12 attività specialistiche pediatriche:

- endocrinologia e/o diabetologia;
- adolescentologia;
- allergologia e immunologia;
- gastroenterologia e nutrizione;
- broncopneumologia;
- neurologia pediatrica;
- cardiologia;
- reumatologia;
- malattie infettive;
- malattie rare e/o malattie metaboliche;
- oncoematologia;
- follow-up del neonato a rischio;
- nefrologia/urologia pediatrica.

I pediatri delle Unità Operative svolgeranno, inoltre, attività di guardia attiva assicurando anche un servizio di pronto soccorso funzionale e l'assistenza, in un'area dedicata, ai soggetti in età evolutiva che si presentano al pronto soccorso generale. Le Unità Operative pediatriche, allocate in presidi ospedalieri non provvisti di un Diparti-

mento di Emergenza e Accettazione (DEA) pediatrico, dovranno essere dotate di posti letto per l'Osservazione Breve Intensiva (OBI) in misura congrua rispetto alle esigenze del territorio. Inoltre, dovranno essere attivati, in rapporto con le attività specialistiche dell'Unità Operativa e in misura congrua, posti letto di terapia semi-intensiva in grado di assicurare il monitoraggio continuo e centralizzato dei parametri vitali, nonché tecniche di ventilazione non invasiva.

Gli ospedali che accolgono le Unità Operative Complesse di pediatria dovranno garantire altresì un'attività assistenziale integrata di chirurgia pediatrica e di psichiatria o neuropsichiatria infantile.

È essenziale che l'organizzazione regionale delle cure pediatriche ospedaliere in rete consenta di programmare attività specialistiche che risultino complementari in aree territoriali contigue o vicine, evitando duplicazioni di servizi o carenze assistenziali.

Sempre nell'ambito del modello delle reti integrate dei servizi, le Unità Operative Complesse di pediatria possono avvalersi della collaborazione di centri di alta specializzazione secondo appositi protocolli di intesa gestionali e amministrativi.

Centri di alta specializzazione

I requisiti necessari per la strutturazione di centri pediatrici di alta specializzazione, sulla base di bacini di popolazione congrui regionali o interregionali, comprendono:

- sistemi di centralizzazione dei pazienti critici nelle Unità Operative ad alta specializzazione nelle varie specialità mediche e chirurgiche dotate della più moderna tecnologia diagnostica e terapeutica;
- trasporto interospedaliero, adeguatamente equipaggiato e organizzato, dedicato al recupero e al trasferimento del paziente pediatrico

- critico, inviato dalle strutture ospedaliere afferenti al centro di riferimento;
- in tali centri dovrà essere assicurata la terapia intensiva, che è una specialità a basso volume di pazienti, con costi elevati, che richiede un'equipe medico-infermieristica con un alto grado di specializzazione multidisciplinare e sistemi diagnostici all'avanguardia;
 - sistema organizzativo centrato sulla qualità delle cure sanitarie, con programmi di osservazione epidemiologica permanente, attività di "audit", messa a punto di protocolli e Linee guida, da diffondere e condividere tra i vari centri di assistenza ospedaliera e tutte le figure professionali coinvolte nell'emergenza pediatrica territoriale;
 - approfondite conoscenze specifiche e di abilità da parte degli operatori sanitari, da ottenere con programmi di formazione e di aggiornamento.

Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale

L'organizzazione del percorso nascita e l'assistenza materna e neonatale sono state oggetto dell'Accordo del 16 dicembre 2010 tra Governo, Regioni, Province Autonome, Province, Comuni e Comunità montane (riportato in Appendice 1), il quale prevede analiticamente la riconversione della rete neonatologica secondo principi e obiettivi che sono gli stessi cui si ispira il presente documento.

È consolidata la necessità di procedere a un accorpamento graduale dei centri nascita con un numero di nati inferiore a 500/anno, per porre fine all'eccessiva dispersione dei punti nascita e ridurre il rischio clinico collegato con la nascita in centri dotati di bassi standard organizzativi.

A tal fine viene rimodulata la tipologia dei centri nascita dal punto di vista sia ostetrico-ginecologico

sia neonatologico in due livelli assistenziali, di cui il primo dedicato alle gravidanze e alla nascita con basso rischio e con età gestazionale superiore a 34 settimane e il secondo livello con presenza nel presidio di una Unità di Terapia Intensiva Neonatale, in grado di erogare assistenza a neonati di qualsiasi età gestazionale e peso alla nascita.

Attraverso un processo di revisione e di accorpamento dei centri nascita si dovrà garantire la presenza di personale adeguato per una guardia attiva pediatrica 24 ore su 24 in tutti i centri nascita. Dall'accorpamento delle pediatrie con punto nascita inferiore a 500 nati si potranno inoltre rendere disponibili risorse di personale (sia pediatri che altro personale sanitario) potenzialmente utili per un rafforzamento della pediatria nel territorio o per processi di integrazione ospedale-territorio. Obiettivi associati quali la riduzione della percentuale di tagli cesarei elettivi e l'ulteriore promozione dell'allattamento materno risentiranno positivamente di questa ristrutturazione organizzativa.

Nel contesto della protezione del percorso nascita vanno previste, insieme a strutture consultoriali nel territorio reso potenzialmente scoperto dall'accorpamento, anche le reti per il trasporto delle gravide a rischio di parto pretermine (STAM) e per il trasporto neonatale in emergenza (STEN). In un contesto d'integrazione tra ospedale e territorio, deve essere garantito anche il follow-up multidisciplinare per il neonato pretermine o a rischio di patologia, perinatale e neonatale, fonte di disabilità.

I percorsi di formazione dedicata

La formazione è prioritariamente rivolta a soddisfare i fabbisogni che scaturiscono dalla programmazione sanitaria nazionale e regionale e dalle correlate linee strategiche.

In linea con quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale, la formazione svolge una funzione strategica e trasversale per la gestione delle risorse umane e per lo sviluppo delle professionalità e dei sistemi organizzativi a livello aziendale per il raggiungimento degli obiettivi di salute.

Dovranno essere predisposti piani d'intervento per la formazione integrata del personale medico e delle professionalità sanitarie coinvolte nel processo di riorganizzazione in rete delle cure pediatriche, anche attraverso sistemi di rilevazione periodica delle esigenze formative emergenti e la costituzione di dossier personali secondo quanto previsto della regolamentazione dell'Educazione Medica Continua.

In particolare, il personale medico e sanitario che opererà nell'ambito delle Unità territoriali di assistenza primaria dovrà prioritariamente indirizzarsi a percorsi formativi dedicati alla gestione delle patologie acute semplici e agli interventi di emergenza urgenza, alla prevenzione di malattie infettive e contagiose, alla promozione di corretti stili di vita e all'identificazione precoce di comportamenti a rischio.

Il personale che opera in centri ospedalieri e in centri di alta specializzazione dovrà privilegiare la formazione pediatrica specialistica orientata per indirizzi e quella relativa alla gestione del paziente con malattie croniche e complesse e del paziente con patologia grave e multidistrettuale.

11. Bambini e farmaci

Uso *off-label* dei farmaci in pediatria

La popolazione pediatrica è un gruppo vulnerabile che si differenzia dagli adulti per caratteristiche fisiologiche, psicologiche e di sviluppo. In Italia, secondo i dati dell'Istat (gennaio 2011), la popolazione da 0 a 14 anni rappresenta quasi il 14% della popolazione totale. A oggi, oltre il 50% dei medicinali impiegati per il trattamento delle patologie che affliggono i bambini in Italia e anche in Europa non è stato studiato né autorizzato per uso pediatrico. Prima di essere immesso in commercio, infatti, un medicinale per uso umano deve essere sottoposto a studi approfonditi, compresi i test di sviluppo farmaceutico del prodotto, le prove pre-cliniche e le sperimentazioni cliniche, al fine di garantire la sicurezza, l'elevata qualità e l'efficacia del suo impiego nella popolazione cui è destinato. La salute e la qualità di vita dei bambini possono quindi subire le conseguenze della mancata sperimentazione e autorizzazione dei medicinali per tale uso. Ai piccoli pazienti, molto di frequente, vengono somministrati farmaci concepiti per gli adulti, semplicemente a dosi ridotte, senza considerare che l'organismo dei più piccoli li assorbe o li elimina in maniera diversa, o sviluppa effetti secondari particolari. Ciò rappresenta un serio problema per l'attività pediatrica, data la

mancanza di studi sul profilo farmacocinetico e farmacodinamico del prodotto medicinale e quindi sulla sua reale efficacia e sicurezza. La mancanza di studi *ad hoc* comporta, infatti, un maggiore rischio di reazioni avverse per sovradosaggio, di inefficacia per sottodosaggio, di mancanza di formulazioni adatte e di ritardo nell'accesso a farmaci innovativi.

La ragione di questa povertà di studi in ambito pediatrico è da ricondurre, da un lato, a un atteggiamento prudenziale e, dall'altro, a un aspetto essenzialmente di tipo economico. L'atteggiamento prudenziale si spiega nella tendenza a non esporre i bambini a molecole la cui efficacia e sicurezza non sono ancora ben conosciute. D'altro canto, le aziende farmaceutiche stesse sono poco inclini a realizzare tali studi, dal momento che la popolazione pediatrica rappresenta un segmento minoritario del mercato, gli studi clinici in pediatria sono più difficili da realizzare e i tempi per la loro messa a punto più lunghi. Il mercato da solo, infatti, si è dimostrato, nel corso del tempo, insufficiente per stimolare in modo adeguato la ricerca, lo sviluppo e l'autorizzazione di medicinali per uso pediatrico.

Questo processo ha quindi dato luogo in pediatria, negli anni, alla diffusa pratica della prescrizione dei farmaci in maniera *off-label*, come documentato

per la prima volta in Europa nel 1980. Benché la definizione di uso *off-label* possa variare da autore ad autore, viene definita come quella pratica di prescrivere un farmaco al di fuori dell'indicazione autorizzata dagli Enti regolatori rispetto al dosaggio, all'età, all'indicazione terapeutica e alla via di somministrazione. “*Unlicensed*” sono invece quei farmaci che vengono preparati attraverso preparazioni estemporanee, che vengono importati da altri Paesi o utilizzati prima della loro autorizzazione all'immissione in commercio. L'uso *off-label* dei medicinali è un fenomeno di ampie dimensioni, non solo in Italia, ma anche in Europa e nel resto del mondo, come documentato da vari studi effettuati in realtà diverse, aree terapeutiche e fasce di età.

Va specificato comunque che, non sempre, l'uso *off-label* dei medicinali è necessariamente sinonimo di scarsa appropriatezza, anzi, spesso, dal punto di vista clinico i benefici di un farmaco prescritto al di fuori delle indicazioni autorizzate possono superare i potenziali rischi. La pratica dell'*off-label* è, infatti, ampiamente accettata dalla comunità medica, e questo è particolarmente vero quando esistono bagagli di conoscenze in merito oltre che largo consenso nella classe medica. La domanda sicuramente importante da porsi è non se un trattamento è *off-label*, ma se è basato su evidenze scientifiche. Le evidenze di cui si necessita sono quelle volte a garantire la dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia di quel farmaco nel trattamento di una specifica condizione patologica in una popolazione target di riferimento ben identificata anche per età. Idealmente tale evidenza dovrebbe essere derivata dalle sperimentazioni cliniche.

Consumo dei farmaci in Italia e farmacovigilanza

Strumenti volti a fotografare il consumo dei farmaci, specificatamente nella popolazione pedia-

trica, quindi con l'anagrafica del paziente e l'informazione dell'indicazione per la quale i farmaci vengono prescritti dal pediatra di libera scelta, sul territorio, o dallo specialista in ambito ospedaliero, non sono a oggi disponibili in Italia. L'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) assicura, infatti, il monitoraggio della spesa farmaceutica convenzionata a livello nazionale e regionale tramite l'elaborazione delle ricette prescritte dai medici di medicina generale e dai pediatri di libera scelta e inviate dalle farmacie del territorio. È uno strumento necessario e insostituibile per descrivere la prescrizione dei farmaci sul territorio italiano, descritti in termini di spesa, volumi e tipologia. Mancano però gli strumenti per poter correlare le prescrizioni ai pazienti e alle motivazioni per le quali i farmaci sono stati prescritti. Attraverso l'OsMed è possibile avere fotografie che permettono di evidenziare, per esempio, alti livelli di esposizione che si osservano nei bambini: nel 2010 si è evidenziato che circa 8 bambini su 10 ricevono in un anno almeno una prescrizione (in particolare di antibiotici e antiasmatici). Nello specifico, è confermato ancora una volta l'ampio consumo di farmaci respiratori nei bambini più piccoli, per esempio nei bambini al di sotto dei 4 anni la prescrizione prevalente è costituita da mucolitici e antinfiammatori steroidei per via inalatoria.

Un focus più dettagliato sulla realtà italiana per quello che concerne la prescrizione dei farmaci e i profili assistenziali in età pediatrica può essere fornito dai dati del Rapporto ARNO 2011. Attivo da oltre 20 anni, ARNO rappresenta un osservatorio come base informativa, con il paziente al centro del processo, per la programmazione sia clinica sia sanitaria. La peculiarità dell'Osservatorio ARNO consiste nel fornire alle ASL convenzionate un *data warehouse* clinico orientato alle popolazioni e ai problemi che integra, per ogni

singolo paziente, i dati provenienti dai vari database amministrativi (ricette di prescrizione farmaceutica erogate dal SSN al singolo cittadino, schede di dimissione ospedaliera, specialistica ambulatoriale ecc.), i dati anagrafici e ulteriori flussi informativi (dati sociodemografici). L'Osservatorio ARNO è composto da una rete di varie ASL sparse sul territorio nazionale e raccoglie i dati di oltre 10 milioni di abitanti. Per quanto riguarda l'approfondimento sulla pediatria, la popolazione osservata è pari a 1.139.388 bambini da 0 a 13 anni, appartenenti a varie ASL italiane, afferenti a 5 Regioni italiane.

Secondo i dati del Rapporto, nell'anno 2010 i bambini in età prescolare sono stati oggetto di numerose prescrizioni farmacologiche: 58 bambini su 100 hanno ricevuto almeno un farmaco, con notevoli differenze tra Nord (46%) e Sud (76%). A ogni bambino si prescrivono mediamente 2,7 confezioni di medicinali (senza contare i farmaci da automedicazione) e risultano trattati soprattutto i bambini maschi sotto l'anno di età (69% contro il 65% per le femmine). Il 96% delle prescrizioni riguarda tre classi di farmaci: antibiotici (48%), antiasmatici (26%) e corticosteroidi (8,6%), con un picco nella fascia d'età di un anno: quasi 7 su 10 sono stati trattati con antibiotici (66,2%) e più di 4 su 10 con antiasmatici (42,2%). Se si considera il trend degli ultimi dieci anni si notano una leggera diminuzione degli antibiotici e una crescita degli antiasmatici – passati dal 22,1% al 25,5% – spiegabile con la crescita esponenziale delle malattie respiratorie e allergiche. Questo dato, ampiamente commentato e confermato anche da altre fonti come l'OsMed, risulta particolarmente preoccupante, specie se si considera il consumo di antibiotici. A fronte della progressiva diminuzione, nel corso degli ultimi 50 anni, delle malattie infettive, in particolare quelle causate dai batteri, grazie a una maggiore attenzione all'igiene perso-

nale, ambientale e alle pratiche vaccinali sul territorio nazionale, il consumo degli antibiotici risulta elevato. Secondo il Rapporto OsMed 2009, che ha calcolato le prevalenze d'uso degli antibiotici stratificate per classe di età (0-14; 15-64; 65-74; ≥ 75 anni), emerge ancora una volta una forte prevalenza delle prescrizioni di antibiotici in età pediatrica e quindi una tendenza all'“*over-prescription*” di questa categoria di farmaci nei bambini. Dall'analisi dei dati, l'uso di antibiotici risulta maggiormente frequente nei soggetti in età pediatrica (53%) senza un'evidente differenza tra i sessi (54% per i maschi e 52% per le femmine). Considerando le prescrizioni concomitanti, antiasmatici, corticosteroidi e antistaminici risultano le categorie maggiormente co-prescritte.

L'uso inappropriato degli antibiotici nei bambini è sempre stato motivo di discussione per la potenziale emergenza di ceppi resistenti e per l'elevata insorgenza di effetti collaterali e reazioni avverse come documentato dalla Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Esiste inoltre il diffuso fenomeno dell'automedicazione, molto difficile da mappare. Spesso inoltre capita, specie in ambito territoriale, che il pediatra sia sottoposto a una pressione prescrittiva cui non è facile resistere.

Rispetto al primo report ARNO, pubblicato 13 anni fa, quello del 2011 ha evidenziato una tendenza costante all'aumento dell'utilizzo di alcune categorie di farmaci. Secondo i dati analizzati è cresciuto l'uso di antisecretivi (anti-H2 e PPI), utilizzati nella pratica pediatrica per i sintomi del reflusso gastroesofageo, il cui incremento negli ultimi dieci anni è stato di oltre 2 volte e mezzo, passando dal 2 al 6 per mille. Alla stessa stregua, l'uso di antidiarroici in genere utilizzati per le infezioni intestinali, frequenti in età prescolare, aumenta. Un caso del tutto particolare e tipico della situazione italiana è rappresentato dall'utilizzo di

farmaci antivirali per il trattamento della varicella, la cui prescrizione, al quinto posto tra i farmaci più prescritti (1,6%), risulta essere più elevata rispetto agli altri Paesi europei.

Il Rapporto ha anche analizzato la spesa media procapite associata ai medicinali, che appare ridotta grazie prevalentemente al consumo di farmaci equivalenti. Gli equivalenti coprono, infatti, a oggi il 42% della spesa farmaceutica totale e per alcune categorie terapeutiche arrivano a percentuali molto alte rispetto ai farmaci di marca, come per esempio nel caso degli antibiotici (77%). Trentasei euro l'anno, contro i 39 euro di 13 anni fa, è quanto si spende in media per farmaci per ogni bambino, il quale, tra l'altro, costa in media al SSN 260 euro l'anno, rispetto agli oltre 1000 di un adulto. Un milione di bambini, pari a circa il 13% della popolazione totale, consuma il 2% della spesa sanitaria complessiva.

Così come l'analisi del consumo dei farmaci e, laddove possibile, l'appropriatezza delle prescrizioni rappresentano dei validi indicatori per interpretare lo stato di salute della popolazione pediatrica in Italia, le informazioni derivanti dalla farmacovigilanza, e quindi l'analisi delle segnalazioni di eventi avversi da farmaci (*adverse drug reaction*, ADR) in pediatria, rappresentano un valido e fondamentale strumento. Infatti, l'analisi delle ADR, anche se nella gerarchia dell'evidenza sono situate al livello più basso, rimangono una delle principali fonti di informazioni sulla sicurezza dei medicinali. Queste considerazioni valgono tanto per i medicinali registrati per uno specifico uso pediatrico sia, specialmente, per quelli che vengono utilizzati in maniera *off-label*. A questo proposito, in ambito europeo si è anche richiamata l'attenzione sul fatto che sono proprio le reazioni avverse associate a uso *off-label* a sfuggire alle procedure di segnalazione spontanea, pertanto nelle recenti Linee guida della *European Medicines*

Agency (EMA) viene specificato che la farmacovigilanza su prodotti pediatrici deve riguardare sia gli usi *in-label* sia quelli *off-label*.

In Italia nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, nel 2011, sono state inserite in rete 4407 segnalazioni di sospette reazioni avverse osservate in età pediatrica, di cui 3537 si riferiscono a reazioni insorte nel 2011 e corrispondono a circa il 20% di tutte le segnalazioni spontanee di reazioni avverse con insorgenza nel 2011 e inserimento in rete nello stesso anno. Il dato indica un trend in aumento se si considera che le segnalazioni pediatriche di reazioni avverse osservate e inserite nel 2010 sono state 2359 su 16.425, pari a circa il 14%. La distribuzione regionale è molto disomogenea; sono pervenute nell'anno più di 100 segnalazioni solo da sei Regioni (Lombardia, Toscana, Campania, Veneto, Emilia Romagna e Sicilia), che complessivamente coprono l'86% di tutti i casi pediatrici segnalati nel 2011; queste sei Regioni sono quelle in cui esistono centri regionali di farmacovigilanza di origine meno recente e quindi con attività più consolidata o con progetti avviati di farmacovigilanza attiva finanziati dalla Regione con coinvolgimento anche di strutture ospedaliere pediatriche.

La maggioranza delle reazioni segnalate non è stata grave (2999 casi), rappresentando, infatti, il 68% su tutte le segnalazioni; i casi gravi sono stati 509 e nei rimanenti la gravità non è stata indicata; la reazione si è risolta o è migliorata in oltre 2900 casi, in 57 bambini la reazione non era ancora risolta al momento della segnalazione. In 6 casi è stato riportato il decesso e nei rimanenti l'esito non era noto al momento della segnalazione. In relazione alla fonte, le segnalazioni provenienti dai pediatri di libera scelta sono state solo 195; la maggior parte dei casi, infatti, è stata segnalata da altre categorie di operatori sanitari (336 da farmacisti; 314 da infermieri, 1038 da medici ospe-

dalieri, 415 da specialisti, 1108 da categoria definita come “altro”).

Escludendo i vaccini, le reazioni segnalate con maggiore frequenza (più di 50 casi) riguardano le seguenti Classi Sistemico-Organiche (SOC): patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, dove i termini riportati più frequentemente erano orticaria ed eruzione cutanea, patologie gastrointestinali con nausea e vomito e patologie del sistema nervoso con cefalea e pianto. Escludendo le segnalazioni relative ai vaccini, i farmaci sospettati di avere causato la reazione avversa e segnalati con maggiore frequenza (più di 50 segnalazioni) appartengono prevalentemente ad alcune classi di medicinali (categorie ATC), ovvero gli antibiotici, gli antineoplastici, i farmaci del sistema nervoso, dell'apparato muscoloscheletrico, del sistema respiratorio e dell'apparato digerente.

Da una visione complessiva le segnalazioni di reazioni avverse in pediatria, nel 2011, sembrano essere in aumento, anche se il contributo dei pediatri di libera scelta risulta essere poco significativo e disomogeneo. La maggior parte delle reazioni osservate è nota per la molecola o per la classe di farmaci a cui essa appartiene e nonostante la loro notorietà alcuni bambini continuano a essere esposti ai rischi già evidenziati.

A fronte di quanto osservato, ma anche e soprattutto come considerazione generale, sarebbe importante passare dalla fase dell'osservazione e dell'analisi dei dati a quella della valutazione degli interventi. Questo potrebbe essere attuato attraverso operazioni informative e formative di aggiornamento riguardanti l'uso corretto dei farmaci in età pediatrica. Da qui l'importanza di studi epidemiologici *ad hoc*, per poter valutare protocolli diagnostico-terapeutici e garantire un uso più razionale dei farmaci anche in età pediatrica. Parlando di farmacovigilanza, per esempio, se da un lato la fase *post-marketing* rappresenta un momento

cruciale per la conoscenza dell'*effectiveness* e della sicurezza dei nuovi farmaci, dall'altro, paradossalmente, questa appare essere quella più debole dal punto di vista delle risorse e quindi degli studi a essa destinati. I programmi di *risk management* promossi dalle industrie farmaceutiche non bastano, perché non sempre vengono portati avanti (di tutti gli studi *post-marketing* richiesti dalla *Food and Drug Administration* alle aziende farmaceutiche, oltre il 70% non era stato avviato dopo l'assunzione dell'impegno da parte delle aziende stesse) e inoltre possono trasformarsi in uno strumento promozionale. Come già fatto dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), altri progetti di ricerca indipendenti in questo settore dovrebbero essere avviati e promozionati a livello ministeriale, regionale e locale. Tutto ciò significa migliorare i programmi di sorveglianza dei farmaci attraverso la destinazione di competenze e risorse a sistemi di sorveglianza cosiddetti “pro-attivi”, in modo che il sistema sia in grado di anticipare il più possibile l'identificazione dei problemi di efficacia e sicurezza per pianificare le azioni opportune in tempo utile, riducendo i rischi per la collettività.

Il contesto europeo e i 5 anni di regolamento sui farmaci pediatrici

Nel contesto dell'utilizzo razionale di farmaci in pediatria, declinabile nella disponibilità di farmaci appositamente disegnati, e quindi studiati, nei bambini, l'Unione Europea, seguendo le orme degli Stati Uniti, ha deciso di dotarsi di mezzi efficaci per sostenere lo sviluppo dei medicinali pediatrici e colmare questa carenza nel settore della sanità pubblica.

Sono, infatti, passati ormai 5 anni dall'entrata in vigore del Regolamento Europeo che disciplina lo sviluppo e l'approvazione dei medicinali da utilizzare nei bambini di età compresa da 0 a 17

anni. Il Regolamento, automaticamente recepito da tutti i Paesi dell'Unione Europea e quindi anche dall'Italia, mira ad agevolare lo sviluppo e l'accessibilità di medicinali per uso pediatrico, a garantire che i medicinali utilizzati nella popolazione pediatrica siano oggetto di una ricerca etica di qualità elevata e di un'autorizzazione specifica per l'uso pediatrico, nonché a migliorare le informazioni disponibili sull'uso dei medicinali nelle diverse popolazioni pediatriche. Purtroppo, molte patologie che coinvolgono esclusivamente o prevalentemente la popolazione pediatrica sono poco rappresentate nell'ambito della ricerca farmacologica, che spesso rivolge la sua attenzione soltanto al paziente adulto, in considerazione delle richieste di mercato dettate dall'industria farmaceutica. La legislazione europea vigente è volta a colmare proprio questo vuoto sperimentale, cercando di stimolare, mediante adeguate ricompense in termini di estensioni di brevetti, le case produttrici alla produzione di nuove molecole a uso pediatrico e allo sviluppo di piani di investigazione *ad hoc*.

Il Regolamento ha previsto l'istituzione di un sistema di obblighi, premi e incentivi per le aziende produttrici di medicinali. Esso si applica a tutti i medicinali necessari per uso pediatrico e quindi il suo campo d'applicazione include i prodotti in via di sviluppo non ancora autorizzati, i prodotti autorizzati ancora protetti da brevetto e non. Con il Regolamento è stato introdotto il piano d'indagine pediatrica (*Pediatric Investigation Plan*, PIP), che costituisce il documento base e vincolante per lo sviluppo e la successiva autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali per uso pediatrico. I PIP vengono valutati dal Comitato Pediatrico (PDCO), costituito appositamente in seno all'EMA. Il PIP mira a garantire che lo sviluppo di medicinali potenzialmente destinati all'uso pediatrico diventi parte integrante dei programmi di sviluppo di medicinali per adulti. Un

punto fondamentale del Regolamento è l'identificazione di aree terapeutiche prioritarie in pediatria per le quali si ritenga necessario condurre studi clinici (specificando su quali farmaci e per ottenere quali precise informazioni). Lo scopo è orientare la ricerca verso le lacune di evidenze esistenti nel campo della pediatria.

A fronte dei 5 anni passati dall'entrata in vigore del Regolamento, possono a oggi essere analizzati alcuni indicatori per tentare di valutare l'impatto effettivo del Regolamento nei suoi obiettivi. L'implementazione del network regolatorio europeo è stata un processo articolato e complesso che, da un lato, ha modificato il percorso con il quale i nuovi farmaci a uso pediatrico vengono sviluppati e autorizzati e, dall'altro, ha garantito la trasparenza delle direttive da seguire nel condurre studi clinici e la possibilità di diffusione dell'informazione all'opinione pubblica e agli specialisti del settore.

In parte, molti degli obiettivi inizialmente preposti sono stati realizzati. Tra questi, va sicuramente annoverato il fatto che nuovi farmaci a uso pediatrico sono stati autorizzati e vecchie molecole hanno ricevuto nuove indicazioni nei bambini; inoltre, si è assistito a un miglioramento delle modalità di svolgimento delle attività di ricerca in ambito farmacologico pediatrico sia a livello europeo sia degli Stati membri, con un'aumentata disponibilità di farmaci e formulazioni a uso strettamente pediatrico.

A fronte delle oltre 1000 richieste di PIP sottoposte all'Autorità Regolatoria da parte delle aziende farmaceutiche, da quando il Regolamento è entrato in vigore alla fine del 2011 è stata completata la valutazione (emissione di parere) per 682 farmaci. Di queste, il 70% ha riguardato Piani di Sviluppo Pediatrico, mentre il 30% era rappresentato da richieste di deroghe totali. Le deroghe concordate sostanzialmente indicano che i medicinali per una data condizione patologica

oggetto della procedura non hanno rilevanza o interesse o non sono considerati sicuri rispetto al loro potenziale uso in pediatria. Circa il 75% dei PIP era per medicinali non ancora autorizzati al momento della valutazione. Tutte le informazioni relative alle decisioni sui PIP e le deroghe sono pubbliche e accessibili attraverso il sito web dell'EMA. Nell'ambito dei PIP valutati, per il 22% di questi è stata applicata, per la valutazione dei dati di efficacia, l'estrapolazione dai dati ottenuti nell'adulto; questo approccio ha ovviamente permesso di non effettuare *trials* potenzialmente non necessari nei bambini. Simultaneamente, però, sono stati richiesti studi in aree cliniche dove la ricerca pediatrica è storicamente molto limitata, o addirittura non presente. Sfortunatamente, la sottomissione dei PIP e delle proposte di *waiver* da parte delle aziende farmaceutiche risulta, in termini di tempistiche, ritardata rispetto a quanto le norme legali effettivamente prevederebbero; questo aspetto non si è modificato nel corso degli anni e rappresenta a oggi una mancata opportunità di instaurare un precoce dialogo tra le Autorità regolatorie e le aziende.

La trasparenza nell'ambito degli studi in corso o pianificati è uno strumento di fondamentale importanza e necessario per evitare la conduzione di studi clinici non necessari in pediatria, oltre che la visibilità dei risultati. Per questo motivo è stato

sviluppato, presso l'EMA, un database (EudraCT) che, in accordo alla Direttiva 2001/20/CE, raccoglie tutti i dati di sperimentazioni di tipo interventistico con medicinali condotte nell'Unione Europea. È prevista l'assegnazione di un numero che identifichi in maniera univoca ogni sperimentazione clinica e che sia valido in tutti i Paesi dell'Unione Europea. Dal 2010 tale Registro, grazie al Regolamento sui farmaci pediatrici, ha reso pubbliche tutte le informazioni relative ai protocolli dei *trials* condotti in pediatria, facenti parte dei PIP. Dall'analisi di EudraCT si evince che gli studi clinici in pediatria sono in aumento: 110 di questi studi sono stati autorizzati alla fine del 2011 e già più di una ventina sono stati sottomessi per l'autorizzazione da parte dell'Autorità competente nel 2012 (dati aggiornati a marzo 2012). In generale, il numero di studi clinici pediatrici registrati in EudraCT è costante, pari a circa 350 per anno dal 2007, mentre il corrispondente numero di *trials* nella popolazione adulta è diminuito di circa il 6% per anno dal 2007 al 2011 (Tabella 11.1).

Stando a questi dati, l'attesa correlazione tra l'aumento progressivo del numero dei PIP e il conseguente numero degli studi nella popolazione pediatrica non è ancora visibile; molto probabilmente questo elemento dipende dal fatto che è data possibilità alle aziende farmaceutiche di dif-

Tabella 11.1 Studi pediatrici per anno di autorizzazione

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Studi pediatrici	253	315	351	341	401	379	360	
Studi pediatrici parte di un PIP approvato	1	0	1	4	12	22	70	21*
Percentuale di studi pediatrici parte di PIP approvati sugli studi pediatrici	0%	0%	0%	1%	3%	6%	19%	
Numero degli studi totali (adulti e/o bambini)	3327	3951	4730	4506	4411	4019	3622	
Percentuale degli studi pediatrici su tutti gli studi	7,6%	8,0%	7,4%	7,6%	9,1%	9,4%	9,9%	

* Numero di studi pediatrici caricati su EudraCT entro il 3 aprile 2012 per l'autorizzazione nel 2012.

ferire nel tempo (e quindi di posticipare) l'inizio degli studi facenti parte dei PIP.

Dalla fine del 2011, 29 PIP sono stati completati in accordo con le opinioni accordate dal Comitato Pediatrico. Dopo l'analisi dei risultati, i piani hanno portato allo sviluppo di nuove indicazioni pediatriche per 24 medicine e nuove forme farmaceutiche appositamente studiate per i bisogni della pediatria (7 farmaci). Dall'altra parte e di non meno importanza, per 5 prodotti sono state aggiunte rilevanti informazioni sulle Schede Tecniche dei Prodotti, derivanti dai PIP, che però non hanno avallato l'indicazione pediatrica per la quale il PIP era stato presentato. Dal 2008 al 2010, in relazione con i PIP approvati, 10 nuove sostanze sono state autorizzate a livello centrale e hanno ricevuto l'indicazione pediatrica (sulle 113 in totale), inoltre sono state registrate 18 nuove indicazioni terapeutiche e 3 nuove forme farmaceutiche per uso pediatrico. Solo per 1 di questi prodotti è stata rilasciata la cosiddetta Indicazione a Uso Pediatrico (*Paediatric-Use Marketing Authorisation*, PUMA).

Le sperimentazioni cliniche

Nell'ambito delle sperimentazioni cliniche, la partecipazione dei bambini negli studi clinici do-

vrebbe essere limitata al minimo necessario, considerando che trattasi di una popolazione vulnerabile che richiede particolari attenzioni, specialmente in termini di sicurezza, e che non può legalmente dare il proprio consenso. In ogni modo, per garantire la correttezza metodologica e l'interpretazione corretta dei risultati, gli studi clinici devono essere sufficientemente potenti e quindi con un campione adeguato ai fini che lo studio si prefigge di dimostrare. Uno spaccato della popolazione pediatrica da includere negli studi europei è presentato nella *Tabella 11.2*. Il crescente aumento del numero di partecipanti a studi pediatrici per fascia di età è parallelo a quanto si evidenzia per gli adulti, includendo la popolazione anziana. Comunque il numero di soggetti pediatrici inclusi è molto variabile a seconda della tipologia di studio e di anno.

Paragonando quanto analizzato per la situazione europea, si nota che l'andamento delle sperimentazioni cliniche in Italia in pediatria è più o meno sovrapponibile (*Tabella 11.3*), ma con alcune differenze. I dati derivano dall'Osservatorio delle Sperimentazioni Cliniche, uno strumento fondamentale di cui si è dotata l'AIFA per monitorare l'andamento delle sperimentazioni cliniche nel nostro Paese, visibile anche al pubblico. Attraverso il Portale della Ricerca Clinica sui Farmaci, infatti,

Tabella 11.2 Numero di bambini arruolati (o da arruolare) negli studi clinici

	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Neonati pretermine	0	0	0	207	36	2290
Neonati	0	0	0	64	42	1051
Lattanti e toddlers	330	0	15	54	184	2465
Bambini	1910	150	1178	940	1248	9345
Adolescenti	136	85	1129	1543	1600	8369
Somma	2190	235*	2322	1592	2881	22.563
Riferimento: numero di studi pediatrici	254	285	305	332	321	272

* Sono stati esclusi gli studi per i medicinali della categoria "immunological medicines".

Tabella 11.3 Le sperimentazioni cliniche in Italia per anno

	2007	2008	2009	2010	2011	Totale
Studi nella popolazione pediatrica	90	115	105	73	99	482
Totale delle cliniche	816	898	787	700	709	3910
Percentuale degli studi pediatrici sulla totalità delle sperimentazioni	11,0%	12,8%	13,3%	10,4%	14,0%	12,3%
Fase I	1	4	9	6	8	28
Fase II	28	34	31	28	25	146
Fase III	48	61	44	34	54	241
Fase IV	13	16	21	5	12	67
Bioequivalenza	0	0	0	0	0	0

è consultabile una serie di informazioni relative alle sperimentazioni cliniche dei medicinali condotte in Italia a partire da maggio 2004, alle norme e ai principi etici che regolano la ricerca e le iniziative in materia di sperimentazione promosse dall'AIFA.

Rispetto ai dati europei, sembra che in Italia il numero di sperimentazione in pediatria rappresenti una più alta percentuale sul totale delle sperimentazioni; questo, però, a fronte di un andamento costante nel corso degli anni. Le percentuali delle sperimentazioni in pediatria sulla totalità sono, infatti, più alte rispetto al dato europeo.

Nonostante l'entrata in vigore del Regolamento Pediatrico nel 2007 e quindi l'imposizione da parte dell'Ente Regolatorio alle aziende farmaceutiche di condurre sperimentazioni cliniche in pediatria, sembra che i dati di EudraCT e dell'OsSC evidenzino come la cultura della sperimentazione clinica, specialmente in pediatria, sia ancora un elemento su cui ragionare e lavorare. Se da una parte è fondamentale fare in modo che i bambini non siano arruolati in *trials* inutili o potenzialmente pericolosi e che tecniche come l'estrapolazione dei risultati di efficacia dai dati degli adulti, applicazione di modelli e simulazioni, laddove possibile, siano perseguite, dall'altra è necessario sensibilizzare la cultura della sperimenta-

zione. Questo deve essere perseguito sotto molteplici aspetti, rivolgendosi sia ai professionisti sia alla popolazione generale. È sconcertante e allo stesso tempo sorprendente sapere che numerosi pediatri non tengono conto nella loro pratica clinica dell'utilità dei risultati di *trials* clinici e che non effettuano le loro prescrizioni terapeutiche in base a principi di EBM (*Evidence Based Medicine*). Condurre sperimentazioni in pediatria richiede particolari e approfondite competenze da parte dei ricercatori, che devono essere periodicamente formati e aggiornati; la metodologia degli studi può essere particolare e le strutture, talvolta, specifiche. Per tale motivo è stato creato a livello dell'EMA, e grazie al Regolamento, l'EnprEMA, il network dei network, ovvero una rete unica che collega tutte le iniziative e i centri di studio, nazionali e comunitari, esistenti allo scopo di potenziare le necessarie competenze per condurre sperimentazioni cliniche di qualità. Lo scopo di EnprEMA è, da una parte, facilitare la cooperazione tra i ricercatori, evitare la duplicazione non necessaria degli studi, implementare la ricerca nel contesto dei programmi quadro e, dall'altra, rappresentare una fonte d'informazione e conoscenza per l'industria che deve condurre i *trials* registrati. A oggi, 18 network sono effettivamente collegati tra loro.

Alcuni risultati che si prefiggeva il Regolamento, però, non sono stati raggiunti come inizialmente auspicato. Questo aspetto è principalmente evidente se si analizzano, per esempio, i dati derivanti dagli strumenti volti all'implementazione della ricerca. Il Regolamento prevede che, attraverso i Programmi Quadro Europei per la ricerca e lo sviluppo tecnologico, vengano finanziati progetti il cui scopo è investigare specifiche indicazioni a uso pediatrico per quei farmaci che hanno il brevetto scaduto (*off-patent*). Per garantire che i fondi siano diretti a finanziare le aree a maggiore bisogno di ricerca, il PDCO ha individuato le aree dei bisogni terapeutici nella popolazione pediatrica e produce periodicamente una lista di priorità di farmaci a brevetto scaduto per i quali sono necessari studi e approfondimenti. A oggi 15 progetti su almeno 20 molecole *off-patent* hanno ricevuto i finanziamenti europei, per un totale di 75 milioni di euro. Ciononostante, soltanto un prodotto *off-patent* è stato autorizzato in ambito pediatrico (PUMA).

Se a livello europeo i risultati auspicati non sono stati pienamente raggiunti, va sottolineato che, a livello nazionale, l'Italia risulta essere uno dei 5 Paesi che hanno implementato sistemi di finanziamento volti a incentivare la ricerca indipendente sui farmaci, anche in pediatria. Tra i compiti dell'AIFA, infatti, vi è anche quello di promuovere la ricerca clinica sui farmaci. La giustificazione principale di una ricerca sostenuta dal finanziamento pubblico va trovata nelle numerose domande potenzialmente rilevanti per la salute per le quali non sono disponibili sufficienti investimenti di ricerca o per i quali vi è un limitato interesse commerciale. È questo il caso, per esempio, di farmaci con brevetto scaduto, di sicurezza a lungo termine nel corso di terapie croniche, di confronto tra diverse soluzioni terapeutiche, di popolazioni di pazienti di norma escluse dalle

sperimentazioni cliniche, come i bambini. La pediatria è un'area, infatti, che ha avuto particolare attenzione all'interno dei bandi AIFA. Questi sono attivi a partire dal 2005, vengono rivolti a tutti i ricercatori italiani di Istituzioni pubbliche e non profit e sono finanziati da un contributo pari al 5% delle spese promozionali sostenute annualmente dalle aziende farmaceutiche.

L'AIFA ha concluso la selezione dei bandi di ricerca 2005, 2006, 2007 e 2008. Sono stati ammessi al finanziamento 189 progetti in totale, 54 relativi al bando 2005 e 51 al 2006, 46 relativi al 2007 e 38 al 2008. Il 10 marzo 2010 si è conclusa la fase di acquisizione delle lettere di intenti per il bando AIFA 2009. Attualmente si è conclusa la prima fase di valutazione e sono state ammesse alla seconda fase di valutazione 46 lettere di intenti. La pediatria è un'area che ha avuto particolare attenzione all'interno dei bandi AIFA. Nei vari bandi sono state incluse varie tematiche interamente dedicate alla pediatria (in totale 9), anche se è importante sottolineare che nelle altre tematiche incluse nei bandi sono stati spesso presentati e finanziati studi condotti sulla popolazione pediatrica. La percentuale di studi pediatrici sul totale di quelli approvati copre sempre più del 20% degli studi finanziati, con punte pari al 30,4% per il bando 2007 e 27,8% per il 2009. Nel complesso si può parlare del fatto che circa un quarto (23,7%) degli studi finanziati dall'AIFA è rivolto alla pediatria. Un'analisi approfondita dei dati è presente per i primi 3 bandi AIFA (2005-2007). In questo periodo, complessivamente, sono 37 (24,5%) gli studi finanziati in pediatria e di questi 25 (67,6%) sono studi definiti come "dedicati", ovvero condotti esclusivamente sulla popolazione pediatrica. È importante puntualizzare che in questa analisi, per popolazione pediatrica, si intendono i bambini compresi nella fascia d'età che va da 0 a 17 anni. Fino

a quando presente l'Area per le malattie rare (negli ultimi bandi è stata eliminata), la pediatria ha rappresentato la fascia più investigata, con circa il 65% sul totale dei progetti. Nei primi 3 anni il finanziamento dei progetti pediatrici ha rappresentato il 15% (oltre 11 milioni di euro) dei circa 78 milioni di euro di finanziamento degli studi approvati. La discrepanza fra percentuale di studi rivolti alla pediatria (24,5%) e percentuale del finanziamento complessivo (15%) è da attribuire essenzialmente alla minore numerosità di pazienti in studio nei protocolli clinici pediatrici. La maggior parte di questi studi riguarda malattie genetiche e patologie del sistema immunitario che presentano tipicamente una maggiore insorgenza nell'età pediatrica. Nel corso dei bandi AIFA sono stati osservati un incremento degli RCT pediatrici, oltre che della popolazione inclusa negli studi, e una riduzione degli studi osservazionali ed è opportuno sottolineare che la quasi totalità degli studi pediatrici finanziati (il 94%) riguarda studi multicentrici. Un importante elemento da sottolineare è che in circa il 50% degli studi sono previste indagini di tipo farmacocinetico, farmacodinamico o farmacogenetico.

Conclusioni

Tenendo conto di quanto finora discusso, si possono fare alcune considerazioni e spunti di riflessione. Il farmaco e il suo utilizzo, come indicatore di salute del bambino, possono essere declinati sotto due prospettive diverse e a tratti contrapposte. Da una parte, secondo le fonti consultate, la fotografia scattata in Italia sul consumo dei farmaci nella popolazione pediatrica riflette un elevato consumo di medicinali in questa fascia di popo-

lazione con esempi di uso non sempre corretto e appropriato. Questo è un trend che va aumentando nel corso degli anni, come testimonia il Rapporto Osmed. Il tema dell'appropriatezza rispetto all'uso e alla prescrizione dei farmaci è di cruciale importanza, specie in pediatria. Specifici progetti, come la realizzazione di un prontuario nazionale a uso pediatrico, studi epidemiologici *ad hoc*, coinvolgimenti attivi e partecipati rivolti agli operatori sanitari, devono andare di pari passo a strumenti formativi e informativi rivolti alla popolazione generale. Può essere un valido esempio in questo senso la campagna informativa che l'AIFA ha programmato sull'uso razionale dei farmaci in pediatria, volto a ridurre l'impiego delle medicine e spingere medici e famiglie a scegliere le molecole giuste. Dalla parte opposta, però, è evidente la necessità di avere più farmaci a disposizione per la popolazione pediatrica, più farmaci disegnati e studiati appositamente per i bisogni dei piccoli pazienti. Gli strumenti regolatori, italiani ed europei, vanno in questa direzione, ma è necessario attendere altro tempo per comprendere a pieno se il Regolamento pediatrico avrà raggiunto negli anni gli obiettivi prefissati.

A fronte di una crisi generale nello sviluppo di molecole innovative e scenari dove molti Paesi faticano a mantenere la loro quota di ricerca clinica, vi è la necessità di promuovere ulteriormente la ricerca clinica nei bambini e azioni mirate per sostenerla, oltre che l'esigenza di ottenere con maggiore efficienza ed efficacia i risultati prefissati e il bisogno di ridurre, per quanto possibile, i percorsi burocratici e amministrativi per raggiungerli. Inoltre, la mancanza di informazioni scientifiche complete e precise riguardanti le diverse età deve tuttora essere colmata.

12. Genetica e ambiente come determinanti dell'accrescimento e dello sviluppo

Impatto dei geni e dell'ambiente nelle patologie pediatriche

Il concetto di “*nature versus nurture*” è stato introdotto da Francis Galton, cugino di Charles Darwin, per indicare due fattori, genetica e ambiente, fortemente intercorrelati nella salute e nella malattia. Non vi è dubbio che il genoma ereditato al concepimento condiziona il fenotipo di ogni persona, ma non al punto da condividere la teoria dei “deterministi” che identificano nel genoma una sorta di cartella clinica individuale preconstituita. In pratica, solo certe principali mutazioni (cromosomiche o geniche) condizionano profondamente, da sole, la salute e la qualità della vita delle persone, mentre la maggior parte delle differenze genetiche interindividuali, modulate dall'azione dell'ambiente, ci colloca all'interno di quella condizione che identifichiamo come “normalità”. Allo stesso modo, un effetto importante dell'ambiente (prenatale o postnatale) sul genoma, quale è quello esplicato da un agente fisico o infettivo, da un farmaco o da una sostanza tossica assunta con la dieta o presente nell'ecosistema, può avere effetti devastanti sulla salute e sul benessere psicofisico.

Il concetto di multifattorialità viene spesso utilizzato per identificare i fenotipi complessi che ori-

ginano dall'interazione tra i geni e l'ambiente. Essi riguardano caratteri (come la statura o la pressione del sangue) o malattie (come l'asma, l'obesità, le patologie autoimmuni) ai quali concorre l'effetto combinato delle variazioni genetiche comuni (polimorfismi) e dell'ambiente. Rispetto alle malattie cromosomiche e geniche, la componente ereditaria di un carattere multifattoriale (cosiddetta “ereditabilità”) è, di solito, meno importante e, di conseguenza, la sua ricorrenza nella famiglia è relativamente bassa. Di fatto, la genetica è necessaria ma non sufficiente da sola a determinare un fenotipo complesso. Viceversa, le mutazioni rare correlate alle malattie cromosomiche e geniche agiscono con un meccanismo tutto-nulla e, di conseguenza, sono sufficienti a causare una malattia, anche se l'ambiente contribuisce a modularne, in maniera più o meno significativa, l'espressione clinica, fino a essere critico, in alcuni casi, nell'estrinsecazione del fenotipo (è esemplificativo l'effetto della dieta nel controllo di certe malattie metaboliche mendeliane).

In pratica, è possibile inserire tutti i fenotipi normali e patologici in un *continuum* nel quale si collocano in successione le condizioni prevalentemente causate dalle caratteristiche genetiche, quelle dovute all'effetto combinato dei geni e dell'ambiente e quelle causate prevalentemente dal-

l'ambiente. Ne consegue che il benessere psicofisico è il risultato di un bilanciamento tra le caratteristiche del genoma e l'ambiente nel quale la persona cresce e si sviluppa.

Il meccanismo biologico alla base della variabilità interindividuale, che si realizza attraverso la riproduzione sessuata e la meiosi, è fortemente incline agli errori. Questo spiega l'elevata frequenza delle mutazioni cromosomiche e genomiche al concepimento, quantizzabile in oltre il 70% degli zigoti. La pressione selettiva nei confronti degli embrioni grossolanamente sbilanciati è molto marcata. Tuttavia, questo processo è imperfetto e spiega il 3% circa dei neonati affetti da una patologia congenita, una frequenza che riflette solo una piccola parte del peso delle malattie genetiche nella nostra specie, dal momento che molte di esse diventano sintomatiche solo nei mesi o negli anni successivi, in pratica lungo tutto l'arco della vita.

Le malattie genetiche o a larga componente genetica rappresentano una priorità per il pediatra. Dalle prime stime, risalenti all'inizio del secolo scorso, quando è stata calcolata in circa il 16% la percentuale dei ricoveri pediatrici dovuti a una causa genetica, si è passati negli anni Cinquanta a stimare tale percentuale nel 38%, negli anni Settanta nel 50% e all'inizio del 2000 in oltre il 70%. Questo significativo aumento dei ricoveri pediatrici attribuiti alle cause genetiche è direttamente correlato ai progressi nella comprensione dei meccanismi delle malattie, che hanno inciso sulla loro diagnosi, a livello sia clinico sia di laboratorio.

Un settore in forte espansione è quello delle malattie rare, complessivamente oltre 7000 condizioni, che nel 70% dei casi colpiscono i bambini e in oltre l'80% dei casi hanno un'origine genetica. In questo ambito il pediatra deve integrarsi nella rete delle competenze e dei servizi orientati alla diagnosi, alla presa in carico, a fare crescere la fiducia dei pazienti nelle proprie capacità (*empower-*

ment), alla promozione della formazione e dell'informazione (Annuario Orphanet delle malattie rare, 2011).

Il bambino affetto da malattie rare, croniche e complesse, ha una serie di bisogni assistenziali, ai quali le Istituzioni devono fornire risposte efficaci, in ambito sia ospedaliero sia territoriale. Le accresciute possibilità di sopravvivenza dei pazienti affetti da condizioni un tempo considerate letali hanno determinato un aumento delle malattie disabilitanti, la cui prevalenza, nella popolazione pediatrica (0-16 anni), è quantizzabile in circa 1:200.

L'identificazione e il riconoscimento della complessità assistenziale dei bambini affetti da malattie rare sono fondamentali ai fini della loro diagnosi e terapia. Alcune caratteristiche proprie di queste malattie rendono del tutto peculiare la loro presa in carico. Un primo aspetto è la cronicità, che comporta un intervento terapeutico-assistenziale protratto nel tempo (almeno 3 mesi), che rende indispensabile l'identificazione di un referente. Un secondo aspetto è il bisogno di assistenza multidisciplinare, alla quale concorrono diversi specialisti (mediamente 9 nel corso della vita); il loro intervento richiede un coordinamento e un'integrazione con le figure assistenziali presenti sul territorio. Un terzo aspetto riguarda la rarità della malattia. L'ultimo aspetto considera i riflessi della malattia su tutto il nucleo familiare.

L'organizzazione dell'assistenza ai pazienti con malattie rare pediatriche è incentrata su reti in grado di garantire l'integrazione delle attività del presidio di riferimento specialistico, delle strutture territoriali (ospedale, distretto) e del pediatra di famiglia. Il coordinamento di tale attività spetta al pediatra che, avendo consapevolezza delle caratteristiche di espressione della malattia rara nel bambino, riconosce gli indicatori della qualità di vita per il paziente e la famiglia e guida i pro-

grammi abilitativi/riabilitativi e gli specifici programmi terapeutici.

L'assistenza multidisciplinare deve realizzarsi in tre diversi ambiti:

- il centro/presidio di riferimento assistenziale pediatrico, al quale compete il coordinamento attivo e competente degli interventi specialistici diagnostici e terapeutici, necessari in ambito medico/chirurgico; la pronta reperibilità, in caso di urgenze cliniche; la loro gestione diretta o attraverso una struttura pediatrica in rete; l'attivazione di contatti informativi/formativi di condivisione e confronto con le figure assistenziali territoriali (pediatra di famiglia, neuropsichiatra infantile e altri, se necessario) o specialistiche (specialisti d'organo), in base al Piano Assistenziale Individuale (PAI); la condivisione, con altri componenti della rete assistenziale, delle informazioni cliniche derivanti dai controlli periodici del bambino, l'informazione sulle tutele sociali per il bambino e la sua famiglia e il sostegno alla loro attivazione; il supporto psicologico (quando indicato e necessario) al bambino e alla sua famiglia; la formazione del personale coinvolto nella gestione delle problematiche assistenziali; l'informazione sulle associazioni dei pazienti/famiglie, con le quali i centri/presidi condividono il coordinamento di iniziative di formazione/informazione;
- la rete ospedaliera, che svolge un ruolo tanto più decisivo e importante quanto maggiore è la distanza tra i presidi di riferimento specialistico e la residenza della famiglia; a essa sono demandati la gestione e il monitoraggio delle complicanze pediatriche comuni dei bambini con disabilità, nei casi in cui esse non richiedano competenze superspecialistiche; l'erogazione di terapie in collaborazione con il centro/presidio pediatrico di riferimento; l'esecuzione di alcune valutazioni cliniche, specialistiche

e strumentali, soprattutto se urgenti e/o frequenti; la gestione iniziale delle problematiche di emergenza;

- le cure territoriali, erogate nell'ambito dei distretti o dei presidi territoriali organizzati, che prevedono la centralità del pediatra di famiglia che è il referente territoriale principale del bambino con malattie rare e della sua famiglia; collaborando con il centro/presidio di riferimento, il pediatra di famiglia partecipa all'attuazione del percorso del bambino, verifica la soddisfazione dei bisogni assistenziali previsti nel PAI, condivide le attività di prevenzione e promozione della salute.

La transizione dei pazienti dall'età pediatrica a quella dell'adulto dovrebbe riconoscere un graduale passaggio dalla rete pediatrica a quella della medicina dell'adulto che, per le malattie rare, fa riferimento a un modello organizzativo compatibile con quello dell'età dello sviluppo, strutturato con centri di riferimento, presidi territoriali e con il medico curante come primo referente per il paziente e la famiglia. Il centro di riferimento pediatrico e il pediatra di famiglia dovrebbero quindi integrarsi con le strutture proprie dell'età adulta e affidare e facilitare la presa in carico del paziente adulto affetto da patologia cronica complessa associata a disabilità.

Nell'ambito delle attività dei centri di riferimento, devono essere predisposti piani di intervento per la formazione integrata del personale medico e delle professionalità sanitarie coinvolte nel processo di riorganizzazione in rete delle cure da erogare verso i soggetti con malattie rare genetiche e con alta complessità assistenziale.

La cosiddetta rivoluzione genetica

L'impatto della genetica nella diagnosi e nella presa in carico delle malattie è evoluto, a partire

dagli anni Cinquanta, attraverso tre fasi. Dalla “genetica formale”, basata sullo studio dell’albero genealogico, del meccanismo ereditario delle malattie e sulla consulenza genetica, che ha consentito di definire i rischi di occorrenza/ricorrenza e di utilizzare la citogenetica tradizionale come primo strumento di analisi genomica, si è passati negli anni Ottanta alla “genetica molecolare”, che ha permesso di mappare/clonare un’ampia serie di geni-malattia, stabilire correlazioni genotipo-fenotipo, sviluppare i test genetici e analizzare, a livello funzionale, i meccanismi delle malattie. Il sequenziamento del genoma umano ha segnato, nel 2000, l’avvio della “medicina genomica” che, utilizzando approcci di *genome-wide analysis* (GWA) e tecniche di ultima generazione (*next generation sequencing*), promette di decriptare l’ereditabilità delle malattie complesse, sviluppare la medicina predittiva/personalizzata e chiarire le basi biologiche della risposta individuale ai farmaci, in termini di efficacia e reazioni avverse.

La “rivoluzione genetica” non ha avuto solo connotazioni biologiche, ma è stata anche, e forse soprattutto, “rivoluzione tecnologica”. Infatti, il progressivo sviluppo e l’impatto delle GWA negli ultimi 10 anni è largamente dovuto all’abbattimento, di oltre 50.000 volte, dei costi delle analisi e di oltre 1700 volte dei tempi necessari alla loro realizzazione. Si è praticamente raggiunto l’obiettivo di riuscire a studiare il genoma di una persona a un costo di poco più di 1000 euro, nello spazio di poche settimane.

Tuttavia, a fronte degli oltre 1500 studi GWA che hanno riguardato circa 250 caratteri o malattie complesse, oggi si conosce mediamente, e con poche eccezioni, solo il 10% della loro ereditabilità. Queste ricerche hanno prodotto una serie di informazioni che possono essere riassunte in alcuni punti fondamentali: il potere predittivo delle singole variazioni genetiche associate alle malattie

comuni è molto basso; le variazioni oggi note spiegano solo una piccola parte dell’ereditabilità dei caratteri complessi (*missing heritability*); diverse variazioni sono condivise da patologie spesso molto differenti; le variazioni si distribuiscono diversamente nelle popolazioni e il loro uso clinico deve fare riferimento alla loro frequenza nell’area geografica dalla quale proviene la persona analizzata. Per tutte queste ragioni, la gestione delle informazioni prodotte dalle GWA è altamente problematica. Non va poi ignorato un aspetto già emerso dopo il sequenziamento dei primi genomi umani, cioè la presenza, in ogni persona, di una serie di variazioni associate ai disturbi del comportamento, ai tumori, alle malattie complesse, alle malattie mendeliane, alle patologie metaboliche, all’alterata risposta ai farmaci e ad altro ancora: in sintesi, la condivisione, da parte di tutte le persone, di un genoma interindividualmente “imperfetto”. Tale imperfezione solo raramente riguarda una mutazione che da sola dà origine a una grave malattia destinata a condizionare la vita di quella persona; più spesso è il risultato di un insieme di variazioni che modificano il rischio di ammalare, ma solo nel contesto di un particolare ambiente o stile di vita. Da ciò consegue la complessità della traslazione, nella pratica clinica, dei risultati di una GWA.

Inoltre, delle 3×10^9 basi del DNA del genoma aploide, si conosce oggi solo la funzione di circa l’1,5% dei geni che codificano per proteine e del 3,5% delle sequenze non codificanti. Il significato di circa il 95% del genoma è tuttora poco chiaro. Il passaggio dal genoma al fenotipo è molto complesso e comprende molti intermedi che hanno un ruolo determinante sulla salute e sulla malattia: il trascrittoma, il proteoma, il metaboloma, il regolatoroma, l’epigenoma, l’esoma, il metagenoma. Il primo tentativo di combinare, in uno studio longitudinale protratto per oltre un anno, i profili

genomici, trascrittomici, proteomici, metabolomici e anticorpali di una persona ha documentato, nel tempo, significative modificazioni dinamiche delle diverse componenti molecolari e delle vie metaboliche, dimostrando come sia possibile collegare l'informazione genomica con altre attività “-omiche” e come tale processo di sintesi sia indispensabile per comprendere correttamente i meccanismi che sottendono lo stato di salute e di malattia. Questo complesso processo spiega perché, con la sola eccezione di alcune varianti rare associate alle malattie mendeliane, oppure identificate dagli studi GWA nelle popolazioni a elevato incrocio, i tentativi rivolti a identificare i rapporti tra il genoma e il fenotipo abbiano prodotto fino a oggi risultati deludenti rispetto alle attese. È comunque possibile che il controllo genetico delle malattie complesse sia dovuto a varianti più rare rispetto ai polimorfismi comuni indagati con le tecniche attuali. La possibilità di co-analizzare le variazioni e i dati fenotipici sarà critica nel comprendere il ruolo dei loci associati alle malattie, le interazioni tra i geni e tra i geni e l'ambiente, per stabilire correlazioni genotipo-fenotipo. In questo contesto, sarà necessario disporre di tecniche più appropriate per caratterizzare i fenotipi clinici, i comportamenti e per misurare l'impatto dell'ambiente. L'utilità di queste indagini è ovvia, in quanto la comprensione delle basi biologiche delle malattie complesse potrà contribuire alla loro diagnosi e alla loro tassonomia, permetterà di scoprire nuovi bersagli per la loro terapia e aumenterà l'attenzione nei confronti delle interazioni tra il genoma e l'ambiente, in condizioni di salute e di malattia.

Il pediatra deve prepararsi a gestire e controllare l'impatto della rivoluzione genetica. Infatti, sarà il medico curante, e non il genetista, a farsi carico della mole di informazioni prodotte dalle analisi genomiche.

Test genetici

I test genetici sono “analisi rivolte a individuare la presenza, l'assenza o la modificazione di un particolare gene, di un cromosoma, del prodotto di un gene o di un metabolita, indicative di una specifica mutazione genetica”. Essi rappresentano uno dei più importanti risultati traslazionali della ricerca genetica nell'ambito clinico.

La classificazione “tradizionale” dei test genetici comprende i test diagnostici, i test per l'identificazione dei portatori sani, i test presintomatici, i test predittivi e di farmacogenetica; la classificazione “allargata” include anche i test fenotipici, i test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita, i test di nutrigenetica (che complessivamente venivano in precedenza assimilati ai test predittivi), i test per l'identificazione dei rapporti di parentela, i test ancestrali, i test di compatibilità genetica (che complessivamente definiscono profili genetici per lo più non collegati alle malattie).

I test diagnostici si effettuano sulle persone affette da una condizione che può essere genetica e sono utilizzati per: effettuare una diagnosi non formulata a livello clinico; confermare una diagnosi clinica difficile; razionalizzare la terapia e scegliere il trattamento più appropriato; delineare la storia naturale di una malattia; evitare indagini strumentali inutili; definire l'eterogeneità di locus delle malattie (malattie simili dovute alle mutazioni di geni diversi); definire l'eterogeneità allelica (malattie diverse causate da mutazioni diverse dello stesso gene).

I test dei portatori sani hanno un potenziale impatto su tutta la popolazione, in quanto ogni persona è eterozigote per almeno due dozzine di genimale. Nella pratica clinica, questi test hanno tre ambiti principali di applicazione: nello screening neonatale che coinvolge un numero variabile di patologie ad alta frequenza in specifiche popo-

lazioni e che sono suscettibili di un trattamento efficace se diagnosticate precocemente; nello screening di popolazione, che può essere effettuato con finalità diverse in vari momenti della vita; nello screening “a cascata”, che si applica alle famiglie nelle quali segrega una malattia recessiva legata all’X, oppure nelle famiglie nelle quali segregano malattie autosomiche recessive. In generale, è giustificato lo screening dei portatori tra i consanguinei dei pazienti affetti da malattie autosomiche recessive che hanno una prevalenza $\leq 1:10.000$.

I test presintomatici si eseguono sulle persone clinicamente non affette che appartengono alle famiglie nelle quali si trasmettono malattie autosomiche dominanti a esordio nella vita adulta. I figli di una persona affetta hanno una probabilità su due di ereditare il gene-malattia e, se eterozigoti, sono destinati a sviluppare la malattia, ammesso che vivano sufficientemente a lungo. Sebbene in molti casi questi test non abbiano o abbiano soltanto un limitato impatto sul controllo della storia naturale della malattia, sono utili per programmare la riproduzione in condizioni di rischio aumentato. In alcune situazioni, la caratterizzazione della mutazione consente anche di prefigurare la storia naturale della malattia, in termini di età di esordio e gravità dei sintomi clinici. Queste indagini non devono essere effettuate sui minori, a eccezione dei rari casi in cui i risultati dell’analisi si traducano in un potenziale beneficio per la presa in carico delle persone che risultano positive al test.

I test predittivi accertano se una persona, che si sottopone all’analisi, abbia, nei confronti di una determinata malattia comune, una suscettibilità o una resistenza diversa da quella media della popolazione. Trattandosi di fenotipi complessi, ai quali concorre, oltre alla componente genetica, anche quella ambientale, questi test non forniscono risposte assolute, ma piuttosto indicazioni probabilistiche.

Altri test sono assimilabili a quelli predittivi. I test di farmacogenetica, che definiscono la risposta ai farmaci in termini di efficacia e di rischio di eventi avversi, riguardano, di fatto, un fenotipo complesso nel quale, solo raramente, singoli geni svolgono un ruolo preminente nel metabolismo del farmaco. I test fenotipici identificano le modalità con le quali il genotipo condiziona determinate caratteristiche cliniche complesse. I test comportamentali e di orientamento sugli stili di vita definiscono le tendenze dell’individuo, le sue capacità fisiche e cognitive, le risposte alle condizioni ambientali e lo indirizzano a modificare selettivamente il suo comportamento, per esempio evitando l’esposizione ad agenti ambientali nocivi. I test di nutrigenetica individuano le basi genetiche attraverso le quali una persona metabolizza i cibi, orientandola verso diete appropriate al suo profilo genetico.

Tre principali tipi di test si rivolgono alla caratterizzazione del profilo genetico individuale. I test per la definizione dei rapporti di parentela accertano la percentuale di geni condivisa tra le persone e vengono correntemente utilizzati per l’attribuzione o l’esclusione della paternità biologica. I test ancestrali definiscono i rapporti di una persona nei confronti di un antenato o di una popolazione e la percentuale del suo genoma condivisa con gli antenati appartenenti a una determinata etnia o area geografica. I test di compatibilità genetica definiscono la percentuale di geni condivisi tra due persone, che può essere utilizzata per caratterizzare i potenziali donatori e le persone candidate a ricevere un trapianto di tessuti e di organi, oppure tra due campioni, come è il caso dell’attribuzione di una traccia biologica a una persona, in ambito forense.

Il numero delle strutture di genetica medica in Italia (258) è il più alto di tutta l’Europa; la loro distribuzione è disomogenea a livello territoriale

(> 50% delle strutture è localizzato nelle Regioni del Nord); meno del 50% dei laboratori è certificato e solo una parte di essi effettua controlli di qualità; non esiste una politica nazionale rivolta a migliorare questa situazione e solo alcune Regioni hanno avviato programmi di razionalizzazione della rete dei servizi; il numero dei geni-malattia analizzati è basso (643 nel 2011), a fronte del numero delle strutture; la consulenza genetica è collegata solo al 15% dei test genetici; l'appropriatezza della domanda è molto bassa (necessità di investire in genetica clinica). In questo ambito esiste, pertanto, un ampio margine per il miglioramento dei servizi.

Prevenzione

Il termine prevenzione identifica le azioni tecnico-professionali o le attività di *policy* rivolte a ridurre la mortalità e la morbilità o gli effetti dovuti a specifici fattori di rischio o a una determinata malattia, attraverso la promozione della salute e del benessere individuale e collettivo. Queste attività sono parte integrante delle competenze proprie delle professioni sanitarie, nei loro diversi ambiti applicativi. In base agli atti e alle fasi dell'attuazione, si identificano tre livelli di prevenzione.

Prevenzione primaria

Si focalizza sull'adozione di interventi e comportamenti in grado di evitare o ridurre l'insorgenza e lo sviluppo di una malattia o di un evento sfavorevole attraverso l'adozione di comportamenti o di azioni di natura psicosociale (educazione sanitaria, interventi psicologici e psicoeducativi in grado di modificare i comportamenti e gli atteggiamenti). Nel caso delle malattie genetiche familiari, la prevenzione primaria si può attuare

unicamente evitando il concepimento patologico da parte delle persone o delle coppie a rischio, mentre nel caso delle patologie multifattoriali (es. alcuni difetti congeniti) la prevenzione primaria può essere attuata nel periodo pre- o periconcezionale, rimuovendo le concause ambientali. Specifiche misure di sanità pubblica riguardano la promozione di stili di vita corretti, che evitano l'esposizione a sostanze teratogene e genotossiche (farmaci, xenobiotici ambientali/professionali ecc.), il consumo di alcool e il fumo, e incentivano una sana alimentazione nelle donne fertili.

La prevenzione primaria deve essere promossa potenziando: la consulenza preconcezionale e l'attuazione di stili di vita corretti, prima e durante la gravidanza; la diffusione di informazioni sul potenziale teratogeno, mutageno e genotossico di alcuni farmaci e agenti xenobiotici presenti nell'ambiente e negli alimenti; la consulenza genetica preconcezionale e gli screening genetici a cascata sulle persone potenzialmente a rischio per mutazioni geniche; l'assunzione periconcezionale di acido folico per la prevenzione di alcuni difetti congeniti; i programmi rivolti ai medici di medicina territoriale e ai pediatri di libera scelta, per renderli parte attiva nell'indirizzare la popolazione verso comportamenti e pratiche utili a contenere/ridurre il rischio di insorgenza delle malattie.

Prevenzione secondaria

Si riferisce alla diagnosi precoce di una malattia e all'adozione di interventi che non la evitano, ma che possono modificarne la storia naturale e gli effetti negativi. Sono esemplificativi gli screening neonatali rivolti agli errori congeniti del metabolismo, specificamente per quelle condizioni suscettibili di terapia farmacologica o dietetica. Gli screening sono strumenti efficaci per il controllo delle malattie genetiche. Quelli neonatali

sono guidati dai criteri fissati quasi cinquant'anni fa: la malattia oggetto dello screening deve costituire un importante problema per la salute; devono essere disponibili per i pazienti servizi per la diagnosi e terapie di provata efficacia; deve esistere una fase latente definita e precocemente sintomatica della malattia; il test o l'indagine deve essere accurato/a; lo screening deve essere accettabile per la popolazione; si deve conoscere la storia naturale della malattia, compreso il suo sviluppo dalla fase latente a quella conclamata; devono essere condivisi i principi-guida indicanti chi debba essere trattato come paziente; i costi devono essere bilanciati; l'identificazione degli affetti deve rappresentare un processo continuo. I programmi di screening comportano una serie di benefici, compreso il miglioramento della salute nei pazienti diagnosticati precocemente, lo sviluppo di terapie promettenti e innovative (es. terapie enzimatiche sostitutive, cellule staminali), e si inseriscono all'interno delle strategie per il miglioramento della salute, che vanno dalla diagnosi precoce al trattamento e alla riabilitazione. Questi benefici sono controbilanciati da alcuni potenziali effetti indesiderati, come i casi falsi positivi, che comportano costi aggiuntivi e causano stress e ansia, e i casi falsi negativi, che causano ritardi nella diagnosi nei soggetti che non vengono identificati con lo screening. Altri problemi di natura etica, legale e sociale riguardano la possibile violazione della privacy e dell'autonomia, le conseguenze sui familiari, l'eugenetica e l'aborto, la conservazione dei campioni biologici e il loro futuro impiego, la stigmatizzazione, la discriminazione, il fatalismo, l'identificazione dei portatori sani, la scoperta di fatti collaterali, come la non-paternità.

Prima di avviare lo screening è necessario chiarire una serie di aspetti e, in particolare, definire chi debba essere sottoposto allo screening e in quale contesto. È inoltre necessario: considerare la li-

mitata conoscenza da parte della popolazione della genetica e delle sue implicazioni, formare i professionisti coinvolti nello screening, garantire la disponibilità della consulenza genetica. La qualità del processo deve essere monitorata regolarmente.

La tendenza ad allargare gli screening, rispetto a quelli dovuti per legge, su tutto il territorio nazionale è giustificata dalla nozione della frequenza complessiva degli errori congeniti del metabolismo e delle altre patologie che possono essere diagnosticate alla nascita utilizzando test accurati e relativamente poco costosi. Tuttavia, questi aspetti devono essere considerati nel contesto delle altre implicazioni e delle risorse necessarie per lo screening, che comprendono la formazione del personale, l'informazione alla popolazione, la consulenza genetica, la terapia, il follow-up e la supervisione. In assenza di fondi dedicati, in grado di garantire una gestione completa e ottimale, è opportuno che gli screening non vengano estesi ad altre malattie.

Il Gruppo Misto del Comitato Nazionale per la Bioetica e del Comitato Nazionale per la Biosicurezza e le Biotecnologie ha redatto una serie di indicazioni relative agli screening neonatali e alla conservazione dei campioni biologici, raccomandando, tra l'altro, il superamento di alcune criticità organizzative dello screening neonatale, in particolare quelle relative alla disomogeneità dei modelli regionali; l'emanazione di norme per la conservazione obbligatoria di breve/medio periodo dei campioni, nell'interesse del nato; l'istituzione di raccolte di materiale residuo dagli screening neonatali obbligatori, da utilizzare per le attività di ricerca; la salvaguardia delle collezioni esistenti presso alcuni centri di screening neonatale; la formazione del personale operante nei diversi centri alla tutela "tecnica" dei campioni e ai diritti spettanti al neonato, al bambino e alla famiglia.

Al fine di migliorare gli interventi di prevenzione secondaria, è necessario promuovere la diagnosi precoce delle malattie rare, ottimizzare i programmi di screening, realizzando un modello operativo basato sulle evidenze scientifiche, su criteri etici, di equità di accesso, di costo-efficacia; favorire l'accesso ai test diagnostici e di laboratorio; potenziare e uniformare a livello territoriale l'assistenza nei confronti dei pazienti diagnosticati in epoca prenatale; incentivare la consulenza genetica e favorirne l'accesso; migliorare la cooperazione tra le Regioni nella realizzazione dei programmi di screening; formare i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta, per potenziare le loro capacità nel sospettare le malattie, rifavorendo la tempestiva presa in carico da parte dei servizi clinici competenti; potenziare gli interventi sui familiari a rischio delle persone affette da malattie rare genetiche, al fine di monitorare i soggetti presintomatici e definire il loro rischio riproduttivo; rendere disponibile la diagnosi prenatale nelle coppie a rischio; dare attuazione all'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano in materia di Linee guida per le attività di genetica medica, promuovendo e adottando percorsi diagnostico-assistenziali, aderenti alle Linee guida validate, orientati a garantire l'appropriatezza e la qualità delle prestazioni, compresa la consulenza genetica pre- e post-test, e un'esauritiva informazione ai pazienti e ai familiari.

Prevenzione terziaria

Riguarda non tanto la prevenzione della malattia come tale, quanto i suoi esiti più complessi, in particolare le complicanze, la probabilità delle recidive e della morte. Questa definizione ingloba anche la gestione dei deficit e delle disabilità funzionali consequenziali a uno stato patologico o disfunzionale.

Consulenza genetica

La consulenza genetica è un complesso processo di comunicazione che si propone di aiutare la persona e la famiglia a comprendere le informazioni mediche, compresi la diagnosi, il probabile decorso della malattia e gli interventi preventivi, terapeutici e assistenziali disponibili, la componente genetica della malattia e il rischio di trasmetterla, le opzioni disponibili nell'affrontare il rischio di malattia, le opzioni procreative ad affrontare le scelte più appropriate, in rapporto al rischio e alle aspirazioni dei familiari, agendo coerentemente nel rispetto delle decisioni prese, e a realizzare il migliore adattamento possibile alla malattia. Prima di un test genetico, la consulenza genetica contribuisce a chiarire il significato, i limiti, l'attendibilità e la specificità dell'analisi, mentre nella fase successiva ne interpreta il risultato e ne precisa le implicazioni (Conferenza Stato-Regioni, 15 luglio 2004).

Le attività della consulenza genetica comprendono pertanto: la raccolta dell'anamnesi familiare e personale; l'accertamento dell'accuratezza della diagnosi clinica e, se necessario, l'avvio di indagini cliniche utili a raggiungere la diagnosi; l'inquadramento generale della natura della malattia, in grado di facilitare la comprensione del suo impatto sul paziente e sulla famiglia; il calcolo del rischio di occorrenza o di ricorrenza di una malattia e la discussione delle opzioni disponibili; il riferimento dei consultanti ai servizi in grado di prendere in carico le persone affette, secondo le migliori pratiche cliniche, e, quando necessario, fornire un supporto psicosociale; l'accertamento dell'appropriatezza dei test genetici e l'interpretazione dei loro risultati in termini di prognosi, opzioni e presa in carico; le informazioni in grado di aiutare i consultandi a operare scelte riproduttive responsabili; la facilitazione, nei confronti dei consul-

tandi, della comprensione delle informazioni fornite, che devono essere appropriate alle loro necessità dichiarate e ne devono riflettere i valori, i principi religiosi e culturali e le preferenze alle quali si ispirano; la facilitazione della comprensione delle malattie genetiche, dei risultati dei test genetici e dei modelli di eredità da parte dei medici e degli specialisti e delle Associazioni dei pazienti; il rispetto dei principi etici e dell'autonomia del consultando; il contributo al dibattito sui temi emergenti e sensibili della genetica medica.

Conclusioni

Il panorama sociosanitario italiano ha gli strumenti per garantire una gestione efficace del bambino con malattia cronica e rara, di natura genetica o a larga componente genetica, causa di disabilità. La presenza del pediatra di territorio, competente in tema di bisogni del bambino e delle risorse familiari e sociali, integrata con i centri specialistici che offrono una gestione multidisciplinare degli aspetti sanitari, consente la gestione ottimale del bambino con disabilità. Il coordinamento e la comunicazione tra questi due

assi portanti sono lo snodo di una buona gestione. Il vantaggio dell'assistenza coordinata è documentato, in termini economici, di soddisfazione dei familiari e di crescita culturale degli operatori. Di fatto, i costi dell'assistenza coordinata sono compensati dal risparmio del sistema sanitario, in termini di riduzione delle spese collegate alla prevenzione delle complicanze e, in generale, al minore dispendio di risorse.

Parte integrante di questo percorso è il miglioramento delle conoscenze dei meccanismi alla base delle patologie a elevata ereditabilità e a prevalente componente genetica. La rivoluzione che ha investito il settore della biologia e della genetica, che è affiancata e supportata dalla rivoluzione tecnologica, lascia intendere che nei prossimi anni sarà possibile decrittare la causa e la patogenesi di molte malattie, a beneficio della loro diagnosi e della loro presa in carico. Per evitare che la medicina diventi un campo d'azione guidato solo dalla tecno-scienza, il pediatra dovrà assumere un ruolo di primo piano, promuovendo un continuo collegamento tra la clinica e il laboratorio di genetica per riuscire a coglierne le opportunità e i limiti.

13. Promozione e tutela della salute dell'adolescente e del soggetto affetto da disordini della differenziazione sessuale

L'adolescenza rappresenta una complessa fase di transizione della vita, collocata tra l'infanzia e l'età adulta, il cui evento clinico principale è costituito dallo sviluppo puberale. Si assiste, infatti, a un'accelerazione della crescita corporea, alla maturazione di specifiche strutture del sistema nervoso centrale attivanti l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e, conseguentemente, allo sviluppo dei caratteri sessuali secondari che delineano una serie di modificazioni psico-endocrino-somatiche culminanti nell'acquisizione della capacità riproduttiva. Conseguentemente, risulta facilmente intuibile che questo momento della vita, per la sua particolare natura e dinamica, rappresenti, dal punto di vista medico, clinico e psicologico, una fase a "rischio" che necessita di un'attenta sorveglianza. Dal punto di vista clinico, lo sviluppo puberale rappresenta, dopo l'epoca intrauterina e il periodo neonatale, una fase cruciale dello sviluppo della gonade maschile sulla quale innumerevoli fattori lesivi, endogeni e/o esogeni, possono intervenire alterandone i fisiologici processi di sviluppo. La maggior parte delle patologie maschili dell'età adulta, infatti, ha origine proprio in questi tre momenti critici della vita oppure da comportamenti scorretti o dannosi acquisiti in età peripuberale. Un programma per la promozione e la tutela della salute

dell'adolescente, quindi, dovrebbe basarsi su strategie preventive finalizzate alla drastica riduzione dei fattori di rischio per l'insorgenza delle condizioni morbose peripuberali suddette (prevenzione primaria), sull'individuazione precoce di eventuali anomalie già presenti e in grado di influenzare negativamente la fertilità e la sfera sessuale quali i disordini "late onset" della differenziazione sessuale (prevenzione secondaria) e infine sul trattamento delle complicanze delle malattie conclamate come le sindromi genetiche o delle terapie utilizzate nei tumori dell'apparato genitale (prevenzione terziaria). Imprescindibile strumento per il raggiungimento degli obiettivi di tutela della salute dell'adolescente è la realizzazione di un sistema integrato di interventi che coinvolga tutti gli operatori degli ambienti con i quali l'adolescente si relaziona, con l'obiettivo di creare un substrato in grado di sostenerlo durante il suo processo di crescita. Nell'ambito medico ciò richiede una nuova cultura di cooperazione tra pediatra, andrologo, ginecologo, adolescentologo, medico sportivo, medico scolastico, medico di medicina generale, insegnanti e genitori, finalizzata a riscoprire e valorizzare l'adolescente, tutelandolo rispetto ai rischi e salvaguardando il suo stato di benessere fisico, psichico e sociale.

Fattori di rischio per la salute dell'adolescente

Fattori ambientali

L'esposizione cronica, anche a basse dosi, a tossici ambientali sembra essere responsabile dell'insorgenza di malformazioni dei testicoli o dell'asta, di tumori testicolari e di alterazioni della qualità del liquido seminale e quindi di un peggioramento della capacità riproduttiva dell'adolescente e dell'adulto. Queste sostanze vengono definite “*endocrine disruptors*”, ovvero agenti patogeni in grado di interferire sui fisiologici processi di produzione, rilascio, trasporto, metabolismo, azione o eliminazione degli ormoni. Un esempio è fornito dagli studi sugli effetti di uno tra i più noti agenti tossici ambientali, il dietilstilbestrolo (DES), potente estrogeno di sintesi che, in feti esposti, comporta un significativo incremento dell'incidenza, nelle femmine, di un raro tumore della cervice uterina e, nei maschi, un notevole aumento delle malformazioni gonadiche e dei tumori testicolari. Il meccanismo attraverso il quale queste sostanze provocano danni non è stato ancora del tutto chiarito e sembra basato sull'attivazione di un particolare enzima che determina la morte prematura delle cellule germinali. Altri “*endocrine disruptors*” sono considerati le polveri sottili, il piombo e l'ossido di carbonio presenti nell'aria e in molti cibi, i pesticidi, gli ftalati, il PCB e il PFDS presenti nelle plastiche, gli additivi della gomma, gli adesivi dentali, i disinfettanti e i lubrificanti. Più recentemente, sono stati ipotizzati possibili effetti negativi sulla capacità riproduttiva anche da parte di radiazioni da telefoni cellulari, computer e ripetitori ma, a oggi, in assenza di dati conclusivi, sono necessari ulteriori studi per stabilire il rapporto causa-effetto.

Comportamenti alimentari e obesità

È ormai ampiamente dimostrato che la società odierna è stata attraversata, negli ultimi decenni, da cambiamenti nelle condizioni di vita familiare e lavorativa che, associati al dilagante consumismo, hanno modificato anche le abitudini alimentari della popolazione generale e, in particolar modo, degli adolescenti. Questi comportamenti sono caratterizzati da iperalimentazione e assunzione eccessiva di grassi saturi, colesterolo, sale e zucchero, con introito relativamente scarso di fibre, vitamine e sali minerali. Non a caso l'obesità rappresenta un fenomeno particolarmente grave e diffuso nel mondo occidentale. Frequentemente l'adolescente vive il cibo come mezzo di socializzazione con i coetanei ma, a volte, anche come strumento autolesivo. Inoltre, l'insoddisfazione e la non accettazione dell'aspetto del proprio corpo può sfociare in gravi turbe dell'alimentazione quali l'anoressia e la bulimia.

Un reperto clinico abbastanza frequente in età peripuberale può essere l'iperplasia della ghiandola mammaria o ginecomastia. Peraltro, si deve distinguere la ginecomastia vera dalla semplice adipomastia, caratterizzata dal solo incremento distrettuale del tessuto adiposo in assenza di iperplasia della ghiandola mammaria.

Abitudini voluttuarie

Il tabagismo e l'abuso di alcool tra gli adolescenti sono molto diffusi sia per la facilità con cui è possibile reperire tali sostanze, sia per i messaggi dei media che, almeno fino a qualche anno fa, ne hanno indirettamente incentivato il consumo. Gli effetti del tabagismo sulle arterie e sul cuore comportano un aumentato rischio di disfunzione erettile in età avanzata e determinano, mediante effetti diretti sulla spermatogenesi, una riduzione della funzione riproduttiva. L'alcool, in particolar

modo, può ridurre i livelli sierici di testosterone, con conseguente calo della libido e difficoltà di erezione e, nel tempo, può causare una riduzione del volume testicolare frequentemente irreversibile.

Consumo di droghe e tossicodipendenze

L'assunzione di droghe nell'adolescenza può essere occasionale, ma può sfociare in una vera e propria dipendenza fisica e/o psichica. Analogamente a quanto accade per fumo e alcool, l'idea prevalente è che un uso moderato delle droghe cosiddette "leggere" non rappresenti un reale rischio per la salute del giovane organismo. Tuttavia, al contrario, ogni tipo di droga comporta, dal punto di vista della salute generale e così anche della salute sessuale e riproduttiva, delle conseguenze che possono divenire irreversibili. I cannabinoidi possono essere responsabili di alterazioni della spermatogenesi e della funzione erettile. Per quanto riguarda il fumo, la disfunzione erettile sarebbe la conseguenza sia di alterazioni dell'ormonogenesi sia di danni vascolari e neurologici provocati da questa abitudine voluttuaria. Ecstasy, crack, eroina e cocaina possono, frequentemente, essere causa di infertilità, deficit erettile e diminuzione del desiderio sessuale per riduzione dei livelli circolanti di testosterone.

Doping

Le sostanze proibite più frequentemente utilizzate e spesso diffuse in maniera illecita nei centri sportivi sono gli steroidi anabolizzanti, derivati chimici degli androgeni naturali, assunti per migliorare la performance atletica e incrementare il volume delle masse muscolari. Gli effetti delle sostanze dopanti possono essere rappresentati da un sensibile aumento dell'aggressività, dell'irritabilità, di comportamenti violenti e possono sfociare in forme franche di confusione mentale e amnesie.

L'abuso è correlato a disturbi affettivi e psicotici, allucinazioni, ansia, depressione e segni di dipendenza psichica e/o fisica. Dal punto di vista cardiovascolare è stato osservato un aumentato rischio per aterosclerosi, trombosi e tromboembolie, ipertrofia miocardica, infarto del miocardio, aritmie e a volte morte cardiaca improvvisa. Le conseguenze sul sistema riproduttivo e sessuale sono rappresentate da un iniziale incremento della libido, seguito da un successivo calo con possibile insorgenza di deficit erettile per inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, della spermatogenesi e della sintesi di testosterone, fino a indurre infertilità e ipotrofia testicolare e incremento del rischio di neoplasie testicolari, prostatiche ed epatiche.

Abitudini sessuali

Con l'adolescenza inizia, di regola, l'attività sessuale e con essa la possibilità di contrarre e diffondere malattie a trasmissione sessuale e di incorrere in gravidanze indesiderate. Questo rischio può essere elevato, connesso all'anticipo dell'attività sessuale e alla promiscuità dei rapporti, in un'epoca in cui non sempre si ha piena consapevolezza delle implicazioni dell'attività coitale. Comportamenti sessuali scorretti sono legati a rapporti occasionali e al mancato uso delle protezioni di barriera. Le patologie infiammatorie restano spesso non diagnosticate perché paucisintomatiche, ma, anche e soprattutto, perché i giovani frequentemente non hanno chiari riferimenti medici cui rivolgersi.

Obiettivo della prevenzione medica deve essere quello di attuare programmi di informazione accurata su queste patologie insidiose e sulle strategie per prevenirle. Tutto ciò al fine di limitare la diffusione di condizioni croniche e invalidanti come le epatiti e le infezioni da HIV, ma anche di patologie correlate allo sviluppo di neoplasie come l'infezione da HPV.

Disordini della differenziazione sessuale

Un gruppo eterogeneo di patologie usualmente genetiche o cromosomiche, che includono difetti della determinazione e/o differenziazione sessuale, solitamente croniche ad andamento ingravescente, può esordire o essere diagnosticato in periodo peripuberale (in particolare in caso di mosaicismi), anche se nella maggior parte dei casi esse vengono riconosciute in periodo neonatale. La difficoltà a distinguere tra maschio e femmina, considerata assoluta tanto che alla nascita l'identità sessuale istantaneamente viene, nella maggior parte dei casi, stabilita e assegnata in base al fenotipo, rappresenta un severo trauma per le famiglie dei soggetti affetti da disordini del fenotipo riproduttivo. L'ambiguità dei genitali esterni, che impedisce questa istantanea assegnazione del sesso alla nascita, è stimata intorno a 1 ogni 4500 nati. Per chiarezza di terminologia, la *Consensus Conference* internazionale tenutasi nel 2006 ha concordato di abolire il termine "stato intersessuale" sostituendolo con "disordine dello sviluppo sessuale" (DSD), raccomandando di abbandonare anche la nomenclatura potenzialmente peggiorativa di "pseudoermafroditismo maschile", "pseudoermafroditismo femminile" ed "ermafroditismo vero".

Sindrome di Klinefelter e sue varianti

La sindrome di Klinefelter rappresenta la più frequente forma di aneuploidia cromosomica, con un'incidenza media di 1:700 nati vivi. Nella sua forma classica essa è associata a un cariotipo 47,XXY, che deriva da una non disgiunzione meiotica dei cromosomi sessuali durante la gametogenesi. Le forme mosaico della sindrome (46,XY/47,XXY), che sono presenti in circa il 10% degli affetti, derivano da una non disgiunzione mitotica nell'ambito dello zigote che si sviluppa.

Possono essere anche presenti rare varianti 48,XXXXY. Nella sua classica espressione clinica la sindrome di Klinefelter si presenta con ipoplasia testicolare, ginecomastia, bassa androgenizzazione alla pubertà, aspetto eunucoide e infertilità anche se, soprattutto in caso di mosaicismo, il fenotipo può essere molto sfumato e la sindrome rimanere misconosciuta sino al periodo riproduttivo. Il laboratorio aiuta nell'identificazione della condizione morbosa dimostrando, sin dal periodo peripuberale, elevati livelli plasmatici di gonadotropine (FSH e LH) e bassi livelli di ormone antimulleriano (AMH), inibina B e Ins3. Nel 75% dei casi i livelli di testosterone sono bassi, dato correlabile all'ipoplasia testicolare, mentre i livelli di 17β-estradiolo elevati, dato correlabile allo sviluppo di ginecomastia. L'istologia testicolare dimostra deplezione delle cellule germinali, ialinizzazione dei tubuli seminiferi e iperplasia delle cellule di Leydig generata dalla cronica stimolazione dell'LH. La somministrazione di testosterone è indicata in questi casi per aiutare l'induzione della pubertà, ridurre il deficit di libido e aiutare la mineralizzazione ossea nell'adulto. Per quanto concerne la fertilità, recenti evidenze indicano che grazie alle tecniche di procreazione medicalmente assistita, in particolare la combinazione del prelievo intratesticolare di gameti (TESE) associata con iniezione del materiale genetico del gamete maschile nel citoplasma dell'oocita (ICSI), può consentire di ottenere fertilità in circa il 50% dei soggetti affetti da sindrome di Klinefelter.

Sindrome di Turner e sue varianti

La sindrome di Turner rappresenta un'aneuploidia dei cromosomi sessuali derivante da non disgiunzione o perdita di un cromosoma sessuale durante la gametogenesi, con incidenza di circa 1:2500 nati vivi. Nella sua forma classica la sindrome è

associata a cariotipo 45,X0 e anche in questo caso, in circa un quarto degli affetti, il cariotipo può presentare un mosaico (45,X0/46,XX). Il cariotipo 45,X0 deriva come detto da un errore mitotico che si verifica nel primo clivaggio divisionale a causa di un ritardo nell'anafase con perdita di un cromosoma sessuale o, meno frequentemente, da una non disgiunzione mitotica con impossibilità di sopravvivenza della linea complementare 47,XXX o 47,XYY. Il fenotipo clinico è alquanto variabile e nell'infanzia la presenza della sindrome può essere intuita attraverso l'evidenza di linfedema, pliche nuchali, bassa attaccatura dello scalpo, difetti anatomofunzionali del cuore, disordini della maturazione psichica. Con il progredire dell'età adolescenziale emergono più chiari alcuni aspetti somatici quali la bassa statura, le anomalie nelle unghie e torace a scudo, frequenti infezioni dell'orecchio, che si associano a ritardo puberale e amenorrea primaria. Per questo è necessario riconoscere per tempo la sindrome e somministrare estrogeni per assicurare un adeguato sviluppo mammario e uterino. Il follow-up nell'adulto presuppone una focalizzazione su funzione cardiovascolare, densità minerale ossea e funzione uditiva. La funzione riproduttiva è compromessa dalla presenza di ovaie ipoplasiche con precoce degenerazione apoptotica delle cellule germinali, atresia follicolare, dati che si correlano con l'evidenza di elevati livelli di FSH e LH plasmatici e bassi livelli di 17β -estradiolo sin dal periodo peripuberale.

Sindrome da mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadale mista) e sue varianti

La disgenesia gonadale mista con cariotipo a mosaico 45,X/46,XY origina presumibilmente da un ritardo anafasico durante la mitosi nello zigote, anche se sono state descritte anomalie del cromosoma X e riarrangiamenti intercromosomici con

perdita o anomalie strutturali del cromosoma Y che possono delineare differenti varianti della sindrome (45,X/47,XYY; 45,X/46,XY/47,XYY). Per questo motivo il fenotipo clinico è assai variabile nella forma classica 45,X/46,XY; si può presentare con un range variabile da genitali esterni femminili con modesta clitoridomegalia attraverso tutti gli stadi di genitali ambigui sino all'ipospadia o a normale sviluppo penieno. Il fenotipo gonadico può variare da tracce di tessuto gonadale (*streak gonads*) ai vari stadi di disgenesia testicolare, sino alla presenza di testicoli con normale architettura istologica. Raramente possono essere localizzati nella porzione stromale del residuo gonadico sparsi follicoli primordiali. La posizione delle stesse gonadi può essere variabile lungo la via del canale inguinale a seconda del grado di differenziazione che esse raggiungono a livello intraddominale o inguinoscrotale. È possibile la presenza di residui mulleriani a causa della ridotta secrezione di AMH da parte delle cellule di Sertoli. È anche possibile osservare diseguaglianze morfostrutturali tra le due gonadi come la presenza di un emiutero e solo da un lato lo sviluppo di una tuba. Per tutti questi motivi la disgenesia gonadale mista è una condizione in cui l'assegnazione dell'identità sessuale può rappresentare un problema molto difficile da affrontare in età neonatale e un vasto numero di fattori deve essere tenuto in considerazione: oltre alla valutazione del fenotipo genitale, l'anatomia urogenitale, il rischio oncologico, la potenzialità riproduttiva, il futuro comportamento psicosessuale. La presenza di relativo sviluppo del pene frequentemente associato a ipospadia orienta verso un'assegnazione di identità sessuale maschile e questo presuppone la precoce somministrazione di basse dosi di testosterone per stimolare la crescita del pene e ridurre l'ipospadia. Un altro punto, in questi casi, è rappresentato dall'orchidopessi per evitare il rischio oncologico, cercando l'op-

zione di fissare le gonadi nello scroto per poi valutarne e monitorarne l'attività secretiva in termini di adeguata produzione di testosterone, importante nella gestione della maturazione puberale. È ovvio che in questa sindrome la gestione delle varianti fenotipiche estreme è più facile rispetto al rilievo di genitali con elevato grado di ambiguità, casi in cui esiste una limitata correlazione tra cariotipo e fenotipo gonadico e somatico che presuppongono un'elevata difficoltà di medici e familiari nell'assegnazione dell'identità sessuale, come pure importante proseguire il follow-up oltre l'età neonatale e pediatrica in un ambiente medico specialistico.

Considerando che può essere prevedibile un cariotipo normale, la diagnosi nei pazienti affetti da genitali ambigui trova ausilio dalla RM, dalla valutazione del testosterone dopo HCG e dall'indagine laparoscopica della pelvi. La conduzione clinica decisionale presuppone dunque una stretta interazione tra i reparti di genetica, endocrinologia pediatrica e diagnostica per immagini, condizionando il trattamento che varia a seconda dell'età alla diagnosi, del fenotipo genitale, delle strutture interne del sistema riproduttivo e delle relative potenzialità riproduttive. Anche in questo l'assegnazione dell'identità sessuale può costituire un difficile problema da affrontare, valutando con attenzione il fenotipo genitale e rimuovendo chirurgicamente il tessuto disgenetico per prevenire l'iperandrogenizzazione nelle donne e l'estrogenizzazione nei maschi. L'identità sessuale maschile può essere assegnata in presenza di un fallo sviluppato e in assenza o evidenza di residui di strutture mulleriane che devono essere asportati insieme alle ovaie.

Importante anche citare i più rari disordini dello sviluppo testicolare, che costituiscono varianti di complessa identificazione eziopatogenetica in età pediatrica e che si presentano con alterazioni del

fenotipo genitale e talvolta con ritardo mentale e disordini nefrogenitali, quali la sindrome di Swyer, la sindrome WRAG, la sindrome di Denys-Drash, la sindrome di Fraiser e le anomalie strutturali del gene *SRY* e *SOX9*, oltre ai disordini della sintesi degli androgeni che presuppongono un'attenta relazione tra genetisti e altri specialisti clinici impegnati nel follow-up clinico dei soggetti affetti.

Disordini della sintesi degli androgeni

Difetti in un qualsiasi punto nella via di sintesi degli androgeni possono comportare alterazioni dell'androgenizzazione e dunque un difetto della differenziazione sessuale con cariotipo 46,XY. Come esempi si riportano: la sindrome di Smith-Lemli-Opitz (SLO) [deficit della 7-deidrocolesterolo reductasi, enzima richiesto per l'ultimo passaggio della via biosintetica che dall'acetato porta al colesterolo], che si presenta con un fenotipo variabile che include microcefalia, ritardo mentale, difetti cardiaci, ptosi, naso all'insù, micrognazia, palatoschisi, polidattilia, sindattilia, severa ipospadia, micropene e deficit della crescita; l'ipoplasia (o agenesia) delle cellule di Leydig, un DDS 46,XY che comporta genitali esterni che variano dall'aspetto completamente femminile a quello maschile con ipospadia e micropene; l'iperplasia surrenale congenita lipoide, generata da mutazioni autosomiche recessive del gene codificante la proteina di regolazione acuta della steroidogenesi (*StAR*) presente nelle gonadi e nelle ghiandole surrenaliche con fenotipo genitale femminile (raramente genitali ambigui), derivati dei dotti embrionali wolffiani ipoplasici o normali, e assenza di derivati embrionali mulleriani, con testicoli a livello addominale, inguinale o delle grandi labbra e di un abbozzo di vagina a fondo cieco. Importante il deficit di 17 α -idrossilasi/17,20 liasi (CYP17), che deriva da alterazioni strutturali e

funzionali dell'enzima microsomiale P450c17 (CYP17), espresso sia nelle ghiandole surrenaliche che nelle gonadi ma non nella placenta o nelle cellule granulose dell'ovaio, che può comportare un fenotipo sessuale femminile, ambiguo o maschile con ipospadia, in presenza di testicoli e in assenza (o grave ipoplasia) dei derivati wolffiani e mulleriani, e il deficit di 17 β -idrossisteroide deidrogenasi (*HSD17B3*) tipo 3 causato da mutazioni del gene *HSD17B3* (9q22) a ereditarietà autosomica recessiva, ove il fenotipo sessuale è femminile o ambiguo con una vagina a fondo cieco che costringe a importanti riflessioni sull'assegnazione dell'identità sessuale.

Disordini della risposta biologica agli androgeni (CAIS, PAIS, MAIS)

Il ruolo chiave dell'azione biologica degli androgeni nella differenziazione sessuale è ben spiegato dalle conseguenze della totale mancanza della proteina che risponde a questi ormoni a livello degli organi bersaglio, il recettore androgenico (AR). In caso di alterazioni strutturali di questa proteina si crea una condizione, paradigmatica di tutti gli stati di resistenza ormonale, in cui il fenotipo è completamente femminile in contrasto al sesso cromosomico 46,XY e il soggetto affetto presenta testicoli normalmente formati che producono appropriati livelli di testosterone. Essendo state descritte molte alterazioni strutturali del gene *AR*, altrettanto varie sono le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti dalle differenti varianti, pur queste presentando una base comune endocrinologica, patofisiologica e genetica. Una patologia da tempo nota come femminizzazione testicolare, essendo i pazienti fenotipicamente donne prive di peluria e con testicoli ritenuti in addome, è rappresentata dall'insensibilità completa agli androgeni (CAIS), sindrome caratterizzata da genitali esterni inequi-

vocabilmente femminili con labbra normali o appena ipo-sviluppate, clitoride normale e una vagina assente o corta e a fondo cieco. Nel tratto urogenitale non sono presenti strutture maschili, ma si riscontra la presenza di testicoli non discesi (con l'aumentata tumorigenicità tipica dei testicoli criptorchidi) e un normale numero di cellule di Leydig con assente spermatogenesi. Il fenotipo è femminile normale, tendenzialmente con statura elevata (altezza media 172 cm) e struttura pesante, ma con assenza di peli ascellari e pubici. Lo sviluppo mentale e sessuale sono normali di tipo femminile. L'incidenza di questa patologia è stata stimata in 1 su 20.000 nascite. L'insensibilità parziale agli androgeni (PAIS) è invece caratterizzata da difetti meno marcati dell'azione androgenica che comportano una gamma di diversi fenotipi un tempo distinti in differenti patologie e oggi, grazie agli studi clinici effettuati sulle famiglie dei pazienti, racchiuse in un'unica definizione. A seconda dell'azione biologica della proteina AR sono dunque possibili sei differenti classi dal fenotipo femminile con modesta virilizzazione, che un tempo era noto come femminizzazione testicolare incompleta e che include donne con un aspetto simile alla CAIS, ma con normale distribuzione pilifera e virilizzazione parziale dei genitali esterni che si sviluppa al momento della pubertà allo stesso tempo della femminizzazione. La gestione clinica di questi pazienti varia a seconda del grado di severità del difetto molecolare potendo coinvolgere (a seconda del fenotipo riproduttivo) differenti categorie di specialisti. Molti soggetti affetti presentano una fusione parziale delle labbra, clitoromegalia e una vagina corta e cieca. Il tratto urogenitale non mostra strutture mulleriane, ma sono presenti le vescichette seminali, gli epididimi, i vasi deferenti e i dotti eiaculatori, seppure non ben sviluppati. I testicoli sono presenti e criptorchidi e possono trovarsi nell'addome, nel canale inguinale o nelle

labbra maggiori come nella CAIS. Lo sviluppo del seno e della conformazione fisica sono femminili normali, come normali sono la distribuzione pilifera e l'orientamento psicologico. La sua incidenza non è certa, ma è stimata 1/200.000 nascite. La sindrome di Reifenstein identifica maschi con un fenotipo predominante maschile e difetti di virilizzazione di diverse entità. Questa patologia può anche essere diagnosticata nell'adolescenza avanzata o nel soggetto adulto presentandosi come condizione di infertilità in maschi con ipospadia e scroto bifido. Nelle forme intermedie di sindrome da insensibilità agli androgeni, dunque, i genitali esterni sono diversi a seconda dei casi e vanno dal microfallo con uretra normale alla pseudovagina. Possono essere presenti piccoli testicoli discesi o criptorchidi e le ghiandole sessuali accessorie sono presenti, ma non del tutto sviluppate. L'aspetto è tipicamente quello maschile con una ginecomastia sviluppata al momento della pubertà. La variabilità del fenotipo porta i pazienti a essere identificati sessualmente come maschi o possibilmente anche come femmine a seconda delle valutazioni nei primi giorni di vita e i pazienti affetti dalla patologia sviluppano una psicologia e una sessualità in linea con il modo in cui vengono educati. Nella condizione più leggera di insensibilità agli androgeni (MAIS) si ha la sindrome del maschio infertile in pazienti affetti in grado minore da una mutazione del recettore androgenico simile a quella della sindrome di Reifenstein. Il loro fenotipo è maschile con la presenza di sola infertilità e una variabile di ipo-mascolinizzazione. Presentano normali genitali esterni maschili e un normale tratto urogenitale con testicoli di solito ben discesi. In questi soggetti sono importanti la definizione della diagnosi andrologica e l'esame della composizione corporea. È stato visto che il 10% circa dei pazienti con azoospermia o severa oligospermia è affetto da PAIS.

Anorchia e criptorchidismo

Il termine *vanishing testis syndrome* è stato coniato per definire il fenotipo di anorchia bilaterale in un maschio normale. In questo caso, durante le prime fasi dell'embriogenesi i testicoli si formano normali, i dotti mulleriani regrediscono, i dotti wolffiani si differenziano e si stabilizzano come i normali genitali esterni maschili. La causa della scomparsa del tessuto testicolare è ignota ed è stata addebitata a un'interruzione del supporto vascolare ai testicoli per una torsione o un'occlusione vascolare "in utero".

Disordini dello sviluppo ovarico

I disordini della differenziazione sessuale con cariotipo 46,XX comprendono i disordini dello sviluppo ovarico e i disordini della sintesi degli androgeni, oltre ad altre condizioni che influenzano lo sviluppo sessuale. Essi in genere si manifestano alla pubertà quando diviene apparente un difetto di estrogenizzazione. La disgenesia ovarica è frequentemente riscontrata in associazione alla sindrome di Turner, nella quale si osserva un progressivo avanzamento del processo apoptotico ovarico. In caso di mutazioni del recettore per l'FSH l'insufficienza ovarica diviene evidente alla pubertà, in particolare se interviene in corso di patologie che coinvolgono meccanismi di riparazione del DNA. Sono state descritte molte forme di insufficienza ovarica prematura (POF) e di disordini mitocondriali che provocano esaurimento precoce del pool di follicoli primordiali ovarici, condizioni peraltro presenti nella fase transizionale perimenopausale.

Disordini da sindrome di eccesso di androgeni

La più comune tra queste forme di disturbi della differenziazione sessuale (DSD) è rappresentata

dalla deficienza di 21 idrossilasi (CYP21 6p21.3) che comporta, a seconda del grado di severità, genitali ambigui. Per la valutazione della gravità della sua espressione clinica ci si deve riferire al grado di androgenizzazione proposta da Prader, che prevede 7 stadi dal fenotipo completamente femminile a quello completamente maschile attraverso l'espressione del fenotipo ambiguo. Nel feto la sindrome si caratterizza per le alte concentrazioni nel sangue fetale di 17-idrossiprogesterone, androstenedione e testosterone. Nel 75% dei casi è presente una condizione di deficit di mineralcorticoidi che comporta alla nascita perdita di sali. Le conseguenze del deficit enzimatico dovute all'iperandrogenizzazione fetale possono essere prevenute somministrando, precocemente, desametasone alla madre.

Criteri di appropriatezza clinica nella gestione dei DSD

I DSD sono condizioni cliniche che possono essere identificate dal neonatologo o dal pediatra di famiglia che per primo raccoglie i dati riferiti dai genitori, esegue l'esame obiettivo e si trova a valle della sua valutazione clinica a dare i primi orientamenti sul percorso da affrontare. L'iter diagnostico, il management e la cura di pazienti con DSD devono comunque essere affrontati da un team multidisciplinare che inizi a operare sin dal periodo neonatale. In queste forme di patologia l'appropriatezza clinica si basa su:

- corretta valutazione diagnostica (massima collaborazione tra neonatologo, genetista, patologo clinico ed esperto in diagnostica per immagini);
- assegnazione dell'identità sessuale nel neonato;
- consulenza chirurgica;
- disponibilità della terapia sostitutiva steroidea;
- gestione psicoterapeutica.

La valutazione clinica comprende dunque l'anamnesi familiare, la storia prenatale, l'esame fisico generale e presta particolare attenzione a ogni associata caratteristica dismorfica del fenotipo genitale. Le indagini diagnostiche del paziente potenzialmente affetto da DSD includono valutazioni ormonali, studi di immagine, studi citologici e molecolari e, qualora il caso lo richieda, anche l'endoscopia, la laparoscopia e la biopsia gonadica. La valutazione genetica include il cariotipo, la FISH e la possibilità di attuare specifici studi molecolari volti a indagare la presenza di mutazioni genetiche. Le indagini di laboratorio non devono limitarsi alla produzione di dati numerici e di "range di normalità", ma devono essere interpretate da patologi esperti in relazione alle caratteristiche di specificità e sensibilità dei dosaggi, tenendo conto dell'età gestazionale e di quella cronologica, avvalorandoli eventualmente con misurazioni seriali e prove dinamiche. La diagnosi molecolare attuale è limitata dai costi, dall'accessibilità e dalla possibilità di attuare un corretto controllo di qualità. Esistono al riguardo vari centri di eccellenza in Italia dedicati alla diagnosi molecolare delle varie forme di DSD e dunque deve essere attuato uno sforzo di accentramento delle risorse, attraverso un accurato censimento e ottimizzazione del network di informazioni. È auspicabile in questo senso l'organizzazione di un legame in rete dei differenti laboratori di biologia molecolare per la creazione di una *intranet* dedicata alla diagnosi delle molteplici forme di DSD. In relazione alla diagnostica per immagini, essa è viceversa operatore-dipendente e inizia con l'esame ecografico, che può mostrare la presenza o l'assenza di residui mulleriani e/o wolffiani e riesce a localizzare le gonadi e a definire la loro eco-struttura. Lo studio ecografico può anche identificare malformazioni associate come alterazioni renali. I risultati

che comunemente suggeriscono la possibilità della presenza di un disordine della differenziazione sessuale sono: fenotipo maschile con anomalie dei genitali tipo severa ipospadia con scroto bifido, testicoli ritenuti con ipospadia, testicoli bilateralmente non palpabili e micropene. In alternativa, fenotipo femminile con anomalie associate dei genitali come ipertrofia clitoridea (virilismo), fusione labiale posteriore e una massa inguinale/labiale. Una valutazione iniziale, basata sulla localizzazione delle gonadi e sulla presenza o assenza dell'utero, permetterà di fare una diagnosi clinica provvisoria. Questo iniziale orientamento insieme con l'esame del cariotipo porrà le basi per ulteriori indagini più specifiche e mirate. Se le gonadi non sono palpabili, sono possibili tutte le opzioni. La presenza dell'utero e l'assenza di gonadi palpabili in una donna con virilismo suggeriscono la diagnosi clinica di deficit di 21-idrossilasi. Se una gonade è palpabile, il DSD 46XX e la disgenesia gonadica completa sono da escludere perché le ovaie e i residui fibrotici gonadici non discendono. La disgenesia gonadica mista, il DSD ovotesticolare e il DSD 46,XY rimangono come possibilità diagnostiche. Se due gonadi sono palpabili, il DSD 46,XY e il DSD ovotesticolare sono le diagnosi più probabili. La presenza di genitali esterni simmetrici, con o senza gonadi palpabili, e un utero assente suggeriscono un maschio XY non virilizzato. La presenza di un utero e genitali esterni simmetrici e gonadi palpabili suggerisce la disgenesia gonadica con Y e un DSD ovotesticolare. La biopsia gonadica aiuta a classificare il tipo di disgenesia gonadica e di DSD ovotesticolare, consente di individuare mosaicismo germinale gonadico ed esclude la presenza di un tumore gonadico. Altro ruolo fondamentale è svolto dal laboratorio di immunometria, in quanto le misurazioni ormonali dovrebbero essere interpretate in base alle

caratteristiche dell'esame effettuato e considerando i valori normali per età cronologica e gestazionale. Inoltre, spesso sono necessari studi dinamici. La valutazione endocrinologica in pazienti con DSD 46,XX include la valutazione della funzione testicolare tramite la misurazione basale di LH, FSH, inibina B, testosterone (T), dididrotestosterone (DHT), ormone antimulleriano (AMH), androstenedione (A) e DHEAS. Nei pazienti con difetti della sintesi del testosterone, la diagnosi neonatale e postpuberale si effettua con i livelli basali steroidei. La stimolazione della produzione di T da parte dell'hCG è utilizzata per individuare anomalie nella sintesi del T e per provare la funzionalità del tessuto testicolare. In questo caso testosterone, DHT e androstenedione dovrebbero essere misurati come valori basali e 72 ore dopo stimolazione con hCG. La non risposta all'hCG in combinazione con elevati livelli di LH/FSH e valori di AMH bassi o non misurabili è in linea con anorchia o disgenesia gonadica. La sindrome da insensibilità agli androgeni (CAIS/MAIS/PAIS) deve essere considerata nei soggetti con cariotipo 46,XY e normale biosintesi del testosterone. La diagnosi di insensibilità agli androgeni è difficile in assenza di una mutazione definita del recettore androgenico. Pazienti con deficit della 5 α -reduttasi hanno valori di testosterone normali, DHT basso o normale e un rapporto T/DHT elevato dopo test da stimolo con hCG. La diagnosi di deficit di 17 β -HSD può essere posta quando è evidente un aumento di 10-15 volte del rapporto A/T. Inibina B e AMH sono degli utili marcatori della presenza di cellule del Sertoli e la loro quantificazione può aiutare nella diagnosi di disturbi della determinazione testicolare. Nei maschi con criptorchidismo bilaterale, AMH e inibina B plasmatici correlano con la presenza di tessuto testicolare e valori non dosabili di questi ormoni

sono fortemente suggestivi dell'assenza di tessuto testicolare. Nei pazienti XY, l'AMH può essere basso in caso di anomalie nella determinazione testicolare (inclusa la disgenesia gonadica completa/parziale), invece alto o normale nei pazienti con una anomala secrezione di testosterone, mentre il testosterone sierico è basso in entrambi i gruppi. In caso di CAIS i livelli plasmatici di AMH possono essere elevati anche durante il primo anno di vita e nel momento della pubertà. Se un paziente 46,XX con genitali ambigui presenta un valore sierico di AMH maggiore di 75 pmol/L esiste la possibilità della presenza di tessuto testicolare che si correla con la presenza di parenchima testicolare funzionante. In definitiva, quindi, la determinazione dell'AMH sierico è un potente mezzo per valutare la funzione delle cellule del Sertoli nei bambini con stato intersessuale e aiuta a fare distinzione tra i disturbi della determinazione testicolare e l'alterazione isolata della secrezione o dell'azione del testosterone. La diagnosi del deficit della 21-idrossilasi nel DSD 46,XX in presenza di ovaie si basa sulla rilevazione di elevati livelli di 17-OHP sia basali sia dopo un test da stimolo con ACTH. Alte concentrazioni di 11-deossicortisolo e desossicortisolo (DOC) con bassa attività renina plasmatica (PRA) può aiutare a differenziare il deficit della 11 da quello della 21-idrossilasi. In definitiva, supportati da validi strumenti di indagine, i clinici possono seguire un algoritmo di studio che in molti casi porterà a una diagnosi eziologica ma, considerata l'ampia variabilità dei risultati clinici e laboratoristici e lo spettro delle diagnosi, non può essere raccomandato un unico protocollo in tutte le circostanze. Le caratteristiche cromosomiche, l'istologia gonadica e la presenza/assenza dell'utero sono tutti fattori da prendere in considerazione per la classificazione dei disturbi dello sviluppo sessuale.

Criteria di appropriatezza tecnologica nella gestione dei DSD

Le implicazioni psicologiche e le implicazioni sociali dell'assegnazione dell'identità sessuale e quelle relative al trattamento devono essere attuate in reparti specializzati che dispongano di tutti i mezzi in grado di attuare prevenzione, diagnosi precoce e adeguato management. In questo senso i centri integrati devono disporre di:

- sezioni specializzate di laboratorio, in particolare citogenetica e genetica molecolare, in grado di attuare uno screening sui geni della determinazione e differenziazione sessuale;
- sezioni specializzate in diagnostica per immagini in grado di aiutare a definire più precocemente possibile il fenotipo sessuale;
- counseling genetico che consenta di individuare le patologie presenti in una famiglia, procedendo per identificare risorse idonee a impedire che i difetti si manifestino in altri componenti e in grado di assistere i genitori che si trovano per la prima volta nella condizione di dover affrontare il problema;
- counseling psicoterapeutico in grado di assistere le famiglie che devono affrontare la gestione dei problemi rilevati;
- un team multidisciplinare coordinato di genetisti, neonatologi, endocrinologi, ginecologi, psichiatri, chirurghi e operatori sociali. I membri di questo team dovrebbero possedere un particolare interesse nei DSD e avere un'esperienza sufficiente con questa tipologia di pazienti. L'intenso dibattito attuale sul trattamento del paziente con disturbo intersessuale e condizioni associate si fonda su 4 obiettivi principali:
 - la diagnosi eziologica,
 - l'assegnazione dell'identità sessuale (di genere),

- le indicazioni alla chirurgia genitale e il momento in cui eseguire il trattamento,
- la divulgazione di informazioni mediche al paziente e ai familiari.

Criteri di appropriatezza strutturale nella gestione dei DSD

A prescindere dal problema genetico rilevato dai neonatologi e dai pediatri operanti in centri integrati presso gli ospedali, ogni Regione dovrebbe poter organizzare un centro regionale multidisciplinare di riferimento in grado di chiarire le condizioni più complesse e più gravi. L'identità di genere è un processo multifattoriale che coinvolge entrambe le variabili prenatale e postnatale. Lo sviluppo psicosessuale è influenzato da molteplici fattori come l'esposizione agli androgeni, i geni dei cromosomi sessuali, circostanze sociali e dinamiche familiari. I risultati possono essere influenzati dalla dose, dal timing e dal tipo di esposizione androgenica, dall'attività del recettore androgenico e dall'ambiente sociale. Le condizioni ormonali pre- e postnatali, la cura parentale, il momento della riassegnazione del sesso e la chirurgia correttiva sembrano essere importanti determinanti dello sviluppo del comportamento di genere e dell'identità sessuale nei pazienti affetti da DSD che devono essere seguiti nelle diverse fasi di intervento terapeutico. Il cariotipo, la funzione gonadica, il fenotipo, i genitali interni, la potenzialità della fertilità e della sessualità, il rischio dello sviluppo di patologie tumorali e la virilizzazione prenatale cerebrale sono alcuni dei molteplici fattori che devono essere presi in considerazione quando si assegna un'identità sessuale a un neonato affetto da DSD. Ogni paziente deve essere valutato individualmente secondo modalità interdisciplinari. L'assegnazione di genere dovrebbe essere fatta alla conclusione del processo diagnostico che comprende

indagini cliniche, genetiche, biochimiche e psichiatriche. L'intera procedura dovrebbe essere spiegata in toto ai genitori e loro dovrebbero prendere parte alle decisioni e alle discussioni. Disturbi endocrini sono presenti nella maggior parte dei casi e solitamente richiedono terapia a lungo termine. In questo caso il follow-up del paziente affetto da DSD non deve esaurirsi all'età neonatale e pediatrica, ma deve proseguire anche durante l'adolescenza e l'età adulta con una continuità tra i Centri Interdisciplinari Pediatrici e i Centri Interdisciplinari dedicati ai DSD nell'adulto. Per citare un esempio, la raccomandazione corrente per una ragazza affetta da sindrome surreno-genitale è di farla crescere come una donna e di fare una genitoplastica femminilizzante a seconda del grado di mascolinizzazione, mentre l'assegnazione del sesso maschile dovrebbe essere obbligatoria nei pazienti con questa sindrome 46,XX severamente virilizzati nei quali la diagnosi non è stata fatta in età precoce. Le raccomandazioni per i bambini con genitali ambigui, disturbi della differenziazione testicolare e del cromosoma Y continuano a essere impegnative. La mascolinizzazione genitale è un debole predittore di mascolinizzazione cerebrale. Per esempio i pazienti con PAIS, deficit della 5α -reduttasi o con disgenesia gonadica parziale e disgenesia gonadica mista dovrebbero essere femmine o in maniera dominante femmine alla nascita e generalmente sono fatte crescere come femmine, ma cambiano in genere il loro sesso sociale alla pubertà. L'assegnazione di sesso è dunque un grande problema in questo gruppo di pazienti. La decisione sulla modalità di crescita sessuale nei DSD ovotesticolari dovrebbe essere basata sulla formazione delle gonadi e dei residui embrionari. Le tecniche chirurgiche di "femminilizzazione" e "mascolinizzazione" e i loro risultati si sono evoluti negli anni. I chirurghi devono essere cresciuti in un ambiente di chirurgia pediatrica e inoltre devono essere esperti

specificamente nel trattamento dei DSD rivolgendosi in particolare al mantenimento della funzione piuttosto che all'apparenza estetica. Nei bambini con sesso gonadico maschile, l'ipospadia, se presente, richiede una correzione chirurgica precoce. Altro aspetto riguarda il rischio di neoplasia, che deve coniugarsi con la possibilità di avere una corretta maturazione puberale: i testicoli inguinali o scrotali dovrebbero essere monitorati e, se necessario, biopsiati, per escludere la potenziale malignità e anche l'ovaio affetto da disgenesia dovrebbe essere rimosso. I testicoli di pazienti affetti da DSD cresciuti come femmine dovrebbero essere rimossi per prevenire l'evoluzione oncologica subito dopo la pubertà. La chirurgia femminilizzante ha tre obiettivi principali: ridurre la dimensione del rigonfiamento del clitoride mascolinizzato, ricostruire le grandi e piccole labbra femminili, incrementare l'apertura e, se possibile, la lunghezza della vagina. La chirurgia precoce dovrebbe essere solamente considerata nei casi di severa virilizzazione e dovrebbe essere compiuta in concomitanza, quando possibile, con la riparazione del seno urogenitale comune. Nell'adulto deve essere tenuto presente che la funzione dell'orgasmo e la sensazione erettile potrebbero essere alterate nei pazienti con DSD e in particolare in coloro che hanno avuto trattamenti chirurgici che dovrebbero essere anatomicamente ispirati alla preservazione della funzione erettile e dell'innervazione clitoridea. Molti centri specializzati sono presenti per attuare procedure fisioterapiche di dilatazione vaginale, che non dovrebbe essere consigliata prima dell'adolescenza.

Alterazioni del tempo di esordio della pubertà nell'adolescente

Con il termine di pubertà, temporalmente più restrittivo di quello di adolescenza, si indica l'in-

sieme delle modificazioni strutturali, ormonali, comportamentali, emozionali e intellettive proprie del passaggio dall'infanzia all'età fertile. Così intesa, la maturazione puberale ha una durata variabile di circa 4-6 anni, inizia al termine dell'infanzia e si conclude con il raggiungimento della statura finale e l'acquisizione della capacità riproduttiva del soggetto. In considerazione della notevole variabilità del tempo di esordio e dell'evoluzione maturativa, nella pratica clinica tutti i parametri auxologici e laboratoristici devono essere riferiti sia all'età anagrafica sia allo stadio di sviluppo. Gli stadi puberali, definiti da Tanner e Marshall nel 1962, rappresentano i diversi gradi di maturazione genitale (G) e di distribuzione del vello pubico (P) e variano dallo stadio 1, che descrive una condizione ancora infantile con assenza di peli, allo stadio 5, che indica il raggiungimento della maturazione genitale e una distribuzione a losanga dei peli pubici. Per la definizione dello stadio puberale si considerano nel maschio la morfologia e le dimensioni dell'asta, la pigmentazione e lo sviluppo dello scroto, il volume dei testicoli e la lunghezza, lo spessore e la distribuzione dei peli pubici, mentre nella femmina lo sviluppo mammario e il graduale sviluppo e distribuzione della peluria sessuale. L'età del menarca e, nel maschio, l'inizio della spermatogenesi si verificano in media tra i 10 e i 15 anni di età anagrafica. Nel maschio il segno precoce, laboratoristicamente rilevabile, è ritenuto la comparsa degli spermatozoi nelle prime urine della mattina (spermarca), intorno ai 13 anni. Si parla di pubertà anticipata quando l'inizio della maturazione avviene a un'età compresa fra $-2,5$ e $-1,5$ deviazioni standard (DS) rispetto ai valori medi considerati normali per il sesso e la popolazione. In termini pratici, quindi, si calcoli per esempio nei maschi un'età compresa tra 9,5 e 11 anni. Questa entità clinica costituisce una variante normale dello sviluppo puberale che,

in un programma di prevenzione, deve essere attentamente valutata per due motivi principali: l'impatto psico-relazionale che l'esordio e la progressione della maturazione puberale possono avere sul giovane paziente e la statura definitiva prevista, che potrebbe essere negativamente condizionata dal più rapido evolversi della maturazione ossea. Normalmente questi ragazzi mostrano un'età ossea superiore di circa 1-1,5 anni rispetto all'età anagrafica. Usualmente non è necessaria alcuna terapia farmacologica. Per pubertà precoce si intende una condizione clinica caratterizzata da un esordio puberale che si presenta a un'età inferiore di $-2,5$ DS rispetto ai valori medi normali per il sesso, considerando quindi nella pratica clinica per i maschi l'età di 9,5 anni. In base alla patogenesi si distinguono due forme cliniche sostanzialmente diverse: la pubertà precoce vera e la pseudopubertà precoce. La pubertà precoce vera (detta anche pubertà precoce centrale o gonadotropino-dipendente) è causata da una precoce attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi che determina, in un tempo anticipato, la normale progressione puberale. In alcuni casi, più frequentemente nelle femmine rispetto ai maschi (rapporto 5:1), non è possibile documentare alcun danno organico in presenza di livelli di gonadotropine tipici delle fasi iniziali della pubertà: si parla quindi di pubertà precoce vera idiopatica. In altri casi, più frequentemente nei maschi (rapporto 4:1), è possibile evidenziare un danno acquisito del sistema nervoso centrale (amartoma ipotalamico, glioma del chiasma o dell'ipotalamo, craniofaringioma, pinealoma, astrocitoma, ependimoma, trauma cranico, encefalite, meningite e cisti ipofisarie) o congenito (cisti aracnoidee, sella vuota e displasia setto-ottica) che configura una condizione di pubertà precoce vera secondaria. La pseudo-pubertà precoce (detta anche gonadotropino-indipendente) può essere legata a una pa-

tologica produzione di steroidi sessuali derivante dalle gonadi o dal corticosurrene (sindrome adreno-genitale, tumori surrenalici, carcinoma a cellule di Leydig), oppure anamnesticamente riferibile ad adozione da un Paese straniero o abusi sessuali. Pubertà precoce può essere presente nella sindrome di McCune Albright e nell'ipotiroidismo congenito o acquisito non trattato.

Criteri di appropriatezza clinica nella gestione della pubertà

Normalmente il paziente giunge all'osservazione dell'endocrinologo pediatrico per la precoce comparsa dei caratteri sessuali secondari o per un'improvvisa accelerazione della crescita staturale. Questo *spurt* costituisce un elemento decisivo ai fini della diagnosi e della prognosi, perché generalmente comporta una più o meno grave penalizzazione della statura finale. L'esame clinico deve rilevare i dati concernenti la statura e il peso con la valutazione dei relativi percentili, l'osservazione dei caratteri sessuali secondari e della volumetria gonadica e la definizione dello stadio puberale. Nei controlli successivi verrà valutata anche la velocità di crescita. Particolare attenzione deve essere posta nella valutazione della statura prevista. Frequentemente questi ragazzi, al momento della prima visita, si trovano al di sopra del 90° percentile dell'altezza per l'età anagrafica, ma la statura finale può risultare sensibilmente inferiore al target familiare. L'iter diagnostico prevede la valutazione dell'età ossea che fornisce informazioni sulla maturazione biologica del soggetto. Si esegue mediante radiografia della mano e del polso opposto a quello di destrezza, utilizzando l'atlante di Greulich e Pyle. Nella pubertà precoce si documenta un'età ossea avanzata rispetto all'età anagrafica. I dosaggi ormonali (FSH, LH, E2, T, SHBG, DHEAS, Δ^4 -Androstenedione, TSH, FT3 e FT4) permettono di confermare la

diagnosi e di differenziare la pubertà precoce centrale da quella gonadotropino-indipendente. L'ecocolordoppler gonadico è in grado di fornire informazioni sia sull'eventuale presenza di masse ovariche o testicolari sia sullo stato funzionale della gonade. In presenza di ginecomastia, può essere utile l'ecografia mammaria. Nel sospetto di una pubertà precoce centrale, confermato dai rilievi ormonali, la RM dell'encefalo è necessaria per verificare l'eventuale presenza di una patologia cerebrale, relativamente frequente in questi casi. L'esame del fondo oculare deve essere sempre eseguito. Nella pubertà precoce la terapia deve essere finalizzata all'inibizione dell'ulteriore maturazione puberale per arrestare la progressione dei caratteri sessuali secondari, ritardare la maturazione ossea e prolungare la fase di crescita staturale. Ciò permette di migliorare la previsione dell'altezza finale, sempre compromessa in questi ragazzi. Attenzione deve essere posta alla risoluzione di eventuali problematiche psico-relazionali. La terapia chirurgica e/o la radioterapia saranno indicate in presenza di un tumore. Queste terapie, peraltro, possono determinare un deficit ipofisario secondario di una o più tropine. In presenza della forma idiopatica, la terapia di elezione è farmacologica con analoghi del GnRH (GnRHa) che inibiscono la sintesi delle gonadotropine e permettono di ottenere la riduzione della progressione dell'età ossea e la parziale regressione dei caratteri sessuali secondari: caratteristica è la riduzione della volumetria testicolare. In corso di terapia è necessario controllare clinicamente il paziente ogni 3 mesi valutando peso, altezza ed evoluzione puberale. Ogni 6 mesi i dosaggi ormonali dovranno confermare la condizione di blocco gonadotropinico e steroideo ($T < 1 \text{ ng/ml}$). Ogni 12 mesi si esegue il controllo dell'età ossea al fine di documentarne il rallentamento nella progressione. La terapia dovrebbe essere protratta per almeno 2 anni.

Si definisce pubertà tarda (o ritardo costituzionale di pubertà) la condizione associata alla comparsa dei caratteri sessuali a un'età compresa tra +1,5 e +2,5 DS rispetto ai valori medi considerati normali per il sesso e la popolazione. Deve essere considerata come una variante normale dello sviluppo puberale. Si caratterizza per un esordio tardivo dei primi segni di pubertà che tende a risolversi spontaneamente entro un'età compresa tra 14 e 15 anni. Si definisce pubertà ritardata l'assenza dei caratteri sessuali secondari a un'età anagrafica superiore di +2,5 DS rispetto ai valori medi della popolazione di riferimento. Per il maschio si considerano sospette l'età di 14 anni in presenza di un volume gonadico ancora prepubere e l'età di 17 anni in soggetto con maturazione puberale non completa. È una condizione patologica decisamente più frequente nel maschio che nella femmina, con un rapporto di 8:1. Le cause più frequenti sono le patologie croniche (asma, eczema, fibrosi cistica), l'ipotiroidismo e l'anorexia nervosa. È fondamentale la diagnosi differenziale con le condizioni di ipogonadismo sia ipogonadotropo sia ipergonadotropo. Normalmente questi pazienti giungono all'osservazione del medico per deficit staturale importante o per l'assenza di segni di sviluppo puberale. La raccolta anamnestica deve essere accurata e considerare l'evoluzione dell'accrescimento staturale e ponderale, eventuali malattie dalla nascita al momento della visita, terapie o allergie a farmaci, apporto alimentare, attività fisica, stress emotivi e sintomi soggettivi come cefalea, disturbi del visus, ipo- o anosmia. All'esame clinico si considerano peso, altezza, stadio puberale, condizioni generali, ghiandola tiroidea. Frequentemente questi ragazzi, al momento della prima visita, si trovano al di sotto del 10° percentile dell'altezza per l'età anagrafica. L'iter diagnostico prevede la valutazione dell'età ossea che usualmente risulta sensibilmente inferiore rispetto

all'età anagrafica. Le indagini ormonali (FSH, LH, E2, T, DHEAS, SHBG, GH, IGF1, PRL, TSH, FT4, FT3) permettono di documentare eventuali deficit della funzione tiroidea o ipofisaria. Vengono considerati come indagini di secondo livello i test classici (clonidina, insulina, arginina, L-dopa) e potenziati (arginina + GHRH) per lo studio del GH e il test al GnRH per la determinazione di FSH e LH se le gonadotropine risultano basse in assenza di condizioni di malnutrizione o malassorbimento. Nel sospetto di una pubertà ritardata centrale, l'RX e/o la RM dell'encefalo per lo studio della sella turcica e della regione ipotalamica possono permettere di escludere una patologia cerebrale. L'esame del fondo oculare e la campimetria devono essere sempre eseguiti. L'ecocolordoppler testicolare è in grado di fornire informazioni sia sull'eventuale presenza di masse testicolari sia sullo stato funzionale della gonade. La terapia della pubertà ritardata, una volta escluso l'ipogonadismo ipogonadotropo, è finalizzata a stimolare una fisiologica progressione della maturazione gonadica. Nel maschio si può utilizzare il testosterone (50 mg-100 mg/4-6 settimane im) per 3-6 mesi. Al termine del trattamento si dovranno valutare lo stato della gonade e i livelli ormonali: questo stimolo è normalmente sufficiente a indurre l'inizio della maturazione puberale. In caso di mancata risposta si dovrà iniziare la stimolazione con gonadotropine al fine di favorire la maturazione delle gonadi.

Principali patologie dell'adolescente

Il varicocele

Il varicocele colpisce circa il 20% degli adolescenti maschi, più raramente le femmine, interessando una percentuale analoga negli adulti e quasi nulla nei prepuberi e rappresenta una tra le principali

cause di infertilità maschile e di dolore pelvico post-coitale femminile. Nel maschio esso indica un'anomala dilatazione delle vene del plesso pampiniforme del testicolo, la struttura preposta al drenaggio del sangue refluo dal testicolo e può comportare alterazioni dello sviluppo gonadico, con conseguenti modificazioni della volumetria testicolare e della funzione spermatogenetica. La dilatazione delle vene e la conseguente insufficienza valvolare, infatti, comportano un reflusso all'interno del sistema venoso spermatico, con stasi del sangue refluo dal testicolo e conseguente possibile sofferenza ipossica della gonade e ristagno di metaboliti tossici. La pubertà sembra influire sulla patogenesi del varicocele, vista l'elevata percentuale di soggetti in età puberale che ne è affetta, ma le cause non sono ancora note.

Le malattie a trasmissione sessuale (MST)

Le MST rappresentano un'ampia varietà di sindromi cliniche causate da agenti patogeni quali batteri, virus, funghi, protozoi ed epizoi acquisite o trasmesse attraverso l'attività sessuale. Una delle categorie più a rischio nel mondo è proprio quella dei giovani adolescenti. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, le MST hanno un'incidenza annua di 333 milioni di casi escludendo l'AIDS. Ogni anno un adolescente su venti contrae una MST curabile, senza contare le infezioni virali. Più della metà delle nuove infezioni da HIV ogni anno interessa giovani in una fascia di età compresa tra i 15 e i 24 anni. Gli agenti patogeni sessualmente trasmissibili sono oltre 35 e ognuno di essi può avere più sottotipi in grado di determinare diverse manifestazioni cliniche quali uretriti, orchiepididimiti e prostatiti. I più frequenti patogeni sono *Chlamydia trachomatis* e gonococco, seguiti da *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas* e *Candida*

albicans. Da non sottovalutare i virus dell'epatite, dell'HIV e dell'herpes. I quadri clinici sono variabili: le infezioni possono decorrere in maniera silente o accompagnarsi a disturbi urinari vaginali o dell'eiaculazione o a secrezioni uretrali.

I tumori gonadici

I tumori gonadici, ovarici o testicolari, colpiscono più frequentemente i giovani fra i 15 e i 35 anni. Nei Paesi occidentali l'incidenza è di 3-6 nuovi casi per 100.000 maschi per anno e studi epidemiologici evidenziano un aumento dell'incidenza della patologia dagli anni Cinquanta al 2000, secondo un trend quasi epidemico. La diagnosi precoce è fondamentale per la sopravvivenza e per il mantenimento della capacità riproduttiva e può essere effettuata anche mediante l'autopalpazione testicolare, che adulti e ragazzi dovrebbero imparare a fare regolarmente. I fattori di rischio per il tumore testicolare sono: un pregresso tumore testicolare controlaterale, il criptorchidismo, la sindrome di Klinefelter, la familiarità, pregresse terapie radianti o chemioterapie, l'esposizione a inquinanti ambientali. Un cambiamento rilevante rispetto al passato riguarda l'istotipo di questi tumori, che vede negli ultimi anni un aumento delle forme germinali miste e dei tumori stromali, in passato molto meno frequenti rispetto al seminoma.

I marcatori tumorali (α -fetoproteina, β -hCG, PLAP e LDH) hanno soprattutto una valenza prognostica ma, se negativi, non escludono la presenza del tumore. La terapia è chirurgica e può essere seguita, a seconda della stadiazione e dell'istotipo del tumore, da terapie radianti o chemioterapie. La prognosi è notevolmente migliorata negli ultimi decenni in seguito a un incremento della diagnosi nelle fasi precoci del tumore, a trattamenti multidisciplinari più efficaci e a follow-up meticolosi.

I disturbi della sfera sessuale

I principali disturbi della sfera sessuale in età adolescenziale sono strettamente connessi alla delicata fase di acquisizione dell'identità di genere e delle prime esperienze. Fattori aggravanti sono rappresentati dai falsi miti della sessualità legati alle credenze comuni e ai messaggi forniti dai media. L'approccio con i giovani pazienti è estremamente difficoltoso, seppure assolutamente necessario per comprendere la severità e l'importanza che il disturbo riveste per il paziente stesso e al fine di stabilire il più idoneo approccio terapeutico. Nella femmina il vaginismo e la vulvodinia rappresentano frequenti elementi patogenetici di un disturbo della sfera sessuale. Nel maschio i disturbi dell'erezione sono tra i più comuni e si riferiscono all'incapacità di raggiungere o mantenere un'erezione soddisfacente durante il rapporto. Tra i giovani adolescenti le cause sono prevalentemente psicologiche, legate all'insicurezza e al conseguente nervosismo, alla mancanza di privacy o alla scarsa intimità con la partner; più raramente possono essere legate a malesseri fisici come influenza, stanchezza, consumo eccessivo di cibi o alcolici. I disturbi dell'eiaculazione sono piuttosto diffusi tra i giovani e comprendono l'eiaculazione precoce e ritardata e l'aneiaculazione/anorgasmia. Problemi psicologici come prime esperienze sessuali traumatiche, ansia da prestazione, senso di colpa o paura di non essere normali possono esserne le cause. In altri casi, però, la causa è da ricercarsi in disturbi ormonali, neurologici, anatomici, infettivi o nell'uso di farmaci e soprattutto di droghe. La rassicurazione e un'adeguata educazione sessuale sono strumenti utili a creare una maggiore conoscenza di se stessi e una maggiore fiducia nelle proprie capacità, aspetti fondamentali per la risoluzione del problema. Per dismorfofobia peniena si intende la preoccupazione per un supposto di-

fetto fisico, basata sul timore di avere ridotte o eccessive dimensioni del pene o di avere anomalie del prepuzio o del glande, tali da comportare un disagio evidente con conseguenti limitazioni nell'interazione sociale e sessuale.

Malattie rare in adolescenza

Precedentemente sono stati già trattati i DSD, esempio di malattie rare, gruppo molto eterogeneo di patologie usualmente genetiche o cromosomiche, di gravità e manifestazioni cliniche diverse, a esordio variabile, solitamente croniche ad andamento ingravescente che coinvolgono diversi organi o tessuti. Per la definizione, il criterio principale è rappresentato dai dati di prevalenza riferiti alla letteratura internazionale che, in alcuni casi, possono essere specifici per l'Italia, l'Europa o gli Stati Uniti. Poiché, a oggi, non esiste una definizione univoca di malattia rara, sono state utilizzate, come criterio di riferimento, le indicazioni del "Programma d'azione comunitario sulle malattie rare 1999-2003" che definisce "rare" le malattie con una prevalenza inferiore a 5 per 10.000 abitanti nell'insieme della popolazione comunitaria. Le normative assistenziali in proposito fanno riferimento al Decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329 "Regolamento recante norme di individuazione delle malattie croniche e invalidanti ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera a) del Decreto Legislativo 29 aprile 1998, n. 124", come modificato dal decreto ministeriale 21 maggio 2001 n. 296 "Regolamento di aggiornamento del Decreto ministeriale 28 maggio 1999, n. 329" che individua le condizioni di malattie croniche e invalidanti che danno diritto all'esenzione dalla partecipazione al costo per le prestazioni di assistenza sanitaria correlate. Infine, il Decreto ministeriale del 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla par-

tecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b,) del Decreto Legislativo 29 aprile 1998 n.124", individua le malattie rare e prevede l'istituzione di una rete assistenziale dedicata, mediante la quale sviluppare azioni di prevenzione, attivare la sorveglianza, migliorare gli interventi volti alla diagnosi e alla terapia, promuovere l'informazione e la formazione, nonché l'istituzione del registro nazionale delle malattie rare.

Con questo Decreto l'Italia si è dotata di un regolamento fra i più avanzati e attenti a livello mondiale, dando ai medici e agli operatori sanitari in genere uno strumento potente ed efficiente per la diagnosi e la terapia di queste patologie, con particolare attenzione alla prevenzione.

L'adolescenza rappresenta un periodo critico nella maturazione psico-organica e riproduttiva dell'individuo. La pubertà è però anche una fase in cui un attento approccio medico volto alla prevenzione permette di cogliere segni importanti per giungere alla diagnosi e instaurare tempestivamente terapie atte a prevenire le complicanze più invalidanti dell'età adulta. Si fa riferimento, in particolare, a quelle patologie rare che possono compromettere il regolare sviluppo puberale e gonadico. Frequente è la diagnosi in adolescenza della sindrome di Klinefelter, della sindrome di Turner, più raramente della sindrome di Kallmann, detta anche displasia olfattogenitale di De Morsier, disordine genetico caratterizzato da ipogonadismo ipogonadotropo isolato congenito associato a iposmia o anosmia, della sindrome da insensibilità agli androgeni, della sindrome di Prader-Willi, causata dalla delezione o alterazione di uno o più geni del braccio lungo prossimale del cromosoma 15 paterno o dalla disomia materna del cromosoma 15, della malattia di Steinert, detta anche distrofia miotonica di tipo 1, patologia a trasmissione autosomica dominante a penetranza

completa ed espressività variabile, caratterizzata dal fenomeno dell'anticipazione e cioè, nel passaggio da una generazione alla successiva, si assiste costantemente a una più precoce comparsa dei sintomi clinici.

Promozione e tutela della salute dell'adolescente nell'ambito della prevenzione primaria, secondaria e terziaria

Un piano finalizzato alla promozione e alla tutela della salute dell'adolescente necessita di una costante analisi dell'evoluzione dei bisogni della popolazione in oggetto e di un conseguente adeguamento delle metodologie da utilizzare e delle attività e degli interventi da effettuare. La prevenzione ha il fine di promuovere la salute e il benessere individuale e collettivo, mediante un insieme di misure di profilassi mediche, sociali ed economiche atte a ridurre l'insorgenza di malattia nella popolazione sana e a limitare la progressione e la gravità di una patologia nella popolazione affetta. Applicando tali nozioni generali alle patologie andrologiche, appare chiaro come un intervento precoce dal punto di vista comportamentale, diagnostico e terapeutico nel soggetto giovane sia quanto di più efficace nel tutelare la salute del maschio nell'età adulta.

Programmi di informazione ed educazione

L'informazione, l'educazione e la sensibilizzazione dell'adolescente, della famiglia e dell'opinione pubblica costituiscono il primo obiettivo da raggiungere, obiettivo che deve essere basato su diversi elementi:

- rendere esplicita la cultura della prevenzione andrologica, abbattendo pregiudizi, superando vecchi tabù e carenze culturali e aiutando a superare il comune pudore della visita medica

alla quale purtroppo molti giovani e adulti sfuggono;

- sfatare i falsi miti legati alle credenze comuni e ai messaggi forniti dai media, riguardanti soprattutto le dimensioni dell'organo sessuale maschile e le prime esperienze sessuali, fornendo maggiori informazioni sull'anatomia normale e la fisiologia dell'apparato genitale maschile e femminile per una maggiore consapevolezza delle implicazioni fisiche, emotive e relazionali presenti nella sessualità;
- accompagnare e guidare l'accettazione delle modificazioni del proprio corpo, promuovere la conoscenza dei comportamenti che rendono difficoltosa l'acquisizione di stili di vita sani, stimolando l'acquisizione di un'autonomia di pensiero, così da facilitare l'elaborazione di scelte consapevoli e indipendenti;
- fornire spiegazioni sui fattori di rischio legati a comportamenti non adeguati rispetto alla regolare funzione dell'apparato riproduttivo e allo sviluppo della sessualità, favorendo l'acquisizione di nuove conoscenze, atteggiamenti e capacità finalizzate all'adozione di sane abitudini di vita. Ciò si traduce, nello specifico, in programmi di informazione sull'importanza di un comportamento alimentare corretto associato ad attività fisica regolare, sugli effetti negativi dell'uso di fumo, droghe, alcool e sostanze dopanti sulla salute riproduttiva e sessuale, sui metodi contraccettivi per una procreazione responsabile e sull'acquisizione di conoscenze e comportamenti preventivi rispetto alle malattie sessualmente trasmesse;
- informare in merito alle principali patologie andrologiche, delineando la differenza precisa tra ciò che è normale e ciò che è patologico in un periodo delicato e ricco di rapide modificazioni fisiche e psichiche come quello dello sviluppo puberale, educando l'adolescente a

riconoscere segni o sintomi di eventuali patologie in grado di provocare, se trascurate, gravi conseguenze per la futura salute riproduttiva e sessuale. In questo contesto assume fondamentale importanza spiegare come si effettua la manovra dell'autopalpazione testicolare, prezioso strumento per la diagnosi precoce di condizioni come il varicocele, ma soprattutto dell'eventuale presenza di una tumefazione sospetta. Rendere consapevoli che sono numerose le opzioni terapeutiche per la maggior parte delle patologie riguardanti l'adolescenza e che rivolgersi al medico costituisce il primo passo per la guarigione.

Le misure di intervento possibili per la realizzazione di tali obiettivi prevedono differenti strategie:

- istituzione di un sistema informativo adeguato, capace di stabilire un canale di comunicazione con i giovani adolescenti, che si avvalga di strumenti di diffusione di informazioni come internet (social network e siti web) e come la televisione (programmi e canali dedicati ai giovani). Questo tipo di informazione, semplice, diretta e dedicata, può avere un ruolo nell'aumentare il livello di conoscenza generale dei problemi di salute dei giovani adolescenti e nel diminuire lo stigma sociale sui problemi della sessualità e della fertilità;
- promuovere un'articolata attività educativa al fine di offrire all'adolescente, nel suo processo di crescita, nuovi punti di riferimento e opportunità di formazione che si integrino con le altre più tradizionali quali la famiglia e la scuola. L'influenza di un sereno ambiente familiare è fondamentale per le scelte e i comportamenti dei figli. Pertanto, la famiglia deve essere riconosciuta come soggetto e come risorsa da sostenere nella sua fondamentale funzione educativa e affettiva. Interventi di consultazione psicologica dell'adolescente non possono

non prevedere spazi destinati ai genitori, soprattutto se i nodi conflittuali rimandano a difficoltà nella coppia genitoriale o nel nucleo familiare nel complesso. La scuola, invece, rappresenta un ambiente potenzialmente ideale a creare spazi protetti di ascolto, formazione ed educazione dell'adolescente, dove venga tutelato il diritto di ciascuno alla comunicazione o al silenzio e sia garantito il rispetto di scelte di opzioni etiche e di comportamenti differenti. Per tali motivi, realizzare campagne di prevenzione nelle scuole potrebbe offrire l'opportunità di incontri individuali o di gruppo con medici competenti su problemi andrologici e di educazione alla salute, così da diffondere una corretta informazione sulle tematiche legate alla sessualità e alla riproduzione;

- realizzazione di una rete di collaborazione fra tutte le associazioni, istituzioni e organizzazioni che in ambito regionale, nazionale e internazionale si occupano a vario titolo dell'adolescenza, soprattutto attraverso i consultori e gli ambulatori di medicina generale e del territorio. Ciò prevede l'intervento di molteplici figure quali pediatra, ginecologo, andrologo, psicologo, assistente sociale, assistente sanitario e infermiere, presenti nell'ASL in qualità di consulenti, che hanno l'obbligo di svolgere una funzione di primo ascolto e di primo intervento, offrendo alla popolazione adolescenziale tutte quelle misure che sono alla base della prevenzione.

Programmi per la diagnosi precoce delle principali patologie della riproduzione nell'adolescenza e per la prevenzione delle loro complicanze

Accanto ai programmi di informazione ed educazione, la realizzazione di un piano di promozione e tutela della salute dell'adolescente deve

prevedere anche delle misure finalizzate all'individuazione precoce di patologie o alterazioni dell'apparato genitale in grado di influenzare negativamente la fertilità e la sessualità. Il ruolo del medico (pediatra, medico di medicina generale, medico sportivo, andrologo, ginecologo, endocrinologo) risulta, anche in questo ambito, di fondamentale importanza. Durante l'adolescenza sono importanti la ricerca, all'esame obiettivo dei genitali, dei segni dello sviluppo puberale e la valutazione del volume ovarico e dei testicoli, mediante esame ecografico della pelvi. Nel maschio un reperto obiettivo molto frequente può essere la ginecomastia che richiede un'attenta valutazione perché, sebbene frequentemente a evoluzione benigna e risoluzione spontanea, a volte può essere sintomo importante di patologie complesse che richiedono una successiva gestione clinica basata sullo studio ormonale, metabolico e osseo. Nella femmina lo sviluppo mammario e i segni di androgenizzazione costituiscono importanti elementi obiettivi di valutazione. L'esame strumentale più accurato per lo studio delle gonadi è rappresentato dall'ecocolordoppler, che permette di seguire tutte le modificazioni strutturali che caratterizzano la gonade durante lo sviluppo puberale. L'ecocolordoppler consente inoltre la diagnosi precoce dei tumori gonadici, soprattutto quando non sono palpabili. Se sottoposto a un intervento terapeutico tempestivo, il paziente ha una maggiore probabilità di evitare interventi chirurgici invasivi di linfadenectomia locoregionale e terapie radianti o chemioterapia. Quest'ultima, in particolare, può mettere seriamente a repentaglio la fertilità, sulla base del tipo di farmaco utilizzato, della dose e del tempo intercorso tra un ciclo e il successivo. La prevenzione terziaria, in caso di terapie radianti e chemioterapiche, consiste nella sensibilizzazione dei pazienti e dei medici a effettuare la crioconservazione del seme.

Strumenti di intervento

La gestione della popolazione in oggetto necessita di strutture o Unità Operative che si occupino in modo coerente, funzionale e globale della fisiopatologia dell'adolescenza, considerando contemporaneamente i diversi problemi di carattere sanitario, sociale e comportamentale e prevedendo percorsi di continuità e integrazione. Questo consente di ottenere diversi risultati:

- migliorare l'accesso e la fruizione delle strutture sociosanitarie da parte degli adolescenti. Tali strutture, sia nella realtà sia nell'immaginario dei ragazzi, vengono spesso identificate come luoghi istituzionalmente deputati ad affrontare tematiche per adulti e, pertanto, sono vissute con diffidenza o timore;
- ampliare i luoghi di offerta delle prestazioni sanitarie ad altre realtà territoriali come i consultori e gli ambulatori di plessi scolastici;
- formare il personale sanitario appartenente a queste realtà con l'obiettivo di fornire una base di conoscenza comune del modello assistenziale necessaria per lo sviluppo delle iniziative previste.

In ambito sanitario i principali strumenti di intervento sono, quindi, rappresentati dal miglioramento delle tecniche diagnostiche e dalla realizzazione di centri specialistici specificatamente dedicati alla diagnosi e cura delle patologie dell'adolescente.

Centri per la diagnosi e la cura delle malattie rare

Il Piano Sanitario Nazionale (PSN) 1998-2000 ha inserito le malattie rare tra i suoi interventi prioritari e ha istituito, con decreto ministeriale del 24 aprile 2000 pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 131 del 7 giugno 2000, il Registro Na-

zionale delle Malattie Rare presso l'Istituto Superiore di Sanità. La legislazione già ricordata fissa le caratteristiche dell'offerta assistenziale della rete nazionale e regionale dei centri e dei presidi per le malattie rare. Naturalmente quando questi centri sono rivolti anche agli adolescenti devono avere delle caratteristiche specifiche.

Si possono sinteticamente ricordare gli elementi principali caratterizzanti i centri per le malattie rare:

- documentata esperienza nell'ambito di queste specifiche patologie attestata dal numero di pazienti in carico e in follow-up;
- dotazione strumentale e funzionale di cui il centro si avvale e che nel nostro caso prevede: servizio ambulatoriale di endocrinologia e andrologia dell'età evolutiva, servizio di Day Hospital endocrinologico, laboratorio di endocrinologia, servizio di seminologia e crioconservazione dei gameti maschili, servizio di ecografia e servizio per lo studio della densitometria ossea e della composizione corporea;
- equipe multidisciplinare, collegata in rete, che si avvale di tutti gli specialisti necessari per offrire un'assistenza integrata con consulenze e interventi estremamente rapidi e coordinati comprendenti, fra gli altri, il genetista medico;
- definizione di percorsi assistenziali e adozione di procedure organizzative. Gli adolescenti vengono sottoposti a una prima visita durante la quale viene compilata una scheda informativa per le prime osservazioni, aggiornata durante i successivi controlli per monitorare l'andamento della patologia nel rispetto della legge sulla privacy. Successivamente, sulla base dei segni e/o sintomi presentati dal paziente, vengono programmate le eventuali consulenze con gli specialisti collegati al centro; viene impostato un protocollo di indagini strumentali e pianificato un adeguato follow-up del pa-

ziente (mesi o anni) e, ove necessario, viene concordato un programma terapeutico medico e/o chirurgico. Infine, l'attiva collaborazione con i medici di medicina generale e i pediatri favorisce la realizzazione di campagne di sensibilizzazione finalizzate alla prevenzione e alla diagnosi precoce nell'ambito delle malattie rare in età adolescenziale;

- adozione di programmi di miglioramento della qualità dell'assistenza. In accordo con l'obiettivo prioritario del Piano Sanitario Nazionale 1998-2000, "Programma Nazionale per la Qualità", vengono utilizzati gli indicatori di qualità atti a verificare sia l'efficacia e l'appropriatezza delle prestazioni erogate dal centro sia l'efficienza del servizio percepita dal paziente;
- adozione di programmi di miglioramento del rapporto con l'utente. Vengono utilizzati indicatori di qualità rivolti all'utente come questionari a risposta multipla e questionari aperti. Inoltre, il personale operante nel centro, oltre a organizzare periodici colloqui informativi con il paziente e i suoi familiari, dispone di un numero telefonico per affrontare le quotidiane problematiche personali e sociali che tali patologie comportano. Obiettivi prioritari sono la sensibilizzazione dei soggetti affetti da malattia rara e il successivo invio presso le Associazioni dei pazienti e dei familiari esistenti sul territorio regionale e nazionale;
- svolgimento di attività di eccellenza nel settore delle malattie rare nell'area epidemiologica e diagnostico-terapeutica. L'esperienza di attività diagnostica, clinica, follow-up e preventiva, viene documentata dalla casistica, dalla produzione scientifica (lavori, pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali, convegni e corsi di aggiornamento promossi) e dall'attività didattica.

Conclusioni

La salute sessuale e riproduttiva è una condizione molto importante per uno stato di benessere fisico, emotivo, mentale e per la vita relazionale e la sua realizzazione; interessa tutte le fasi della vita, ma affonda le sue radici nel delicato periodo dell'adolescenza. Questo concetto diviene drammaticamente importante in caso di soggetti affetti da disordini della differenziazione sessuale che acquisiscono nel periodo peripuberale la consape-

volezza dei loro difetti riproduttivi. Studi scientifici e dati epidemiologici rendono evidente la necessità di attuare misure di intervento atte a promuovere e tutelare questa fascia d'età. La pluralità e la continua evoluzione dei bisogni adolescenziali comportano l'esigenza di un coinvolgimento di diversi servizi e strutture, in particolare una maggiore definizione di competenze dei Centri per le Malattie Rare dedicati alla promozione di un'azione intersettoriale competente per il percorso educativo-informativo da affrontare.

Appendice A

Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza dei percorsi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo

(Accordo ai sensi dell'art. 9 del Decreto Legislativo 28 agosto 1997 n. 281 tra il Governo, le Regioni, le Province Autonome, le Province, i Comuni e le Comunità montane. Rep. Atti n. 137/CU del 16 dicembre 2010)

Presidenza del Consiglio dei Ministri Conferenza Unificata – Accordo 16 dicembre 2010

Accordo, ai sensi dell'articolo 9 del Decreto Legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano, le Province, i Comuni e le Comunità montane sul documento concernente "Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo".

Rep. atti n. 137/CU del 16 dicembre 2010

LA CONFERENZA UNIFICATA

Nell'odierna seduta del 16 dicembre 2010:

- VISTO l'art. 9, comma 2, lettera c) del Decreto Legislativo 28 agosto 1997, n. 281, in

base al quale la Conferenza Unificata promuove e sancisce accordi tra Governo, Regioni, Province, Comuni e Comunità Montane, al fine di coordinare l'esercizio delle rispettive competenze e svolgere in collaborazione attività di interesse comune;

- VISTI gli Accordi sanciti in Conferenza Stato-Regioni - Rep. atti n. 57/CSR del 25 marzo 2009 e Rep. atti n. 76/CSR dell'8 luglio 2010 - tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sulle linee progettuali per l'utilizzo da parte delle Regioni delle risorse vincolate ai sensi dell'art. 1, commi 34 e 34-bis, della Legge 23 dicembre 1996, n. 662, per la realizzazione degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale relativi

- agli anni 2009 e 2010 che prevedono rispettivamente al punto 9 (anno 2009) e 8 (anno 2010) la tutela della maternità e promozione dell'appropriatezza del percorso nascita;
- VISTO il Patto per la Salute 2010-2012, siglato il 3 dicembre 2009 con una Intesa tra Governo, le Regioni e Province Autonome di Trento e di Bolzano - Rep. atti n. 243/CSR del 3 dicembre 2009 che prevede, tra l'altro, la riorganizzazione delle reti regionali di assistenza ospedaliera;
 - VISTA la nota del 3 novembre 2010, con la quale il Ministero della Salute ha inviato, ai fini del perfezionamento di un apposito Accordo in questa Conferenza un documento concernente "Linee di indirizzo per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo", diramato alle Regioni, Province Autonome e Autonomie locali in data 10 novembre 2010;
 - CONSIDERATO che, nel corso della riunione tecnica svoltasi in data 1° dicembre 2010, rappresentanti delle Regioni si sono riservati di condurre al riguardo ulteriori approfondimenti e di inviare una proposta di modifica del documento indicato in oggetto;
 - RILEVATO che, nel corso della predetta riunione tecnica, il rappresentante dell'ANCI ha richiamato l'attenzione sulla necessità di prevedere un rafforzamento del sostegno integrato sociosanitario alle situazioni post-partum più problematiche;
 - VISTA la nota pervenuta in data 15 dicembre 2010, con la quale il Ministero della Salute ha inviato lo schema di Accordo indicato in oggetto, rappresentando che il medesimo è stato condiviso con la Regione Veneto, Coordinatrice della Commissione salute;
 - VISTA la nota in data 15 dicembre 2010, con la quale la predetta nuova versione è stata trasmessa alle Regioni, Province Autonome e Autonomie locali;
 - VISTA la nota pervenuta in pari data, con la quale la Regione Veneto, coordinatrice della Commissione salute, ha comunicato l'assenso tecnico sul documento in oggetto nel testo diramato con la predetta lettera in data 15 dicembre 2010;
 - ACQUISITO, nel corso dell'odierna seduta, l'assenso del Governo, dei Presidenti delle Regioni e delle Province Autonome, dell'ANCI, dell'UPI e dell'UNCCEM.

SANCISCE ACCORDO

tra il Governo, le Regioni e gli Enti Locali nei seguenti termini.

Premesso che:

- il Decreto Legislativo n. 502/1992 e successive modificazioni e integrazioni indirizza le azioni del Servizio Sanitario Nazionale verso il rispetto del principio di appropriatezza e l'individuazione di percorsi diagnostici terapeutici e Linee guida; stabilisce l'adozione in via ordinaria del metodo della verifica e della revisione della qualità e della quantità delle prestazioni al cui sviluppo devono risultare funzionali i modelli organizzativi e i flussi informativi dei soggetti erogatori;
- il Decreto del Presidente della Repubblica 14 gennaio 1997 "Approvazione dell'atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano in materia di requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi minimi per l'esercizio delle attività sanitarie da parte delle strutture pubbliche e private" definisce le attività di valutazione e miglioramento della qualità in termini metodologici e prevede tra i requisiti generali richiesti alle

strutture pubbliche e private che le stesse siano dotate di un insieme di attività e procedure relative alla gestione, valutazione e miglioramento della qualità;

- il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001 “Definizione dei Livelli Essenziali di Assistenza” indica la necessità di individuare percorsi diagnostico-terapeutici sia per il livello di cura ospedaliera, sia per quello ambulatoriale;
- il Decreto del Presidente della Repubblica 7 aprile 2006 “Approvazione del Piano sanitario nazionale 2006-2008” individua gli obiettivi da raggiungere per attuare la garanzia costituzionale del diritto alla salute e degli altri diritti sociali e civili in ambito sanitario, e in particolare il punto 4.4, si prefigge la promozione del Governo clinico quale strumento per il miglioramento della qualità delle cure per i pazienti e per lo sviluppo delle capacità complessive e dei capitali del Servizio Sanitario Nazionale, allo scopo di mantenere standard elevati e migliorare le performance professionali del personale, favorendo lo sviluppo dell’eccellenza clinica;
- in particolare il Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 individua al punto 5.1 “La salute nelle prime fasi di vita, infanzia e adolescenza” la riduzione del ricorso al taglio cesareo, raggiungendo il valore del 20%, in linea con i valori medi europei, attraverso la definizione di Linee guida nazionali per una corretta indicazione al taglio cesareo, l’attivazione di idonee politiche tariffarie per scoraggiarne il ricorso improprio;
- il documento preliminare informativo sui contenuti del nuovo Piano Sanitario Nazionale 2010-2012 prevede al punto 12.1 che saranno analizzati gli aspetti relativi alla sicurezza e all’umanizzazione del parto, al ricorso alla partoanalgesia e alla diminuzione dei tagli cesarei, alla promozione e sostegno dell’allattamento

al seno, alla razionalizzazione della rete dei punti nascita e delle Unità Operative pediatriche-neonatologiche e delle Terapie Intensive Neonatali, al trasporto materno e neonatale.

Considerato che:

- l’eccessivo ricorso al taglio cesareo ha portato l’Italia a occupare il primo posto tra i Paesi europei, superando i valori europei riportati nel rapporto Euro-Peristat sulla salute materno-infantile del dicembre 2008. L’Italia detiene la percentuale più elevata pari al 38%, seguita dal Portogallo con il 33%, mentre tutti gli altri Paesi presentano percentuali inferiori al 30% che scendono al 15% in Olanda e al 14% in Slovenia. In Italia si è passati dall’11,2% del 1980 al 29,8% del 1996 e al 38,4% del 2008 con notevoli variazioni per area geografica (23,1% in Friuli Venezia Giulia e 61,9% in Campania) e presenza di valori più bassi nell’Italia settentrionale e più alti nell’Italia centrale, meridionale;
- i dati disponibili confermano, per quanto riguarda il taglio cesareo e, in generale, l’assistenza in gravidanza e al parto, l’aumento in Italia del ricorso a una serie di procedure la cui utilità non è basata su evidenze scientifiche e non è sostenuta da un reale aumento delle condizioni di rischio. Il loro utilizzo è spesso totalmente indipendente dalle caratteristiche sociodemografiche delle donne e dalle loro condizioni cliniche ed è invece associato principalmente alla disponibilità delle strutture coinvolte e alla loro organizzazione;
- in Italia, nel 2008, sono stati effettuati circa 220.000 interventi di taglio cesareo, con un costo umano ed economico non trascurabile: il rischio di morte materna è infatti di 3-5 volte superiore rispetto al parto vaginale e la morbosità puerperale è 10-15 volte superiore;
- i punti nascita con un numero di parti inferiori

a 500, privi di una copertura di guardia medico-ostetrica, anestesiologicala e medico-pediatrica attiva h24, rappresentano ancora una quota intorno al 30% del totale e sono presenti, in particolar modo, nell'Italia centrale e meridionale. In tali strutture il numero di parti è esiguo (la media è inferiore ai 300 parti/anno) e rappresenta meno del 10% dei parti totali. In queste Unità Operative, deputate all'assistenza del parto in condizioni di fisiologia, dove sarebbe ragionevole attendersi una minore prevalenza di patologie, si eseguono più cesarei (50%), mentre nelle Unità Operative più grandi e di livello superiore dove c'è concentrazione elevata di patologia, il tasso di cesarei è molte volte inferiore, sebbene la variabilità sia ampia;

- accanto alle classiche indicazioni cliniche, assolute e/o relative, materne e/o fetali, coesistono, con sempre maggiore frequenza e con un ruolo importante, indicazioni non cliniche o meglio non mediche, alcune delle quali riconducibili a carenze strutturali, tecnologiche e organizzativo-funzionali, quali organizzazione della sala parto, preparazione del personale, disponibilità dell'equipe ostetrica completa, del neonatologo e dell'anestesista h24, unitamente a convenienza del medico, medicina difensiva, incentivi finanziari.

Si conviene:

- il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano condividono la consapevolezza della rilevanza per un sistema sanitario di alta qualità e vicino alle esigenze dei cittadini, della necessità di attuare, nel triennio 2010-2012, un Programma nazionale di interventi, che tenga conto, al fine di una coerente complementarietà delle azioni all'interno di tutto il Percorso Nascita, di quanto contenuto negli Accordi ai sensi dell'art. 4 del Decreto Legisla-

tivo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano sulle linee progettuali per l'utilizzo da parte delle Regioni delle risorse vincolate ai sensi dell'art. 1, commi 34 e 34-bis, della Legge 23 dicembre 1996, n. 662, per la realizzazione degli obiettivi di carattere prioritario e di rilievo nazionale relativi agli anni 2009 e 2010, nel Progetto Obiettivo Materno Infantile del 24 aprile 2000 per quanto attiene al percorso nascita, nel Piano Sanitario Nazionale vigente, negli atti regionali al riguardo, nonché nell'emanando Piano Sanitario Nazionale 2010-2012;

- il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano si impegnano a sviluppare un Programma nazionale, articolato in 10 linee di azione, per la promozione e il miglioramento della qualità, della sicurezza e dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo. Tali linee, complementari e sinergiche, sono da avviare congiuntamente a livello nazionale, regionale e locale;
- le 10 linee di azione riportate più dettagliatamente nell'allegato tecnico, che costituisce parte integrante del presente accordo, sono:

1) Misure di politica sanitaria e di accreditamento (Allegati 1a -1b - 1c, parti integranti del presente Accordo):

- razionalizzazione/riduzione progressiva dei punti nascita con numero di parti inferiore a 1000/anno, prevedendo l'abbinamento per pari complessità di attività delle UO ostetrico-ginecologiche con quelle neonatologiche/pediatriche, riconducendo a due i precedenti tre livelli assistenziali;
- attivazione, completamento e messa a regime del sistema di trasposto assistito materno (STAM) e neonatale d'urgenza (STEN);

- adozione, laddove già non previsto dalle normative regionali in materia, di procedure di autorizzazione e accreditamento istituzionale delle strutture sulla base dei criteri di individuazione dei requisiti relativi ai differenti livelli di assistenza ostetrica e neonatale, compresa la definizione delle risorse umane sulla base dei carichi di lavoro, per le varie figure professionali coinvolte nel processo assistenziale;
- strategie di incentivazione/disincentivazione economica, incentrate su rimodulazione tariffaria e abbattimento oltre soglia di appropriatezza;
- adeguamento delle reti consultoriali regionali secondo quanto stabilito dalla Legge n. 34/1996 e adeguamento degli organici;
- presenza di obiettivi specifici nella valutazione dei direttori generali, dei direttori di dipartimento e di UOC.

2) Carta dei Servizi per il percorso nascita (Allegato 2, parte integrante del presente Accordo):

- sviluppare, nell'ambito delle Aziende sanitarie in cui è attivo un punto nascita, una Carta dei servizi specifica per il percorso nascita, in cui, in conformità ai principi di qualità, sicurezza e appropriatezza siano contenute indicazioni riguardanti almeno:
 - informazioni generali sull'operatività dei servizi;
 - informazioni relative alle modalità assistenziali dell'intero percorso nascita;
 - informazioni sulle modalità per favorire l'umanizzazione del percorso nascita;
 - informazioni sulla rete sanitaria ospedaliera-territoriale e sociale per il rientro a domicilio della madre e del neonato atta a favorire le dimissioni protette, il sostegno dell'allattamento al seno e il supporto psicologico.

3) Integrazione territorio-ospedale (Allegato 3, parte integrante del presente Accordo):

- garantire la presa in carico, la continuità assistenziale, l'umanizzazione della nascita attraverso l'integrazione dei servizi tra territorio e ospedale e la realizzazione di reti dedicate al tema materno-infantile sulla base della programmazione regionale;
- prevedere percorsi assistenziali differenziati favorendo la gestione delle gravidanze fisiologiche presso i consultori;
- assicurare l'utilizzo di una cartella gravidanza-parto-puerperio integrata territorio-ospedale;
- promuovere l'adozione di strumenti di collegamento e comunicazione tra le diverse strutture ospedaliere e territoriali;
- garantire la diffusione di corsi di accompagnamento alla nascita sul territorio in collaborazione con i punti nascita;
- favorire dimissioni protette delle puerpere e dei neonati promuovendo il ritorno al territorio (consultorio familiare e pediatra di libera scelta).

4) Sviluppo di Linee guida sulla gravidanza fisiologica e sul taglio cesareo da parte del SNLG-ISS (Allegato 4, parte integrante del presente Accordo):

- elaborazione di Linee guida *evidence-based* e aggiornate per la pratica clinica, rivolte ai professionisti della salute;
- stesura di una sintesi divulgativa delle Linee guida rivolta alle donne;
- diffusione di Linee guida attraverso canali istituzionali e di comunicazione scientifica.

5) Programma di implementazione delle Linee guida (Allegato 5, parte integrante del presente Accordo):

- analisi del contesto assistenziale a livello regio-

nale e locale e studio della variabilità come indicatori di appropriatezza;

- identificazione delle criticità e delle barriere al cambiamento a livello di singolo punto nascita e sua interfaccia con il territorio;
- promozione della continuità assistenziale e dell'integrazione con l'assistenza territoriale;
- promozione del ruolo dei vari professionisti nel percorso nascita, sia del ginecologo che dell'ostetrica, anche tramite l'individuazione dei percorsi per l'assistenza alla gravidanza a rischio e per quella fisiologica;
- sviluppo di percorsi clinico-assistenziali aziendali, sulla base delle linee di indirizzo per la promozione dell'appropriatezza degli interventi assistenziali nel percorso nascita e per la riduzione del taglio cesareo.

6) Elaborazione, diffusione e implementazione di raccomandazioni e strumenti per la sicurezza del percorso nascita (Allegato 6, parte integrante del presente Accordo):

- aggiornamento, implementazione e diffusione della Raccomandazione del Ministero della Salute per la prevenzione della mortalità materna;
- definizione della Raccomandazione per la prevenzione della mortalità neonatale;
- promozione dell'adesione a sistemi di monitoraggio di eventi sentinella/eventi avversi/near miss e relativi audit.

7) Procedure di controllo del dolore nel corso del travaglio e del parto (Allegato 7, parte integrante del presente Accordo):

- promozione di procedure assistenziali, farmacologiche e non per il controllo del dolore in corso di travaglio-parto;
- definizione di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi per la partoanalgesia, dando as-

sicurazione dell'erogabilità di tale prestazione con disponibilità/presenza di anestesista sulla base dei volumi di attività del punto nascita.

8) Formazione degli operatori (Allegato 8, parte integrante del presente Accordo):

- rendere prioritari, nell'ambito delle attività di formazione continua ECM aziendale e regionale, percorsi di formazione/aggiornamento di tutte le figure professionali coinvolte nel percorso nascita, con modalità integrate, come previsto al punto 5) relativo al programma di implementazione delle Linee guida;
- promuovere l'audit clinico quale strumento di valutazione della qualità dei servizi e delle cure erogate;
- attivare sistemi per la verifica e adeguamento dei livelli formativi teorico-pratici delle scuole di specializzazione in ginecologia e ostetricia, nonché in pediatria/neonatologia e del corso di laurea in ostetricia, in linea e in coerenza con gli standard assistenziali, in raccordo con il MIUR;
- promuovere un'effettiva integrazione della funzione universitaria di didattica con gli ospedali di insegnamento;
- promuovere il coinvolgimento delle Società scientifiche nella formazione continua dei professionisti sanitari;
- prevedere attività formativa in tema di metodiche farmacologiche e non di controllo del dolore, con carattere di multidisciplinarietà;
- promuovere un percorso strutturato per l'inserimento dei professionisti nuovi assunti, conforme alle caratteristiche dei livelli assistenziali garantiti.

9) Monitoraggio e verifica delle attività (Allegato 9, parte integrante del presente Accordo):

- promuovere l'utilizzo di sistemi di monitoraggio delle attività, capaci di definire le ricadute

cliniche e assistenziali delle attività stesse attraverso indicatori misurabili;

- promuovere una sistematica attività di audit quale strumento di autovalutazione dei professionisti sanitari e di miglioramento della pratica clinica;
- promuovere sistemi di monitoraggio e valutazione delle attività previste dal presente accordo.

10) Istituzione di una funzione di coordinamento permanente per il percorso nascita (Allegato 10, parte integrante del presente Accordo):

- al fine di dare completa attuazione a quanto previsto dal presente accordo, il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e olzano concordano sulla necessità dell'istituzione, entro 30 giorni dalla sua approvazione, di un Comitato per il Percorso Nascita (CPN), interistituzionale, con funzione di coordinamento e verifica delle attività, con il coinvolgimento delle Direzioni generali del Ministero della Salute (Programmazione, Prevenzione, Comunicazione, Ricerca, Sistema Informativo), delle Regioni e Province Autonome e di altre istituzioni sanitarie nazionali (ISS, AGENAS);
- analoga funzione dovrà essere attivata a livello di ogni singola Regione e Provincia Autonoma, nonché a livello di ogni struttura sanitaria, sulla base dell'organizzazione regionale.

L'attuazione da parte delle singole Regioni e Province Autonome delle 10 linee di adozione sopra riportate è progressivamente realizzata nel quadro della rispettiva programmazione assistenziale e nel rispetto della connessa programmazione economico-finanziaria in riferimento alle risorse umane, strumentali e finanziarie previste dalla normativa vigente.

Il presidente: On. Dott. Raffaele Fitto

Il segretario: Cons. Ermenegilda Siniscalchi

ALLEGATO 1A

Misure di politica sanitaria e di accreditamento

Riorganizzazione dei punti nascita

Il processo di riorganizzazione delle reti regionali di assistenza ospedaliera è un impegno previsto dal "Patto per la Salute 2010-2012", siglato il 3 dicembre 2009 tra Governo, Regioni e Province Autonome di Trento e di Bolzano, finalizzato a migliorare la qualità dei servizi, a promuovere l'appropriatezza delle prestazioni e a garantire l'unitarietà del sistema.

Si ritiene che in questa nuova e rilevante fase programmatica sia necessario prevedere e attuare la più volte auspicata riorganizzazione della rete assistenziale del percorso nascita e in particolare della rete dei punti nascita.

A tal fine, anche sulla base di quanto riportato nelle tabelle seguenti, si raccomanda di adottare stringenti criteri per la riorganizzazione della rete assistenziale, fissando il numero di almeno 1000 nascite/anno quale parametro standard a cui tendere, nel triennio, per il mantenimento/attivazione dei punti nascita.

La possibilità di punti nascita con numerosità inferiore e comunque non al di sotto di 500 parti/anno potrà essere prevista solo sulla base di motivate valutazioni legate alla specificità dei bisogni reali delle varie aree geografiche interessate con rilevanti difficoltà di attivazione dello STAM. Di fondamentale importanza risulta quindi analizzare i dati delle fonti informative correnti per definire la situazione attuale e i punti critici in relazione alla problematica di cui all'oggetto. È infine necessario che in connessione con la riorganizzazione dei punti nascita si proceda a un parallelo ridisegno delle Unità Operative di assistenza

neonatale, corrispondenti per intensità di livello assistenziale ai punti nascita, nonché all'assicurazione dei servizi di trasporto assistito materno (STAM) e neonatale d'urgenza (STEN).

Per la riorganizzazione dei punti nascita e delle Unità Operative di pediatria/neonatologia e TIN vengono forniti criteri per l'individuazione dei requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi (Allegato 1b).

L'eccesso di tagli cesarei

In Italia, nell'anno 2008 (ultimo dato SDO definitivo) si è registrata un'incidenza di taglio cesareo nel 38,4% dei parti, valore ben al di sopra dei valori raccomandati.

L'eccesso di tagli cesarei non sembra tenere conto dei maggiori rischi per la salute materna e infantile specie in caso di indicazione inappropriata.

Il ricorso al cesareo è molte volte totalmente indipendente dalle caratteristiche sociodemografiche delle donne e dalle condizioni cliniche della donna gravida e del feto ed è invece associato

alla disponibilità delle strutture coinvolte e alla loro organizzazione.

Infatti, sulla base di quanto evidenziato dalle sottostanti tabelle si può osservare come:

1. strutture al di sotto dei 500 parti/anno costituiscono circa il 30% dei punti nascita e contemporaneamente la loro attività è modesta assistendo, nell'insieme, meno del 9% dei parti (*Tablelle 1 e 2*);
2. le Unità di assistenza neonatale non sono distribuite in modo opportuno rispetto ai punti nascita e al numero dei parti (*Tablelle 3, 4 e 5*);
3. il numero dei cesarei va aumentando con progressione lineare dalle strutture con maggior numero di parti a quelle a minor numero, raggiungendo ben il 50% nelle strutture con parti/anno < 500 e tale percentuale è di gran lunga più elevata presso le strutture private accreditate (61%) e strutture private non accreditate (75%) rispetto a quelle pubbliche (34%) [*Tabella 6*];
4. la percentuale di cesarei nelle ripartizioni geografiche presenta livelli decisamente più elevati

Tabella 1 Distribuzione regionale dei punti nascita secondo la numerosità di parti effettuati e la tipologia di rapporto con il SSN – Anno 2008

Regione	Classe di parti												Totale complessivo	
	0-499		500-799		800-999		1000-1199		1200-2499		2500+			
	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.
Piemonte			3		2		7		10		2		24	0
Valle d'Aosta									1				1	0
Lombardia	8	2	20	3	8	1	8	1	24	1	7		75	8
PA di Bolzano	3		2				1		1				7	0
PA di Trento	4				2				1				7	0
Veneto			2		3		5		11		5		26	0
Friuli Venezia Giulia	1		4		2	1	2		2				11	1

(continua)

Tabella 1 Distribuzione regionale dei punti nascita secondo la numerosità di parti effettuati e la tipologia di rapporto con il SSN – Anno 2008 (continua)

Regione	Classe di parti												Totale complessivo	
	0-499		500-799		800-999		1000-1199		1200-2499		2500+			
	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.	Totale	Di cui Priv. Accr.
Liguria	4		6				2		3				15	0
Emilia Romagna	3	2	2		1		3		7		7		23	2
Toscana	6	1	4		4				12		2		28	1
Umbria	3		3				1		3				10	0
Marche	4	2	5		6		1		2				18	2
Lazio	10	2	14	4	5		2		11	3	4		46	9
Abruzzo	4		6	1	1		2		2				15	1
Molise	3		1		1								5	0
Campania	22	7	18	12	11	5	5	3	15	6	1		72	33
Puglia	12	7	11	1	4	1	5		9	1	1		42	10
Basilicata	4		1						2				7	0
Calabria	15	6	7	2	2	1	2		3				29	9
Sicilia	38	8	18	5	6	2	4	1	8		1		75	16
Sardegna	14	2	4	2	1				4				23	4
Italia	158	39	131	30	59	11	50	5	131	11	30	0	559	96

Fonte: Ministero della Salute – Sistema Informativo Sanitario – Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO).

Tabella 2 Distribuzione per classi di parto del numero di parti e del numero di punti nascita secondo la tipologia di struttura

Classe di parti	Pubblica			Privata accreditata			Privata non accreditata			Totale		
	Punti	Parti		Punti	Parti		Punti	Parti		Punti	Parti	
		v.a.	%		v.a.	%		v.a.	%		v.a.	%
0-499	118	33.645	7,30	36	10.545	19,04	15	2539	70,10	169	46.729	8,98
500-799	91	58.687	12,73	28	16.966	30,63	2	1083	29,90	121	76.736	14,75
800-999	48	43.139	9,36	6	5144	9,29				54	48.283	9,28
1000-2499	151	219.036	47,51	16	22.741	41,05				167	241.777	46,49
2500+	30	106.553	23,11							30	106.553	20,49
Totale	438	461.060	100,00	86	55.396	100,00	17	3622	100,00	541	520.078	100,00

Fonte: CeDAP 2007.

Tabella 3 Unità Operative di Terapia Intensiva Neonatale (UTIN) e di Neonatologia (UON)

N. di parti per punto nascita	Presenza dell'UON		Presenza dell'UTIN		Totale punti nascita	Totale parti		N. medio di parti per punto nascita
	v.a.	%	v.a.	%		v.a.	%	
0-499	15	8,9	5	3,2	169	46.729	9,0	277
500-799	30	24,8	9	7,6	121	76.736	14,8	634
800-999	24	44,4	9	19,3	54	48.283	9,3	894
1000-2499	106	63,5	69	40,6	167	241.777	46,5	1448
2500+	23	76,7	25	83,3	30	106.553	20,5	3552
Totale	198	36,6	117	20,9	541	520.078	100,00	961

Fonte: CeDAP 2007.

Tabella 4 Presenza di Neonatologia per classi di parti

Classi di parti	Pubblici				Privati accreditati				Privati non accreditati			
	Punti nascita		Parti		Punti nascita		Parti		Punti nascita		Parti	
	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%
0-499	14	11,9	4852	14,4	1	2,8	85	0,8				
500-799	30	33,0	20.024	34,1								
800-999	23	47,9	21.099	48,9	1	16,7	816	15,9				
1000-2499	102	67,5	152.455	69,6	4	25,0	5809	25,5				
2500+	23	76,7	83.829	78,7								
Totale	192	43,8	282.259	61,2	6	7,0	6710	12,1				

Fonte: CeDAP 2007.

Tabella 5 Presenza di Terapia Intensiva Neonatale per classi di parti

Classi di parti	Pubblici				Privati accreditati				Privati non accreditati			
	Punti nascita		Parti		Punti nascita		Parti		Punti nascita		Parti	
	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%	v.a.	%
0-499	5	4,2	1080	3,2								
500-799	8	8,8	5058	8,6	1	3,6	792	4,7				
800-999	9	18,8	8144	18,9								
1000-2499	67	44,4	103.544	47,3	2	12,5	3471	15,3				
2500+	25	83,3	91.476	85,9								
Totale	114	26,0	209.302	45,4	3	3,5	4263	7,7				

Fonte: CeDAP 2007.

in alcune Regioni del Centro e soprattutto del Sud e nelle Isole e che sono presenti ampie differenze tra Regioni (dal 23,1% del FVG al

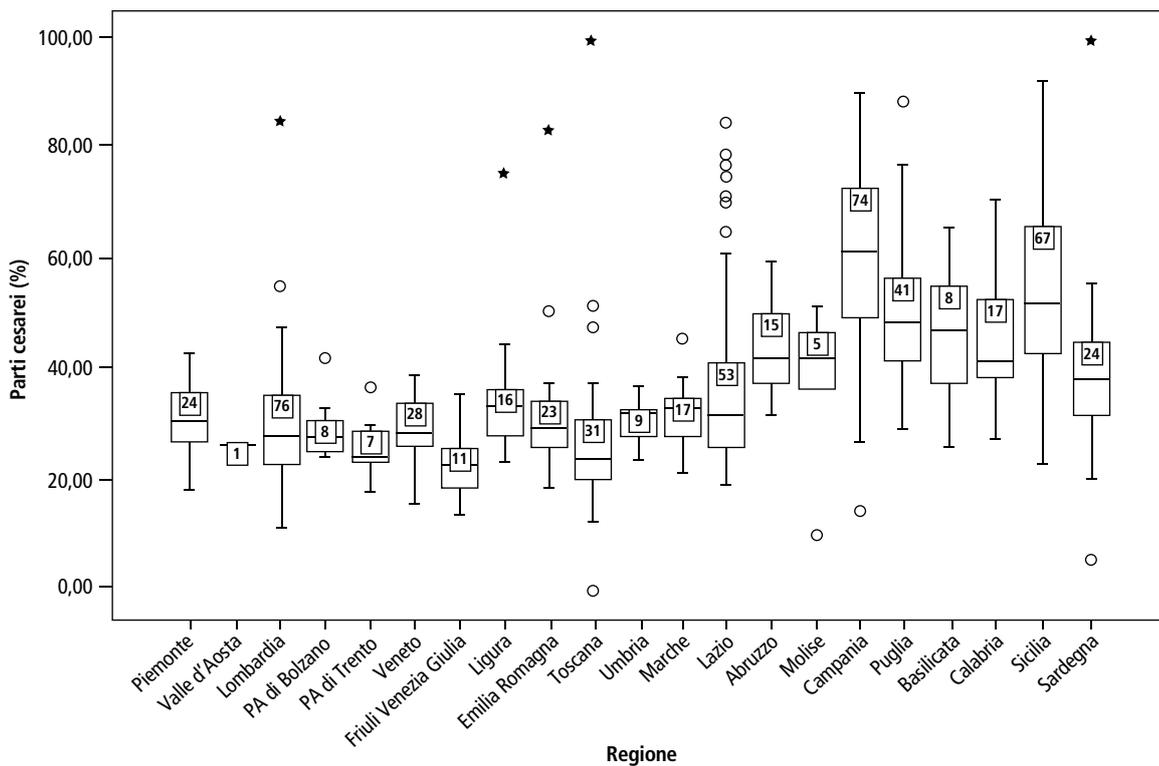
61,9% della Campania) e, come può osservarsi nella *Figura 1*, la variabilità tra le strutture simili di una stessa Regione è enorme;

Tabella 6 Percentuale di parti cesarei secondo la tipologia e la dimensione dei punti nascita

Classi di parti	% Parti con taglio cesareo			
	Pubblica	Privata accreditata	Privata non accreditata	Totale
0-499	43,6	65,5	71,8	50,1
500-799	37,4	63,5	83,7	43,8
800-999	35,3	57,5		37,7
1000-2499	32,4	58,8		34,9
2500+	33,1			33,1
Totale	34,3	61,4	75,3	37,4

Fonte: CeDAP 2007.

NB: La fonte CeDAP presenta, per il 2007 – Tabelle 2-6 –, una copertura del 93% delle schede SDO. Ciò spiega differenze nei valori assoluti e percentuali nel confronto fra i due sistemi di rilevazione.



Per ogni Regione sono inoltre riportati il valore minimo, il valore corrispondente al primo quartile, il valore mediano, il valore corrispondente al terzo quartile e il valore massimo assunto dall'indicatore calcolato per ciascun punto nascita della Regione.

Figura 1 Percentuale di parti cesarei per punto nascita – Analisi della variabilità nelle Regioni – Anno 2008

5. non vi sono dati a favore della tesi che questo più che diffuso ricorso al taglio cesareo sia in qualche modo associato a miglioramenti significativi degli esiti perinatali negli ultimi anni.

Anzi, i dati disponibili ci dicono proprio il contrario: la mortalità neonatale è più alta nelle Regioni meridionali-insulari, dove più elevata è la percentuale di tagli cesarei (*Tabella 7*).

Tabella 7 Alcuni indicatori demografici

Regione	Anno 2007						
	Tasso fecondità totale	Tasso natalità	Tasso mortalità infantile	Tasso mortalità neonatale < 1 giorno	Tasso mortalità neonatale 1-6 giorni	Tasso mortalità neonatale 1-29 giorni	Tasso mortalità neonatale 1 mese od oltre
Piemonte	1,35	8,8	2,80	0,84	0,58	1,23	0,73
Valle d'Aosta	1,48	9,9	3,31	0,83	0,83	0,83	1,66
Lombardia	1,45	10,0	3,02	0,79	0,62	1,24	0,99
Trentino Alto Adige	1,55	10,7	2,83	0,66	0,94	1,70	0,47
Bolzano	1,61	11,2	nd	nd	nd	nd	nd
Trento	1,51	10,1	nd	nd	nd	nd	nd
Veneto	1,43	9,9	2,91	0,64	0,62	1,36	0,91
Friuli Venezia Giulia	1,35	8,7	1,45	0,49	0,39	0,78	0,19
Liguria	1,25	7,6	3,60	0,92	1,17	2,18	0,50
Emilia Romagna	1,43	9,5	2,72	0,70	0,77	1,55	0,47
Toscana	1,33	8,8	2,64	0,70	0,80	1,40	0,54
Umbria	1,37	9,1	2,81	0,64	0,77	1,28	0,89
Marche	1,35	9,1	2,72	0,43	0,65	1,36	0,93
Lazio	1,31	9,5	3,57	0,90	0,84	1,42	1,25
Abruzzo	1,25	8,7	4,49	1,15	1,32	2,12	1,23
Molise	1,16	7,8	2,84	0,41	0,81	1,22	1,22
Campania	1,45	10,7	4,15	1,04	0,98	1,81	1,30
Puglia	1,30	9,4	4,00	0,96	0,96	1,84	1,20
Basilicata	1,18	8,2	0,21	0,00	0,00	0	0,21
Calabria	1,27	9,0	4,86	1,40	1,06	2,01	1,45
Sicilia	1,40	9,8	4,34	1,07	1,11	2,11	1,17
Sardegna	1,09	8,0	3,02	1,21	0,45	1,13	0,68
Italia	1,37	9,5	3,34	0,85	0,80	1,53	0,96

Fonte: Istat.

ALLEGATO 1B

Standard per la riorganizzazione delle UO di ostetricia e delle Unità Operative di pediatria/neonatologia e terapia intensiva neonatale (TIN)

A) UNITÀ OPERATIVE OSTETRICIA DI I LIVELLO (500-1000 PARTI/ANNO)^(*)

Unità che assistono gravidanze e parti, in età gestazionale ≥ 34 settimane, in situazioni che non richiedono presuntivamente interventi di livello tecnologico e assistenziale elevato tipiche del II livello, per la madre e per il feto

Standard operativi

- Parti/anno: 500-1000.
- Risorse umane adeguate, sulla base dei carichi di lavoro, per le varie figure professionali coinvolte nel processo assistenziale, tenendo anche conto del volume di attività ginecologica.
- Garantire assistenza con personale ostetrico e ginecologico h24, assicurando inoltre supporto di pronta disponibilità integrativa notturna e festiva di personale ostetrico-ginecologico.
- Garantire un numero adeguato di ostetriche per turno. Si raccomanda fino a 1000 parti/anno almeno 2 ostetriche per turno.
- Garantire, con spazi dedicati, l'accettazione ostetrica h24.
- Disponibilità di assistenza anestesilogica h24 all'interno della struttura ospedaliera.
- Garantire assistenza pediatrica/neonatologica h24.

- Si raccomandano come adeguati per l'assistenza/degenza ostetrica 15/20 posti letto ogni 1000 parti/anno.
- Devono essere presenti due sale travaglio-parto. Le sale travaglio-parto (riferimento LG ISPESL) devono essere 3 se il numero dei parti > 1000 /anno e 4 oltre i 2000 parti/anno.
- Una sala operatoria deve sempre pronta e disponibile h24 per le emergenze ostetriche nel blocco travaglio-parto (riferimento LG ISPESL).
- Area dedicata alla gestione del travaglio-parto fisiologico/naturale.
- Devono essere presenti ambulatori per le gravidanze a termine e per le gravidanze a rischio in accordo con normativa regionale.
- Garantire terapia sub-intensiva alla gravida e alla puerpera.
- Garantire l'integrazione funzionale con lo STAM del territorio di competenza (integrandosi con il servizio urgenza/emergenza territoriale).
- Garantire esami di laboratorio e indagini di diagnostica per immagini e la disponibilità di emotrasfusioni h24.

Funzioni collegate ai livelli assistenziali

- Garantire l'assistenza alla gravidanza e ai parti per epoca gestazionale ≥ 34 settimane.
- Garantire, con spazi dedicati, l'accettazione ostetrica h24.
- Garantire alla donna partorienti la riservatezza, la tranquillità, il riconoscimento della propria dignità, un'adeguata informazione, il diritto di vivere il parto come evento naturale, potendo fruire della presenza di una persona di sua scelta, anche attraverso la costituzione di

^(*) Il numero di parti/anno > 1000 non determina cambiamento di livello, essendo i requisiti per il livello legati anche al bacino di utenza, alla presenza nella stessa struttura di TIN e di discipline specialistiche in numero e con intensità di cura più elevata.

- percorsi dedicati alla gravidanza fisiologica.
- Garantire un'adeguata assistenza all'evento nascita anche mediante tecniche di controllo del dolore farmacologiche e non.
 - Rimuovere gli ostacoli organizzativo-funzionali che si frappongono alla pratica del rooming-in e al sostegno dell'allattamento al seno.
 - Garantire la disponibilità di emotrasfusioni h24.
 - Garantire l'effettuazione di qualunque intervento ostetrico-ginecologico di emergenza.
 - Garantire terapia sub-intensiva alla gravida e alla puerpera.
 - Garantire esami di laboratorio e indagini di diagnostica per immagini urgenti.
 - Essere formalmente e funzionalmente collegata con i punti nascita di II livello secondo il modello Hub & Spoke.
 - Provvedere al trasferimento della gravida (STAM) laddove si verificano condizioni o patologie materne e/o fetali che richiedano, in situazioni di non emergenza, l'invio a Unità di II livello^(**).
 - Garantire il trasferimento a struttura di II livello delle gravide per le quali si preveda che il nascituro abbia bisogno di terapie intensive, salvo le situazioni di emergenza nelle quali ciò non sia possibile e per le quali deve essere attivato con tempestività lo STEN^(**).
- Standard di sicurezza**
- Si raccomanda che le aree per l'assistenza ostetrica e neonatale siano funzionalmente collegate tra loro in modo agevole. Devono essere istituiti un blocco travaglio-parto (area travaglio – parto – sala operatoria ostetrica) e aree di degenza puerperale – nido-rooming-in – degenza neonatale preferibilmente sullo stesso piano dell'edificio o quanto meno allocate nel medesimo, sebbene in piani differenti, ma ben collegati attraverso ascensori dedicati. Tali requisiti devono essere soddisfatti ogni qualvolta si proceda a interventi di ristrutturazione o di nuova progettazione di servizi ospedalieri per l'assistenza perinatale.
- Ogni sala travaglio-parto deve essere autosufficiente per arredamento, attrezzatura (si raccomanda un cardiocografo per posto letto) e dotazione impiantistica tali da poter consentire l'espletamento di almeno due parti in contemporanea (riferimento LG ISPEL), nonché consentire l'accesso a persona indicata dalle partorienti.
 - Deve essere presente una sala operatoria sempre pronta e disponibile per le emergenze h24 nel blocco travaglio-parto;
 - Devono essere presenti punti/aree dedicate all'accettazione ostetrica.
 - Deve esserci disponibilità di aree utili alla gestione dell'assistenza al travaglio-parto fisiologico/naturale anche con l'ausilio di metodiche non farmacologiche per il controllo del dolore.
 - Una zona deve essere dedicata all'osservazione post-partum.
 - Devono essere presenti aree per le degenze ostetriche separate da quelle ginecologiche e DS.
 - Devono essere presenti ambulatori per la gravidanza a termine, per la gravidanza a rischio e di diagnostica per immagini in accordo con la normativa regionale.
 - Deve essere disponibile un servizio di rianimazione e terapia intensiva generale o un collegamento formalizzato con lo stesso.
 - Se la struttura garantisce il servizio IVG, devono essere presenti locali dedicati.

^(**) Delegare il Ministero per la redazione di Linee guida per l'attivazione dello STAM/STEN.

Standard tecnologici

Ove non diversamente predisposto dalle Regioni gli standard tecnologici raccomandati sono elencati nella *Tabella a*.

Specificatamente deve essere predisposto un piano di controllo e di valutazione periodica dello stato di conservazione e di efficienza delle tecnologie a disposizione, con predisposizione di una scheda per ogni singola apparecchiatura indicante le scadenze previste e i controlli effettuati nel rispetto della normativa e di quanto previsto a livello dipartimentale. L'integrazione

funzionale tra l'organizzazione dipartimentale dell'area materno-infantile e DP per quanto attiene la prevenzione e la sicurezza relative ai rischi connessi all'uso di tecnologie, agli ambienti di lavoro, all'impianistica e agli infortuni sul lavoro deve essere continua e adeguata al contesto tecnologico utilizzato, con criteri di manutenzione dedicati (normativa ISO 9000 – manutenzione attrezzature).

All'interno dello stesso presidio devono essere disponibili le seguenti prestazioni diagnostiche: radiologia, le comuni analisi chimico-cliniche e immunoematologiche.

Tabella a Ogni 1000 parti/anno (tali indicazioni vanno adattate al volume delle prestazioni dei singoli punti nascita)

	Accettazione	Travaglio-parto	Degenza	Ambulatorio
Ecografi	1	(*)	1	1
Cardiotocografo (**)	1	2	1	1
Carrello emergenze	1	1	1	

Collegamenti fissi per aspirazione

N. 1 apparecchio vacuum extractor con relativi accessori sterili e/o ventose ostetriche monouso

N. 1 forcipe

N. 5 set pronti sterili per l'assistenza al parto

N. 4 set pronti sterili per effettuazione taglio cesareo

N. 2 set pronti sterili per taglio cesareo demolitore

Illuminazione adeguata fornita da lampada a soffitto scialitica e da faro mobile orientabile

N. 1 orologio con contasecondi a muro

Possibilità di sterilizzazione all'interno del blocco travaglio parto

N. 2 elettrocardiografi

N. 1 rilevatore di pressione arteriosa per ogni letto travaglio e parto

N. 4 pompe a siringa

Pompe infusione continua

N. 2 saturimetri pulsati

Rilevatore Doppler portatile

N. 1 emogasanalizzatore

(*) È altresì necessario garantire la disponibilità di un ecografo h24 per le emergenze ostetriche e nell'area travaglio-parto.

(**) In ogni caso 1 per ogni sala travaglio-parto.

B) UNITÀ OPERATIVE PEDIATRICHE/NEONATOLOGICHE DI I LIVELLO (NATI/ANNO 500-1000)^(*)

Unità che assistono neonati sani e i nati con patologia che non richiedano ricovero presso TIN (II livello)

Standard operativi

- Nati/anno: 500-1000.
- Risorse umane adeguate sulla base dei carichi di lavoro, per le varie figure professionali coinvolte nel processo assistenziale specificatamente dedicate.
- Garantire l'assistenza neonatale (isola neonatale e rooming-in - degenza neonatale) affidata al pediatra-neonatologo.
- Garantire l'assistenza ai neonati di età gestazionale ≥ 34 settimane senza alterazione dei parametri vitali.
- UO di pediatria – neonatologia con livelli di autonomia funzionale determinata da norme regionali. Sono raccomandate come adeguate culle: 15 ogni 1000 nati/anno destinate ai neonati sani; posti letto 4,5 ogni 1000 nati/anno, con dotazione di almeno 4 incubatrici.
- Garantire l'assistenza h24 da parte del neonatologo o del pediatra con provata competenza nell'assistenza neonatologica in sala parto con, nelle situazioni di emergenza, collaborazione dell'anestesista-rianimatore del presidio.
- Garantire un laboratorio d'urgenza attivo h24, con possibilità di eseguire tutti gli esami ematochimici con micrometodi.
- Garantire l'integrazione funzionale con lo STEN del territorio di competenza.

- Garantire diagnostica per immagine nelle situazioni di emergenza.

Funzioni collegate ai livelli assistenziali

- Garantire l'assistenza in sala parto, fin dalla nascita, con garanzia di rianimazione primaria neonatale h24 con eventuale collaborazione dell'anestesista-rianimatore del presidio ove necessario.
- Garantire l'osservazione transizionale post-parto.
- Garantire assistenza a tutti i neonati con età gestazionale ≥ 34 settimane e neonati patologici e che comunque richiedano monitoraggio polifunzionale e cure intermedie, ma che non necessitino di trattamenti intensivi.
- Garantire formalmente e funzionalmente collegata con TIN di riferimento.
- Garantire la disponibilità di emotrasfusioni h24.
- Garantire l'assistenza immediata d'urgenza ai soggetti che imprevedibilmente presentano condizioni cliniche richiedenti l'intervento dello STEN, nell'attesa che il paziente possa essere preso in carico da quest'ultimo.
- Garantire accoglienza ai neonati ritrasferiti dalla TIN di livello referente per l'area.
- Garantire l'applicazione di protocolli nazionali/regionali predisposti per il livello di appartenenza, con particolare riguardo a: esecuzione di screening, registro delle malformazioni, pratiche vaccinali ecc.
- Garantire le pratiche del rooming-in, l'allattamento al seno e il contatto precoce dopo il parto.
- Garantire con lettera di dimissione al neonato l'integrazione con il territorio.

^(*) Il numero di parti/anno > 1000 non determina cambiamento di livello, essendo i requisiti per il II livello pediatrico/neonatologico legati anche al bacino di utenza, alla presenza nella stessa struttura di punto nascita di II livello e di discipline specialistiche in numero e con intensità di cura più elevata.

- Concorrere con l'UO ostetrica dell'Ente di appartenenza nel fornire i dati necessari per la sorveglianza epidemiologica dell'evento partonascita.
- Favorire elevati livelli di integrazione funzionale tra neonatologi/pediatri e ostetrici atti a garantire il massimo della sicurezza nell'ambito di un processo multidisciplinare e complesso anche attraverso regolare attività di audit.
 - ambulatori e area DH per il follow-up, indagini strumentali di controllo post-dimissione ecc.;
 - possibilità di accogliere i genitori senza limitazioni di orario.

Standard di sicurezza

Si raccomanda che le aree per l'assistenza ostetrica e neonatale siano funzionalmente collegate tra loro in modo agevole. Devono essere istituiti un blocco travaglio-parto (area travaglio – parto – sala operatoria ostetrica) e aree di degenza puerperale – nido-rooming-in – degenza neonatale preferibilmente sullo stesso piano dell'edificio o quanto meno allocate nel medesimo, sebbene in piani differenti, ma ben collegati attraverso ascensori dedicati.

Tali requisiti devono essere soddisfatti ogni qualvolta si proceda a interventi di ristrutturazione o di nuova progettazione di servizi ospedalieri per l'assistenza perinatale.

- Nell'area travaglio-parto deve essere possibile assistere contemporaneamente due neonati in area dedicata (isola neonatale) e ben identificata opportunamente attrezzata per la rianimazione neonatale e facilmente accessibile.
- Nell'isola neonatale l'impiantistica tecnica deve essere adeguata al carico e alla tipologia di lavoro sostenuto dal servizio neonatologico:
 - aree ben distinte per assistenza al neonato sano e per assistenza alla patologia intermedia, con possibilità di attuare misure di isolamento nel sospetto di infezione;
 - area per la pulizia e sterilizzazione delle culle e delle incubatrici;

- La distribuzione degli spazi di degenza puerperale deve tenere conto delle esigenze minime strutturali che favoriscono la pratica del rooming-in e la promozione dell'allattamento al seno.
- Nell'area di degenza, anche in regime di rooming-in integrale, dovranno essere predisposti spazi di degenza per neonati sani, per piccola patologia, per l'allattamento.
- Devono essere predisposti spazi funzionali per lo stoccaggio del latte materno, per preparazione, conservazione e distribuzione dei nutrienti e per il successivo ripristino.
- Ambulatori per follow-up e sostegno all'allattamento materno.

Standard tecnologici

Ove non diversamente predisposto dalle Regioni gli standard tecnologici raccomandati sono elencati nella *Tabella b*.

Specificatamente deve essere predisposto un piano di controllo e di valutazione periodica dello stato di conservazione e di efficienza delle tecnologie a disposizione, con predisposizione di una scheda per ogni singola apparecchiatura indicante le scadenze previste e controlli effettuati nel rispetto della normativa e di quanto previsto a livello dipartimentale. L'integrazione funzionale tra l'organizzazione dipartimentale dell'area materno-infantile e DP per quanto attiene la prevenzione e la sicurezza relative ai rischi connessi all'uso di tecnologie, agli ambienti di lavoro, all'impiantistica e agli infortuni sul lavoro dev'essere continua e adeguata al contesto tecnologico utilizzato, con criteri di manutenzione dedicati (normativa ISO 9000 - manutenzione attrezzature).

Tabella b

<p>Isola neonatale</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 lettini per rianimazione neonatale forniti di pannello radiante; 3 se il numero dei parti > 1000/anno e 4 oltre i 2000 parti/anno • 2 erogatori di O₂, aria compressa e sistema di aspirazione • 2 sistemi di miscelazione, umidificazione e riscaldamento dei gas medicali • 2 valvole di limitazione del picco pressorio dei gas erogati • 3 set di materiale per intubazione e ventilazione manuale, per incannulamento dei vasi ombelicali e posizionamento di drenaggio toracico disponibili h24 • 2 saturimetri percutanei (disponibili) • 2 misuratori PA (disponibili) • 3 pompe a siringa (disponibili) • 1 incubatrice da trasporto con dotazioni come da indicazioni dello STEN per trasporto intramoenia. Per eventuali trasporti d'emergenza indicati dal responsabile dello STEN, sarà lo stesso STEN a mettere a disposizione culle da trasporto
<p>Area degenza rooming-in: per ogni 500 nati/anno sono indispensabili</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 2 incubatrici • 2 pannelli radianti • 2 lampade per fototerapia • 3 aspiratori da rete centralizzata • 3 erogatori di O₂ e aria • 1 lettore di glucosemia • 1 bilirubinometro • 3 mastosuttori
<p>Area degenza patologia intermedia: in ogni punto nascita dovrà essere garantita la capacità di gestire neonati con patologia intermedia e dovranno essere disponibili per 1000 nati/anno</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 6 incubatrici • 10 lettini • 4 pannelli radianti • 2 lampade per fototerapia • 2 sistemi di aspirazione • 4 sistemi di erogazione di O₂ e aria e vuoto dotati di controllo FiO₂ • 3 pompe per microinfusione • 2 saturimetri percutanei • 1 lettore di glucosemia • 1 bilirubinometro • 1 misuratore PA • 1 microscopio
<p>Il presidio ospedaliero deve disporre h24 di</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ecografo • apparecchio radiologico portatile • apparecchio per equilibrio acido-base ed emogasanalisi • elettrocardiografo portatile • laboratorio per ricerche ematochimiche, immunoematologiche e microbiologiche • servizio immunotrasfusionale

C) UNITÀ OPERATIVE OSTETRICA DI II LIVELLO**(PARTI/ANNO > 1000)^(*)***Unità che assistono gravidanza e parto indipendentemente dal livello di rischio per madre e feto***Standard operativi**

- Bacino di utenza, comprensivo delle strutture di I livello afferenti, corrispondente ad almeno 5000 parti/anno^(**).
- Parti/anno: > 1000.
- Risorse umane adeguate, sulla base dei carichi di lavoro, per le varie figure professionali coinvolte nel processo assistenziale, tenendo anche conto del volume di attività ginecologica.
- Garantire assistenza con personale ostetrico e ginecologico h24, assicurando inoltre il supporto di pronta disponibilità integrativa notturna e festiva ed eventuale pronta disponibilità pomeridiana.
- Garantire un numero adeguato di ostetriche per turno. Si raccomanda fino a 1500 parti/anno almeno 3 ostetriche per turno; 4 fino a 2000 parti/anno e 5 oltre i 2000 parti/anno, con incremento di 1 ostetrica ogni 750 parti in più.
- Garantire l'identificazione di un responsabile dedicato all'area ostetrica per la continuità e la qualità assistenziale.
- Si raccomandano due unità mediche h24 al di sopra dei 2000 parti/anno.
- Garantire il funzionamento di un pronto soccorso ostetrico-ginecologico h24.
- Garantire assistenza anestesiológica h24.
- Garantire guardia attiva, h24, con supporto di pronta reperibilità integrativa h24 da parte di neonatologi.
- Si raccomandano come adeguati per l'assistenza/degenza ostetrica 15/20 posti letto ogni 1000 parti/anno.
- Tre sale travaglio-parto. Le sale travaglio-parto (riferimento LG ISPELS) devono essere 4 oltre i 2000 parti/anno.
- Una sala operatoria sempre pronta e disponibile h24 per le emergenze ostetriche nel blocco travaglio-parto (riferimento LG ISPELS).
- Per un numero di parti > 1200/anno deve essere garantita una seconda sala operatoria d'emergenza nella struttura ospedaliera.
- Garantire area dedicata alla gestione del travaglio-parto fisiologico/naturale.
- Devono essere presenti ambulatori per le gravidanze a termine e per le gravidanze a rischio in accordo con la normativa regionale.
- Garantire la possibilità di ecografia nell'area travaglio parto e nell'area di accettazione-emergenza.
- Garantire terapia intensiva alla gravida e alla puerpera.
- Garantire il coordinamento STAM in accordo con la programmazione regionale integrandosi con il servizio urgenza /emergenza territoriale).
- Possibilità di usufruire, anche attraverso una pronta disponibilità integrativa, di competenze specialistiche per la gravida (psicologica, cardiologica, neurologica, nefrologica ecc.).
- Garantire h24 ore l'utilizzo di diagnostica per

^(*) I requisiti per il II livello sono legati oltre che al numero di parti anche al bacino di utenza, alla presenza nella stessa struttura di TIN e di discipline specialistiche in numero e con intensità di cura più elevata.

^(**) Il vincolo quantitativo di almeno 5000 nati/anno che orienta la programmazione regionale nel numero dei punti nascita di livello può non accompagnarsi a una precisa identificazione dei bacini di utenza in determinate aree con ridotta densità di popolazione e condizioni oro-geografiche disagiate, nelle quali il vincolo quantitativo di 5000 nati/anno può essere inferiore ma non al di sotto di 3500 nati/anno.

immagini, laboratorio d'urgenza ed emotrasfusioni.

Funzioni collegate ai livelli assistenziali

- Garantire l'assistenza a qualsiasi gravidanza e parto, specialmente nelle condizioni di alto rischio perinatale.
- Garantire alla donna partoriente la riservatezza, la tranquillità, il riconoscimento della propria dignità, un'adeguata informazione, il diritto di vivere il parto come evento naturale, potendo fruire della presenza di una persona di sua scelta, anche attraverso la costituzione di percorsi dedicati alla gravidanza fisiologica.
- Garantire un'adeguata assistenza all'evento nascita anche mediante tecniche di controllo del dolore non farmacologiche.
- Garantire rooming-in e promozione dell'allattamento al seno.
- Garantire le competenze per l'effettuazione di qualunque intervento ostetrico-ginecologico di emergenza.
- Garantire terapia intensiva alla gravida e alla puerpera.
- Garantire esami di laboratorio urgenti e indagini di diagnostica per immagini urgenti.
- Essere formalmente e funzionalmente collegata con i punti nascita di I livello secondo il modello Hub & Spoke.
- Coordinare la rete del trasporto d'emergenza (integrandosi con il servizio urgenza/emergenza territoriale), per quanto attiene ai trasferimenti delle gravide a rischio dalle strutture di livello inferiore in accordo con la programmazione regionale.
- Le Regioni, in base alle evidenze epidemiologiche e nell'ambito della loro programmazione, individuano, presso i punti nascita di II livello, i centri regionali o inter-regionali per la dia-

gnosi prenatale e ne assicurano la qualità delle attività.

Le Regioni identificano il centro con compiti di coordinamento e di assicurazione continua di qualità delle attività di diagnosi prenatale per l'area territoriale di competenza.

Ogni centro di diagnosi prenatale deve essere collegato con il centro di coordinamento regionale o inter-regionale che, a sua volta, deve essere collegato con il Registro nazionale delle malformazioni congenite il quale ha, tra le proprie funzioni, l'assicurazione e il miglioramento continuo della qualità.

I dati di ogni centro di diagnosi prenatale devono confluire al Registro regionale o inter-regionale per le malformazioni congenite.

Standard di sicurezza

Si raccomanda che le aree per l'assistenza ostetrica e neonatale siano funzionalmente collegate tra loro in modo agevole. Devono essere istituiti un blocco travaglio-parto (area travaglio – parto – sala operatoria ostetrica) e aree di degenza puerperale – nido-rooming-in – degenza neonatale preferibilmente sullo stesso piano dell'edificio o quanto meno allocate nel medesimo, sebbene in piani differenti, ma ben collegati attraverso ascensori dedicati.

Tali requisiti devono essere soddisfatti ogni qualvolta si proceda a interventi di ristrutturazione o di nuova progettazione di servizi ospedalieri per l'assistenza perinatale.

- Ogni sala travaglio-parto deve essere autosufficiente per arredamento, attrezzatura (si raccomanda un cardiocografo per posto letto) e dotazione impiantistica tali da poter consentire l'espletamento di almeno tre parti in contemporanea (riferimento LG ISPESL), nonché consentire l'accesso a persona indicata dalle partorienti.

- Una sala operatoria sempre pronta e disponibile h24 per le emergenze ostetriche nel blocco travaglio-parto (riferimento LG ISPESEL).
- Per un numero di parti > 1200/anno deve essere garantita una seconda sala operatoria d'emergenza nella struttura ospedaliera.
- Devono essere presenti aree dedicate al pronto soccorso ostetrico.
- Deve esserci disponibilità di aree utili alla gestione dell'assistenza al travaglio-parto fisiologico/naturale anche con l'ausilio di metodiche non farmacologiche per controllo del dolore.
- Una zona deve essere dedicata all'osservazione post-partum.
- Devono essere presenti aree per le degenze ostetriche separate da quelle ginecologiche, aree dedicate a patologie materno-fetali, DS.
- Devono essere presenti ambulatori per la gravidanza a termine e per la gravidanza a rischio, ambulatori di ecografia ostetrica e di diagnostica strumentale, in accordo con la normativa regionale.
- Deve essere disponibile, nel presidio ospedaliero, un servizio di rianimazione e di terapia intensiva generale.
- Se la struttura garantisce il servizio IVG, devono essere presenti locali dedicati.
- Si raccomandano ambulatorio anestesiológico ai fini della visita e adeguata informazione alla paziente per partoanalgesia/taglio cesareo programmato.

Standard tecnologici

Ove non diversamente predisposto dalle Regioni gli standard tecnologici raccomandati sono elencati nella *Tabella a*.

Tabella a Ogni 1000 parti/anno (tali indicazioni vanno adattate al volume delle prestazioni dei singoli punti nascita)

	Accettazione	Travaglio-parto	Degenza	Ambulatorio
Ecografi	1	(*)	1	1
Cardiotocografo (**)	1	2	1	1
Carrello emergenza	1	1	1	

Collegamenti fissi per aspirazione

N. 1 apparecchio vacuum extractor con relativi accessori sterili e/o ventose ostetriche monouso

N. 1 forcipe

N. 5 set pronti sterili per l'assistenza al parto

N. 4 set pronti sterili per effettuazione taglio cesareo

N. 2 set pronti sterili per taglio cesareo demolitore

Illuminazione adeguata fornita da lampada a soffitto scialitica e da faro mobile orientabile

N. 1 orologio con contasecondi a muro

Possibilità di sterilizzazione all'interno del blocco travaglio parto

N. 2 elettrocardiografi

N. 1 rilevatore di pressione arteriosa per ogni letto travaglio e parto

N. 4 pompe a siringa

Pompe infusione continua

N. 2 saturimetri pulsati

Rilevatore Doppler portatile

N. 1 emogasanalizzatore

(*) È altresì necessario garantire la disponibilità di un ecografo h24 per le emergenze ostetriche e nell'area travaglio-parto.

(**) In ogni caso 1 per ogni sala travaglio-parto.

Specificatamente deve essere predisposto un piano di controllo e di valutazione periodica dello stato di conservazione e di efficienza delle tecnologie a disposizione, con predisposizione di una scheda per ogni singola apparecchiatura indicante le scadenze previste e i controlli effettuati nel rispetto della normativa e di quanto previsto a livello dipartimentale. L'integrazione funzionale tra l'organizzazione dipartimentale dell'area materno infantile e DP per quanto attiene la prevenzione e la sicurezza relative ai rischi connessi all'uso di tecnologie, agli ambienti di lavoro, all'impiantistica e agli infortuni sul lavoro deve essere continua e adeguata al contesto tecnologico utilizzato, con criteri di manutenzione dedicati (normativa ISO 9000 – manutenzione attrezzature).

All'interno dello stesso presidio devono essere disponibili le seguenti prestazioni diagnostiche: radiologia, le comuni analisi chimico-cliniche e immunoematologiche.

D) UNITÀ OPERATIVE NEONATOLOGICHE DI II LIVELLO (CENTRI TIN)^(*)

Bacino di utenza di almeno 5000 nati/anno e almeno 50 neonati/anno con peso alla nascita < 1500 g; > 1000 nati/anno nella struttura (Inborn)

Unità che assistono neonati fisiologici e neonati patologici, ivi inclusi quelli bisognosi di terapia intensiva

- Bacino di utenza di almeno 5000 nati/anno.
- 1000 nati/anno nella struttura (Inborn); al-

meno 50 neonati/anno con peso alla nascita < 1500 g.

- Risorse umane adeguate sulla base dei carichi di lavoro, per le varie figure professionali coinvolte nel processo assistenziale specificatamente dedicate.
- Garantire l'assistenza neonatale (isola neonatale e rooming-in - degenza neonatale, TIN), affidata al pediatra-neonatologo.
- Garantire assistenza ai neonati fisiologici e patologici, ivi inclusi quelli bisognosi di terapia intensiva.
- Garantire TIN e terapia sub-intensiva con posti letto pari a:
 - intensiva: 1/750 nati/anno del bacino d'utenza;
 - sub-intensiva: 2 per ogni letto di intensiva;
 - letti di neonatologia/patologia neonatale rapportati al volume dell'attività (come nel I livello); eventuali letti supplementari per esigenze chirurgiche (cardiochirurgia, neurochirurgia, chirurgia ricostruttiva ecc.);
 - dotazione di incubatrici non inferiore a venti.
- Garantire guardia attiva, h24, con supporto di pronta reperibilità integrativa h24 da parte di neonatologi.
- Garantire disponibilità h24 di usufruire del servizio emotrasfusionale e del laboratorio con possibilità di eseguire tutti gli esami ematochimici.
- Garantire integrazione nel sistema emergenza (STEN) ed eventuale coordinamento.
- Si raccomanda la possibilità di poter attivare,

^(*) I requisiti per II livello sono legati oltre che dal numero di parti anche al bacino di utenza, alla presenza nella stessa struttura di punto nascita di II livello e di discipline specialistiche in numero e con intensità di cura più elevata. Rappresentano eccezione UO neonatologiche di II livello, senza punto nascita nella stessa struttura, purché collocate in strutture super-specialistiche con la possibilità di erogare prestazioni particolarmente complesse. Il ricovero dei neonati in queste Unità dovrebbe avvenire, di norma, solo se tali prestazioni si rendono necessarie.

h24, in rapporto alle esigenze emergenti, e in base alle convenzioni sottoscritte, consulenze e interventi di cardiocirurgia, neurochirurgia, chirurgia ricostruttiva, oculistica, valutazione emodinamica, broncoscopia ecc.

- Possibilità di effettuare diagnostica per immagine h24.

Funzioni collegate ai livelli assistenziali

- Garantire l'assistenza in sala parto, fin dalla nascita, con garanzia di rianimazione primaria neonatale h24.
- Garantire l'osservazione transizionale post-parto.
- Assistere i soggetti "inborn" e "outborn" necessitanti di assistenza intensiva di qualsiasi peso o età gestazionale. In particolare deve accogliere:
 - neonati in ventilazione assistita intubati o no;
 - neonati chirurgici in fase pre- e postoperatoria;
 - neonati con malformazioni complesse;
 - neonati con gravi compromissioni delle funzioni vitali e/o che abbisognino di procedure diagnostiche invasive oppure specialistiche;
 - neonati che devono terminare il percorso di accrescimento e sviluppo prima di essere dimessi, qualora non sia possibile un trasporto presso UO di I livello;
 - neonati che richiedono procedure diagnostiche invasive o trattamenti che necessitano di monitoraggi ecc.;
 - neonati non dimissibili affetti da patologie croniche, né trasferibili in UO di I livello.
- Garantire il coordinamento con le strutture di I livello funzionalmente collegate.
- Garantire la disponibilità di emotrasfusioni h24.
- Garantire il coordinamento dello STEN (o integrarsi funzionalmente con lo STEN dedicato se esistente) per l'area assegnata.
- Si raccomanda l'applicazione di protocolli nazionali/regionali predisposti per il livello di appartenenza, con particolare riguardo a: esecuzione di screening, registro delle malformazioni, pratiche vaccinali ecc.
- Garantire le pratiche del rooming-in, l'allattamento al seno e il contatto precoce dopo il parto.
- Garantire con lettera di dimissione al neonato l'integrazione con territorio.
- Garantire con l'UO di ostetricia dell'Ente di appartenenza nel fornire i dati necessari per la sorveglianza epidemiologica dell'evento partonascita e outcome neonatale.
- Dovranno essere garantiti elevati livelli di integrazione funzionale tra neonatologi/pediatri e ostetrici atti a garantire il massimo della sicurezza nell'ambito di un processo multidisciplinare e complesso anche attraverso regolare attività di audit.
- Collaborare con UOC di neuropsichiatria infantile e di terapia riabilitativa, per usufruire delle relative competenze per il neonato sin dalle prime fasi della degenza.

Le UO di II livello dovrebbero far parte di strutture con adeguate articolazioni funzionali e organizzative in grado di garantire, per la madre e per il neonato, le massime competenze diagnostico-terapeutiche a livello subspecialistico, oppure essere funzionalmente collegate con queste ultime attraverso contratti e convenzioni, in particolare per quanto riguarda la chirurgia neonatale, la cardiocirurgia e la neurochirurgia. In caso di particolare attrazione di casistica da parte delle UO chirurgiche subspecialistiche, dovrà essere adeguata la dotazione dei posti letto.

Nelle aree ad alta densità di popolazione, per esempio le aree metropolitane, il vincolo quanti-

tativo di almeno 5000 nati/anno che orienta la programmazione regionale del numero delle UO di II livello può non accompagnarsi a una precisa identificazione dei bacini di utenza. Al di fuori di questa circostanza si raccomanda di evitare l'attivazione di sub-UO di TIN con meno di 6 posti letto per bacini inferiori a 4000 nati/anno, salvo in casi con ridotta densità di popolazione e condizioni oro-geografiche disagiate.

Va altresì posta particolare attenzione alle evidenze correlate alla dimissione protetta dei soggetti dimessi dalle TIN con particolari condizioni sociali, malattie gravi disabilitanti, malattie rare ecc. richiedenti interventi sanitari e socioassistenziali multidisciplinari domiciliari e/o ambulatoriali.

Standard di sicurezza

Si raccomanda che le aree per l'assistenza ostetrica e neonatale siano funzionalmente collegate tra loro in modo agevole. Devono essere istituiti un blocco travaglio-parto (area travaglio – parto – sala operatoria ostetrica) e aree di degenza puerperale – nido-rooming-in – degenza neonatale preferibilmente sullo stesso piano dell'edificio o quanto meno allocate nel medesimo sebbene in piani differenti, ma ben collegati attraverso ascensori dedicati.

Tali requisiti devono essere soddisfatti ogni qualvolta si proceda a interventi di ristrutturazione o di nuova progettazione di servizi ospedalieri per l'assistenza perinatale.

- Nell'area travaglio-parto deve essere possibile assistere contemporaneamente due neonati in area dedicata (isola neonatale) e ben identificata opportunamente attrezzata per la rianimazione neonatale e facilmente accessibile.
- Nell'isola neonatale l'impiantistica tecnica deve essere adeguata al carico e alla tipologia di lavoro sostenuto dal servizio neonatologico.

- La distribuzione degli spazi di degenza puerperale deve tenere conto delle esigenze minime strutturali che favoriscono la pratica del rooming-in e la promozione dell'allattamento al seno.
- Nell'area di degenza, anche in regime di rooming-in integrale, dovranno essere predisposti spazi di degenza per neonati sani, per piccola patologia, per l'allattamento.
- Devono essere predisposti spazi funzionali per lo stoccaggio del latte materno, per preparazione, conservazione e distribuzione dei nutrienti e per il successivo ripristino. Se presente, la banca del latte dovrà avere locali specificamente dedicati.
- Aree di degenza secondo standard specifici con possibilità di distinzioni di aree funzionali (terapia sub-intensiva ecc.).
- Ambulatori per follow-up e controlli specialistici post-dimissione ed eventualmente DH.
- Aree per laboratori.
- Aree sufficienti per effettuare procedure specialistiche quali: diagnostica per immagini, chirurgica, oculistica ecc.
- Aree di servizio quali: spogliatoio e filtro, depositi vari, spazio destinato a genitori e parenti, zona di ristoro per il personale, lavaggio incubatrici.
- Area di coordinamento dello STEN.

Standard tecnologici

Ove non diversamente predisposto dalle Regioni gli standard tecnologici raccomandati sono elencati nella *Tabella c*.

Specificatamente deve essere predisposto un piano di controllo e di valutazione periodica dello stato di conservazione e di efficienza delle tecnologie a disposizione, con predisposizione di una scheda per ogni singola apparecchiatura

Tabella c Area degenza Terapia Intensiva – Subintensiva

Attrezzature	Terapia Intensiva	Terapia Subintensiva
Incubatrici	PL + 50%	PL + 20%
Respiratori	PL + 2 riserva	
O ₂ – CO ₂ transcutanea	PL + 2 riserva	
Saturimetri O ₂	PL + 2 riserva	50% PL
Pressione arteriosa cruenta	PL	
Pressione arteriosa non cruenta	PL	30% PL
Monitor cardiorespirografico	PL + 1 riserva	30% PL
Monitor FC + FR		PL
Pompa di infusione	2 x PL + 30% riserva	PL
Aspiratori	PL + 50%	50% PL
Ossimetri	PL	50% PL
Incubatrice da trasporto	2	
Apparecchio Rx dedicato (portatile)	1	
Ecografo (con ecodoppler)	1	
Apparecchiatura per terapia con ossido nitrico	1	
Apparecchiatura per trattamento ipotermico	1	
Possibilità sterilizzazione incubatrici	Si	
Possibilità effettuazione alimentazione enterale	Si	
Disponibilità (24/24 ore) di tecnologie avanzate	Si	

indicante le scadenze previste e i controlli effettuati nel rispetto della normativa e di quanto previsto a livello dipartimentale. L'integrazione funzionale tra l'organizzazione dipartimentale dell'area materno-infantile e DP per quanto attiene la prevenzione e la sicurezza relative ai rischi connessi all'uso di tecnologie, agli ambienti di lavoro, all'impiantistica e agli infortuni sul lavoro dev'essere continua e adeguata al contesto tecnologico utilizzato, con criteri di manutenzione dedicati (normativa ISO 9000 – manutenzione attrezzature).

Isola neonatale: come I livello

Area degenza nido – rooming-in e patologia intermedia: come I livello.

ALLEGATO 1c

Strategie di incentivazione/isincentivazione economica, incentrate su rimodulazione tariffaria e abbattimento oltre soglia

- Vanno definiti strumenti di incentivazione/disincentivazione economici, tenendo conto che la remunerazione delle prestazioni sanitarie di assistenza specialistica e di assistenza ospedaliera, disciplinata dal Decreto Legislativo 502/1992 e successive modificazioni, è basata sulla corresponsione di un importo tariffario prestabilito per le singole tipologie di prestazioni, sulla base del tariffario nazionale e dei tariffari regionali. Questo importo è sostan-

zialmente fisso anche se le Regioni possono stabilire, a parità di tipologia di prestazione resa, importi differenziati verso il basso in relazione sia all'applicazione di meccanismi di regressione tariffaria nel caso di superamento dei volumi di attività concordati tra SSR e singola struttura erogatrice e all'applicazione di classi di remunerazione di importo decrescente in base a una classificazione tipologica delle strutture connesse al modello di accreditamento definito dalla Regione.

- Queste procedure non consentono di esplicitare una relazione diretta tra qualità della prestazione resa e importo tariffario corrisposto, ma solo una relazione indiretta in quanto l'importo tariffario è riconosciuto a strutture accreditate sulla base del possesso di requisiti strutturali, tecnologici e organizzativi, sulla base della presunzione che tale accertato possesso dei requisiti garantisca un livello qualitativo accettabile. Pertanto, è necessario procedere a una progressiva evoluzione di tale modalità remunerativa, per inserire nella determinazione dell'importo remunerativo da corrispondere a fronte delle prestazioni resa un riferimento esplicito alla qualità della prestazione stessa, espressa come esiti o come verificata adesione a determinate procedure ritenute predittive di un buon esito.
- Questo approccio può essere applicato al contesto dei parti cesarei, dove la tariffa fissa e pre-stabilita per la prestazione è sostituita da una funzione tariffaria che individuando quei valori soglia, opportunamente aggiustati per complessità della patologia trattata (case mix), indicativi di appropriatezza e qualità nell'esecuzione di tali procedure, preveda che le remunerazioni della prestazione - parto cesareo - non siano fisse ma varino intorno a un importo medio (determinato a priori in base ai criteri oggi già previsti per le fissazione delle tariffe), in maniera

che l'importo effettivo da corrispondere sia fissato a posteriori in base alla qualità dimostrata. Ciò consentirà di remunerare con importi inferiori all'importo medio le prestazioni con peggior profilo qualitativo/di inappropriatazza rispetto alla media delle prestazioni erogate, mentre quelle con miglior profilo qualitativo/di appropriatezza verranno remunerate con importi maggiori. In altre parole l'importo totale della remunerazione delle singole tipologie di prestazioni non dovrà variare ma cambierà la "distribuzione" interna tra erogatori in base alla qualità e appropriatezza delle prestazioni prodotte nell'ambito della stessa tipologia. Il meccanismo dovrà essere messo a punto con modalità tali da non comportare, sul totale delle prestazioni remunerate, costi complessivi né maggiori né minori rispetto a quelli attuali.

ALLEGATO 2

Carta dei servizi per il percorso nascita

È necessario garantire servizi di assistenza perinatale di elevata qualità e appropriatezza durante tutto il percorso nascita. Per tale percorso deve essere predisposta, da ogni punto nascita, la Carta dei Servizi nella quale, in conformità ai principi di qualità, sicurezza e trasparenza, siano contenute indicazioni riguardanti almeno:

- a) Informazioni generali sull'operatività dei servizi:
 - numero annuale di accessi ostetrici;
 - numero annuale di parti effettuati;
 - numero annuale di parti fisiologici;
 - numero annuale di parti cesarei programmati;
 - numero annuale di parti cesarei d'urgenza;
 - tasso di mortalità materna e neonatale annuale;

- presenza di unità mobili di trasporto materno e neonatale;
 - disponibilità/collegamento funzionale con STAM/STEN;
 - presenza di Unità di patologia neonatale/ Unità di terapia intensiva neonatale;
 - presenza di Unità specializzate nelle gravidanze a rischio per patologie materne o fetali e informazioni sulla rete assistenziale;
 - numero di figure professionali garantite a ogni turno di guardia;
 - rete sanitaria di integrazione tra servizi territoriali e ospedalieri per l'assistenza in gravidanza.
- b) Informazioni da assicurare a ogni donna che accede al punto nascita
- percorso previsto dalla fase preconcezionale, durante tutto il periodo della gravidanza fino all'accoglienza nel punto nascita e quindi alla dimissione per il sostegno dell'allattamento al seno e l'eventuale supporto psicologico;
 - sostegno previsto alle donne di diversa etnia con problemi legati alla competenza linguistica, alla disabilità o fragilità;
 - tipologia di parto offerto;
 - presenza di un'accettazione ostetrica/PS ostetrico dedicato;
 - composizione del team di ostetricia e neonatologia, con indicazione della professione e del ruolo;
 - possibilità offerte di utilizzo di tecniche farmacologiche e non per il controllo del dolore;
 - corsi offerti e significato della frequenza a tali corsi di accompagnamento alla nascita rivolti, fin dall'inizio della gravidanza, alla donna e alla coppia, per lo sviluppo delle competenze necessarie alla madre e alla coppia per gestire con efficacia e in sicurezza la gravidanza, il parto e il puerperio.
- Relativamente all'umanizzazione del percorso nascita, è opportuno che l'Azienda attivi e nella Carta dei Servizi vengano dichiarati:
- la disponibilità di corsi di accompagnamento alla nascita che forniscano alle madri le competenze necessarie per la propria cura e quella del bambino al rientro a casa;
 - la disponibilità di percorsi facilitanti l'immediato e continuo contatto madre-figlio dalla nascita, il rooming-in, l'assistenza al puerperio;
 - le informazioni sulla rete sanitaria ospedaliera-territoriale e sociale per il rientro a domicilio della madre e del neonato atte a favorire le dimissioni protette, il sostegno dell'allattamento al seno e il supporto psicologico.
- c) Possibilità di fornire feedback e indicazioni per il miglioramento ulteriore della qualità del servizio offerto.
- d) Possibilità di effettuare reclami ed elogi e di segnalare eventuali eventi avversi all'Azienda Sanitaria di riferimento.
- e) Individuazione di siti web istituzionali che aiutino nella divulgazione di una corretta informazione sull'argomento.

ALLEGATO 3

Integrazione territorio-ospedale: presa in carico e continuità per il miglioramento della qualità assistenziale

Molto spesso l'assistenza durante la gravidanza, il parto e il puerperio è erogata da più *caregivers*,

in differenti strutture assistenziali, non collegate tra loro. La “continuità” è lo strumento attraverso il quale l’assistenza può diventare personalizzata dando centralità alla diade madre-bambino al fine di armonizzare i bisogni di sicurezza e umanizzazione.

La continuità assistenziale va vista anche come omogeneità dell’assistenza erogata, perseguendo modelli di continuità assistenziale che consentano la distinzione tra gravidanza fisiologica e gravidanza a rischio.

Un sistema fortemente integrato (integrazione funzionale e cooperazione tra i vari livelli istituzionali, in ospedale come sul territorio, in ambito sanitario e sociosanitario) potrebbe essere supportato da un modello organizzativo di tipo dipartimentale mirante a garantire unità, efficienza e coerenza negli interventi dell’area materno-infantile sinergizzando le attività territoriali e ospedaliere e valorizzando le interdipendenze esistenti fra le strutture operative.

Questa rete di servizi integrati comprende l’ospedale, il distretto, i consultori familiari e gli altri servizi attivi nell’ambito dell’area materno-infantile.

I consultori familiari, adeguati nei numeri, nelle modalità organizzative e negli organici (sarebbe necessario garantire per ciascun consultorio principale una dotazione organica minima che comprenda almeno: 1 ostetrica e 1 assistente sociale a tempo pieno; 1 operatore sociosanitario; 1 ginecologo e 1 psicologo con orario determinato in base ai carichi di lavoro) vengono identificati come un importante strumento, all’interno del Distretto per attuare gli interventi previsti per la gravidanza. Nello specifico il consultorio assicura:

- la prima presa in carico della donna gravida con lo scopo di:
 - eseguire una prima valutazione del livello di rischio,

- consegnare la cartella unica di gestione integrata della gravidanza;
- la gestione della gravidanza fisiologica fino alla 36^a settimana;
- l’invio guidato al punto nascita alla 36^a settimana (ambulatorio gravidanza a termine);
- l’invio guidato al punto nascita in qualunque momento in caso di gravidanza a rischio o patologia (ambulatorio gravidanza a rischio).

I corsi di accompagnamento alla nascita a gestione integrata (territoriale/ospedaliera) e metodologia adeguata possono favorire la continuità assistenziale e l’*empowerment* delle donne, relativamente a gestione del parto, allattamento e funzione genitoriale. Nel consultorio viene anche individuato il luogo per la continuità dell’assistenza alla puerpera e al neonato.

In particolare:

- l’intervento di sanità pubblica sulle tecnologie per la nascita deve garantire cure non invasive alle gravidanze fisiologiche e un’adeguata identificazione e monitoraggio delle gravidanze a rischio;
- la situazione oggi in Italia è caratterizzata da discontinuità dell’assistenza al processo riproduttivo: discontinuità fra periodo della gravidanza e del parto e fra parto e puerperio; discontinuità durante il travaglio. Inoltre è caratterizzata dalla mancanza di chiare distinzioni fra i percorsi delle gravidanze a basso rischio e quelle ad alto rischio o patologiche. La grande esigenza, da parte delle donne, di una figura di riferimento che garantisca la continuità è dimostrata dal ricorso massiccio all’assistenza privata (> 75% dei casi), quasi sempre di un medico che opera anche in ospedale;
- esistono convincenti evidenze scientifiche che, nella gravidanza fisiologica, un’assistenza fornita da sole ostetriche, in un contesto di supporto alla naturalità dell’evento nascita, in una

visione olistica, continuativa e personalizzata, migliora la qualità delle cure, la sicurezza e la soddisfazione delle persone assistite;

- le ostetriche e i ginecologi devono essere inclusi in team integrati, in grado di garantire continuità e appropriatezza dell'assistenza anche quando insorgano situazioni di rischio. Nel percorso nascita deve essere offerta un'assistenza EBM che includa: corrette informazioni, screening appropriati, accessibilità dei servizi e, altrettanto importante, il corretto *caregiver* per soddisfare e prendere in carico i bisogni specifici della donna.
- infine, un aspetto critico della continuità assistenziale è il travaglio di parto, sia nelle gravidanze fisiologiche che in quelle a rischio. Assicurare la continuità in travaglio oggi comporta: modificare l'attività e i ritmi di lavoro delle ostetriche; un'educazione continua che insegni l'arte e la scienza del supporto in travaglio; cambiamenti organizzativi che permettano maggiore flessibilità nelle presenze del personale che assiste i travagli.

ALLEGATO 4

Sviluppo di Linee guida sulla gravidanza fisiologica e sul taglio cesareo da parte del snlg-iss

È già stata prodotta la prima Linea guida sul taglio cesareo (11 febbraio 2010) "Taglio cesareo: una scelta appropriata e consapevole" http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_cesareo_comunicazione.pdf, avente la finalità di migliorare la comunicazione tra le donne e gli operatori sanitari sulle modalità del parto. I principali temi trattati riguardano informazioni da offrire alle gestanti sulle modalità di parto, i contenuti e i tempi di acquisizione del consenso informato, e l'eventuale richiesta ma-

terna di taglio cesareo in assenza di motivazioni cliniche. Le raccomandazioni sono rivolte ai professionisti della salute coinvolti nel percorso di assistenza alla nascita e alle donne, per le quali è stata predisposta una versione divulgativa specificamente a loro rivolta, "Taglio cesareo solo quando serve", http://www.snlg-iss.it/cms/files/LG_cesareo_pubblico.pdf. Entro la fine dell'anno saranno disponibili le Linee guida sulla gravidanza fisiologica e per la fine di febbraio 2011, con la produzione della seconda parte, saranno completate le Linee guida sul taglio cesareo. La diffusione delle Linee guida verrà assicurata con opportune iniziative di comunicazione con un'azione congiunta del livello nazionale, regionale e aziendale.

ALLEGATO 5

Programma di implementazione delle Linee guida

L'elaborazione di raccomandazioni di comportamento clinico e la loro capillare diffusione tra gli operatori sanitari e i potenziali utenti possono avere un impatto limitato, se non sono adeguatamente sostenute da uno sforzo implementativo a livello locale.

Per tale ragione, a conclusione delle attività di stesura/disseminazione, sarà necessario avviare un piano integrato di implementazione, orientato alla traduzione nella pratica clinica dei contenuti delle raccomandazioni sul taglio cesareo, in forma di percorsi organizzativi e protocolli diagnostico-terapeutici locali. Lo sforzo implementativo chiama in causa innanzitutto le istituzioni regionali - Assessorati alla sanità e Agenzie sanitarie - cui compete la descrizione del contesto, lo studio della variabilità geografica, socioeconomica e dei trend temporali, l'analisi dei determinanti. Utile a questo

scopo è il potenziamento dei flussi informativi sanitari, in funzione di un loro utilizzo sistematico a fini di monitoraggio e indagine epidemiologica. Un'attenzione particolare dovrà essere rivolta all'individuazione delle strutture a più alto tasso di taglio cesareo, sulle quali far convergere gli sforzi implementativi, e delle strutture con migliori performance, per l'analisi dei modelli organizzativi associati a un più basso tasso di tagli cesarei, in un'ottica di *benchmark*.

Il piano implementativo dovrà, infine, tradursi in azioni concrete da intraprendere a livello delle singole Aziende sanitarie territoriali e ospedaliere. In particolare, sarà di competenza delle direzioni aziendali identificare le principali criticità e barriere al cambiamento - soprattutto nelle strutture outliers - avvalendosi anche di metodologie mutuata dalla ricerca qualitativa (focus group, interviste semistrutturate, approccio SODA ecc.). Sarà possibile, in tal modo, realizzare un'implementazione "mirata" delle raccomandazioni su particolari aree critiche, attraverso la stesura di specifici protocolli e lo sviluppo di percorsi clinici integrati.

Andrà costituito a livello di singola ASL/struttura un panel multiprofessionale di operatori sanitari, coinvolti a vario titolo nell'assistenza alla gravidanza e al parto, per lo sviluppo di percorsi clinico-organizzativi finalizzati all'implementazione mirata delle raccomandazioni SNLG su specifiche aree critiche.

Sui percorsi da implementare sarà fatta formazione degli operatori, basata sul confronto tra le raccomandazioni e la pratica quotidiana, sull'apprendimento in gruppo e sullo sviluppo della consuetudine a valutare la propria pratica professionale, anche attraverso la conduzione di meeting educazionali e di audit periodici di verifica tra pari delle criticità incontrate nella messa in pratica dei percorsi stessi.

Andrà quindi assicurata una valutazione del processo di implementazione, sulla base di specifici indicatori predefiniti, e degli esiti in termini di riduzione della proporzione di tagli cesarei nei punti nascita considerati.

In fase di pianificazione e attuazione degli interventi, gli organismi regionali dovranno offrire il necessario supporto alle Aziende sanitarie, in termini di conoscenze epidemiologiche ed expertise metodologica, e condurre verifiche periodiche dei risultati, promuovendo la valutazione tra pari e l'autovalutazione degli operatori su standard condivisi.

ALLEGATO 6

Elaborazione, diffusione e implementazione di raccomandazioni e strumenti per la sicurezza del percorso nascita

Per miglioramento della sicurezza del percorso nascita devono essere condotte le seguenti azioni:

- diffondere e implementare la Raccomandazione del Ministero della Salute n. 6 per la prevenzione della morte materna correlata al travaglio e/o parto. Attraverso la messa a punto di un sistema affidabile per l'acquisizione di dati e informazioni relative allo stato corrente dell'applicazione della raccomandazione per la sicurezza dei pazienti e la prevenzione degli eventi sentinella da parte delle strutture sanitarie, nonché l'organizzazione di una rete per la rilevazione delle informazioni, sarà possibile identificare e mettere in atto le modalità più idonee per il monitoraggio continuo del livello di implementazione della Raccomandazione, tramite l'utilizzo di indicatori sintetici definiti e/o identificati in letteratura, evidenziando gli scostamenti dagli standard individuati;

- definire la Raccomandazione sulla prevenzione della mortalità neonatale del Ministero della Salute, tramite una consultazione con esperti e successiva diffusione agli operatori;
- promuovere l'adesione a sistemi di monitoraggio di eventi sentinella/eventi avversi/near miss e relativi audit, che consenta di promuovere la cultura della trasparenza al verificarsi di tali eventi, compresa l'attuazione di audit clinici rispetto agli eventi avversi;
- promuovere l'adozione sistematica del partogramma quale strumento per la verifica di qualità e sicurezza dell'assistenza al travaglio di parto in tutte le strutture.

ALLEGATO 7

Procedure di controllo del dolore nel corso del travaglio e del parto

A tutt'oggi le procedure di partoanalgesia sono diffuse con modalità non omogenee e insufficienti nelle varie parti del Paese anche per la carenza di personale anestesiológico.

La tecnica, compresa negli emanandi livelli essenziali di assistenza, deve essere effettuata secondo principi di EBM, appropriatezza, sicurezza, efficacia, efficienza, economicità e deve far parte di un percorso definito di accompagnamento alla gravidanza e al parto.

Essa deve essere preceduta da un'informazione adeguata sulle indicazioni, le controindicazioni e i possibili rischi per la madre e per il bambino e sulle possibili modifiche temporali del travaglio di parto. L'informazione deve comprendere l'illustrazione della metodica anestesiológica e delle altre tecniche di supporto per il controllo del dolore, anche di quelle non farmacologiche.

Le gestanti che scelgono di essere sottoposte a partoanalgesia debbono effettuare, nel corso della

gravidanza, preferibilmente nell'ultimo mese, una visita anestesiológica nel corso della quale andrà compilata la relativa cartella clinica e dopo accurata informazione alla paziente andrà registrato il consenso informato. Nel caso la gestante non abbia effettuato la visita nel corso della gravidanza, può chiedere, in casi particolari, il ricorso alla pratica al momento del travaglio.

Sull'effettuabilità della partoanalgesia si dovrà esprimere favorevolmente il ginecologo ostetrico e l'anestesista-rianimatore.

Perché la partoanalgesia possa essere offerta per l'intero arco della giornata occorre la presenza h24 di un'equipe multidisciplinare che comprenda un anestesista rianimatore o per lo meno la guardia attiva o la pronta disponibilità nelle 24 ore di un anestesista-rianimatore specificatamente formato nel settore ostetrico secondo i principi della medicina basata sull'evidenza (EBM) e della buona pratica clinica e con alto livello di esperienza.

La presenza/disponibilità di un'anestesista-rianimatore consente, al di là dell'effettuabilità della partoanalgesia, un incremento della sicurezza in sala parto per le eventuali emergenze-urgenze che dovessero manifestarsi.

Le competenze dell'anestesista-rianimatore, quelle dei ginecologi-ostetrici, dei neonatologi e/o pediatri e delle ostetriche sono necessarie per la definizione di protocolli diagnostico-terapeutici condivisi in tutte le strutture di ricovero in cui praticare la partoanalgesia. Tali protocolli, condivisi a livello multidisciplinare, approvati dagli organi istituzionali, devono essere adeguati alle caratteristiche della struttura, facilmente consultabili e periodicamente aggiornati, oltre che continuamente verificati per quanto riguarda la loro adozione e i risultati ottenuti. Per ridurre al minimo gli effetti avversi e ottimizzarne la resa della partoanalgesia è fondamentale una formazione specifica che interessi tutte le figure professionali coinvolte (anestesisti, ginecologi, oste-

triche, pediatri/neonatologi) e che si ponga come obiettivi, in particolare, l'acquisizione di capacità clinico-diagnostiche nell'ambito dell'anestesia in ostetricia soprattutto per quanto attiene l'effettuazione della procedura, il riconoscimento degli effetti collaterali della procedura e delle complicanze, la prevenzione del rischio materno e neonatale, il miglioramento dell'integrazione multidisciplinare in un'ottica dipartimentale secondo le metodologie del governo clinico, la gestione del rischio clinico e la prevenzione degli eventi avversi.

È opportuno che parte della formazione specifica sia attuata in centri specifici di riferimento individuati dalle Regioni per l'eccellenza nella pratica e per la numerosità delle procedure praticate.

Della carenza di specialisti in anestesia e rianimazione si deve tenere conto nella definizione del fabbisogno di specialisti per il SSN. In questo senso comunque deve essere specificato che l'anestesista una volta eseguita l'anestesia si rende disponibile a chiamata per modificare l'infusione in rapporto alle esigenze del parto, della partoriente e dell'ostetrica. Un'occasione di implementazione della metodica viene dalla riorganizzazione della rete ospedaliera prevista dall'Intesa del 3 dicembre 2009, unitamente a quanto previsto dai requisiti organizzativi dei punti nascita di cui al punto 1 del presente allegato e quindi dalla riduzione da tre a due dei livelli organizzativi.

La riorganizzazione delle strutture ospedaliere prevista dall'Intesa del 3 dicembre è, infatti, un'occasione per le Regioni di migliorare la rete dei punti nascita.

Inoltre, fissando il numero di 1000 nascite/anno quale parametro standard a cui tendere, può assicurare la presenza/disponibilità di specialisti in anestesia e rianimazione e quindi garantire la sicurezza e l'implementazione delle procedure analgesiche, nelle strutture individuate dalle Regioni e all'interno di appositi programmi volti a diffonderne l'utilizzo.

ALLEGATO 8

Formazione degli operatori

La formazione è uno degli elementi prioritari che devono essere promossi e sviluppati, secondo un programma articolato che renda prioritario, nell'ambito delle attività di formazione continua ECM aziendale e regionale, percorsi di formazione/aggiornamento di tutte le figure professionali coinvolte nel percorso nascita, con modalità integrate, come previsto al punto 5) relativo al programma di implementazione delle Linee guida; promuova l'audit clinico quale strumento di valutazione della qualità dei servizi e delle cure erogate. È necessario che vengano previsti sistemi per la verifica e adeguamento dei livelli formativi teorico-pratici delle scuole di specializzazione in ginecologia e ostetricia, nonché in pediatria/neonatologia e del corso di laurea in ostetricia, in linea e in coerenza con gli standard assistenziali, in raccordo con il MIUR.

Va promossa un'effettiva integrazione della funzione universitaria di didattica con gli ospedali di insegnamento, il coinvolgimento delle Società scientifiche nella formazione continua dei professionisti sanitari, nonché attività formative in tema di partoanalgesia, con carattere di multidisciplinarietà.

ALLEGATO 9

Monitoraggio e verifica delle attività

Al fine della valutazione appropriata delle attività previste è necessario:

- promuovere l'utilizzo di sistemi di monitoraggio delle attività, capaci di definire le ricadute cliniche e assistenziali delle attività stesse attraverso indicatori misurabili, che verranno concordati entro 3 mesi dalla firma del presente accordo;

- promuovere una sistematica attività di audit quale strumento di autovalutazione dei professionisti sanitari e di miglioramento della pratica clinica;
- promuovere sistemi di monitoraggio e valutazione delle attività previste dal presente accordo.

ALLEGATO 10

Istituzione di una funzione di coordinamento permanente per il percorso nascita

Al fine di assicurare una funzione di coordinamento permanente per il percorso nascita, si

concorda sulla necessità dell'istituzione, entro 30 giorni dall'approvazione del presente accordo, di un Comitato per Percorso Nascita (CPN) cui affidare la funzione di coordinamento e verifica delle attività, con il coinvolgimento delle Direzioni Generali del Ministero della Salute (Programmazione, Prevenzione, Comunicazione, Ricerca, Sistema Informativo), delle Regioni e Province Autonome e di altre Istituzioni sanitarie nazionali (ISS, AGENAS). Analoga funzione dovrà essere attivata a livello di ogni singola Regione e Provincia Autonoma, nonché a livello di ogni struttura sanitaria, sulla base dell'organizzazione regionale.

Appendice B

Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute

(Decreto Legge 13 settembre 2012, convertito in Legge n. 189 dell'8 novembre 2012)

Art. 1 Riordino dell'assistenza territoriale e mobilità del personale delle Aziende Sanitarie

1. Le Regioni definiscono l'organizzazione dei servizi territoriali di assistenza primaria promuovendo l'integrazione con il sociale, anche con riferimento all'assistenza domiciliare, e i servizi ospedalieri, al fine di migliorare il livello di efficienza e di capacità di presa in carico dei cittadini, secondo modalità operative che prevedono forme organizzative monoprofessionali, denominate aggregazioni funzionali territoriali, che condividono, in forma strutturata, obiettivi e percorsi assistenziali, strumenti di valutazione della qualità assistenziale, Linee guida, audit e strumenti analoghi, nonché forme organizzative multiprofessionali, denominate Unità Complesse di cure primarie, che erogano, in coerenza con la programmazione regionale, prestazioni assistenziali tramite il coordinamento e l'integrazione dei medici, delle altre professionalità convenzionate con il Servizio Sanitario Nazionale, degli infermieri, delle professionalità ostetrica, tecniche, della riabilitazione, della prevenzione e del sociale a rilevanza sanitaria. In particolare, le Regioni di-

sciplinano le Unità Complesse di cure primarie privilegiando la costituzione di reti di poliambulatori territoriali dotati di strumentazione di base, aperti al pubblico per tutto l'arco della giornata, nonché nei giorni prefestivi e festivi con idonea turnazione, che operano in coordinamento e in collegamento telematico con le strutture ospedaliere. Le Regioni, avvalendosi di idonei sistemi informatici, assicurano l'adesione obbligatoria dei medici all'assetto organizzativo e al sistema informativo nazionale, compresi gli aspetti relativi al sistema della tessera sanitaria, secondo quanto stabilito dall'articolo 50 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni, nonché la partecipazione attiva all'applicazione delle procedure di trasmissione telematica delle ricette mediche.

2. Le aggregazioni funzionali territoriali e le Unità Complesse di cure primarie erogano l'assistenza

primaria attraverso personale convenzionato con il Servizio Sanitario Nazionale. Le Regioni possono, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica, prevedere la presenza, presso le medesime strutture, sulla base della convenzione nazionale, di personale dipendente del Servizio Sanitario Nazionale, in posizione di comando ove il soggetto pubblico incaricato dell'assistenza territoriale sia diverso dalla struttura di appartenenza.

3. Il personale convenzionato è costituito dai medici di medicina generale, dai pediatri di libera scelta e dagli specialisti ambulatoriali. Per i medici di medicina generale è istituito il ruolo unico, disciplinato dalla convenzione nazionale, fermi restando i livelli retributivi specifici delle diverse figure professionali.

4. All'articolo 8, comma 1, del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, sono apportate le seguenti modificazioni: a) alla lettera a) è premessa la seguente lettera: prevedere che le attività e le funzioni disciplinate dall'accordo collettivo nazionale siano individuate tra quelle previste nei livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, comma 2, nei limiti delle disponibilità finanziarie complessive del Servizio Sanitario Nazionale, fatto salvo quanto previsto dalle singole Regioni con riguardo ai livelli di assistenza e alla relativa copertura economica a carico del bilancio regionale;

b) dopo la lettera b) sono inserite le seguenti: "b-bis) nell'ambito dell'organizzazione distrettuale del servizio, garantire l'attività assistenziale per l'intero arco della giornata e per tutti i giorni della settimana, nonché un'offerta integrata delle prestazioni dei medici di medicina generale, dei pediatri di libera scelta, della guardia medica, della medicina dei servizi e degli specialisti ambulatoriali, adottando forme organizzative monoprofes-

sionali, denominate aggregazioni funzionali territoriali, che condividono, in forma strutturata, obiettivi e percorsi assistenziali, strumenti di valutazione della qualità assistenziale, Linee guida, audit e strumenti analoghi, nonché forme organizzative multiprofessionali, denominate Unità Complesse di cure primarie, che erogano prestazioni assistenziali tramite il coordinamento e l'integrazione dei professionisti delle cure primarie e del sociale a rilevanza sanitaria, tenuto conto della peculiarità delle aree territoriali quali aree metropolitane, aree a popolazione sparsa e isole minori; b-ter) prevedere che per le forme organizzative multiprofessionali le Aziende Sanitarie possano adottare, anche per il tramite del distretto sanitario, forme di finanziamento a budget;

b-quater) definire i compiti, le funzioni e i criteri di selezione del referente o del coordinatore delle forme organizzative previste alla lettera b-bis);

b-quinquies) disciplinare le condizioni, i requisiti e le modalità con cui le Regioni provvedono alla dotazione strutturale, strumentale e di servizi delle forme organizzative di cui alla lettera b-bis) sulla base di accordi regionali o aziendali;

b-sexies) prevedere le modalità attraverso le quali le Aziende Sanitarie Locali, sulla base della programmazione regionale e nell'ambito degli indirizzi nazionali, individuano gli obiettivi e concordano i programmi di attività delle forme aggregative di cui alla lettera b-bis) e definiscono i conseguenti livelli di spesa programmati, in coerenza con gli obiettivi e i programmi di attività del distretto, anche avvalendosi di quanto previsto nella lettera b-ter);

b-septies) prevedere che le convenzioni nazionali definiscano standard relativi all'erogazione delle prestazioni assistenziali, all'accessibilità e alla continuità delle cure, demandando agli accordi integrativi regionali la definizione di indicatori e di percorsi applicativi";

c) la lettera e) è abrogata;

d) la lettera f) è abrogata;

e) dopo la lettera f), è inserita la seguente: “f-bis) prevedere la possibilità per le Aziende Sanitarie di stipulare accordi per l'erogazione di specifiche attività assistenziali, con particolare riguardo ai pazienti affetti da patologia cronica, secondo modalità e in funzione di obiettivi definiti in ambito regionale”;

f) la lettera h) è sostituita dalle seguenti:

“h) prevedere che l'accesso al ruolo unico per le funzioni di medico di medicina generale del Servizio Sanitario Nazionale avvenga attraverso una graduatoria unica per titoli, predisposta annualmente a livello regionale e secondo un rapporto ottimale definito nell'ambito degli accordi regionali, in modo che l'accesso medesimo sia consentito ai medici forniti dell'attestato o del diploma di cui all'articolo 21 del Decreto Legislativo 17 agosto 1999, n. 368, e a quelli in possesso di titolo equipollente, ai sensi dell'articolo 30 del medesimo decreto. Ai medici forniti dell'attestato o del diploma è comunque riservata una percentuale prevalente di posti in sede di copertura delle zone carenti, con l'attribuzione di un adeguato punteggio, che tenga conto anche dello specifico impegno richiesto per il conseguimento dell'attestato o del diploma;

h-bis) prevedere che l'accesso alle funzioni di pediatra di libera scelta del Servizio Sanitario Nazionale avvenga attraverso una graduatoria per titoli predisposta annualmente a livello regionale e secondo un rapporto ottimale definito nell'ambito degli accordi regionali;

h-ter) disciplinare l'accesso alle funzioni di specialista ambulatoriale del Servizio Sanitario Nazionale secondo graduatorie provinciali alle quali sia consentito l'accesso esclusivamente al professionista fornito del titolo di specializzazione inerente alla branca di interesse”;

g) alla lettera i), le parole: “di tali medici” sono sostituite dalle seguenti: “dei medici convenzionati”;

h) dopo la lettera m-bis) è inserita la seguente: “m-ter) prevedere l'adesione obbligatoria dei medici all'assetto organizzativo e al sistema informativo definiti da ciascuna regione, al Sistema informativo nazionale, compresi gli aspetti relativi al sistema della tessera sanitaria, secondo quanto stabilito dall'articolo 50 del Decreto Legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla Legge 24 novembre 2003, n. 326, e successive modificazioni, nonché la partecipazione attiva all'applicazione delle procedure di trasmissione telematica delle ricette mediche”.

5. Nell'ambito del patto della salute, senza nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica, vengono definiti modalità, criteri e procedure per valorizzare, ai fini della formazione specifica in medicina generale, l'attività remunerata svolta dai medici in formazione presso i servizi dell'Azienda Sanitaria e della medicina convenzionata.

6. Entro centottanta giorni dalla data di entrata in vigore della Legge di conversione del presente Decreto si procede, secondo la normativa vigente, all'adeguamento degli accordi collettivi nazionali relativi alla disciplina dei rapporti con i medici di medicina generale, con i pediatri di libera scelta e con gli specialisti ambulatoriali ai contenuti dell'articolo 8, comma 1, del Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, come modificato dal comma 4 del presente articolo, con particolare riguardo ai principi di cui alle lettere b-bis), b-ter), b-quater), b-quinquies), b-sexies), h), h-bis) e h-ter) del citato articolo 8, comma 1, nel limite dei livelli remunerativi fissati dai medesimi vigenti accordi collettivi nazionali e

nel rispetto dell'articolo 15, comma 25, del Decreto Legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135, e delle disposizioni ivi richiamate. Entro i successivi novanta giorni, senza ulteriori oneri per la finanza pubblica, sono stipulati i relativi accordi regionali attuativi.

7. Decorso il termine di cui al comma 6, primo periodo, il Ministro della Salute, con Decreto adottato di concerto con il Ministro dell'Economia e delle Finanze, sentite la Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome di Trento e di Bolzano nonché le organizzazioni sindacali maggiormente rappresentative, emana, nelle more della conclusione delle trattative, disposizioni per l'attuazione in via transitoria dei principi richiamati dal medesimo comma 6. Tali disposizioni cessano di avere efficacia a decorrere dalla data di entrata in vigore degli accordi di cui al comma 6.

8. Per comprovate esigenze di riorganizzazione della rete assistenziale, anche connesse a quanto disposto dall'articolo 15 del Decreto Legge 6 luglio 2012, n. 95, convertito, con modificazioni, dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135, le Regioni possono attuare, ai sensi dell'articolo 30 del Decreto Legislativo 30 marzo 2001, n. 165, previo confronto con le organizzazioni sindacali firmatarie dei contratti collettivi nazionali di lavoro, processi di mobilità del personale dipendente dalle Aziende Sanitarie con ricollocazione del medesimo personale presso altre Aziende Sanitarie della Regione situate anche al di fuori dell'ambito provinciale, previo accertamento delle situazioni di eccedenza ovvero di disponibilità di posti per effetto della predetta riorganizzazione da parte delle Aziende Sanitarie. Le Aziende Sanitarie non possono procedere alla copertura di eventuali posti vacanti o carenze di organico, prima del completamento dei procedimenti di ricollocazione del personale di cui al presente comma.

Bibliografia

- Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Dlugos DJ. Medical treatment of pediatric status epilepticus. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17: 169-75
- Abend NS, Huh JW, Helfaer MA, Dlugos DJ. Anticonvulsant medications in the pediatric emergency room and intensive care unit. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 705-18
- Abrahamsson M, Magnusson G, Sjöstrand J. Inheritance of strabismus and the gain of using heredity to determine populations at risk of developing strabismus. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 653-7
- Acherman JC, Hughes IA. Disorders of sex development. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR (Eds). *Williams Textbook of Endocrinology*. 11^a edizione. Saunders Elsevier, 2008 pp. 783-848
- Adeyemo A, Rotimi C. Genetic variants associated with complex human diseases show wide variation across multiple populations. *Public Health Genomics* 2010; 13: 72-9
- Alisi A, Manco M, Vania A, Nobili V. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease in 2009. *J Pediatr* 2009; 155: 469-74
- American Academy of Ophthalmology Pediatric Ophthalmology/Strabismus Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Esotropia and Exotropia. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2007
- American Academy of Ophthalmology. Preferred practice pattern guidelines: amblyopia. 2007
- American Academy of Pediatrics, Committee on Hospital Care and Section on Critical Care, Society of Critical Care Medicine, Pediatric Section Admission Criteria Task Force. Guidelines for Developing Admission and Discharge Policies for the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatrics* 1999; 103 (4 Pt 1): 840-2
- American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and American Academy of Ophthalmology. Joint Policy Statement. Vision Screening for Infants and Children. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology, 2007
- Annuario Orphanet delle Malattie Rare 2011. Milano: Elsevier, 2011. www.orphanet-italia.it. Ultima consultazione: agosto 2012
- Arboleda VA, Vilain E. Disorders of sex development. In: Strauss JF, Barbieri LR (Eds). *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. 6^a edizione. Saunders Elsevier, 2009, pp. 367-93
- Barnekow V, Buijs G, Clift S, et al. Health-promoting schools: a resource for developing indicators. International Planning Committee (IPC) 2006
- Benini F, Ferrante A, Facchin P. Le cure palliative rivolte ai bambini. *Quaderni acp* 2007; 14: 213-7
- Berry JG, Agrawal R, Kuo DZ, et al. Characteristics of hospitalizations for patients who use a structured clinical care program for children with medical complexity. *J Pediatr* 2011; 159: 284-90
- Bigal ME, Arruda MA. Migraine in the pediatric population—evolving concepts. *Headache* 2010; 50: 1130-43
- Billionnet C, Sherrill D, Annesi-Maesano I. GERIE study: Estimating the health effects of exposure to multi-pollutant mixture. *Ann Epidemiol* 2012; 22: 126-41
- Bircher J. Towards a dynamic definition of health and disease. *Med Health Care Philos* 2005; 8: 335-41
- Bossù M, Bartoli A, Orsini G, et al. Enamel hypoplasia in coeliac children: a potential clinical marker of early diagnosis. *Eur J Paediat Dent* 2007; 8: 31-7
- Brady PD, Vermeesch JR. Genomic microarrays: a technology overview. *Prenat Diagn* 2012; 32: 336-43
- Çaça I, Sakalar YB, Ari S, Alakus F, Dogan E. Bilateral cataract extraction with posterior chamber intraocular lens implantation simultaneous in pediatric cataracts. *Ann Ophthalmol (Skokie)* 2008; 40: 141-6
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Increased body weight was associated with in-

- creased death rates for all cancers combined and for cancers at multiple specific sites. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38
- Capozzi P, Morini C, Piga S, Cuttini M, Vadalà P. Corneal curvature and axial length values in children with congenital/infantile cataract in the first 42 months of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 4774-8
- Carrol CL, et al. Childhood obesity increases hospital admission for asthma. *Chest – Pneumorama* 2006; 45: 40
- Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148: 1293-307
- Chew E, Remaley NA, Tamboli A, et al. Risk factors for esotropia and exotropia. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1349-55
- Child And Adolescent Health Research Unit (CAHRU); University of Edinburgh. Inequalities In Young People's Health. HBSC International Report From The 2005/2006 Survey. World Health Organization Europe, Health Policy For Children And Adolescents, No. 5, 2008
- Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, et al. Children with medical complexity: an emerging population for clinical and research initiatives. *Pediatrics* 2011; 127: 529-38
- Comitato Nazionale per la Bioetica/Comitato Nazionale di Biosicurezza, Biotecnologie e Scienze della Vita: Committee on Practice and Ambulatory Medicine, Section on Ophthalmology. American Association of Certified Orthoptists; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Academy of Ophthalmology. Eye examination in infants, children, and young adults by pediatricians. *Pediatrics* 2003; 111: 902-7
- Communication COM. 679 final from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions on Rare Diseases: Europe's challenges. http://ec.europa.eu/health/ph_threats/non_com/docs/rare_com_en.pdf. Ultima consultazione: agosto 2012
- Conferenza Stato-Regioni. Intesa Stato-Regioni del 29 aprile 2010. Piano Nazionale Prevenzione 2010-2012.
- Conferenza Stato-Regioni, 15 luglio 2004: Linee-Guida per le Attività di Genetica Medica. <http://www.stato-regioni.it/dettaglioDocGOV.asp?iddoc=22904>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Considerazioni sulla conservazione protratta del materiale biologico residuo dello screening neonatale – vantaggi problematiche e situazione italiana. http://www.governo.it/biotecnologie/documenti/Conservazione_materiale_biologico2.pdf. Ultima consultazione: agosto 2012
- Costabel S, Piccotti E, Sartini M, et al. Return visits to the Paediatric Emergency Department: first analysis in Italy. *J Prev Med Hyg* 2008; 49: 142-7
- Council Recommendation of 8 June 2009 on an action in the field of rare diseases. <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2009:151:0007:0010:EN:PDF>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Dallapiccola B, Torrente I, Agolini E, et al. A nationwide genetic testing survey in Italy, year 2007. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 17-22
- Damiano DL, DeJong SL. A systematic review of the effectiveness of treadmill training and body weight support in pediatric rehabilitation. *J Neurol Phys Ther* 2009; 33: 27-44
- Davidovich E, Davidovits M, Eidelman E, et al. Pathophysiology, therapy, and oral implications of renal failure in children and adolescents: an update. *Pediat Dent* 2005; 27: 98-106
- Decreto del Ministro della Salute 22 febbraio 2007, n. 43 “Definizione degli standard relativi all’assistenza ai malati terminali in trattamento palliativo, in attuazione dell’articolo 1, comma 169, della Legge 30 dicembre 2004, n. 311. GU n. 81 del 6 aprile 2007
- Decreto del Ministro della Sanità del 28 settembre 1999 “Programma nazionale per la realizzazione di strutture per le cure palliative – Allegato 1, Parte I, Modalità di integrazione delle attività della rete di cure palliative”

- Decreto ministeriale 18 maggio 2001, n. 279 "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124. GU n. 160 del 12-7-2001- Suppl. Ordinario n.180/L. <http://www.iss.it/ccmr/chis/index.php?lang=1&tipo=10>. Ultima consultazione: agosto 2012
- de Girolamo G, Dagini J, Purcell R, et al. Age of onset of mental disorders and use of mental health services: needs, opportunities and obstacles. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2012; 21: 47-57
- Di Pietro P, Lattere M, Villa G, et al. Risk management: medical malpractice and Emergency Department. *Minerva Pediatr* 2005; 57: 399-409
- DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 208-21
- Donahue SP, Arnold RW, Ruben JB. Preschool vision screening: what should we be detecting and how should we report it? Uniform guidelines for reporting results of preschool vision screening studies. *J AAPOS* 2003; 7: 314-6
- Edelstein BL, Chinn CH. Update on disparities in oral health and access to dental care for America's children. *Acad Pediatr* 2009; 9: 415-9
- Eibschitz-Tsimhoni M, Friedman T, Naor J, et al. Early screening for amblyogenic risk factors lowers the prevalence and severity of amblyopia. *J AAPOS* 2000; 4: 194-9
- EMA. Opinions and decisions on paediatric investigation plans. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129. Ultima consultazione: agosto 2012
- Eurordis. The voice of 12,000 patients, 2009. <http://www.eurordis.org/publication/voice-12000-patients>. Ultima consultazione: agosto 2012
- EU Tender. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union. https://www.eshg.org/fileadmin/www.eshg.org/documents/PPPC/NBS_expert_opinion_final.pdf. Ultima consultazione: agosto 2012
- Farneti M. La progettazione e la gestione di reti curanti per bambini con malattie croniche. *Quaderni acp* 2005; 12: 194-8
- Ferro R, Cecchin C, Besostri A, et al. Social differences in tooth decay occurrence in a sample of children aged 3 to 5 in north-east Italy. *Community Dental Health* 2010; 27: 163-6
- Flores G, Tomany-Korman SC. Racial and ethnic disparities in medical and dental health, access to care, and use of services in US children. *Pediatrics* 2008; 121: e286-98
- Frey U, Suki B. Complexity of chronic asthma and chronic obstructive pulmonary disease: implications for risk assessment, and disease progression and control. *Lancet* 2008; 372: 1088-99
- Giachini C, Forti G, Krausz C. Differenziamento sessuale: aspetti genetici e ontogenici dell'apparato riproduttivo maschile. In Lenzi A (Ed). *Guida allo studio dell'Andrologia*. Roma: SEU, 2012, pp. 5-13
- Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Aymé S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *Eur J Hum Genet* 2003; 11 (Suppl. 2): S49-87. <http://www.nature.com/ejhg/journal/v11/n2s/pdf/5201113a.pdf>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Gottlieb B, Beitel LK, Nadarajah A, et al. The Androgen Receptor gene mutations database: 2012 Update. *Human Mutations* 2012; 33: 887-94
- GRUPPO OKkio alla SALUTE 2010. OKkio alla SALUTE: sintesi dei risultati 2010. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_newsArea_1286_listaFile_itemName_16_file.pdf. Ultima consultazione: agosto 2012
- Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. Doc Ref EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005 - rev. 1, gennaio 2007
- Hadders-Algra M. Challenges and limitations in early

- intervention. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53 (Suppl. 4): 52-5
- Hakim RB, Tielsch JM. Maternal cigarette smoking during pregnancy. A risk factor for childhood strabismus. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1459-62
- Hall DE. The care of children with medically complex chronic disease. *J Pediatr* 2011; 159: 178-80
- Harrison R, Benton T, Everson-Stewart S, Weinstein P. Effect of motivational interviewing on rates of early childhood caries: a randomized trial. *Pediatr Dent* 2007; 29: 16-22
- Harrison R, Veronneau J, Leroux B. Design and implementation of a dental caries prevention trial in remote Canadian Aboriginal communities. *Trials* 2010; 11: 54
- Hart JT. The White Paper: a framework for survival? *Br J Gen Pract* 2010; 60: 777
- Hausen H. How to improve the effectiveness of caries-preventive programs based on fluoride. *Caries Res* 2004; 38: 263-7
- Hedlund GL. Neuroradiology of the central nervous system in childhood. *Neurol Clin* 2002; 20: 965-81
- Henik A, Rubinsten O, Ashkenazi S. The "where" and "what" in developmental dyscalculia. *Clin Neuropsychol* 2008; 201: 25: 989-1008
- Hermann BP, Jones JE, Jackson DC, Seidenberg M. Starting at the beginning: the neuropsychological status of children with new-onset epilepsies. *Epileptic Disord* 2012; 14: 12-21
- Houk CP, Levitsky LL. Evaluation of the infant with ambiguous genitalia. Wolter Kluwer UptoDate, 2012. www.uptodate.com. Ultima consultazione: agosto 2012
- Human Genetic Commission. A Common Framework of Principles for direct-to-consumer genetic testing services. 2010. www.hgc.gov.uk. Ultima consultazione: agosto 2012
- International Diabetes Federation, 2010. <http://www.idf.org/idf-worldwide-definition-metabolic-syndrome>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Istat. La povertà in Italia 2010
- Istat. Italia in cifre 2011
- Istituto Auxologico Italiano. 4° Rapporto italiano sull'obesità. Milano: Istituto Auxologico Italiano, 2002
- Jaimovich DG; Committee on Hospital Care and Section on Critical Care. Admission and discharge guidelines for the pediatric patient requiring intermediate care. *Pediatrics* 2004; 113: 1430-3
- Jerger JF, Hayes D. The Cross-Check Principle in Pediatric Audiometry. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1976; 102: 614-20
- Joint Committee on Infant Hearing Screening. Year 2000 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2000; 106: 798-817
- Joint Committee on Infant Hearing Screening. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics* 2007; 120: 898-921
- Kang JU, Koo SH. Evolving applications of microarray technology in postnatal diagnosis (review). *Int J Mol Med* 2012; 30: 223-8
- Karjalainen KM, Knuutila ML. The onset of diabetes and poor metabolic control increases gingival bleeding in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 1060-7
- Kleinman ME, et al. International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Part 10: Pediatric Basic and Advanced Life Support Circulation 2010; 122 (Suppl. 2): S466-515
- Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43
- Kvarnstrom G, Jakobsson P, Lennerstrand G. Visual screening of Swedish children: an ophthalmological evaluation. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79: 240-4
- Lee PA, Houk CP, Faisal Ahmed S, Hughes IA. Con-

- sensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 2006; 118: 488-500
- Legge 38 del 15 marzo 2010 “Disposizioni per garantire l’accesso alle cure palliative e alla terapia del Dolore”. *GU serie Generale n. 65 del 19 marzo 2010*
- Lender ES. Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 2011; 470: 187-97
- Levy S, Sutton G, Ng PC, et al. PLoS Biol. The diploid genome sequence of an individual human. *PloS Biol* 2007; 5: e254
- Li C. Personalized medicine – the promised land: are we there yet? *Clin Genet* 2011; 79: 403-12
- Libro bianco 2011 “La salute dei bambini”. Milano: Prex, 2011
- Livi-Bacci M. Too Few Children and Too Much Family. *Daedalus* 2001; 2: 139-55.2
- Lotan M. Rett syndrome. Guidelines for individual intervention. *Scientific World J* 2006; 6: 1504-16
- Maggio CA, Pi-Sunyer FX. The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1744-66
- Maggioli C, Guccione L, Di Giacinto P, et al. Sindrome da insensibilità agli androgeni: classificazione e gestione clinica in età pediatrica e nell’adulto. *L’Endocrinologo* 2010; 11: 169-77
- Magli A, Fimiani F, Passaro V, Iovine A. *Eur J Simultaneous surgery in bilateral congenital cataract. Ophthalmol* 2009; 19: 24-7
- Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 166-76
- Martinez CH, Han MK. Contribution of the environment and comorbidities to chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. *Med Clin North Am* 2012; 96: 713-27
- Mason-Jones AJ, Crisp C, Momberg M, et al. A systematic review of the school-based healthcare in adolescent sexual, reproductive, and mental health. *Systematic Reviews* 2012; 1: 49
- Maumenee IH, Alston A, Mets MB, et al. Inheritance of congenital esotropia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986; 84: 85-93
- Maurizi M. *Audiovestibologia Clinica*. 2ª edizione. Napoli: Idelson-Gnocchi, 2000
- McCandless SE, Brunger JW, Casidy SB. The burden of genetic disease on inpatient care in a children’s hospital. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 4121-7
- Mc Clellan M. Drug safety reform at the FDA. Pendulum swing or systematic improvement? *N Engl J Med* 2007; 356: 1700-2
- Meyer EC, Ritholz MD, Burns JP, Truog RD. Improving the Quality of End-of-life Care in the Pediatric Intensive Care Unit: Parents’ priorities and recommendations. *Pediatrics* 2006; 117: 649-57
- Ministero della Salute. *Guadagnare Salute: Rendere Facili Le Scelte Salutari*. [Http://Www.Guadagnare salute.It/](http://www.Guadagnare salute.It/). Ultima consultazione: agosto 2012
- Moore JB. Non-alcoholic fatty liver disease: the hepatic consequence of obesity and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc* 2010; 69: 211-20
- Mukattash T, Hawwa AF, Trew K, McElnay JC. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 449-61
- National Human Genome Research Institute. *A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies*. <http://www.genome.gov/gwastudies/>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Næss KA, Melby-Lervåg M, Hulme C, Lyster SA. Reading skills in children with Down syndrome: a meta-analytic review. *Res Dev Disabil* 2012; 33: 737-47
- OsMed. *Rapporto sull’uso dei farmaci antibiotici - Analisi del consumo territoriale nelle regioni italiane 2009*. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rapporto-sulluso-dei-farmaci-antibiotici-analisi-del-consumo-territoriale-nelle-regioni-ital>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Osservatorio ARNO Bambini. *I profili assistenziali delle popolazioni in età pediatrica*. Rapporto 2011

- Volume XVI. <http://osservatorioarno.cineca.org>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Osservatorio Nazionale Alcol CNESPS – Centro OMS la Promozione della Salute e la Ricerca e su Alcool e Problematiche Alcool-correlate, Istituto Superiore di Sanità. Rapporto su raccolta e analisi centralizzata dei flussi informativi e dati per il monitoraggio dell'impatto dell'uso e abuso di alcool sulla salute in Italia in supporto all'implementazione delle attività del Piano Nazionale Alcool e Salute. Anno 2009
- Palmieri A, Molinari AC, Rossi A, et al. Neurologic emergency in children's hospital. *Minerva Pediatr* 2009; 61: 461-7
- Palmieri A, Piccotti E, Di Pietro P. Triage and white codes. *Minerva Pediatr* 2004; 56: 213-7
- Paludetti G, Maurizi M, Ottaviani F, Rosignoli M. Reference Values and Characteristics of Brain Stem Audiometry in Neonates and Children. *Scandinavian Audiology* 1981; 10: 177-86. <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/01050398109076178>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Pandolfini C. Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicenter study. *Acta Paediatrica* 2002; 91: 339-47
- Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 552-8
- Paolucci P, Jones KP, del Carmen Cano Garcinuno M, et al. Challenges in prescribing drugs for children with cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9: 176-83
- Papavasiliou AS. Management of motor problems in cerebral palsy: a critical update for the clinician. *Eur J Paediatr Neurol* 2009; 13: 387-96
- Patterson S, Smith V, Jelen M. Autism spectrum disorders: information for pediatricians supporting families of young children on the spectrum. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 51-60
- Pavone L, Ruggieri M. *Neurologia Pediatrica*. 2ª edizione. Milano: Elsevier, 2006
- Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 268-78
- Pediatric Eye Disease Investigator Group. Randomized trial of treatment of amblyopia in children aged 7 to 17 years. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 437-47
- Petti S. Why guidelines for early childhood caries prevention could be ineffective amongst children at high risk. *J Dent* 2010; 38: 946-55
- Petti S, Cairella G, Tarsitani G. Rampant early childhood dental decay: an example from Italy. *J Public Health Dent* 2000; 60: 159-66
- Petti S, Polimeni A. Inverse care law. *Br Dental J* 2011; 210: 343
- Petti S, Polimeni A, Berloco P, Scully C. Orofacial diseases in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Oral Dis* 2013; 19: 18-36
- Piccotti E, Magnani M, Tubino B, et al. Assessment of the triage system in a pediatric emergency department. A pilot study on critical codes. *J Prev Med Hyg* 2008; 49: 120-3
- Pike MG, Holmstrom G, de Vries LS, et al. Patterns of visual impairment associated with lesions of the preterm infant brain. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 849-62
- Presidenza del Consiglio dei Ministri. Dipartimento Politiche Antidroga. Relazione annuale al Parlamento sull'uso delle sostanze stupefacenti e sullo stato delle tossicodipendenze in Italia, 2008
- Presidenza del Consiglio Rep. Atti n. 138/CSR del 27 giugno 2007 "Accordo, ai sensi dell'articolo del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano in materia di cure palliative pediatriche"
- Rahi JS, Dezateux C; British Congenital Cataract Interest Group. Measuring and interpreting the incidence of congenital ocular anomalies: lessons from a national study of congenital cataract in the UK. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 1444-8

- Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol1/reg_2000_141/reg_2000_141_en.pdf. Ultima consultazione: agosto 2012
- Rete Nazionale di Farmacovigilanza. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/rete-nazionale-di-farmaco-vigilanza>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. London: Churchill Livingstone, 2007
- Sahenk Z, Mendell JR. The muscular dystrophies: distinct pathogenic mechanisms invite novel therapeutic approaches. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13: 199-207
- Sahin M, Miller I, Holmes GL, Sheth RD. Pediatric epileptology. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 32-7
- Saracci R. The World Health Organization needs to reconsider its definition of Health. *BMJ* 1997; 314: 1409-10
- Scott S. Parenting quality and children's mental health: biological mechanisms and psychological interventions. *Curr Opin Psychiatry* 2012; 25: 301-6
- Seyberth HW. Problems of drug safety in children. *Monatsschr Kinderheilk* 1982; 130: 529-35
- Sommer S, Kramer PF, Magagnin K, Tovo MF. Unusual case of green pigmentation in human teeth resulting from neonatal hyperbilirubinemia. *Gen Dent* 2008; 56: e21-3
- Spinelli A, Lamberti A, Baglio G, et al. OKkio alla SALUTE: sistema di sorveglianza su alimentazione e attività fisica nei bambini della scuola primaria. Risultati 2008. Rapporti Istisan 09/24
- Starr A, Picton TW, Sininger Y, et al. Auditory neuropathy. *Brain* 1996; 119 (Pt 3): 741-53
- Sundaram SS, Zeitler P, Nadeau K. The metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 529-35
- Task Force on Newborn and Infant Hearing. Newborn and Infant Hearing Loss: Detection and Intervention. *Pediatrics* 1999; 103: 527. <http://pediatrics.aappublications.org/content/103/2/527.full.html>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Townshend AM, Holmes JM, Evans LS. Depth of anisometropic amblyopia and difference in refraction. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 431-6
- US Preventive Services Task Force. Screening for visual impairment in children younger than age 5 years: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2004; 2: 263-6
- Van Hof-Van Duin J, Evenhuis-van Leunen A, Mohn G, et al. Effects of very low birth weight (VLBW) on visual development during the first year after term. *Early Hum Dev* 1989; 20: 255-66
- Vanneste E, Voet T, Le Caignec C, et al. Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos. *Nat Med* 2009; 15: 577-83
- WHO. Preamble to the Constitution of the World Health Organization as adopted by the International Health Conference, New York, 19-22 June 1946, and entered into force on 7 April 1948
- Wilkinson AR, Haines L, Head K, Fielder AR. UK retinopathy of prematurity guideline. *Early Hum Dev* 2008; 84: 71-4
- Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Ginevra: WHO, 1968. <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>. Ultima consultazione: agosto 2012
- Zimmerman JE, Wagner DP, Knaus A, et al. The use of risk predictions to identify candidates for intermediate Care Unit: implications for intensive care utilization and cost. *Chest* 1995; 108: 490-9
- Zoia S. Lo sviluppo motorio del bambino. Collana Bussole, 2012
- Zucco F. Hospice in Italia, seconda rilevazione ufficiale. 2010

