

**Direttore responsabile**  
Federico Marchetti

**Comitato editoriale**

Giorgio Bartolozzi *Università di Firenze*;  
Vincenzo Calia *Pediatra di famiglia, Roma*;  
Rosario Cavallo *Pediatra di famiglia, Salice Salentino (Lecce)*; Marta Ciofi degli Atti *Direzione Sanitaria, Ospedale Bambino Gesù, Roma*; Mario Cutrone *UOS di Dermatologia Pediatrica, Ospedale Umberto I, Mestre (Venezia)*; Nicola D'Andrea *Divisione Pediatrica, Ospedale Civile, Matera*; Luciano de Seta *UOC di Pediatria e Patologia neonatale, Ospedale San Paolo, Napoli*; Massimo Fontana *Divisione di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano*; Fabrizio Fusco *Pediatra di famiglia, Vicenza*; Michele Gangemi *Pediatra di famiglia, Verona*; Luigi Greco *Dipartimento di Pediatria, Università Federico II di Napoli*; Giuseppe Magazzù *Clinica Pediatrica, Università di Messina*; Giuseppe Maggiore *Istituto di Clinica Pediatrica, Pisa*; Vitalia Murgia *Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)*; Luigi D. Notarangelo *Clinica Pediatrica, Spedali Civili, Brescia*; Daniele Radzik *Pediatra di famiglia, Asolo (Treviso)*; Paolo Siani *Presidente ACP, Napoli*

**Coordinamento scientifico**

Irene Berti, Irene Bruno, Giorgio Longo,  
Franco Panizon,  
Paola Rodari, Giorgio Tamburlini,  
Alessandro Ventura

**Redazione**

Emanuela Di Benedetto, Lori Olivieri,  
Alessandra Perco, Francesca Strami

**Pubblicità e marketing**

Quickline sas ([pubblicita@quickline.it](mailto:pubblicita@quickline.it))  
Ombretta Bolis ([ombretta.bolis@gmail.com](mailto:ombretta.bolis@gmail.com))  
Ilaria Storza *segreteria e servizio esecutivo*  
([ilaria.sforza2@gmail.com](mailto:ilaria.sforza2@gmail.com))

**Videoimpaginazione**

Quickline sas  
via S. Caterina 3, 34122 Trieste

**Redazione:** via S. Caterina 3, 34122 Trieste •  
Tel. 040 3728911 • Fax 040 7606590

**Resi postali:** c/o Ufficio di Roma  
CMP Romanina

Supplemento al numero 10 di *Medico e Bambino*, rivista mensile edita da *Medico e Bambino sas*, via S. Caterina 3, 34122 Trieste

**Ufficio abbonamenti:** Tel. 040 3726126 •  
Fax 040 7606590 • e-mail: [abbonamenti@medicoebambino.com](mailto:abbonamenti@medicoebambino.com)

Registrazione del Tribunale di Milano n. 364  
del 3/10/1981

**Stampa:** MEDIAGRAF SpA - stabilimento di  
Roma So.Gra.Ro.

Poste Italiane SpA - Spedizione in AP - D.L.  
353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46),  
art. 1, comma 1, DCB Roma, aut. 19/2009

**Abbonamento annuale:** euro 50,00; per i soci  
ACP: euro 30,00; per gli specializzandi: euro  
20,00; per l'estero: euro 70,00. Costo di un  
numero: euro 5,00; arretrato: euro 7,00. Im-  
porto da versarsi sul c/c postale n. 36018893,  
intestato a *Medico e Bambino sas*, via S. Cate-  
rina 3, 34122 Trieste. L'IVA sull'abbonamento  
di questo periodico e sui fascicoli è considerata  
nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore  
ai sensi dell'art. 74, comma 1, lettera c, DPR  
26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile  
e pertanto non verrà rilasciata fattura.

**Abbonamento online:** <http://www.medicoebambino.com>,  
cliccando su "Abbonati"

**MEDICO**  
**E BAMBINO**

<http://www.medicoebambino.com>

e-mail: [redazione@medicoebambino.com](mailto:redazione@medicoebambino.com)

*La Rivista è recensita in EMBASE*

**La Pediatria sulla "Grande Stampa"**

- 6** Asma e allergologia
- 8** Cardiologia
- 9** Chirurgia pediatrica
- 9** Diabete di tipo 1
- 11** Ematologia
- 11** Gastroenterologia
- 13** Genetica
- 16** Genetica delle (singole) infezioni
- 17** H1N1
- 19** Infettivologia e vaccinazioni
- 24** Malaria: il problema più difficile del mondo
- 25** Nefrourologia
- 27** Neuropsichiatria
- 29** Perinatologia (e prevenzione in gravidanza)
- 31** Povertà
- 33** Prevenzione
- 36** Reumatologia e immunologia clinica
- 37** Società (pediatria e...)
- 40** Succede anche questo
- 41** Terapie biologiche
- 43** Urgenze


*L'immagine di copertina è di Amedeo Modigliani (1884-1920), "Alice" (1915), Copenhagen, Statens Museum for Kunst.*

**Informativa.** I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "Medico e Bambino" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D.Lgs. 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Medico e Bambino, Ufficio abbonamenti, via S. Caterina 3, 34122 Trieste.

Testata volontariamente sottoposta a certificazione di  
tiratura e diffusione in conformità al Regolamento  
CSST - Certificazione Stampa Specializzata Tecnica  
Per il periodo 1/1/2008 - 31/12/2008  
Tiratura media: 8210 copie  
Diffusione media: 7697 copie  
N° Certificato CSST 2008-1745 del 26/02/2009  
Società di revisione: RSM RIA & PARTNERS  
Tiratura del presente numero: 8000 copie

Associato al

**CSST** CERTIFICAZIONE  
STAMPA SPECIALIZZATA  
E TECNICA

 A member of IFARC  
International Federation of Audit Bureaux of Circulation



"Medico e Bambino sas" ha  
ottenuto la Certificazione dei  
Sistemi Qualità (CSQ),  
conforme alle normative  
UNI EN ISO 9001:2000 per  
le seguenti attività:  
progettazione, sviluppo ed  
erogazione di attività formative  
(Educazione Continua  
in Medicina, ECM) e di attività  
editoriali di aggiornamento  
professionale per il  
pediatra e il medico di medi-  
cina generale.

# LA PEDIATRIA SULLA “GRANDE STAMPA”

ALESSANDRO VENTURA

Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Trieste

*Attraverso le pagine delle grandi riviste mediche, come il “New England Journal of Medicine”, il “Lancet” e il “British Medical Journal”, passa tutta la storia della medicina e, nei fatti, anche tutta la storia della pediatria. Tant’è vero che, come pediatri, ben sappiamo che nessuna nuova acquisizione teorica o pratica può considerarsi realmente validata e meritevole di essere ricordata se in qualche maniera non è passata al vaglio di queste riviste (come prodotto di uno studio originale, come filo conduttore in una revisione sistematica, come elemento rimarcato in un editoriale o anche nella discussione di un caso clinico proposto in maniera esemplificativa e didattica).*

*È per questa ragione (oltre che perché mi viene più facile in quanto “addicted” alla lettura di queste tre riviste) che ho pensato di modificare un po’ la struttura del supplemento di “Medico e Bambino” classicamente dedicato alle “novità in pediatria”, trasformandolo in un ripetitore (una sintesi) di tutto ciò che di pediatrico è uscito durante l’anno sul NEJM, sul Lancet e sul BMJ: la pediatria sulla grande stampa, appunto. Non è poi un cambiamento così grande, considerato che molte novità riportate negli anni scorsi dal prof. Panizon prendevano spunto da articoli usciti su queste tre riviste. È solo una accentuazione della tendenza. Rinnovamento nella tradizione, direbbe un politico. Nel fascioletto di questo anno troverete sicuramente molte cose che conoscevate già perché anticipate nel recente passato da studi pubblicati su altre riviste e magari anche già riportate sulla pagina gialla. Se sarà così, avrete l’occasione per un breve ripasso, ma soprattutto potrete avere la certezza che si tratta di conoscenze consolidate, da tenere strette. Se troverete qualche novità apparentemente astrusa o troppo lontana dalla realtà e di lettura un po’ ostica (come ad esempio qualche segnalazione dal NEJM riguardante la definizione genetico-molecolare di alcune malattie), provate comunque a lasciarvi incuriosire. Si tratta spesso di spunti che aiutano a comprendere gli obiettivi che la medicina di oggi si può (deve?) dare, specie per quanto riguarda la comprensione delle malattie e la personalizzazione delle cure. Se vi pare poi che alla perinatology o agli studi di prevenzione o ai problemi di salute dei bambini dei Paesi poveri o ai problemi del tipo “bambino e società” sia dato troppo spazio rispetto ai temi che potrebbero interessarvi maggiormente per la pratica clinica quotidiana, beh possiamo anche essere d’accordo. Ma si tratta anche di prendere atto che di questi argomenti (cui il Lancet e il BMJ in particolare dedicano larghissimo spazio) almeno un po’ dovremmo sapere. In particolare se, come pediatri, pensiamo di poter avere nella società anche il ruolo di chi contribuisce a indirizzare le scelte e gli investimenti (della politica, della medicina, dei singoli medici) verso le determinanti reali della salute dei bambini (di tutti i bambini). Naturalmente qualche novità immediatamente fruibile ci sarà. Poche in verità. Ma del resto, come ci ha sempre fatto notare anche il prof. Panizon, le novità pratiche importanti sono state poche ogni anno. Meglio così. Meglio procedere lentamente. Piuttosto che “stare dietro a tutto” con l’angoscia di perdere l’ultima novità, meglio provare a semplificarsi la vita scegliendo di leggere solo quella stampa che ci aiuta a capire cosa è veramente importante e cosa no. “Medico e Bambino” appunto. E poi... il New England, il Lancet, il BMJ.*

*Un caro saluto e Buon Anno a tutti!*

*Alessandro Ventura*

## ASMA E ALLERGOLOGIA

### Difetti della filaggrina, dermatite atopica e rischio di sensibilizzazione allergica attraverso la cute: una metanalisi

BMJ

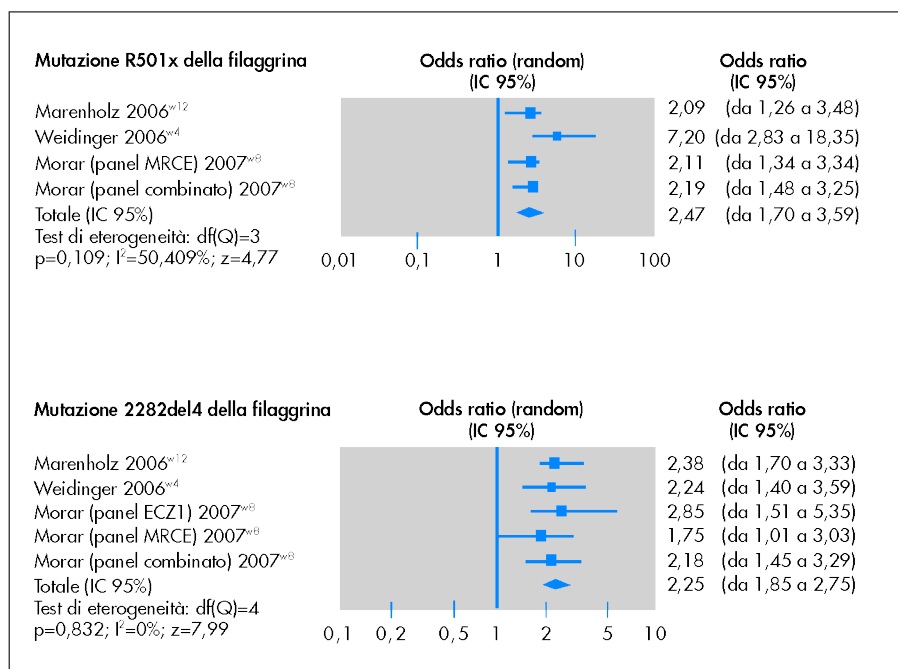
La filaggrina è una proteina che regola la permeabilità della barriera cutanea, svolgendo un ruolo fondamentale nel controllo della perdita d'acqua e dell'ingresso di antigeni ambientali. Mutazioni difettive nei geni che regolano l'espressione cutanea della filaggrina sono presenti nel 10% della popolazione generale e sono state messe in correlazione col rischio di sensibilizzazione allergica e di dermatite atopica. Una metanalisi di 24 studi sull'argomento ha confermato che il difetto di filaggrina è correlato con un rischio di dermatite atopica 4 volte superiore alla popolazione generale e con un rischio doppio di sensibilizzazione allergica ad antigeni alimentari e inalatori. Il difetto di filaggrina è più frequente nei soggetti con rinite allergica e asma solo se sono anche affetti da dermatite atopica. Cosa vuol dire tutto questo? Vuol dire che probabilmente la dermatite atopica (espressione del difetto di filaggrina che favorisce la disidratazione cutanea) viene prima della sensibilizzazione allergica. Anzi, ne permette lo sviluppo in soggetti predisposti favorendo l'internalizzazione di antigeni ambientali. Tutto questo ci dice anche, come sottolineato dagli Autori, che la prevenzione della sensibilizzazione allergica nei bam-

bini a rischio si fonda principalmente sulla buona e intensiva cura della cute. In pratica, il buon utilizzo del cortisone topico (van den Oord RA, et al. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2433).



### Attenti ai LABA

Il *NEJM* ha dato largo spazio al dibattito che la *Food and Drug Administration* ha ufficialmente aperto negli USA sulla sicurezza dei farmaci beta-agonisti a lunga azione (LABA). Da una metanalisi condotta dagli esperti della FDA (110 studi randomizzati controllati che hanno coinvolto 60.954 pazienti, di cui il 17% di età pediatrica o adolescenziale) risulta che l'uso di questi farmaci (salmeterolo, formeterolo) nei soggetti con asma persistente si associa a un significativo aumento del rischio di morte e/o necessità di intubazione e/o necessità di ricovero. La cosa dovrebbe interessare i pediatri in modo particolare perché il rischio relativo di questi eventi appare tanto più elevato quanto più bassa è l'età: 14,8 volte nei bambini tra 4 e 11 anni, 5,5 volte negli adolescenti di 12-17 anni, 2,13 volte negli adulti di 18-64 anni. L'associazione con i cortisonici (fluticasone ma non budesonide) sembrerebbe conferire una sostanziale protezione. Perché accada tutto questo non si è ben capito (forse i soggetti che assumono LABA non percepiscono la gravità dell'accesso asmatico o, al contrario, l'uso continuato di beta-agonisti potrebbe paradossalmente aumentare la sensibilità agli stimoli broncostrittivi). Sta di fatto che la commissione che la FDA ha incaricato di esprimersi sul problema ha convenuto unanimemente che i LABA (anche associati a corticosteroidi) non dovrebbero essere mai usati nell'asma cronico del bambino e adolescente, mentre invece ("a stretta maggioranza") ha lasciato aperta la possibilità d'uso dei LABA associati ai corticosteroidi inalanti. Siamo troppo "piccoli" per commentare, ma la soluzione suggerita da Giorgio Longo ci sembra la più sag-



**Figura.** L'associazione tra le due mutazioni più frequenti del gene della filaggrina con un'augmentata frequenza di sensibilizzazione allergica viene confermata in tutti gli studi (da *BMJ* 2009;339:b2433, modificata).

gia: usare i LABA per brevissimo periodo, "una scatola", all'inizio del trattamento di un bambino con asma persistente, per dargli un rapido beneficio, intanto che i corticosteroidi topici cominciano a fare il loro dovere (Kramer JM. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists. The influence of values. *NEJM* 2009;360:1592-5; Drazen J, et al. Risks of long-acting beta-agonists in achieving asthma control. *NEJM* 2009;360:1671-2; Levenson M. Long-acting beta-agonists and adverse asthma events meta-analysis: statistical briefing package for joint meeting of the pulmonary. Allergy Drugs Advisory Committee, and Pediatric Advisory Committee on december 10-11, 2008; <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>).

### Paradosso beta

La storia della medicina ci ha abituato a repentini cambiamenti di fronte alla negazione di "verità" e dogmi che fino al giorno prima sembravano assoluti. Ma questo ci pare troppo: cominciano a insinuare che l'asma cronico si cura meglio con i beta-bloccanti! Abbiamo sempre saputo che alla base della broncolabilità che caratterizza l'asmatico sta un difetto intrinseco (numerico e di funzione) dei recettori beta2-adrenergici ("beta-blocco"). Se questa è certamente la base razionale e il motivo per cui i beta2-stimolanti rappresentano il principale farmaco nell'asma, è però altrettanto vero che la somministrazione protratta di questi farmaci può portare a una riduzione di numero e attivabilità degli stessi e a un peggioramento del controllo dell'asma stesso. Di converso, i farmaci beta-bloccanti (anche quelli più selettivamente attivi sui recettori beta1-cardiaci) sono formalmente controindicati nell'asmatico, per il rischio di indurre un peggioramento della broncostrizione. Attenzione però! Questo è vero (lo si sa già da un po' di tempo!) per la somministrazione acuta. La somministrazione cronica, almeno nell'animale da esperimento, di farmaci beta-bloccanti produce l'effetto contrario: riduzione della sensibilità bronchiale alla metacolina, aumento della densità dei recettori beta2 sulla mucosa bronchiale, riduzione della produzione di muco e citochine infiammatorie e della infiltrazione eosinofila (Callaerts-Vegh Z, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4948-53; Lin R, et

al. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:115-24; Nguyen LP, et al. *Am Respir Cell Mol Biol* 2008;38:256-62). Una sperimentazione a questo proposito è stata ora portata a termine anche sull'uomo, per la precisione in dieci soggetti con asma lieve che non assumevano steroidi. A questi soggetti sono state somministrate dosi crescenti di nadololo, partendo da 10 mg/die e arrivando a 40 mg/die. Come previsto, la prima dose ha portato a un peggioramento del FEV1, ma poi c'è stato un miglioramento progressivo, accompagnato, come negli esperimenti sul topo, da una riduzione dell'ipersensibilità alla metacolina almeno pari a quella che si ottiene con i cortisonici inalanti o i beta2-agonisti long-acting (Hanania NA, et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:134-41). Molte cose restano da approfondire e da sperimentare ma, come suggerisce l'editorialista del *Lancet* (2009;373:104-5), non va escluso che alla fine i beta-bloccanti prendano il posto dei beta2-stimolanti nel trattamento cronico dell'asma. Sarebbe proprio la fine del mondo! Ma del resto qualcosa del genere è già successo più di dieci anni fa quando i beta-bloccanti (il cui effetto inotropo negativo ci veniva tanto insegnato a scuola) hanno guadagnato un posto consolidato nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico (Packer M, et al. *NEJM* 1996;334:1349-55).

### No al "cortisone" per bocca nell'accesso d'asma infettivo

La somministrazione di corticosteroidi per bocca in occasione di episodi di asma infettivo è una pratica consolidata. Stando però allo studio multicentrico inglese pubblicato recentemente sul *NEJM*, questa pratica appare poco giustificata. Seicentottantasette bambini di età compresa tra 1 e 5 anni che si sono presentati al Pronto Soccorso per un episodio di asma infettivo sono stati randomizzati a ricevere 1 mg/kg/die di prednisolone per 5 giorni o il placebo in aggiunta al trattamento con albuterolo inalatorio, che veniva fatto in tutti i casi. La terapia con prednisolone per os non è risultata efficace nel ridurre il numero delle ospedalizzazioni né la durata di queste né lo score clinico a giudizio del medico e dei genitori anche a distanza di 7 giorni (Panickar J, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *NEJM* 2009;360:329-38).



## CARDIOLOGIA

**Screening neonatale  
delle cardiopatie congenite “critiche”**

BMJ

L'1% dei bambini nasce con una cardiopatia congenita. Il 15% di questi bambini è affetto da una cardiopatia cosiddetta “critica”, il che significa che la vita dipende dalla persistenza del dotto di Botallo o da un intervento correttivo nel primo mese di vita. Nonostante sembri impossibile, succede che almeno un terzo di questi casi non venga tempestivamente riconosciuto alla nascita, che i neonati vengano quindi dimessi e che la diagnosi venga poi fatta in situazioni di urgenza, eventualità associata statisticamente a un peggior esito dell'intervento. L'ossimetria (*pulse oximetry*) rilevata al piede al momento delle dimissioni dal nido è stata proposta come valido test di screening delle cardiopatie “critiche”. Uno studio prospettico che ha coinvolto i “nidi” e le neonatologie di 5 grandi ospedali della Svezia ha dimostrato che questo screening (soglia di allerta se la saturazione di O<sub>2</sub> risultava uguale o inferiore a 90) ha elevata sensibilità (92%) e un'accettabile specificità (falsi positivi 0,17%) per la diagnosi tempestiva (prima delle dimissioni dal nido) delle cardiopatie gravi dutto-dipendenti. La quota di bambini che hanno lasciato l'ospedale senza essere stati diagnosticati è stata dell'8% (5/60) dove è stato eseguito lo screening e del 28% (28/100) negli ospedali dove lo screening non era stato fatto. Nessun caso con trasposizione dei grossi vasi è stato dimesso prima della diagnosi (0/18) e nessun neonato con cardiopatia critica è morto (0/60) durante il periodo dello studio nell'ospedale dove è stato eseguito lo screening contro rispettivamente il 44% (11/25) e il 5% (5/100) dei neonati seguiti nei centri che non lo hanno eseguito. Per ogni bambino diagnosticato ce ne sono stati altri due sottoposti all'ecocardiografia con esito negativo. Il rapporto costi/benefici sembra più che accettabile, ma l'impatto di un uso diffuso in tutti i centri dovrebbe comunque essere valutato (de-Wahl Granelli A, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39,821 newborns. *BMJ* 2009; 338:a3037). In FVG lo screening ecocardiografico “mirato” in gravidanza ha permesso l'identificazione di tutti i casi con cardiopatia dutto-dipendente e la programmazione della loro nascita in un centro capace di mettere in atto tempestivamente la necessaria assistenza ed eventualmente l'intervento correttivo. Il rapporto costi/benefici dello screening neonatale con *pulse oximetry* dovrebbe essere messo a confronto anche con quello della soluzione adottata in Friuli Venezia Giulia.

**Trapianto eterotopico di cuore  
in attesa di guarigione spontanea**


Forse stiamo esagerando, ma si può fare. Anzi, forse si deve. Una bambina di 11 mesi con miocardiopatia dilatativa e scompenso intrattabile di cuore e ipertensione polmonare non aveva più tempo per attendere un cuore delle dimensioni adatte. C'era infatti bisogno di un cuore che tra l'altro avesse un ventricolo destro abbastanza grande per far fronte alla grave ipertensione polmonare che comunque non sarebbe regredita se non in molti mesi. C'era a disposizione un cuore più piccolo (un lattantino deceduto a 5 mesi) e si è deciso di eseguire un trapianto eterotopico: quel tipo di trapianto, cioè, che potremmo definire di supporto al cuore malato che viene lasciato in sede. Il cuore “nuovo” è stato trapiantato in modo che condividesse il ventricolo destro col cuore del ricevente, assumendosi invece tutto il carico del ventricolo sinistro.

Le cose sono andate alla fine molto bene: l'ipertensione polmonare si è risolta completamente (in tre anni!), il ventricolo sinistro del ricevente si è “riposato” e dopo otto anni, quando era comparsa una sindrome linfoproliferativa da EBV conseguente alla pesante terapia immunosoppressiva, è stato possibile eliminare il cuore trapiantato (e quindi sospendere la terapia immunosoppressiva con guarigione completa della sindrome linfoproliferativa) e riutilizzare “a tempo pieno” il cuore nativo nel frattempo ristabilitosi. Quasi fantascientifico. Ma abbiamo imparato molte cose (tra cui anche che la miocardiopatia dilatativa del lattante, se dovuta, come probabilmente in questo caso, a una miocardite e non a una forma geneticamente determinata, può guarire nei tempi lunghi se il cuore è lasciato a riposo e/o grazie a terapie immunosoppressive pesanti). E, cosa di importanza non secondaria, non possiamo che gioire anche noi per una bambina guarita che vive allegra in famiglia e frequenta con successo scuola e società (Tsang V, et al. Late donor cardiectomy after pediatric heterotopic cardiac transplantation. *Lancet* 2009;374:387-92).

**Tetralogia di Fallot 2010**


L'1% dei bambini nasce con una cardiopatia congenita di diverso grado. Il 3-5% di questi è affetto da tetralogia di Fallot, la cardiopatia cianogena per eccellenza, la cui emodinamica è basata su due eventi dominanti: il difetto interatriale e la stenosi infundibolare polmonare. La metà dei casi

sopravviene in un quadro sindromico che è quello correlato alla delezione del braccio lungo del cromosoma 22 (22q11) (sindrome velocardio-faciale, sindrome di DiGeorge). La chirurgia correttiva (che in qualche modo si può definire oggi, rispetto al passato, "mini-invasiva") viene eseguita precocemente e consente una crescita e una vita normale nella quasi totalità dei casi. Tanto che oggi il numero degli adulti con tetralogia di Fallot ha superato quello dei bambini. Sta di fatto che qualche problema (a distanza, da adulti e non subito dopo l'intervento) può venire fuori (insufficienza polmonare, aritmie, insufficienza aortica). Ma l'adulto operato con tetralogia di Fallot rischia di trovarsi improvvisamente in mani "inesperte": non ha più il "suo" cardiologo pediatra che lo conosceva a fronte di un cardiologo dell'adulto che non sa niente del problema e che ha poco tempo da dedicare al follow-up delle cardiopatie conge-

nite, travolto com'è dalla numerosità di quelle acquisite. Bisogna sapere comunque che la gravidanza nelle donne operate per tetralogia di Fallot non è associata a rischi maggiori che nella popolazione normale (ma di certo ci dovrà essere un cardiologo che prima verifichi se c'è o no un'insufficienza valvolare polmonare). Bisogna sapere che l'attività sportiva del giovane adulto con tetralogia di Fallot corretta chirurgicamente va favorita (anche in questo caso accertandosi che non vi sia insufficienza polmonare con significativo aumento di pressioni nel ventricolo destro, cosa che potrebbe favorire le aritmie). Bisogna ricordare che, come nel caso di altre cardiopatie congenite, il bambino che diventa adulto ha bisogno di essere aiutato da medici esperti a superare i pregiudizi che ne limitano l'inserimento sociale e lavorativo (Apitz C, et al. Tetralogy of Fallot. *Lancet* 2009;374:1462-71).

## CHIRURGIA PEDIATRICA

### Stenosi ipertrofica del piloro: meglio la chirurgia mini-invasiva



La chirurgia laparoscopica (mini-invasiva, come si usa anche chiamarla) sta prendendo sempre più piede in pediatria. Nel caso della pilorotomia extramucosa, l'intervento di elezione per la stenosi ipertrofica del piloro, l'insieme degli studi retrospettivi fino a ora disponibili suggerisce che i bambini operati per via laparoscopica guariscano più rapidamente di quelli operati con intervento tradizionale (Hall NJ, et al. *Ann Surg* 2004;240:774-8). Peraltro, rispetto al rischio di complicazioni post-operatorie correlato alla pilorotomia laparoscopica, due studi prospettici concludono in maniera contraddittoria: meno frequenti che negli operati a cielo aperto nell'esperienza americana (St Peter SD, et al. *Ann Surg* 2006;244:363-70), più frequenti e dovute alla incompletezza della pilorotomia nell'esperienza francese (Leclair MD, et al. *J Pediatr Surg* 2007;42:692-98). E allora? E

allora, in questo caso, i chirurghi, analogamente a quanto si usa fare nella sperimentazione di farmaci, si sono dati una risposta definitiva attraverso uno studio randomizzato controllato su grandi numeri. Si tratta di uno studio multicentrico europeo che ha coinvolto 180 bambini operati di stenosi pilorica e che dimostra un chiaro vantaggio dell'intervento per via laparoscopica (degenza post-operatoria più breve, più rapido ritorno all'alimentazione orale normale, danno estetico minore) con una uguale incidenza di complicanze tra le due procedure (Hall NJ. *Lancet* 2009;373:390-8). Il successo dell'intervento non sembra dipendere dal grado di esperienza del chirurgo nell'utilizzo di tecniche laparoscopiche, ma è pur sempre vero che solo centri di chirurgia pediatrica di terzo livello hanno partecipato allo studio. Cosicché, in accordo con l'editoriale che accompagna l'articolo (Yagmurlu A. *Lancet* 2009;373:358-60), non ci sembra che questi risultati siano generalizzabili a... ogni sala operatoria.

## DIABETE DI TIPO 1

### Diabete di tipo 1: sempre di più, sempre più piccoli (sempre "più gravi"?)



Lo studio EURODIAB, basato sul registro dei casi di diabete di tipo 1 di 17 Paesi europei relativo agli anni 1989-2003, ha dimostrato un aumento progressivo dell'incidenza del diabete di tipo 1 più elevato dell'atteso e mediamente

del 3,9%/anno (5,4% nel gruppo 0-4 anni a calare fino al 2,9% nel gruppo di età 10-14 anni). In termini assoluti è possibile prevedere per il 2020 un raddoppio dei casi di diabete di tipo 1 e un aumento relativo ancora più significativo dei casi a esordio precoce (prima dei 5 anni). Questi numeri destano più di una preoccupazione, non soltanto per il loro peso assoluto, ma anche in considerazione della maggiore

gravità di presentazione del diabete di tipo 1 nei primi anni di vita (chetoacidosi), dell'inevitabile maggiore incidenza di complicanze che avranno il tempo di svilupparsi già in età pediatrica (vasculopatia diabetica) e dell'aumentato costo di gestione della malattia (economico e psicofisico), conseguente alla precocità del suo esordio (Patterson CC, et al. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet* 2009;373:2027-33).

### Prevenzione del diabete di tipo 1 con insulina intranasale: fallimento!

Il diabete di tipo 1 è fortemente condizionato da fattori genetici (alcuni aplotipi HLA-DR e HLA-DQ) e da fattori ambientali non ancora definiti, ma certamente importanti se pensiamo che negli ultimi 10 anni, negli USA e in Europa, l'incidenza di diabete di tipo 1 è raddoppiata. La comparsa di autoanticorpi diabete-correlati (come gli anti-insulina, gli ICA e gli anti-GAD) in soggetti con familiarità diabetica è fortemente predittiva del rischio di sviluppare malattia clinicamente espressa. Un'idea che si era fatta strada è che in questi soggetti la somministrazione di insulina, non si sa bene come (inducendo una tolleranza immunologica? attraverso una sorta di desensibilizzazione?), potesse essere efficace nel prevenire la comparsa del diabete. Uno studio finlandese randomizzato controllato contro placebo, che ha coinvolto 264 bambini a rischio (familiarità, genetica predisponente e almeno due autoanticorpi), ha posto fine al problema: dopo 18 mesi il diabete è comparso in circa la metà dei casi, senza alcuna significativa differenza statistica (rispettivamente 56 e 53 bambini) nel gruppo trattato con 1 mg/kg/die di insulina intranasale e in quello trattato con placebo. Due precedenti studi avevano dimostrato che anche la somministrazione di insulina per os o per via sottocutanea non è in grado di prevenire il diabete di tipo 1 nei bambini a rischio. Più efficace di ogni cosa, nella preven-

zione del diabete di tipo 1, rimane fino a oggi la supplementazione con la vitamina D. Ma questo lo ha già scritto il prof. Panizon nelle Novità in Pediatria dell'anno scorso (Salonen KN, et al. Nasal insulin to prevent type 1 diabetes in children with HLA genotypes and autoantibodies conferring increased risk of disease: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1746-55).

### Prevenzione della nefropatia e della retinopatia diabetica

La nefropatia diabetica è la causa di più del 45% dei casi di insufficienza renale terminale negli USA. La sua presenza è annunciata dalla comparsa della microalbuminuria e/o dall'ipertensione, ma a quel punto nessun tipo di intervento si è dimostrato utile per impedirne l'evoluzione. La retinopatia diabetica è una complicazione grave del diabete di tipo 1, in genere correlata all'ipertensione. Alcuni studi preliminari suggeriscono un possibile effetto preventivo dei farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina (ACE-inibitori) per entrambe le complicanze, qualora utilizzati precocemente. Uno studio prospettico su 285 bambini con diabete di tipo 1 senza ipertensione e senza microalbuminuria ha dimostrato che il trattamento con ACE-inibitori (enalapril o losartan) prolungato per 5 anni non previene la comparsa né riduce la gravità del danno renale (controllato biopicamente) né della microalbuminuria. Questo tipo di trattamento ha un effetto molto marcato nel prevenire la retinopatia (riduzione del 70% dei casi che evolvono a stadi avanzati), indipendentemente dal controllo della pressione arteriosa. L'effetto favorevole degli ACE-inibitori in questi casi è attribuito al fatto che l'occhio del diabetico è un grande produttore locale (vitreo) di angiotensina II (Mauer M, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *NEJM* 2009;361:40-51).



## EMATOLOGIA

### Trombocitopenia cronica autoimmune: arriva l'eltrombopag



Non si tratta di una parolaccia ma di una piccola molecola non proteica, somministrabile per os, capace di interagire con i recettori dei megacariociti e di stimolarne la proliferazione e la maturazione. Questo effetto può essere sfruttato terapeuticamente nella porpora trombocitopenica idiopatica cronica (Bussel JB, et al. *NEJM* 2007;357:2237-47), condizione in cui, oltre all'aumentata lisi periferica, è presente un'adeguata risposta megacariocitaria compensatoria, o anche nei casi di epatite C cronica accompagnati da piastrinopenia da blocco midollare (McHutchinson JC, et al. *NEJM* 2007;357:2227-36). Dell'efficacia di questo farmaco ci dà conferma anche uno studio multicentrico randomizzato controllato che ha coinvolto 114 adulti con porpora trombocitopenica idiopatica cronica, con valore di piastrine costantemente sotto i 30.000/mm<sup>3</sup>, non responsivi alle classiche terapie immunosoppressive. Alla dose di 50 mg di eltrombopag al giorno, il 59% dei trattati (contro il 19% dei riceventi il placebo) si stabilizza su valori di piastrine oltre il limite di sicurezza dei 50.000/mm<sup>3</sup> e un altro 15% risponde aumentando la dose a 75 mg/die, con una significativa minor incidenza di eventi emorragici. Il tutto senza che siano stati registrati effetti collaterali di rilievo (Bussel J, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373:641-8). Potrebbe essere il tempo di sperimentare l'efficacia e la sicurezza del farmaco anche per i rari casi di porpora trombocitopenica idiopatica a esordio pediatrico.

### Una nuova causa genetica di neutropenia congenita



Una mutazione biallelica del gene che codifica per la subunità catalitica della glucosio-6-fosfatasi (G6PC3) è stata identificata come una nuova causa di neutropenia congenita. Lo studio del genotipo e l'analisi di linkage che ha portato alla scoperta sono stati eseguiti in due famiglie consanguinee in cui erano presenti cinque bambini con neutropenia grave associata a malformazioni di cuore, dell'apparato urogenitale, a trombocitopenia e a iperplasia del reticolo venoso sottocutaneo. Come nelle altre forme di neutropenia congenita il midollo osseo appare povero di neutrofili maturi e vi è una discreta risposta alla terapia con fattore di crescita (G-CSF). Così come nel caso della sindrome di Kostmann associata al gene HAX1 e alla più frequente neutropenia congenita associata al gene della elastasi ELA2, la neutropenia è determinata da un disturbo (per eccesso) dell'apoptosi cellulare. La G6PC3 è ubiquitaria, catalizza l'idrolisi del glucosio-fosfato in glucosio e fosfato e rappresenta quindi una tappa fondamentale della neoglucogenesi. Vale la pena ricordare qui come l'assenza della componente della glucosio-6-fosfatasi trasportata 1 (G6PC1), che è presente solo nel fegato, rene e piccolo intestino, causi la glicogenosi di tipo 1b e sia anch'essa correlata a una neutropenia (Boztug K, et al. A syndrome with congenital neutropenia and mutations in G6PC3. *NEJM* 2009;360:32-43).



## GASTROENTEROLOGIA

### Reflusso gastroesofageo come causa di asma: meglio non pensarci mai



Pediatrati (e medici dell'adulto) fermatevi! Fermatevi quando, davanti a un bambino, un adolescente o un adulto con asma di difficile controllo siete tentati di pensare a un reflusso gastroesofageo "occulto" e di iniziare un trattamento con inibitori di pompa protonica (IPP). Fermatevi, anche se qualcuno ha fatto eseguire una pH-metria e questa è risultata patologica. Fermatevi perché un colossale studio ap-

pena uscito sul *NEJM*, che ha coinvolto 412 soggetti adulti con asma cronico non ben controllato dai corticosteroidi inalatori, ha dimostrato che l'esomeprazolo (un IPP di ultima generazione) protratto per 24 mesi non è superiore al placebo nel ridurre gli episodi di asma grave né gli indici spirometrici né il consumo di broncodilatatori né la qualità della vita a prescindere o meno dalla presenza di reflusso gastroesofageo (pH-metria) all'ingresso nello studio (The American Lung Association Asthma Clinical Research. *NEJM* 2009;360:1487-99).

### MICI da piccolissimi: è una malattia monogenica



Circa il 5% delle MICI del bambino esordiscono in età precocissima, prima dei 12 mesi di vita (Cannioto Z, et al. *Eur J Pediatr* 2009;168:149-55). Si tratta di casi particolarmente gravi sul piano clinico e probabilmente diversi dal resto delle MICI sul piano patogenetico. Alcuni di questi casi sono solo in apparenza delle MICI e sottendono in realtà un'immunodeficienza (come ad esempio una malattia granulomatosa cronica o una sindrome di Wiskott-Aldrich o un'ipogammaglobulinemia). Altri casi, che di regola si presentano con l'aspetto di un morbo di Crohn particolarmente aggressivo, fistolizzante, esteso al cavo orale e alla zona perianale, a volte "metastatico" alla cute (follicolite), erano rimasti finora non spiegati. Stando a uno splendido studio pubblicato sul *NEJM* (Gloker EO, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. 2009;361:2033-45), questi ultimi casi sono dovuti alla presenza di una mutazione del gene che codifica per il recettore dell'interleuchina 10, citochina che svolge un ruolo centrale nel controllo della tolleranza immunologica. Si tratta di una condizione autosomica recessiva (i genitori risultano portatori), caratterizzata dall'assenza completa del recettore dell'IL-10 sulle cellule immunocompetenti. In assenza del suo recettore cellulare, l'IL-10, pur secreta normalmente, non può inibire, come succede di solito, la produzione di TNF-alfa di base o dopo lo stimolo dato dai costituenti della parete batterica. Uno dei bambini descritti nello studio, che non aveva risposto a una terapia immunosoppressiva aggressiva, è guarito dopo trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

### Reflusso gastroesofageo ed esofagite nel bambino cerebroleso: cosa cambia dopo la fundoplicatio?

L'esofagite da reflusso (spesso sottovalutata o non riconosciuta) è una patologia frequentemente (se non sempre) presente nei bambini cerebrolesi e può essere causa di grave morbilità come la malnutrizione e le polmoniti *ab ingestis*. Il dibattito rimane sempre aperto su quale sia la migliore soluzione in questi casi e se la terapia chirurgica (fundoplicatio) sia effettivamente in grado di migliorare stabilmente la situazione clinica e la qualità di vita. Un colossale studio retrospettivo cui hanno partecipato 42 ospedali pediatrici americani e che ha coinvolto 27.720 bambini cerebrolesi con dia-

gnosi di esofagite da reflusso, di cui 6716 (24%) sottoposti a fundoplicatio secondo Nissen, ha dimostrato che a seguito dell'intervento chirurgico (un anno di follow-up) si riducono significativamente i ricoveri per polmonite *ab ingestis* e quelli per altre ragioni "correlate al reflusso" (ematemesi, ad esempio) oltre ai ricoveri in rianimazione. Ma non tutto migliora. Anzi. Dopo l'intervento aumentano i ricoveri per asma e per polmonite (non *ab ingestis*), cosa che fa pensare che, semplicemente e almeno in alcuni casi, dopo l'intervento le cose non cambino poi tanto ma sia semplicemente il medico a non essere più propenso a interpretare come *ab ingestis* le polmoniti di questi bambini. Il problema è effettivamente difficile e non riducibile alla semplice domanda fundoplicatio sì o no. Il reflusso gastroesofageo infatti è solo una delle possibili cause di polmonite *ab ingestis* nel bambino cerebroleso: in alcuni casi il disturbo della deglutizione (degli alimenti ma anche delle proprie secrezioni) è almeno altrettanto importante di quello del reflusso gastroesofageo e altri interventi (gastrostomia-PEG, tracheostomia) possono essere necessari (Srivastava R, et al. Reflux related hospital admissions after fundoplication in children with neurological impairment: retrospective cohort study. *BMJ* 2009;339:b4411.doi:10.1136/bmj.b4411).

### Osteoporosi nella celiachia: ancora autoimmunità



L'osteopenia e l'osteoporosi associate alla celiachia vengono di regola attribuite al malassorbimento della vitamina D e del calcio. Peraltro è stato più volte ipotizzato che anche l'osteoporosi, come altre manifestazioni cliniche associate alla celiachia, possa avere almeno in alcuni casi un'origine autoimmune. L'osteoprotegerina è un inibitore del riassorbimento osseo prodotto dagli osteoblasti e da altre cellule, e la sua attività è essenziale nel mantenere un corretto turnover e deposito del calcio a livello osseo. La presenza di autoanticorpi ad alto titolo contro l'osteoprotegerina è stata dimostrata in un soggetto adulto con grave osteoporosi e fratture e con funzione paratiroidea normale. Gli autoanticorpi anti-protegerina del paziente si sono effettivamente dimostrati attivi in vitro nell'inibire l'azione biologica della protegerina. Questo tipo di autoanticorpi è stato riscontrato in circa 3 su 15 celiaci successivamente studiati ma in nessun paziente con altra patologia autoimmune e nei controlli sani (Riches P, et al. Osteoporosis associated with neutralizing autoantibodies against osteoprotegerin. *NEJM* 2009;361:1459-65).

## GENETICA

### Alla scoperta del network genetico del linguaggio



In uno studio che ha coinvolto 184 famiglie affette, un particolare difetto del linguaggio, notoriamente familiare (riconoscibile anche per l'incapacità degli soggetti affetti di ripetere serie di parole senza senso e per l'assoluta brevità della memoria fonologica), è stato correlato alla mutazione di un gene (CNTNAP2) che codifica per una neurexina espressa nella corteccia cerebrale in via di sviluppo. Particolarmente interessante è il percorso con cui i ricercatori sono arrivati a questa importante scoperta. Si è partiti dalla conoscenza che un rarissimo quanto ben definito disturbo specifico del linguaggio, caratterizzato da un difetto di articolazione e anche di comprensione della parola, è correlato alla delezione di un gene chiamato FOXP2. Poiché FOXP2 codifica per un fattore di trascrizione di numerosi geni espresso a livello del tessuto nervoso, i ricercatori hanno pensato che mutazioni di uno o più dei geni regolati da FOXP2 potessero essere implicati in difetti specifici del linguaggio molto più frequenti di quello dovuto alla sua delezione. Attraverso l'analisi dei siti di attacco della proteina FOXP2 sul DNA si è giunti così a individuare il gene CNTNAP2 e a dimostrare che una sua mutazione è correlata a uno specifico difetto del linguaggio. Si è venuti quindi a scoprire un network genetico che parte da FOXP2 e che porterà verosimilmente a individuare altri geni, oltre a CNTNAP2, responsabili di difetti specifici del linguaggio. Altro aspetto interessante di tutta la storia sta nel fatto che la stessa mutazione (polimorfismo della regione 13-15) del gene CNTNAP2, presente nel difetto specifico del linguaggio di persone per altri versi sane, è presente anche in alcuni casi di autismo. A rinforzare l'ipotesi che le diverse componenti dello spettro autistico (disturbo della comunicazione, incapacità dell'interazione sociale, comportamenti rigidi e ripetitivi) possano essere influenzate da diversi geni (Vernes S, et al. A functional genetic link between distinct developmental language disorders. *NEJM* 2008;359:2337-45).

### Analisi del genoma, variazioni del numero di copie (CNV) e personalizzazione delle cure



Dicono e ripetono i miei amici genetisti che la più grande e importante scoperta della genetica medica degli ultimi anni, la scoperta che avrà maggiori ricadute anche nella pratica clinica, per capire le malattie e per personalizzare le terapie,

è quella che riguarda le cosiddette variazioni del numero di copie (*copy number variation*, CNV, per ricordarci subito come lo troveremo scritto nei lavori in "lingua"). Ce lo spiega bene anche una bella messa a punto sul *Lancet* (Wain LV, et al. Genomic copy number variation, human health, and disease. 2009;374:340-50). Queste "variazioni di numero di copie" (CNV) sono delle modifiche del DNA di dimensioni maggiori di 1 kilobase che sono distribuite solo o prevalentemente in alcune particolari aree del genoma. Possono coinvolgere anche grandi regioni del DNA e comprendono pertanto anche delezioni o duplicazioni. Le CNV svolgono un ruolo importante nel modulare lo spettro fenotipico sia nel soggetto sano sia nelle malattie complesse, modulando l'espressione genica attraverso diversi meccanismi molecolari (dosaggio del gene, interruzione genica, fusione genica, posizione del gene). Nei fatti, le CNV costituiscono un determinante importante sia delle differenze fenotipiche di soggetti sani appartenenti alla stessa specie sia del diverso fenotipo clinico che può avere una malattia genetica. Le CNV, in particolare attraverso la duplicazione dei geni e il rimescolamento degli esoni, possono condizionare la comparsa di patologia e/o il diverso grado di suscettibilità a diverse malattie come, ad esempio, le leucemie. La comparsa di leucemia linfoblastica acuta del bambino, ad esempio, è correlata a più di 50 differenti CNV, prevalentemente influenzanti l'espressione di geni regolatori della proliferazione dei B-linfociti. Ancora più interessante è sapere che alcune specifiche CNV (facilmente identificabili oggi con la tecnica del *single nucleotide polymorphism microarray*, quelle che condizionano l'espressione del gene IKZF1, gene che codifica per un fattore di trascrizione linfocitaria chiamato IKAROS) sono fortemente predittive di cattiva risposta alle terapie convenzionali e identificano quindi quel sottogruppo di pazienti che dovrebbe essere trattato in maniera diversa e più aggressiva fin dal momento della diagnosi (Mullighan CG, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leucemia. *NEJM* 2009;360:470-80).

### Ritardo mentale: un gene alla volta...



Meno del 10% dei casi di ritardo mentale non sindromico sono stati a oggi compresi sul piano genetico (e in prevalenza si tratta di mutazioni recessive di geni legati al cromosoma X). Uno studio recentemente pubblicato sul *NEJM* ha documentato che mutazioni *de novo*, "troncanti", di un

gene che codifica per una proteina selettivamente espressa nel cervello e coinvolta nella plasticità e funzionalità delle sinapsi (SYNGAP1) sono in causa nel 10% dei casi di ritardo mentale non sindromico. Nei casi identificati, il ritardo mentale varia da moderato a severo, si accompagna a ritardo severo del linguaggio e ipotonia, e può essere accompagnato da strabismo ed epilessia (punte occipitali, buona risposta al valproato o al topiramato, farmaci che agiscono anche sui mediatori sinaptici modificati dal gene SYNGAP1). Nessun segno particolare alla RMN cerebrale (Hamdan F, et al. Mutation in SYNGAP1 in autosomal nonsyndromic mental retardation. *NEJM* 2009;360:599-605).



**Compensazione genetica  
(e rischi di sbagliare  
al momento del consiglio genetico)**

Il caso riguarda una bambina con la sindrome di DiGeorge e portatrice della classica delezione a carico del braccio lungo del cromosoma 22 (22q11DS). Richiesti di un consiglio genetico centrato sul rischio di ricorrenza, i genetisti non si sono limitati a dare una risposta tranquillizzante basata sul fenotipo normale dei genitori. Hanno invece eseguito un'analisi molecolare citogenetica (FISH) e uno studio di espressione genica anche nei genitori, ed è così emerso che il padre era portatore di una delezione del 22q11.2 bilanciata da una duplicazione dello stesso gene sul cromosoma omologo. Questa situazione espone ovviamente al 100% di rischio di sbilanciamento al momento della procreazione e andrebbe sempre tenuta a mente al momento della consulenza genetica davanti a ogni bambino con un'anomalia genomica (Carelle-Calmels N, et al. Genetic compensation in a human genomic disorder. *NEJM* 2009;360:1211-6).



**Sindrome EAST  
(Epilessia, Atassia,  
Sordità sensoriale, Tubulopatia)**

Uno studio condotto su quattro casi affetti in due famiglie consanguinee ha dimostrato che una mutazione del gene KCNJ10, localizzato sul braccio lungo del cromosoma 1 e che codifica per un canale del potassio espresso nel cervello, nell'orecchio interno e nel rene, è causa di una sindrome molto ben definita e caratterizzata da epilessia a esordio nei primi anni di vita, sordità (non grave) neurosensoriale, atassia e tubulopatia con perdita di potassio. Una patologia del tutto simile alla sindrome di Bartter, caratterizzata a sua volta da tubulopatia con perdita di potassio e cloro (e in una variante anche da sordità) e dovuta a mutazione di un gene che codifica per un canale del cloro (Bockenbauer D, et al. Epi-

lepsy, ataxia, sensorial deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *NEJM* 2009;360:1960-70).



**Nuovi geni  
delle immunodeficienze combinate gravi:  
tra infezioni e autoimmunità**

Una mutazione del gene STIM1 (*stroma interaction molecule*), un regolatore dei canali transmembrana e dell'ingresso del calcio nei linfociti, è stata individuata in tre fratelli con una sindrome da immunodeficienza, clinicamente caratterizzata da infezioni ricorrenti gravi sia virali che batteriche ma anche da ipotonia, epatosplenomegalia, anemia emolitica autoimmune, trombocitopenia e difetto dello smalto dentario. Il tutto a fronte di una conta linfocitaria e di un livello di immunoglobuline normali. Si tratta quindi di un disordine funzionale dei linfociti, la cui attivazione necessita appunto dell'internalizzazione del calcio. Gli stessi Autori avevano da poco individuato un'altra forma di immunodeficienza grave (ORAI1) combinata, dipendente dalla mutazione di un altro gene regolatore dei canali del calcio. Questa sindrome da immunodeficienza di nuova descrizione si aggiunge a molte altre (APECED, IPEX, CGD in particolare, Wiskott-Aldrich ecc.) che possono assumere la veste clinica di malattie autoimmuni piuttosto (o altrettanto frequentemente) che di malattie infettive. Di questa possibile caratteristica di molte immunodeficienze dovremmo imparare a tener conto per saper porre tempestivamente il sospetto diagnostico (Picard C, et al. STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *NEJM* 2009;360:1971-80).



**... anche il morbo di Crohn  
è un'immunodeficienza?**

Anche il morbo di Crohn (la cui incidenza in età pediatrica è in continuo aumento ed è stimabile intorno a 6 nuovi casi/anno ogni 100.000 bambini sotto i 15 anni; circa 500 nuovi casi/anno in Italia) (Benchimol EI, et al. *GUT* 2009; 58:1490-7) potrebbe costituire un esempio di immunodeficienza che si esprime fenotipicamente come malattia autoimmune, piuttosto che essere una malattia autoimmune "primitiva". Nel recente passato, infatti, mutazioni in tre geni che regolano la risposta immune innata alle infezioni batteriche (NOD2/CARD15, regolatore dell'attivazione di citochine infiammatorie; ATG16L1 e IRGM, regolatori dell'autofagia dei fagociti e quindi della clearance dei batteri fagocitati) sono state correlate alla malattia. Sul piano pratico si è visto che nei soggetti con morbo di Crohn vi è una ritardata attivazione dei neutrofili dopo stress trauma-

tico e infettivo, oltre a un difetto specifico di attivazione leucocitaria (leucotassi, produzione di citochine) e clearance batterica per *Escherichia coli*. La persistenza nella parete intestinale e la continua sollecitazione del sistema immunitario data dagli antigeni batterici non efficientemente eliminati sarebbero quindi alla base della lesione infiammatoria caratteristica della malattia. È ragionevole pensare che il difetto della risposta leucocitaria sia presente anche verso altre specie batteriche come, ad esempio, le salmonelle o i micobatteri, particolarmente in considerazione del fatto che il gene NOD2 regola la risposta citochinica ingaggiata dagli antigeni di membrana di questi microrganismi. Molte cose restano da capire. Certamente questo schema interpretativo del morbo di Crohn è coerente con alcuni modelli clinici già noti: la colite granulomatosa nella malattia granulomatosa cronica (che è il difetto di funzione leucocitaria per eccellenza) e la colite granulomatosa nella glicogenosi di tipo 1b (dove è presente una neutropenia cronica), entrambe indistinguibili dal morbo di Crohn (Coulombe F, et al. Crohn's disease as an immune deficiency? *Lancet* 2009;374:769-80).

### Genetica e pubarca

Il pubarca precoce (prima degli 8 anni di età) è, nella maggior parte dei casi, un adrenaarca. È cioè dovuto all'aumentata sintesi surrenalica di deidroepiandrosterone (DHEA, precursore che può essere convertito direttamente negli androgeni "attivi" come l'androstenedione e il testosterone) e del suo estere solfato (DHEAS, che non può essere trasformato in androstenedione senza prima perdere il gruppo solfato e la cui sintesi rappresenta la modalità con cui viene controllato il possibile eccesso di trasformazione del DHEA in androgeni attivi). Il pubarca precoce può anche essere di origine ovarica e rappresentare il primo segno di ovaio policistico, quella condizione che sarà poi caratterizzata anche da anovulazione iperandrogena, accompagnata cioè da eccesso di androstenedione e testosterone di sintesi ovarica. In questo tipo di pubarca, a differenza che in quello conseguente ad adrenaarca, i livelli di DHEAS sono bassi. Viene descritta una bambina con pubarca precoce in cui era stata posta la diagnosi di ovaio policistico perché presentava anovulazione iperandrogena (alti livelli ematici di androstenedione e testosterone e bassi livelli di DHEAS), acne e irsutismo, ma che era invece portatrice di un difetto genetico che le impediva la trasformazione del DHEA nella sua forma "inattiva" DHEAS a livello surrenalico. La bambina aveva quindi in realtà un pubarca di origine surrenalica, ma per i bassi livelli di DHEAS, dovuti alla mutazione in eterozigosi composta del gene PAPS2 che regola la sintesi di un donatore di solfati chiamato PAPS, sembrava avere un pubarca di origine ovarica. Complicato? Forse sì, ma si tratta di un modello che aiuta a ripassare la fisiopatologia della pu-

bertà. Inutile sul piano pratico? Forse no, se pensiamo che ci viene offerta la soluzione diagnostica nel caso ci trovassimo mai di fronte a un quadro clinico di "ovaio policistico-senza ovaio policistico" (Noordam C, et al. Inactivating PAPS2 mutations in a patient with premature pubarche. *NEJM* 2009;360:2310-8).

### Genetica dell'obesità, genetica del comportamento?

Una variante del gene FTO (gene associato alla massa grassa e all'obesità) è stata recentemente correlata all'obesità infantile e dell'adulto e al rischio di diabete di tipo 2. Uno studio su 2726 bambini scozzesi (4-10 anni) ha dimostrato che i bambini portatori della variante rs9939609 del gene FTO hanno un BMI significativamente superiore, senza però avere alcun difetto del consumo energetico. Al contrario, quello che differenzia i bambini portatori dell'anomalia genetica è il comportamento alimentare che li porta a scegliere spontaneamente cibi a più alta densità calorica. Altri esempi di obesità monogenica prodotta da alterazioni del comportamento alimentare sono già noti (Farooqi IS, et al. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005;56:443-58), ma non è noto al momento se le scelte alimentari correlate al gene FTO siano dovute a modificazioni ipotalamiche o dei recettori del gusto. Comunque sia, in tutti questi casi, un intervento mirato sulla tipologia di cibi messi a disposizione dall'ambiente dovrebbe avere buone probabilità di successo (Cecil EJ, et al. An obesity associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *NEJM* 2008;359:2558-66).

### Dalla ricerca di base alla terapia: è (quasi) il tempo della distrofia muscolare?

La malattia di Duchenne è la distrofia muscolare più frequente e grave. Colpisce un maschio su 3500 e porta a morte di regola entro i vent'anni. Responsabile della malattia è il difetto di una proteina strutturale (distrofina) che provoca la perdita dell'integrità della membrana dei miociti dei muscoli striati. Nessuna terapia si è dimostrata utile fino a ora (l'utilizzo precoce dei corticosteroidi è peraltro in grado di prolungare significativamente il tempo di autonomia motoria) e le esperienze di terapia genica fino a oggi eseguite si sono dimostrate fallimentari. Uno studio comparso recentemente sulla rivista *Cell* (Cerletti, et al. 2008; 134:37-47) e largamente riportato sul più raggiungibile *NEJM* (Blau H, et al. Cell therapies for muscular dystrophy. 2008;25:1403-5) apre una nuova e interessante prospettiva terapeutica per la distrofia muscolare di Duchenne, basata sull'iniezione di cellule capaci di differenziarsi in miociti e

di esprimere normalmente la distrofina. Tutto parte dalla scoperta dell'esistenza di cellule indifferenziate residenti nei muscoli striati (cellule "satelliti") che, grazie a un loro recettore di membrana (CXCR4), sono "attratte" nelle sedi di danno muscolare, si diffondono nel muscolo malato e sono in grado di fondersi a formare nuovi miociti. Nel loro brillante studio gli Autori hanno inequivocabilmente dimostrato che l'iniezione di cellule satelliti estratte da topi sani in muscoli di topi geneticamente manipolati e resi malati di distrofia muscolare corregge al 95% l'espressione della distrofina nel muscolo e la forza muscolare.



### La terapia genica... fa bene alla vista

L'amaurosi congenita di Leber è una delle forme più frequenti di degenerazione retinica e comporta un disturbo progressivo della vista con nistagmo a partire dalle prime epoche della vita fino a cecità completa nella terza decade.

Ne esistono diverse forme, correlate a mutazioni in 13 diversi geni. Una di queste dipende dalla mutazione del gene RPE65 che codifica per una proteina indispensabile all'attività dell'enzima isomeroidrolasi e di conseguenza alla corretta produzione di pigmento retinico. In uno studio di fase 1 la terapia genica con inserzione subretinica del gene RPE65 veicolato dagli ormai ben noti AAV (virus adeno-associated) si è dimostrata ben tollerata ed efficace nel migliorare la vista in tutti i pazienti in cui è stata eseguita. L'effetto terapeutico si è dimostrato stabile nel tempo e, cosa particolarmente interessante per il pediatra, si è dimostrato significativamente più importante quando l'intervento viene eseguito in età pediatrica (8-11 anni) a supporto dell'ipotesi, abbastanza ovvia, che meno è esteso il danno retinico più la risposta alla terapia avrà la possibilità di essere completa. Lo studio è il prodotto di una collaborazione tra genetisti e oftalmologi americani (Filadelfia) e italiani (Napoli) (Maguire AM, et al. Age-dependent effects of RPE gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2009;374:1597-605).

## GENETICA DELLE (SINGOLE) INFEZIONI

### Infezioni gravi da aspergillo e Toll-like receptor



Un particolare polimorfismo del gene che codifica per il Toll-like receptor 4 (TLR4, molecola che appartiene a un'altra larga famiglia di recettori transmembrana deputati a riconoscere e a legare molecole condivise da diverse specie batteriche, virali e parassitarie e di attivare di conseguenza la produzione di citochine infiammatorie) è risultato correlato al rischio di infezioni invasive da aspergillo in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (Bochud PY, et al. *NEJM* 2008;359:1766-77).

nodeficiency associated with FCN3 mutation and ficolin 3 deficiency. *NEJM* 2009;360:2637-44).

### Infezioni da Candida, dectina-1 e CARD9



Sono stati identificati due nuovi difetti dell'immunità naturale che predispongono alle infezioni fungine. In una famiglia con candidiasi mucocutanea ricorrente, i membri affetti sono risultati portatori di una mutazione (*stop codon*) del gene che codifica per la dectina-1. Si tratta di una proteina epiteliale, capace di legare il beta-glucano e, in conseguenza di ciò, di attivare a cascata la produzione di citochine infiammatorie (in particolare l'IL-17) e di fattori microbicidi fondamentali nell'impedire l'attaccamento e il diffondersi di *Candida* sulle mucose. Il mediatore del segnale di attivazione della dectina-1 è il complesso CARD9 (*Caspase Recruitment Domain Containing protein 9*). Una mutazione del gene CARD9 (*loss-of-function*) è stata identificata nei membri affetti di una famiglia iraniana con candidiasi mucocutanea, ma anche con infezioni fungine fatali a carico del sistema nervoso centrale. CARD9 è implicato nell'attivazione di altri segnali intracellulari della risposta immune (Jun N-terminal Kinase, JNK; p38 Mitogen-Activated Pro-

### Pneumococchi e ficolina 3



La ficolina 3 è una molecola espressa a livello broncopolmonare che svolge un ruolo centrale nella risposta immune innata. Il suo ruolo infatti è quello di legare antigeni polisaccaridici di diverse specie batteriche e, di conseguenza, di attivare la cascata complementare. Una mutazione in omozigosi per il gene che codifica per questa molecola (FCN3) è stata identificata in un bambino affetto da polmoniti ricidivanti (pneumococco) e bronchiectasie e accessi cerebrali (streptococco non emolitico) (Munthe-Fog L, et al. Immu-

tein Kinase, MAPK), e questo spiega la maggiore gravità clinica delle infezioni correlate a un suo difetto rispetto a quella delle infezioni correlate al "semplice" difetto del recettore epiteliale dectina-1 (Glocker EO, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *NEJM* 2009;361:1727-35; Ferwerda B, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *NEJM* 2009;361:1760-7). Il nostro incontro con i microrganismi avviene attraverso i recettori epiteliali in maniera piuttosto (anche se incompletamente) specifica per ognuno di essi. Questi recettori, attraverso un complesso sistema di trasmissione del segnale, portano all'attivazione di un fattore identificato come NFK-beta e di conseguenza alla produzione di molte citochine quali l'IL-7, il TNF-alfa, l'IL-12, che attivano prontamente la risposta infiammatoria aspecifica di difesa locale e sistemica ma che, allo stesso tempo, ingaggiano e amplificano la risposta immunitaria

specifica che interverrà con maggiore efficacia in un secondo momento. Come dimostrato dagli esempi del difetto di dectina-1 (il recettore epiteliale di *Candida*) e di CARD9 (un trasmettitore del segnale attivato dalla dectina-1, ma che è anche punto di convergenza di altre cascate di attivazione della risposta immune), più il difetto sarà "periferico", vicino cioè al primo contatto tra mucose e microrganismo, più "ristretta" (specifica) sarà la suscettibilità all'infezione (Holland S, et al. Yeast Infections-Human genetic on the rise. *NEJM* 2009;361:1798-801). Si può oggi pensare che ogni malattia infettiva sia espressione di uno specifico difetto di questa cascata di attivazione, così come è stato dimostrato per l'encefalite erpetica, la meningite meningococcica e le infezioni invasive da pneumococco (Beutler BA. TLR and innate immunity. *Blood* 2009;113:1399-407).



## H1N1

### H1N1 nei bambini inglesi



Le caratteristiche cliniche di 13 bambini ricoverati nelle terapie intensive del Regno Unito durante la primavera-estate del 2009 con documentata infezione H1N1 sono state paragonate a quelle di 58 bambini ricoverati nei quattro anni precedenti e in cui era stata documentata l'infezione da influenza stagionale. Nella maggior parte dei casi di entrambi i gruppi il principale motivo di ricovero in rianimazione è stata l'insufficienza respiratoria ed era presente almeno una condizione patologica di base come un'immunodeficienza, una patologia neurologica o una patologia polmonare cronica. I bambini con H1N1 erano però più grandicelli (età media 9 anni vs 2,7) e, in un terzo dei casi (4/13), hanno presentato uno shock resistente al trattamento con catecolamine e sono deceduti. Questo tipo di presentazione iperacuta con insufficienza multiorgano non era stato registrato nei pazienti ricoverati in rianimazione con influenza stagionale (nei quali c'era stata comunque una mortalità del 17%) e potrebbe costituire la peculiarità dei casi gravi di infezione H1N1. Non è escluso peraltro, come suggeriscono gli Autori stessi, che, in ragione del diverso stato di allerta sull'epidemia influenzale, ci sia stata negli anni scorsi una sottostima dei casi di influenza A ricoverati in rianimazione con stato di shock resistente al trattamento (Lister P, et al. Swine-origin influenza virus H1N1, seasonal influenza virus, and critical illness in children. *Lancet* 2009; 374:605-7).

### H1N1: predisporre la difesa in base all'esperienza degli altri



Il primo grande studio era uscito alla fine di giugno (Chovell G, et al. *NEJM* 2009;361:674-9) e riguardava 2155 casi (100 morti = 5%) ricoverati per polmonite grave negli ospedali del Messico nei mesi di marzo e aprile 2009, proprio mentre veniva registrata la diffusione epidemica del nuovo virus influenzale H1N1. A differenza che nelle quattro precedenti epidemie di influenza stagionale (2005-08), i casi di polmonite grave e quelli deceduti per questa patologia si concentrano nell'età di mezzo (picco massimo tra i 20 e i 50 anni), risparmiando gli anziani, dato questo che farebbe pensare tra l'altro che chi è stato esposto da bambino all'influenza "asiatica" (1957) possa godere di una certa protezione. Due altri studi sono usciti sul sito della rivista (*NEJM.org*) all'inizio di ottobre, riguardanti altre due casistiche di pazienti affetti da influenza A/H1N1, ricoverati rispettivamente negli USA (Kamimoto JS, et al. *NEJM* 2009;361:1935-44) e in Australia e Nuova Zelanda (The ANZIC influenza investigators. *NEJM* 2009;361:1925-34). Se ne possono trarre senz'altro informazioni utili sia per definire la gravità della malattia che per prevedere l'impatto che l'epidemia potrebbe avere anche sul sistema sanitario italiano. Lo studio americano è centrato su 272 soggetti ospedalizzati per almeno 24 ore e risultati positivi al test specifico: 68 (25%) sono stati ricoverati in terapia intensiva, 19 (7%) sono morti. Il 45% dei casi aveva un'età inferiore a 18 anni e solo il 5% (analogamente a quanto lasciava

prevedere lo studio messicano) superiore ai 65. Il 73% dei casi erano di etnia "colorata" (ispanici, asiatici, africani ecc.). Il 75% dei casi aveva una patologia di base (prevalentemente asma, disturbi neuromotori e obesità patologica), quota questa significativamente superiore, almeno per l'età pediatrica, a quella registrata nelle precedenti epidemie stagionali (Ampofo K, et al. *Pediatrics* 2006;318:2409-17) e che suggerirebbe una minore aggressività del virus dell'influenza A/H1N1 rispetto ad altri virus influenzali. Il 7% dei casi erano donne in gravidanza (contro l'1% dell'atteso). Gli inibitori delle neuroaminidasi sono apparsi più efficaci se somministrati entro 48 ore dall'esordio dei sintomi. Lo studio australiano-neozelandese, che riguarda tutti i 722 pazienti ricoverati in terapia intensiva da agosto 2009 con documentata infezione H1N1, indica una mortalità del 14% e conferma la significativa associazione (tre quarti dei casi) con situazioni sottostanti come immunodeficienze, fibrosi cistica, patologia neuro-muscolare ma anche, come nello studio americano, con obesità patologica (28% dei casi avevano un BMI superiore a 35!, contro il 5% dell'atteso), etnia (gli aborigeni e i Maori rappresentavano nel complesso il 35% dei casi contro il 15% dell'atteso), asma (32% dei casi contro il 5,3% dell'atteso) e gravidanza (9% contro 1% dell'atteso). Soprattutto, però, lo studio australiano ci dà precise indicazioni sul carico assistenziale specifico che l'epidemia ha prodotto: nella loro esperienza ci sono stati 70 ricoveri in terapia intensiva per milione di bambini sotto l'anno di età e 40 per milione dei soggetti tra 25 e 64 anni. Nel complesso, traducendo in numeri assoluti, in tre mesi ci sono stati all'incirca 30 ricoveri di bambini sotto l'anno, 30 di soggetti tra 1 e 24 anni, 600 di adulti tra 25 e 64 anni e 50 di adulti oltre i 65 anni. In due terzi dei casi c'è stato bisogno di ventilazione meccanica, con un picco massimo di occupazione specifica di letti in terapia intensiva pari a 10 per milione di abitanti. Anche tenendo presente che in Italia siamo il doppio di loro, la nostra rete ospedaliera sembra sufficientemente attrezzata per affrontare la malattia senza troppe difficoltà. Attraverso il sito del *NEJM* ci arrivano, infine, dalla Cina le prime indicazioni sull'efficacia e la sicurezza della vaccinazione anti-H1N1. In un RCT che ha coinvolto circa 4000 cinesi di età compresa tra 3 e 77 anni, una singola dose di vaccino contenente 15 microgrammi di emoagglutinina virale senza adiuvante è stata sufficiente a produrre un titolo anticorpale teoricamente protettivo in più del 97% dei soggetti di età compresa tra 11 e 61 anni, ma solo nel 75-80% dei più giovani e dei più vecchi. Una seconda dose dello stesso vaccino è stata quindi necessaria per raggiungere un titolo anticorpale ottimale anche nella (quasi) totalità (97%) di questi due gruppi. Il vaccino senza adiuvante si è dimostrato più efficace di quello con adiuvante. Effetti collaterali attribuibili al vaccino sono comparisi nel 5-15% dei casi, ma sono stati classificati come "minori" (reazioni locali, febbre). Lo studio è stato sponsorizzato dalla ditta che aveva prodotto il vaccino (Hualan Biological Bacterin Company), ma nella sezione "metodi" gli Autori di-

chiarano di aver avuto piena libertà di accesso ai dati e piena autonomia nella loro elaborazione e nella stesura del lavoro (Zhu FC, et al. *NEJM* 2009;361:2414-23).

### Attenzione all'oseltamivir (Tamiflu)



L'oseltamivir (farmaco antivirale consigliato nel trattamento dell'influenza A) è stato nel recente passato correlato a un rischio significativamente aumentato di disturbo della coscienza e del comportamento e morte nel sonno o per incidente (Hama R. Fatal neuropsychiatric adverse reactions to oseltamivir: case series and overview of causal relationships. *Int Risk Safety Med* 2008;20:5-36). A questi dati si aggiungono ora quelli conseguenti all'analisi di 2275 segnalazioni di effetto avverso correlate all'oseltamivir e giunte alla FDA tra il 1999 e il 2009. Le complicanze correlate all'uso dell'oseltamivir più frequentemente segnalate sono a carico del sistema nervoso centrale e comprendono i disturbi del comportamento, il delirio e le allucinazioni. Il rischio di queste complicanze è significativamente più frequente nei bambini (Jefferson T, et al. Possible harms of oseltamivir - a call for urgent action. *Lancet* 2009;373:1312-3).

### Tamiflu e Relenza: possiamo farne senza?



Se gli antivirali, oseltamivir in particolare, possono avere tanti e tanto gravi effetti collaterali, la domanda è di fatto più che giustificata. Tanto più che la pandemia in atto da virus influenzale H1N1 (tanto "buono" quanto contagioso) ha riacceso l'attenzione sui farmaci inibitori delle neuraminidasi (oseltamivir - *Tamiflu* - e zanamivir - *Relenza* -) e sulla loro possibile efficacia nel ridurre la gravità e la diffusione dell'influenza nell'adulto e nel bambino. Una metanalisi pubblicata sul *BMJ* (Shun-Shin M, et al. 2009;339:b3172), riguardante l'efficacia degli inibitori delle neuraminidasi sia nel trattamento (4 studi, 1766 bambini arruolati) che nella profilassi post-esposizione (3 studi, 863 bambini arruolati) dell'influenza A, porta però a conclusioni piuttosto deludenti. Infatti, per quanto il trattamento precoce abbia una certa efficacia nel ridurre la durata dei sintomi e nell'accelerare il ritorno alla "vita normale" (frequenza scolastica), questo guadagno è mediamente valutabile intorno a un solo giorno (0,5-1,5). Inoltre, nessun vantaggio viene documentato nel ridurre l'incidenza di otite o di esacerbazioni dell'asma nei bambini asmatici o nel ridurre il ricorso a terapia antibiotica. Infine, l'utilizzo sistematico degli inibitori delle neuraminidasi nei bambini esposti al contagio previene la comparsa della malattia soltanto nell'8% dei casi (il che vuol dire che occorre trattare 13 bambini esposti per prevenire un caso sintomatico).

## INFETTIVOLOGIA E VACCINAZIONI

### Febbre dopo le vaccinazioni: fa bene!



La febbre fa parte della normale risposta infiammatoria dopo una vaccinazione. Anzi, è segno che le citochine, IL-1, TNF-alfa ecc., quelle che contano per innescare ed espandere la risposta infiammatoria aspecifica e antigene-specifica, si sono adeguatamente attivate. Peraltro, gli antipiretici sono spesso somministrati in maniera profilattica in occasione delle vaccinazioni, in particolare nel timore di innescare le convulsioni febbrili in bambini predisposti. In uno studio prospettico condotto nella Repubblica Ceca, 459 bambini sono stati randomizzati a ricevere tre dosi profilattiche di paracetamolo o a essere trattati soltanto al bisogno in caso di febbre al momento della vaccinazione primaria con vaccino antipneumococco coniugato decavalente, somministrato assieme a vaccino esavalente (DPT, epatite B, antipolio 1,2,3, Hib, rotavirus) e al momento della dose di richiamo (pneumococco, DPT, epatite B, Hib, polio) (Primula R, et al. *Lancet* 2009;374:1339-50). Reazioni febbrili importanti ( $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ) si sono verificate in circa l'1% di entrambi i gruppi al momento della vaccinazione primaria e della dose di richiamo. Reazioni febbrili  $> 38^{\circ}\text{C} < 39,5^{\circ}\text{C}$  sono state significativamente meno frequenti nei bambini che avevano ricevuto la profilassi con paracetamolo, sia al momento della vaccinazione primaria che del richiamo (42% vs 66% e 36% vs 58%). Peraltro, fatto che appare molto più importante, nei bambini che avevano ricevuto la profilassi con paracetamolo, la risposta anticorpale si è mostrata significativamente inferiore, in particolare per quanto riguarda lo pneumococco, l'Hib e il DPT. Non è ben chiaro come il paracetamolo agisca nel ridurre la risposta anticorpale ai vaccini, ma gli Autori ipotizzano che il farmaco interferisca con i segnali di attivazione che le cellule dendritiche (che riconoscono l'antigene) lanciano ai linfociti B e T. Il messaggio pratico è quello di evitare l'uso profilattico del paracetamolo in occasione delle vaccinazioni. La riflessione teorica è che tutto questo costituisce un ulteriore esempio di come non sempre prevenire sia proprio meglio di curare.

### L'industria e la grande stampa medica: il caso delle vaccinazioni

La vaccinazione antinfluenzale continua a essere universalmente raccomandata, nonostante i crescenti dubbi sollevati dalle evidenze scientifiche in questo campo (Jefferson T.

The prevention of seasonal influenza-policy versus evidence. *BMJ* 2006;333:912-5; Jordan R, et al. *Vaccine* 2006;24:1047-62; Thomas RE, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD005187; Simonsen L, et al. *Lancet Infect Dis* 2007;7:658-66). Uno studio di revisione critica della letteratura sull'argomento, appena pubblicato sul *BMJ* (Jefferson T. 2009;338:b354) (259 lavori originali relativi all'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in diversi contesti), ci aiuta a capire come vanno le cose in concreto. Gli studi sponsorizzati dall'industria, rispetto a quelli supportati da fondi pubblici, non solo sono più spesso favorevoli al vaccino ma, di fatto, contengono spesso conclusioni ("messaggi da portare a casa") incoerenti rispetto ai risultati effettivamente ottenuti. Nonostante queste *incongruenze*, gli studi sponsorizzati dall'industria sono pubblicati su riviste più prestigiose (quelle con più alto *impact factor*, quelle a cui "crediamo di più", magari accontentandoci di leggere solo le conclusioni riportate nell'*abstract*), e vengono di conseguenza più letti e citati, influenzando nei fatti le scelte operative dei singoli e dei "sistemi" che governano le scelte di sanità pubblica. Olè!

### Morbillo in Europa



Trentadue Paesi europei (tra cui l'Italia) hanno partecipato a uno studio di sorveglianza sul morbillo tra il 2006 e il 2007. Durante il periodo di osservazione sono stati registrati 12.132 casi, l'85% dei quali in 5 Paesi: Romania, Svizzera, Regno Unito, Germania e Italia. Più della metà dei casi sono stati ricoverati (e questo la dice lunga sul fatto che lo studio senz'altro sottostima il numero reale dei casi, che nei fatti di regola la maggior parte delle volte non vengono registrati). Nella maggior parte dei casi affetti la vaccinazione era stata incompleta o non eseguita per niente, e in circa il 20% dei casi la malattia è sopravvenuta in soggetti adulti. Sono stati registrati 7 casi di morte attribuibile a morbillo. La maggior parte dei casi di "importazione" sono giunti da un altro Paese europeo o dall'Asia. Stando ai dati del 2007, l'incidenza del morbillo in Europa ha potuto essere classificata nei diversi Paesi come zero ( $= 0 \times 100.000$ ) (ad esempio Finlandia, Portogallo, Islanda); bassa ( $=$  meno dello  $0,1 \times 100.000$ ) (ad esempio Svezia, Norvegia, Francia, Grecia); moderata (tra  $0,1$  e  $1 \times 100.000$ ) (ad esempio Italia, Spagna, Germania) e alta (superiore a  $1 \times 100.000$ ) (ad esempio Svizzera e Regno Unito) (Muscat M, et al. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 2009;373:383-9).

**Bronchiolite e terapia farmacologica aggressiva: sembra un sì, ma ha da essere un no!**



Per quanto le sperimentazioni siano state tante (adrenalina per aerosol, beta-agonisti, corticosteroidi per via topica e generale), nessuna terapia farmacologica può essere considerata effettivamente utile nel trattamento della bronchiolite (Flores G. *Pediatrics* 1997;100:233-9; Corneli HM. *NEJM* 2007;37:331-9; *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD-003123): tanto che qualche saggio aveva già scritto di smetterla di sperimentare e di concentrarsi sugli interventi utili ("acqua e ossigeno") (Barbi E, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:196-7). Nonostante queste premesse, i pediatri dei reparti di pediatria d'urgenza canadesi hanno voluto sperimentare ancora nell'intento di trovare una terapia che potesse essere così efficace e così rapida da ridurre il numero di ricoveri per bronchiolite (Plint A, et al. *NEJM* 2009;360:2079-89). Lo studio è in qualche modo eccezionale sia per la numerosità della casistica (800 lattanti con bronchiolite, con eziologia da VRS, certamente dimostrata in metà dei casi) sia per il tipo di terapia sperimentata e la randomizzazione (a un gruppo veniva somministrato un aerosol con 3 ml di adrenalina 1:1000 e sei megadosi di desametasone: la prima di 1 mg/kg, le altre cinque di 0,5 mg/kg al dì, agli altri tre o solo il placebo, o solo l'adrenalina o solo il desametasone). Ne viene fuori che la percentuale di bambini ricoverati nella prima settimana dall'esordio dei sintomi nel gruppo che riceve sia l'adrenalina che il desametasone è significativamente inferiore a quella dei bambini appartenenti agli altri gruppi (17% vs 25%). Una differenza certamente significativa sul piano del "p" statistico ma, come sottolineato nell'editoriale che accompagna l'articolo (Frey U, et al. pag 2130), assolutamente irrilevante sul piano clinico e sconveniente su quello del fatidico NNT (*Number Needed to Treat*): dovremmo infatti trattare in maniera così aggressiva undici bambini per risparmiarne un ricovero!

**Tormentoni: otite media e antibiotici**



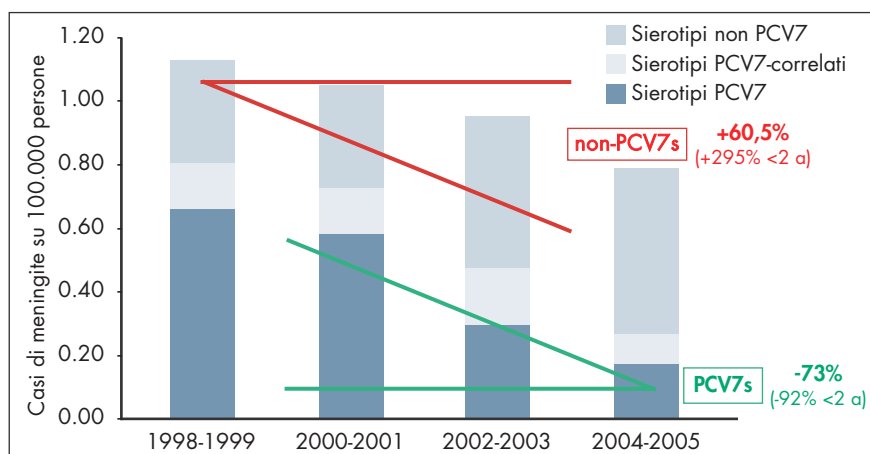
L'otite media è ancora la causa più importante di utilizzo degli antibiotici in pediatria (Rovers MM, et al. *Lancet* 2004;363:465-73), anche se le più recenti evidenze della letteratura suggeriscono come nella maggioranza dei casi e in assenza di fattori di rischio questa terapia non sia necessaria e sia più razionale un atteggiamento di vigile attesa (American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2004; 113:1451-65; Marchetti F. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:679-84; Rovers MM. *Lancet* 2006;368:1429-35). Uno dei gruppi più attivi nella crociata di moralizzazione dell'uso dell'antibiotico nell'otite media acuta è senz'altro quello olandese, coordinato dal dott. Damoiseaux e da altri me-

dici di famiglia. In uno studio randomizzato controllato su una coorte di 240 bambini con otite media acuta, di età compresa tra sei mesi e due anni, questo gruppo aveva infatti già dimostrato come, in assenza di fattori di rischio, l'uso dell'antibiotico non produca alcun vantaggio: né in termini di guarigione né in termini di rischio di complicanze nei primi sei mesi dopo l'episodio (Damoiseaux RAMJ. *BMJ* 2000;320:350-4; Damoiseaux RAMJ. *Fam Pract* 2006;23:40-5). Esce adesso sul *BMJ* un nuovo studio dello stesso gruppo sulla stessa coorte di bambini (Damoiseaux RAMJ, et al. *BMJ* 2009;339:b2525): prolungando il follow-up fino a una durata di 3 anni e mezzo risulterebbe che il trattamento antibiotico dell'otite aumenta del 20% il rischio di ricaduta dell'otite stessa (63% vs 43%). Anche se questo studio ha molti limiti (è stato fatto attraverso interviste ai genitori, 70 su 240 bambini sono stati persi al follow-up, contraddice poco spiegabilmente i risultati dei primi sei mesi di follow-up in cui non erano state notate differenze tra i gruppi per quanto riguarda la frequenza di ricaduta) e nella discussione non viene commentato il dato che la necessità di ricorso alla chirurgia ORL è meno frequente in chi aveva assunto l'antibiotico (21% vs 30%), rimane vero che va nella direzione e di fatto rinforza quella serie di evidenze che ci autorizzano a essere più razionali nell'uso dell'antibiotico nell'otite media acuta.



**Vaccinazione antipneumococcica e meningite: ceppo che va, ceppo che viene**

È stato calcolato che l'introduzione del vaccino eptavalente coniugato anti-pneumococcico ha portato negli Stati Uniti a una riduzione del 56% dei casi di meningite pneumococcica sotto i due anni (Whitney CG, et al. *NEJM* 2003;348:1737-46), ma rimangono ancora dubbi sull'efficacia nel lungo termine e sul rischio di emergenza di nuovi ceppi patogeni. Uno studio multicentrico, condotto in aree geograficamente omogenee di otto Stati degli USA, ha dimostrato che, grazie al vaccino eptavalente (si calcola oggi che il 68% dei bambini americani di tre anni abbia ricevuto quattro dosi e l'87% almeno tre), l'incidenza di meningite pneumococcica si sia complessivamente ridotta del 30% tra il 1998-'99 e il 2004-'05 (da 1,13 a 0,79 casi per 100.000) e che questa caduta sia stata del 54% nei bambini inferiori ai due anni. Come evidenziato nella figura, però, questo risultato è dovuto esclusivamente alla riduzione dei casi di meningite dovuti ai ceppi contenuti nel vaccino o antigenicamente correlati a questi ma nel contempo si è assistito a un aumento del 60% (295% nei bambini sotto i due anni) dei casi di meningite pneumococcica da ceppi non contenuti nel vaccino. Un movimento sfavorevole che appare destinato ad accentuarsi nel tempo, anche se (ancora?) non vanifica l'effetto del vaccino (Hsu HE, et al. *NEJM* 2009;360:244-56).



**Figura.** Incidenza annuale della meningite pneumococcica suddivisa per sierotipi: l'introduzione del vaccino eptavalente ha portato a una riduzione assoluta a causa di una diminuzione dei casi dovuti a ceppi contenuti nel vaccino o immunologicamente correlati a questi (barre in basso, linee verdi), ma nel contempo sono più che raddoppiati i casi dovuti a ceppi diversi non contenuti nel vaccino (barre in alto, linee rosse) (da NEJM 2009;360:244-56, modificata).

## Epidemia di polmonite pneumococcica in Inghilterra

BMJ

Viene descritta un'epidemia di polmonite pneumococcica dovuta a un ceppo con sierotipo 1, sopravvenuta alla fine del 2006 in un asilo della città di North Tyneside (Inghilterra). Sono stati colpiti successivamente 5 bambini, tre ospedalizzati, uno con empiema (Gupta A, et al. Outbreak of *Streptococcus pneumoniae* serotype 1 pneumonia in United Kingdom school. *BMJ* 2009;337:a2964). L'interesse della segnalazione sta prima di tutto nell'epidemia in sé (le segnalazioni di diffusione epidemica dell'infezione pneumococcica riguardano perlopiù popolazioni ad alto rischio come le persone che vivono in case di accoglienza per homeless, case-ferme, carceri, ma questa segnalazione fa porre il dubbio se, nel caso di un bambino che frequenta la comunità, questa non vada sottoposta a profilassi antibiotica) e poi nel fatto che il sierotipo 1 non è contenuto nel vaccino eptavalente e potrebbe emergere come ceppo prevalente col diffondersi della vaccinazione. Il timore degli Autori fa riferimento anche alla segnalazione di un aumento dei casi di empiema nei bambini americani, dovuto all'emergere del sierotipo 1 e di altri sierotipi non contenuti nel vaccino dopo il 2000, anno dell'introduzione della vaccinazione eptavalente (Byington CL, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:250-4).

## Cortisonici inalatori dopo la bronchiolite: no grazie!

BMJ

La bronchiolite causata dal VRS si accompagna a un'importante risposta infiammatoria delle vie respiratorie ed è fre-

quentemente seguita dal ripetersi di episodi di wheezing dopo il primo episodio (Bont L. *Thorax* 2004;59:512-6). A coda dell'episodio acuto, in Italia come in altri Paesi europei (Kimpel JL. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:479-81; *Pediatr Pulmonol* 2006;41:829-38), vengono frequentemente prescritti i corticosteroidi inalatori, anche se le prove della loro efficacia nel prevenire gli episodi di broncospasmo sono scarse e contraddittorie (*Cochrane Database Syst Rev* 2007;19:CD004881). La parola fine la dice ora uno studio collaborativo tra 19 centri di pediatria ospedaliera olandesi, che ha coinvolto 243 bambini con bronchiolite da dimostrata infezione da VRS e che ha sperimentato l'efficacia nel medio e lungo tempo di un trattamento precoce

(e protratto per tre mesi) con alte dosi di beclometasone dipropionato (200 µg per via inalatoria due volte al dì) (Ermers MJJ, et al. *BMJ* 2009;338:b897): nessuna differenza è stata riscontrata per quanto riguarda la durata del ricovero, il numero di bambini che hanno avuto altri episodi di wheezing e il numero totale di episodi di wheezing nel primo anno dopo il primo episodio di bronchiolite tra il gruppo dei trattati col farmaco e il gruppo trattato col placebo. Che sia basta per sempre, dunque!

## Anite streptococcica... e altro

BMJ

È uscita sul *BMJ* una sintetica quanto efficace messa a punto su un problema che i pediatri lettori di *Medico e Bambino* ben conoscono: l'anite streptococcica. Ne vengono sottolineate l'elevata frequenza (circa una su 200 consultazioni pediatriche negli USA) e la non rara associazione con la vulvite nelle bambine. Ne vengono sottolineate le caratteristiche che dovrebbero portare al pronto riconoscimento (l'eritema intenso con margine ben demarcato, la tendenza alla fissurazione ma soprattutto il dolore alla defecazione, che non è presente invece nell'infezione da candida o nell'ossiuriasi e che porta alla stipsi secondaria in almeno la metà dei casi). Ci viene ricordato che il tampone rettale è un utile ausilio per la conferma diagnostica e che la terapia efficace è l'antibiotico per os (mentre la terapia topica non lo è) (Lehman R, et al. *BMJ* 2009;338:b1517). Ma soprattutto ci ha colpito quanto il problema sia poco conosciuto o tenuto presente dai *general practitioner* inglesi che, messi davanti a una foto di una tipica anite streptococcica, si orientano in maggioranza verso una ossiuriasi o anche (17% degli intervistati) verso un abuso sessuale. E, nel Regno Unito, il solo fatto di pensarlo impone l'avvio di un intervento di sorveglianza e controllo da parte di operatori sociali.

### Virus respiratorio sinciziale



Uno studio prospettico colossale, portato a termine in tre contee degli USA (Cincinnati, Nashville e Rochester) tra il 2000 e il 2004, ha dimostrato il grande peso epidemiologico del virus respiratorio sinciziale (VRS) nelle infezioni respiratorie acute dei primi 5 anni di vita. Sono entrati nello studio 5067 bambini di età inferiore a 5 anni, ospedalizzati o portati al Pronto Soccorso o nei Servizi ambulatoriali per infezione respiratoria acuta (febbre, tosse, congestione nasale, tosse, dispnea, gola rossa) durante i mesi invernali (ottobre-aprile). In tutti i casi è stata eseguita l'analisi molecolare (*reverse-transcriptase-PCR*) e l'esame colturale per VRS. Il VRS è risultato in causa nel 20% dei casi ospedalizzati e nel 18% e nel 15% rispettivamente dei casi visti in ambulatorio e in ambulatorio. Estrapolando sulla popolazione generale è stato calcolato che il 17 per mille dei bambini sotto i sei mesi e il 3 per mille di quelli sotto i 5 anni vengono ospedalizzati ogni inverno per una infezione da VRS. La maggior parte dei bambini con infezione da VRS erano di base sani, cosicché gli Autori concludono che eventuali interventi preventivi dovrebbero riguardare tutta la popolazione pediatrica e non soltanto, come fino a ora si pensava, i bambini con patologia preesistente (Hall CB, et al. *NEJM* 2009;360:588-99).

### Vaccinazione HPV: passo dopo passo



In uno studio che ha coinvolto 16.000 donne sessualmente attive, di età compresa tra 15 e 25 anni, tre dosi di vaccino anti-HPV bivalente (16/18), associato a un potente adiuvante (AS04), si sono dimostrate efficaci, alla fine del terzo anno di follow-up, nel ridurre l'incidenza di neoplasia cervicale intraepiteliale di alto grado (CIN2+/CIN3+) correlata ai ceppi HPV 16/18 (93% di protezione in donne HPV negative in partenza) e, parzialmente, anche di quelle correlate ai ceppi HPV non contenuti nel vaccino (53% di protezione) (Paavonen J, et al. Efficacy of human papillomavirus-HPV 16/18 AS04 - adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types - PATRICIA: final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:301-14).

### Verso nuovi vaccini: è la volta del CMV



L'infezione congenita da virus citomegalico (CMV) è tra le possibili cause di morbidità neonatale importante, specie per quanto riguarda i danni sensoriali e del sistema nervoso centrale. A tal punto che nel 2001 (pensate, l'anno dell'attentato alle torri!) la prevenzione di questo tipo di infezione

fu indicata come "top priority" per gli Stati Uniti d'America (Stratton KR, Washington DC: National Academy Press, 2001). Le esperienze con i primi vaccini messi a punto si dimostrarono fallimentari. E del resto non c'è da meravigliarsi, visto che anche l'infezione naturale non garantisce verso la reinfezione e la prevenzione della trasmissione materno-fetale (Boppana SB. *NEJM* 2001;344:1366-71). Peraltro, lo sviluppo di un vaccino che induce una risposta immunitaria verso la glicoproteina B del mantello virale associato a un potente adiuvante (MF59) sembra offrire adesso migliori prospettive. Uno studio di fase 2, randomizzato e controllato contro placebo, su 464 donne di età fertile, si è dimostrato infatti capace di ridurre del 50% l'infezione da CMV in tre anni e mezzo di follow-up. Una sola infezione congenita da CMV è stata rilevata tra i nati da donne vaccinate, contro tre tra quelli nati da donne del gruppo controllo. Buone speranze, dunque, anche se l'editorialista ci ricorda che i numeri (la casistica da reclutare nello studio) dovrebbero essere almeno venti volte più grandi per giungere a conclusioni definitive (Dekker C. *NEJM* 2009;360:1250-2).

### HIV: trattare precocemente



I lattanti infetti da virus HIV hanno una probabilità più elevata di rapida progressione della malattia rispetto a bambini più grandi. Non esistono peraltro chiare linee guida per la terapia di questi casi. Uno studio randomizzato controllato svolto in Sud Africa mostra un significativo vantaggio del trattamento precoce (dal primo-secondo mese a prescindere dalla conta linfocitaria e dallo stato clinico) con quattro farmaci antiretrovirali (lopinavir, ritonavir, zidovudina e lamivudina). La mortalità a un anno è ridotta dal 16% al 4% e la progressione allo stadio avanzato della malattia (C) dal 26% al 6%. Nonostante possano apparire giustificate alcune perplessità rispetto al trattamento precoce (rischio aumentato di resistenze, costi insostenibili, effetti collaterali più probabili), questo approccio appare giustificato anche in ragione del fatto che la maggior probabilità di morire per questi bambini sta appunto nei primi periodi di vita (Violari A, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *NEJM* 2008;359:2233-44).

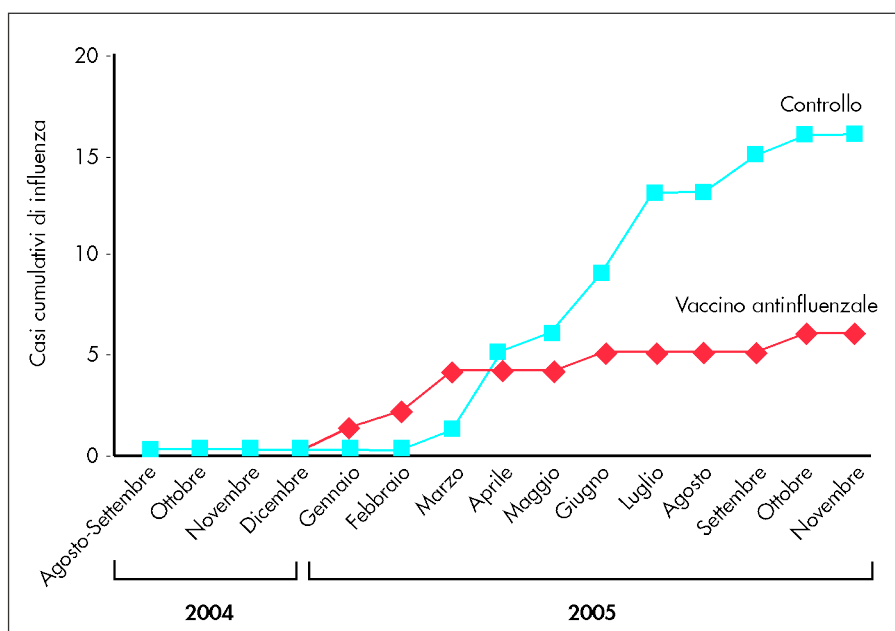
### Vaccinazione antinfluenzale in gravidanza per proteggere madre e bambino



L'infezione da virus influenzale può essere particolarmente grave sia nelle donne gravide (Lindsay L, et al. *Am J Epidemiol* 2006;163:838-48) (con rischio aumentato di ospedalizzazione materna e malformazioni fetali) che nei lattanti dei primi sei mesi di vita (con rischio aumentato di ospedalizzazione).

zione e mortalità rispetto alle altre età e anche ai gruppi considerati classicamente a rischio e meritevoli di essere sottoposti a vaccinazione) (Bhat N, et al. *NEJM* 2005;353:2559-67). Si sa d'altro canto che l'infezione naturale materna protegge il bambino durante i primi mesi di vita, sia con le IgG placentari che con quelle trasmesse attraverso il latte materno. E proprio in virtù di questa evidenza l'OMS raccomanda la vaccinazione trivalente antinfluenzale a tutte le gravide fin dal 2005 (*Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:279-87), pur in assenza di studi che avessero documentato l'efficacia di questa prassi. In uno studio condotto in Bangladesh tra il 2004 e il 2005 (finalizzato tra l'altro a verificare l'efficacia della vaccinazione anti-pneumococcica delle gravide con vaccino polisaccaridico 23-valente), la vaccinazione antinfluenzale trivalente in gravidanza si è dimostrata capace di ridurre del 63% l'incidenza di influenza (sierologicamente dimostrata) nei nuovi nati fino ai sei mesi di vita e nel ridurre di un terzo le infezioni febbrili nel loro complesso sia nella madre che nel bambino. Gli Autori concludono che la vaccinazione antinfluenzale in gravidanza è efficace nella protezione specifica sia delle madri che dei lat-

tanti dei primi 6 mesi di vita e dovrebbe essere una strategia da implementare particolarmente nei Paesi tropicali dove la trasmissione dell'influenza è perenne e, più in generale, nei Paesi poveri, dove un programma di vaccinazione prenatale può avere la migliore resa in termini di costi e benefici e di fattibilità (Zaman K, et al. *NEJM* 2008;359:1555-64).



**Figura.** Incidenza cumulativa di influenza (provata con test di laboratorio) nei primi sei mesi di vita in bambini nati da madri vaccinate durante la gravidanza (linea rossa) o non vaccinate (linea azzurra) (da *NEJM* 2008;359:1555-64, modificata).

# MALARIA: IL PROBLEMA PIÙ DIFFICILE DEL MONDO



### Vaccini per la malaria (ancora indietro, ma più avanti di prima)



Un vaccino antimalarico diretto contro il circosporozita pre-eritrocitario (RTS,S), potenziato con un adiuvante (AS01), somministrato a bambini del Kenya di età compresa tra 5 e 17 mesi in uno studio randomizzato controllato contro placebo (vaccino anti-rabbico), ha dimostrato un'efficacia protettiva del 53% verso la febbre da *Plasmodium falciparum* negli otto mesi dopo la sua somministrazione. Meglio del 30% ottenuto con lo studio precedente che utilizzava un adiuvante più debole, ma certamente non ancora soddisfacente. Un vaccino antimalarico del tutto simile (RTS,S/AS020), in uno studio su 340 bambini della Tanzania, si è dimostrato capace di indurre una risposta anticorpale misurabile nel 98,6% dei casi con un'efficacia protettiva verso la febbre da *Plasmodium falciparum* del 65% nei primi sei mesi. In questo studio, nel quale i bambini venivano contemporaneamente vaccinati per difterite, tetano, pertosse e *Haemophilus* tipo b, si è potuto anche documentare che la vaccinazione antimalarica non interferisce negativamente con la risposta immunitaria ad altri vaccini (Bejon P, et al. Efficacy of RTS,S/AS01E vaccine against malaria in children 5 to 17 months of age. *NEJM* 2008;359:2521-32; Abdulla S, et al. Safety and immunogenicity of RTS,S/AS02D malaria vaccine in infants. *NEJM* 2008;359:2533-44).

### Ancora malaria (e reti medicate)



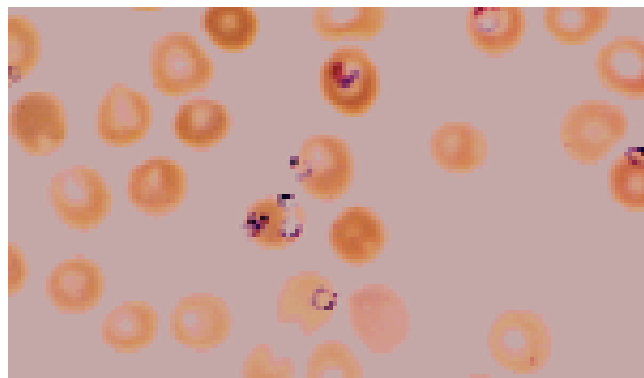
Mentre si susseguono gli studi di efficacia sui farmaci antimalarici nei Paesi con malaria resistente (uno, particolarmente "pediatrico", dimostra quantomeno la non inferiorità, se non la maggior utilità, di ricorrere a formulazioni solubili e dolcificate piuttosto che alla somministrazione di compresse schiacciate ed enfatizza tra l'altro l'urgenza, in Europa come in Africa, di disporre di farmaci con formulazione adatta ai bambini) (Abdulla S, et al. Effi-

cacy and safety of arthemether-lumefantrina dispersale tablets compared with crushed commercial tablets in African infants and children with uncomplicated malaria: a randomised, single blind, multicentre trial. *Lancet* 2008; 372:1819-27), l'OMS ribadisce che gli interventi con maggiore dimostrazione di efficacia per ridurre mortalità e morbilità sono quelli indirizzati contro la trasmissione del parassita e in particolar modo l'utilizzo di tende da letto e reti alle finestre medicate con insetticidi a lungo effetto. Uno studio prospettico condotto in Gambia ha dimostrato che l'applicazione di reti filtro a finestre, grondaie, porte e soffitti riduce della metà il numero di zanzare e in particolare di femmine di *Anopheles* che girano per casa durante la stagione della trasmissione malarica. Che questo sia " clinicamente" rilevante è dimostrato dal fatto che l'anemia (Hb < 8 g%) è significativamente meno frequente nei bambini abitanti le case in cui era stato fatto l'intervento a porte, finestre e soffitti rispetto a quelli che abitavano le case "non trattate" (Kirby M, et al. Effect of two different house screening interventions on exposure to malaria vectors and on anemia in children in the Gambia: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:998-1009).

### Ancora malaria (e profilassi intermittente)



Uno studio di metanalisi di sei RCT condotti in 4 Stati dell'Africa sub-sahariana mostra come la profilassi intermittente con una singola dose di sulfadoxina-pirimetamina al momento delle vaccinazioni consigliate dall'OMS (2 mesi, 3 mesi e 9 mesi) riduca del 30% la comparsa di malaria entro l'anno di vita, del 38% i ricoveri in ospedale per qualsiasi ragione ma con parassitemia positiva e del 21% la comparsa di anemia (Hb < 8 g%) (Aponte J, et al. Efficacy and safety of intermittent treatment with sulfadoxine-pyrimethamine for



malaria in African infants: a pooled analysis of six RCT. *Lancet* 2009;374:1533-42). Uno studio analogo svolto in Tanzania, area di alta resistenza di *Plasmodium falciparum* verso la sulfadoxina-pirimetamina, non ha confermato l'efficacia della profilassi con questo farmaco mentre ha documentato l'efficacia di quella eseguita con la mefloquina (la cui emivita è di qualche settimana e che quindi dovrebbe avere anche teoricamente qualche vantaggio in più ma che è però gravata dalla comparsa del vomito in circa il 10% dei casi) (Gooling RD, et al. Protective efficacy and safety of three antimalarial regimens for intermittent preventive treatment for malaria in infants: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2009;374:1521-32). Due editoriali che accompagnano i due articoli sullo stesso numero del *Lancet* rimarcano gli strepitosi progressi nel controllo della malaria degli ultimi decenni, specie in Africa, dovuti all'enorme quantità di investimenti internazionali (che oggi hanno superato quelli per la TBC e l'AIDS messi assieme!). Nonostante tutto ciò, in Africa muoiono oggi ancora 2000 bambini

al giorno per malaria. La soluzione che attualmente apparirebbe più ovvia ed efficace sarebbe quella di combinare le tre strategie preventive di cui abbiamo parlato: le reti medicate a porte e finestre delle case, la terapia intermittente profilattica monodose al momento delle vaccinazioni, la vaccinazione stessa RTS,S che è ora nella fase 3 di sperimentazione in 6 Paesi africani. La strada sembra però in concreto irta di difficoltà. Prima di tutto per il rapidissimo emergere di resistenze agli insetticidi (sempre più usati anche in agricoltura) e agli antimalarici di basso costo. Poi perché disporre di un vaccino efficace non vuol dire disporre, come ben si sa, di un vaccino realmente praticabile a tutti (McGrady R. Intermittent treatment of malaria in infancy. *Lancet* 2009;374:1478-80; Kilama W, et al. Malaria: a research agenda for the eradication era. *Lancet* 2009;374:1480-81).



## NEFROUROLOGIA

### Infezione urinaria: profilassi sì, profilassi no, profilassi nì



Il 2% dei maschietti e l'8% delle bambine vanno incontro ad almeno un episodio di infezione urinaria. In un terzo dei casi è presente un reflusso vescicoureterale di vario grado. La profilassi antibiotica prolungata per anni dopo il primo episodio di infezione è stata "da sempre" considerata un pilastro della prevenzione delle recidive e del danno renale permanente (Elder JS, et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 157:1846-51). Nel 2008 sono però usciti due studi prospettici che hanno negato l'efficacia della profilassi antibiotica o che addirittura hanno suggerito che questa pratica possa favorire un maggior numero di infezioni a causa della selezione di microrganismi resistenti (Montini G, et al. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled non inferiority trial. *Pediatrics* 2008;122:1064-71; Roussey-Kesler G, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from an RCT. *J Urol* 2008; 179:674-9; Pennesi M, et al. Is antibiotic prophylaxis in children with VUR effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized controlled trial. *Pediatrics* 2008;121:1489-e1494). Il risultato di questi studi viene (parzialmente) smentito da uno studio randomizzato contro placebo su 576

bambini con infezione urinaria in cui si dà dimostrazione di una moderata, quanto indiscutibile, utilità della profilassi antibiotica con basse dosi di cotrimoxazolo (2 mg di trimetoprim e 10 mg di sulfametoxazolo/kg/die): nel primo anno, dopo il primo episodio di infezione urinaria, ricadono con infezione febbrile (e quindi potenzialmente grave) il 13% dei trattati contro il 19% di quelli che avevano ricevuto il placebo. L'efficacia dell'intervento appare indipendente dal grado del reflusso ed è maggiore nei primi sei mesi (mentre sembrerebbe ridursi se non scomparire nel lungo periodo). Le conclusioni degli Autori e dell'editorialista (che sottolineano i possibili limiti metodologici dei precedenti studi: numeri troppo piccoli per poter dimostrare qualcosa, assenza del placebo, cattiva definizione della ricaduta) sono molto caute. Il vantaggio della profilassi appare così piccolo (occorre trattare 14 bambini per prevenire una recidiva) che questa scelta terapeutica non dovrebbe essere automatica, ma la sua opportunità dovrebbe essere valutata caso per caso e probabilmente limitata ai casi più gravi (reflusso di maggior grado), in cui il succedersi di infezioni potrebbe costituire effettivamente un fattore di aggravamento rispetto a un rischio già alto (displastico) di danno renale permanente. Penso che si tratti di un ragionevole compromesso (Craig J, et al. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *NEJM* 2009;361:1748-59; Hoberman A, et al. Antibiotic prophylaxis for urinary tract infection in children. *NEJM* 2009; 361:1804-6).

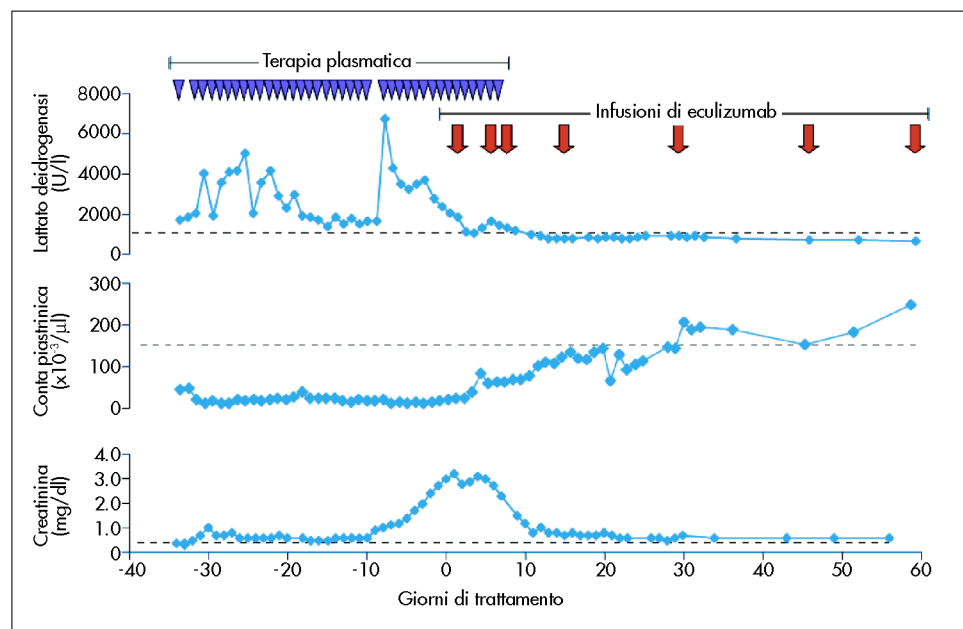
### Controllo intensivo dell'ipertensione e controllo della progressione del danno renale

Nell'insufficienza renale cronica l'ipertensione e l'iperfiltrazione glomerulare provocano una accelerazione a circolo vizioso del danno renale verso l'insufficienza terminale. Negli adulti con insufficienza renale cronica l'utilizzo dei farmaci antipertensivi ACE-inibitori si è dimostrato utile nel ritardare la progressione del danno renale. Nel bambino mancavano fino a ora studi controllati, fatto importante anche perché le cause di insufficienza renale nel bambino sono sostanzialmente diverse da quelle dell'adulto per il prevalere delle malformazioni e displasie congenite, della nefropatia da reflusso e più raramente delle glomerulosclerosi segmentarie. Un colossale studio multicentrico randomizzato controllato su 385 bambini con insufficienza renale cronica ha dimostrato che uno stretto controllo del valore medio quotidiano della pressione arteriosa entro il 50° centile per l'età (anziché entro il 95° come normalmente avviene) riduce significativamente (dal 42% al 30%) l'evoluzione del danno renale (intesa come riduzione del 50% della funzione glomerulare o caduta nell'insufficienza renale in 5 anni). I bambini entrati nello studio ricevevano tutti dosi elevate di ramipril (6 mg/kg/die), mentre farmaci antipertensivi che agiscono con meccanismi diversi dall'inibizione dell'asse renina-angiotensina sono stati utilizzati per il controllo della pressione entro i limiti previsti per ogni gruppo, quando necessario. L'intervento si è dimostrato efficace limitatamente al gruppo di bambini con insufficienza renale cronica secondaria a glomerulopatia o ipo-displasia renale. Oltre al controllo della pressione, il rallentamento della progressione del danno renale è risultato influenzato in maniera indipendente anche dal grado della proteinuria. La terapia con ACE-inibitore (ramipril) si è dimostrata solo transitoriamente efficace nel ridurre la proteinuria (probabilmente per un fenomeno di "fuga" dell'aldosterone dalla degradazione enzimatica) e gli Autori sottolineano l'urgenza di sperimentare altre strategie terapeutiche per potenziare e mantenere nel tempo l'efficacia terapeutica degli ACE-inibitori nel controllo della proteinuria (aumento di dose, utilizzo degli anti-recettori della renina come

i sartanici, altre associazioni farmacologiche) (ESCAPE Trial Group, Strict Blood-Pressure Control and progression of renal failure in children. *NEJM* 2009;361:1639-50; Ingelfinger JR. Blood-pressure control and delay in progression of kidney disease in children. *NEJM* 2009;361:1701-3).

### Sindrome uremico-emolitica atipica: nuova indicazione per terapie biologiche?

La sindrome uremico-emolitica è caratterizzata da anemia emolitica non autoimmune, trombocitopenia e insufficienza renale. Tipicamente sopravviene nei primi anni di vita, è preceduta da diarrea ed è caratterizzata da una microangiopatia secondaria all'azione endotelio-tossica di una tossina (la famigerata verocitotossina), prodotta da batteri quali *Shigella*, alcuni ceppi di *Escherichia coli* enteroemorragico (in particolare 0157:H7, 0111:H8, 0103:H2), ma anche pneumococco e altri ancora. In circa il 10% dei casi, peraltro, la sindrome emolitico-uremica viene considerata atipica perché sono in causa altri meccanismi. Una splendida messa a punto del *NEJM* riguarda appunto questi casi, che sono più gravi (maggior rischio di insufficienza renale permanente e ipertensione), hanno elevata mortalità (25-50%), sopraggiungono a qualsiasi età e sono accomunati da un'anomala, incontrollata, persistente attivazione delle frazioni proinfiammatorie ed endotelio-tossiche del complemento (C3b, C5b-9). Una minoranza (20%) di questi casi è caratterizzata dall'assenza o anomala funzione, geneticamente determinata, di fattori circolanti o endoteliali (fatto-



**Figura.** La terapia con eculizumab, anticorpo monoclonale contro il C5, normalizza la funzione renale e la conta piastrinica in un caso di sindrome uremico-emolitica atipica (congenita), recidivante dopo sospensione della plasmaferesi (da *NEJM* 2009;361:1676-87, modificata).

re complementare H, co-fattore proteico di membrana MCP, fattore complementare I, trombomodulina) che sono necessari per disattivare il complemento, ed è di prevalente interesse pediatrico. In alcuni casi l'assenza o la disfunzione di fattore H dipende dalla presenza di autoanticorpi. Nella maggior parte dei casi le forme atipiche di sindrome uremico-emolitica sono scatenate da fattori diversi tra loro come la gravidanza, il parto, i tumori, i trapianti, l'infezione da HIV, l'utilizzo di alcuni farmaci chemioterapici o immunosoppressivi (ciclosporina, tacrolimo) o altri fattori ancora. Questi fattori possono anche agire da slatentizzatori di forme genetiche a penetranza incompleta. Le forme genetiche necessitano di plasmateresi ripetute o di infusioni di plasma per somministrare il fattore mancante. Le forme dovute a difetto di MCP hanno prognosi discreta. Non è così invece per quelle secondarie al più frequente difetto di fattore H che hanno elevata mortalità, alta frequenza di ri-

caduta dopo trapianto di rene (i fattori mancanti sono sintetizzati dal fegato) e hanno alta probabilità di morire durante l'intervento se trapiantati contestualmente, come logica vorrebbe, di fegato e rene. Per i casi di sindrome uremico-emolitica atipica da difetto di fattore H potrebbe essere a breve disponibile un trattamento sostitutivo con il fattore mancante ricombinante. Alternativamente, come suggerito da un case-report pubblicato quest'anno sempre su *NEJM*, davanti a una sindrome emolitico-uremica atipica, potrebbe essere giustificato il trattamento con un anticorpo monoclonale contro il C5 (eculizumab) (Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 2009; 361:1676-87; Delvaeye M, et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 2009;361:345-57; Gruppo RA, et al. Eculizumab for congenital atypical hemolytic-uremic syndrome. *NEJM* 2009; 360:544-6).

## NEUROPSICHIATRIA

### Rischio di epilessia dopo trauma cranico



Il trauma cranico medio-grave comporta un significativo rischio di epilessia nel breve periodo, ma poco era noto sul rischio a distanza, in particolare per traumi avvenuti in età pediatrica. Sul *Lancet* del 28 marzo (Christensen J, et al. 2009;373:1105-10) è uscito uno studio di valore statistico epidemiologico a dir poco eccezionale che, come dice l'editorialista (pagg. 1060-1), rimarrà un riferimento definitivo sull'argomento. Oggetto dello studio sono stati tutti i nati in Danimarca dal 1977 al 2002 (un milione seicentocinquemiladuecentosedici), i cui eventi sanitari sono stati registrati e analizzati per tutto lo stesso periodo. Nel complesso il rischio relativo di epilessia risulta di 2,2 volte nel caso di trauma moderato e di 7,7 volte nel caso di trauma grave (danno anatomico, perdita prolungata di coscienza, *Glasgow Coma Score* < 13). Per quanto il dato sia estremamente più significativo nei primi anni dal trauma, un rischio significativamente aumentato si registra ancora dopo dieci anni (RR 1,5 per il trauma moderato, 4,29 per il trauma grave). L'insorgenza di epilessia è significativamente più frequente (più di tre volte) nei ragazzi che hanno subito il trauma dopo i quindici anni e (fino a dieci volte) nei casi con familiarità epilettica, fatto che dimostra come l'epilessia sia spesso una condizione multifattoriale. Fino a ora poche evidenze esistono sull'utilità di un trattamento antiepilettico "preventivo" dopo trauma cranico ma, come concludono gli Autori, questi risultati rilanciano il problema almeno per i casi ad alto rischio.

### L'ansia dei bambini



Il disturbo d'ansia nei bambini e adolescenti è probabilmente più frequente di quanto immaginiamo (gli americani dicono dal 10% al 20%). Si sa in ogni caso che l'angoscia di separazione e il disturbo generalizzato d'ansia hanno serie implicazioni sulla vita relazionale familiare e scolastica e sono correlati alla depressione in età adulta. L'approccio terapeutico a questo problema non è codificato e, come spesso capita per il disturbo mentale, "ognuno fa di testa sua". Uno studio randomizzato controllato su 488 bambini con disturbo d'ansia generalizzato e/o fobia sociale (classificati seguendo i criteri del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. IV edizione, testo riveduto, DSM-IV-TR) dimostra che la terapia farmacologica (inibitori del re-uptake della serotonina, sertralina, al dosaggio di 200 mg/die) e la psicoterapia (rigidamente cognitivo-comportamentale) sono efficaci in egual misura e comunque più del placebo se protrate per almeno 12 settimane (55-60% di risposta alla terapia, 23% al placebo). Peraltro, l'associazione della terapia farmacologica a quella cognitivo-comportamentale aumenta significativamente le probabilità di successo (80%). Effetti collaterali? Nessuno importante tra quelli possibili (e cioè nessun tentato suicidio o aumento delle fantasie suicidarie, come si potrebbe temere per i casi trattati con la sertralina). Quelli che prendono il farmaco sono solo un po' più irrequieti e dormono un po' peggio (Walkup J, et al. Cognitive behavioural therapy, sertraline or a combination in childhood anxiety. *NEJM* 2008;359:2753:66).

**Prognosi a lungo termine dei disturbi del comportamento nell'adolescenza**

BMJ

La coorte oggetto dello studio era stata creata nel 1946 in Inghilterra e consisteva in 5362 soggetti. Attraverso questa coorte seguita nel tempo, gli inglesi hanno cercato di capire negli ultimi 50 anni tutto quello che può influenzare lo stato di salute della nazione. I disturbi del comportamento "esternalizzato" (dall'aggressività ai più gravi disturbi della condotta) interessano circa il 10% dei ragazzi tra i 9 e i 15 anni e sono stati messi in correlazione, in molti studi del passato, a una cattiva prognosi sia in termini di psicopatologia in età adulta che di insuccesso e devianza sociale. Gli adolescenti identificati dai loro insegnanti come affetti da un disturbo grave del comportamento (ma anche quelli inquadrati come meno gravi) all'età di 13 e 15 anni sviluppano più frequentemente una malattia mentale, hanno più probabilità di lasciare la scuola senza il diploma, di sviluppare malattie mentali come la depressione, di non farsi una famiglia o di divorziare, di restare in una condizione economica e di lavoro insoddisfacente. Tutto questo indipendentemente dal livello cognitivo e dallo stato socioeconomico di partenza. Lo studio ci dice poco in termini operativi e forse è anche il risultato di situazioni troppo lontane nel tempo e forse nemmeno rappresentative della società attuale. Ma si tratta comunque di un lavoro irripetibile, esempio dell'importanza degli studi di coorte su base nazionale per individuare le priorità di intervento in termini di salute (Colman I, et al. Outcomes of conduct problems in adolescence: 40 year follow-up of national cohort. *BMJ* 2009;337:a2981).

**Traumi cranici e ADHD**

BMJ

È noto che i bambini con ADHD, prevalentemente in ragione della componente impulsiva del loro temperamento, incorrono più frequentemente degli altri in incidenti di vario tipo, compresi i traumi cranici. D'altro canto, il trauma cranico di media gravità nelle prime epoche della vita è stato inserito tra le possibili cause di modificazioni del comportamento, tra cui l'ADHD, nelle età successive. Per risolvere il quesito di quale sia la direzione del rapporto causa/effetto tra trauma cranico e ADHD, sono stati analizzati i dati di 62.088 bambini registrati prospetticamente nel *Health Improvement Network* del sistema delle cure primarie inglesi ed è stato confrontato il rischio di ADHD all'età di 10 anni tra i bambini che erano stati portati in pronto soccorso prima dei due anni per un trauma cranico (2782

casì) con quelli che erano stati al pronto soccorso per ustione (1161) e quelli che non erano mai stati portati al PS. La diagnosi di ADHD entro i 10 anni è stata due volte più frequente nei bambini con trauma cranico rispetto alla popolazione generale ma ugualmente frequente nei bambini portati in pronto soccorso prima dei due anni per ustione. La stessa osservazione è stata confermata anche per il trauma cranico e le ustioni nelle età successive, tra i 2 e i 10 anni. Il che vuol dire che il trauma cranico non è un fattore che predisponesse all'ADHD. Al contrario, si deve prendere atto che gli incidenti, quali il trauma cranico e le ustioni, potrebbero aiutare a identificare precocemente il bambino con ADHD non ancora formalmente riconosciuto e diagnosticato. Nonostante tutta (l'impropria) polemica montata contro l'uso di farmaci nell'ADHD, in Italia, dove sono attivi i centri di riferimento specifico per la diagnosi e la terapia dell'ADHD, questa condizione (a rischio di insuccesso scolastico, sociale e, abbiamo visto, anche di incidenti) rimane assolutamente sottodiagnosticata e sottotrattata. Il richiamo fatto dai risultati di questo studio sembra quindi assolutamente appropriato anche per la nostra realtà (Keenan HT, et al. Early head injury and attention-deficit/hyperactivity disorder: retrospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a1984; Zwi M, et al. Injury and attention-deficit/hyperactive disorder. *BMJ* 2008;337:a2244).

**Nuova sindrome mitocondriale (siamo nell'ambito del ritardo psicomotorio e dei difetti di mielinizzazione neuronale)**



L'aspartato viene prodotto nei mitocondri e trasportato nel citosol da specifici carrier, uno dei quali è presente specificamente nel sistema nervoso centrale (Aralar o AGC1). L'aspartato svolge un ruolo centrale nella mielinizzazione dei motoneuroni corticali. Una mutazione omozigote del gene che codifica per AGC1 (SLC25A12) è stata identificata in un lattante caratterizzato da un progressivo ritardo dello sviluppo psicomotorio, ipotonia, epilessia, accompagnato alla RMN da un quadro di diffusa ipomielinizzazione. Un quadro abbastanza diverso da quello delle malattie mitocondriali che di solito si caratterizzano per un danno evidente alla corteccia e ai nuclei della base (Winom R, et al. Mutation in AGC1 deficiency associated with global cerebral hypomyelination. *NEJM* 2009;361:489-95).



## PERINATOLOGIA (E PREVENZIONE IN GRAVIDANZA)

### Metoclopramide nel primo trimestre di gravidanza: sicura per l'embrione



In uno studio che ha coinvolto 81.703 donne in gravidanza, 3458 delle quali (4,2%) avevano assunto metoclopramide per almeno una settimana durante i primi tre mesi, non si è registrata alcuna differenza di incidenza di malformazioni maggiori, nascite pretermine, mortalità perinatale e abortività nelle donne esposte rispetto a quelle che non avevano assunto il farmaco. Uno studio importante perché la metoclopramide è utilizzata spesso per il vomito del primo trimestre, specie in Europa e Israele, ma fino a ora non era stata data prova inequivocabile della sua sicurezza per lo sviluppo dell'embrione (Matock I, et al. The safety of metoclopramide use in the first trimestre of pregnancy. *NEJM* 2009;360:2528-35).

### Smettere di fumare in gravidanza previene (normalizza) il rischio di parto pretermine e di basso peso alla nascita



Il rapporto dose/effetto tra il fumo in gravidanza e il rischio di parto pretermine o di peso alla nascita basso per l'età gestazionale (SGA) è ben stabilito. Le donne che fumano in gravidanza hanno inoltre un rischio maggiore di aborto, gravidanza ectopica e mortalità neonatale. Gli americani, che badano ai costi, dicono che il costo delle cure perinatali correlate al fumo in gravidanza supera il limite del tollerabile (circa due miliardi di dollari/anno). Sorprendentemente però mancava fino a ora uno studio che dimostrasse se smettere di fumare durante le prime settimane di gravidanza possa migliorare la prognosi della gravidanza stessa. Uno studio australiano su 2500 donne in gravidanza (di cui circa 500 fumatrici) ha dimostrato che smettere di fumare si può e fa bene anche se la gravidanza è già iniziata. Infatti il numero di parti pretermine e di nati piccoli per l'età gestazionale nelle donne che avevano smesso di fumare prima della quindicesima settimana di gravidanza (250) è stato uguale a quella delle donne non fumatrici (2000) e significativamente inferiore a quello registrato nelle rimanenti 250 donne che avevano continuato a fumare (rispettivamente 4% vs 10% per il parto pretermine e 10% vs 17% per gli SGA) (McCowan E, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b1081).

### Antibiotici alla madre con minaccia di parto pretermine o rottura delle membrane: più no che sì



Lo studio (ORACLE) aveva avuto una sua prima uscita nel 2001 e aveva dimostrato un modesto vantaggio della somministrazione di eritromicina e/o amoxi-clavulanico alle gravide con rottura delle membrane in termini di esiti neonatali precoci. Nessun significativo vantaggio c'era stato invece nell'usare l'antibiotico durante il parto pretermine. Ricontrollati dopo sette anni, i bambini le cui madri avevano ricevuto l'antibiotico per una rottura precoce delle membrane non differiscono per nessun parametro considerato (comportamento, lettura, scrittura, abilità motorie ecc.) rispetto ai bambini le cui madri non erano state trattate (quindi né vantaggi né svantaggi del trattamento), mentre i bambini le cui madri erano state trattate per parto pretermine risultano più frequentemente affetti da paralisi cerebrale. Difficile dire perché (forse le piccole dosi preventive di antibiotico avevano mascherato senza guarire una corioamionite nelle donne con parto pretermine), ma alla fine delle fini questo grande studio ha prodotto di più la convinzione che è meglio non fare (non dare l'antibiotico) che aver fretta di intervenire prima che l'infezione sia manifesta (Kenyon S. Childhood outcome after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE trial. *Lancet* 2008;372:1310-8; Kenyon S. Childhood outcome after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of ORACLE II trial. *Lancet* 2008;372:1319-27).

### Progesterone (pomata vaginale) e prevenzione della nascita pretermine nei parti gemellari: non serve



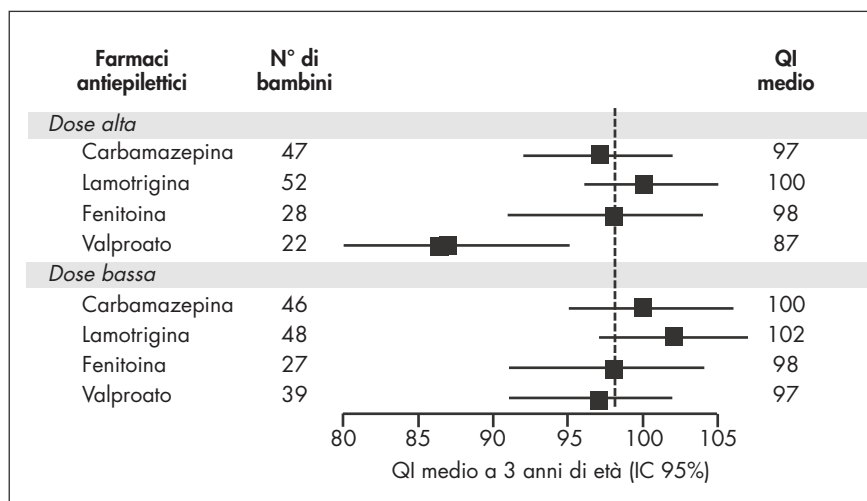
Le gravidanze multiple costituiscono circa l'1,5 % di tutte le gravidanze e sono correlate a una mortalità fetale e neonatale di 10 volte l'atteso, quest'ultima principalmente in ragione della prematurità. La terapia con progesterone topico (vaginale) è stata proposta come intervento per prevenire la nascita pretermine e la mortalità fetoneonatale in caso di gravidanza multipla, ma la sua efficacia è stata negata da uno studio randomizzato controllato su 500 donne con gravidanza gemellare trattate dalla 24<sup>a</sup> settimana con applicazioni vaginali di progesterone in gel o placebo. Le donne

che hanno partorito prima della 34<sup>a</sup> settimana o che hanno avuto una morte intrauterina sono state il 24,7% di quelle trattate con progesterone e il 19,4% di quelle trattate con placebo ( $p = 0,16$ , ns). Una metanalisi sul problema, eseguita dagli Autori dello studio e riportata nella discussione, conferma l'inutilità dell'uso del progesterone per prevenire la nascita pretermine e/o la morte feto-neonatale nelle gravidanze multiple, ma riporta dell'evidenza dell'utilità di questo trattamento per prevenire la nascita pretermine nelle gravidanze singole ad alto rischio, suggerendo che il motivo della nascita pretermine è diverso nella gravidanza gemellare e in quella singola (Norman JE. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy - STOPPIT: a randomised, double blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:2034-40).

**Antiepilettici in gravidanza e sviluppo cognitivo nel bambino**



All'età di tre anni i bambini esposti in utero al sodio valproato hanno un QI significativamente inferiore a quello di bambini esposti ad altri farmaci antiepilettici come la lamotrigina (9 punti di differenza), la fenitoina (7 punti di differenza) e la carbamazepina (6 punti di differenza). Il danno prodotto dal valproato è risultato essere dose-dipendente (solo per alti dosaggi). A conferma della reale interferenza del valproato assunto dalla gravida con il normale sviluppo del bambino, il QI della madre è risultato correlato a quello del bambino in tutti i gruppi di donne esposte ai diversi antiepilettici in gravidanza, tranne appunto nelle donne esposte al valproato (Meador KJ. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360:1597-605).



**Figura.** QI a 3 anni di età in bambini esposti in utero a diversi antiepilettici (da *NEJM* 2009;360:1597-605, modificata).

**Corticosteroidi prima della nascita e prevenzione del distress respiratorio: una sola dose è meglio di tante dosi**



L'efficacia di una singola dose di corticosteroidi alla gravida a rischio di parto pretermine (a partire dalla 25<sup>a</sup> settimana) per la prevenzione del distress respiratorio del neonato è nota da più di 30 anni. Si è voluto verificare ora se dosi ripetute di corticosteroidi apportino qualche beneficio o peggiorino la prognosi del neonato. 1858 donne tra la 25<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana di gravidanza, con alto rischio di parto pretermine, che avevano ricevuto una dose di desametasone intramuscolo (12 mg di betametasona) sono state randomizzate con ulteriori dosi ogni 14 giorni fino alla 33<sup>a</sup> settimana o fino al parto, se questo sopravveniva prima. Non c'è stato nessun vantaggio delle dosi multiple di corticosteroidi in termini di mortalità e malattia respiratoria del neonato. Peraltro, i nati dalle donne che avevano ricevuto dosi multiple di corticosteroidi erano significativamente più corti, di peso più basso e avevano una circonferenza cranica (espressione dello sviluppo cerebrale) più piccola (Murphy KE, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth - MACS: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:2143-51).

**Fattore di crescita dei fagociti (GM-CSF) e sepsi del neonato: non serve**



La sepsi è un grande fattore di rischio di morte o di danno cerebrale permanente, soprattutto nel neonato pretermine. E giustamente si ritiene che in questo senso giochino un ruolo rilevante l'elevata frequenza di neutropenia e la bassa efficienza dell'immunità innata nel complesso (bassa produzione di citochine proinfiammatorie TH1 correlate come l'interferon-gamma). Il fattore di crescita dei granulociti e dei monociti (GM-CSF) è in grado di attivare le citochine proinfiammatorie e di aumentare il numero dei leucociti neutrofilici circolanti sia nel neutropenico che nel soggetto normale. L'uso di questa citochina con modalità preventive (5 dosi dal primo giorno di vita) in neonati pretermine non si è però rivelato più efficace del placebo nel migliorare la sopravvivenza senza sepsi in uno studio randomizzato controllato che ha coinvolto 280 neonati di età gestazionale inferiore a 31 settimane. La metanalisi degli studi randomizzati controllati sull'argomento che gli Autori propongono nella discussione del lavoro giunge alle stesse conclusioni. Altro studio "nega-

tivo", altro dato comunque importante (e inequivocabile) che i neonatologi dovrebbero memorizzare (Carr R, et al. Granulocyte-monocyte colony stimulating factor administered as prophylaxis for reduction of sepsis in extremely pre-term, small for gestational age neonates - the PROGRAMS trial: a single-blind, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:226:33).

### Insulina (e zucchero) per i bambini e per i neonati VLBW in terapia intensiva: diversa utilità



L'iperglicemia è correlata a un aumento della morbilità e della mortalità in pazienti adulti, bambini e neonati ricoverati in terapia intensiva. Questo è vero in particolare per i bambini ricoverati con stato settico (in cui l'iperglicemia è secondaria alla forte attivazione degli ormoni controregolatori) e nei neonati pretermine di peso molto basso (che vanno facilmente incontro all'iperglicemia sia per effetto degli ormoni controregolatori sia per la bassa riserva). Il trattamento continuo con glucosio e insulina si è dimostrato certamente efficace per i bambini in terapia intensiva sia nel ridurre gli episodi di iperglicemia sia nell'accelerare la negativizzazione della PCR sia nel ridurre la mortalità e la durata della degenza (Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009;373:547-56). Meno eclatanti i risultati nei VLBW, per i quali l'utilizzo del-

l'infusione di glucosio e insulina è risultato sì utile nel ridurre la perdita di peso nella prima settimana di vita ma che, almeno nei casi di peso superiore a 1 kg, è risultato correlato a un modesto quanto rilevabile aumento della mortalità a 28 giorni ( $p = 0,04$ ). Sostanzialmente, per quanto riguarda i VLBW, un fallimento. Ma, come si dice sempre, anche gli studi con risultati negativi vanno pubblicati, letti e discussi. Serve a capire e pensare (Beardsall K, et al. Early insulin therapy in very-low-birth-weight infants. *NEJM* 2008;359:1873-84).

### Raffreddare i neonati per proteggere il cervello



Uno studio randomizzato controllato su 325 neonati ricoverati in terapia intensiva neonatale con encefalopatia asfittica ha dimostrato che il raffreddamento del corpo di 3-5 gradi al di sotto della temperatura corporea normale non comporta una riduzione della mortalità (che rimane comunque del 25%) o della disabilità severa (20%), ma migliora significativamente gli esiti neurologici nei sopravvissuti a 18 mesi in termine di paralisi cerebrale, prestazioni motorie grossolane e sviluppo psicomotorio. Questo studio viene a confermarne altri di dimensioni più piccole anche per quanto riguarda l'ottima tollerabilità della terapia (Azzopardi D, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *NEJM* 2009;361:1349-58).

## POVERTÀ

### ... e morire di sepsi con l'anemia falciforme



Nell'Africa sub-sahariana più del 90% dei bambini con anemia falciforme muoiono prima che la diagnosi venga fatta. E come muoiono? Di sepsi. Il 6% di 2157 bambini ricoverati per stato settico dal 1998 al 2008 in un ospedale del Sud del Kenya e sottoposti a emocoltura sono risultati affetti da anemia falciforme precedentemente non diagnosticata contro l'1% dei bambini ricoverati per altre ragioni. Lo pneumococco, la salmonella e l'emofilo dell'influenza sono apparsi i microrganismi più frequentemente in causa nelle sepsi del bambino falcemico, ricorrendo nel complesso il doppio che nelle sepsi del bambino non affetto da anemia falciforme. La mortalità è risultata la stessa (23%) nei due gruppi. Anche qui da noi può succedere che un bambino abbia prima la

sepsi e poi la diagnosi di anemia falciforme: mi è capitato due volte. Tutte e due le volte si trattava di un bambino di colore. Tutte e due le volte lo stato settico complicava un intervento chirurgico (di tipo ortopedico), una volta con un quadro massivo di infiltrazione polmonare... e non si capiva perché... Tutte e due le volte si trattava di una famiglia che viveva nel Nord-Est dell'Italia. Tutte e due le volte la mamma sapeva del rischio familiare di falcemia ma non ne aveva parlato all'ostetrico. Né tantomeno questi aveva dimostrato di saperne qualcosa (del problema dell'anemia falciforme... e degli screening opportuni nelle gravidanze "a colori"). Altro che Africa sub-sahariana! (Williams NT, et al. Bacteraemia in Kenian children with sickle-cell anemia: a retrospective cohort and case-control study. *Lancet* 2009;374:1364-70).

**Il pedaggio mortale dello pneumococco e dell'emofilo**



Negli ultimi anni il *Lancet* ha svolto un ruolo rilevante nell'implementare e dare visibilità agli studi finalizzati a individuare le reali priorità in termini di salute globale dei bambini dei Paesi poveri. E proprio da due articoli del *Lancet* veniamo a sapere che, nonostante gli investimenti sulla prevenzione e cura della polmonite e meningite batterica (e della diarrea infettiva) siano stati di 50 volte inferiori a quelli fatti per HIV, malaria e TB, la meningite e la polmonite da pneumococco ed emofilo tipo b sono responsabili direttamente di altrettanti casi di morte di quelli prodotti da malaria, HIV e TB messi insieme. In termini assoluti è stato valutato che nel 2000, in giro per il mondo, ci sono stati 826.000 bambini morti prima dei 5 anni per malattia invasiva da pneumococco (range di incertezza tra 582.000 e 926.000) e 371.000 bambini morti prima dei 5 anni per malattia invasiva da *Haemophilus* tipo b (range di incertezza 247.000-527.000). Dei morti da pneumococco e da *Haemophilus* tipo b, rispettivamente il 10% e il 2% erano HIV positivi. Dieci Paesi dell'Africa e dell'Asia bastano a fornire più del 60% di tutti i bambini morti per infezione da pneumococco e *Haemophilus* tipo b. Queste stime sono state fatte sulla base dell'analisi di oltre 15.000 articoli in tutte le lingue. Si tratta di stime senz'altro in difetto (mancano ad esempio i neonati) che tra l'altro sottolineano come i nei Paesi dove si vaccina per Hib e pneumococco i bambini godano di una probabilità 40 volte inferiore di morire per queste due infezioni. Che questo vantaggio sia dovuto alla vaccinazione in sé o, più genericamente, a quanto questi bambini possono mangiare e spendere nella vita... è ancora da dimostrare. Ma, certamente, dell'importanza epidemiologica di questi due cavalieri della morte si dovrebbe tener conto per indirizzare gli investimenti di salute e anche per saper curare bene, all'occasione, "quel bambino lì" (O'Brien K, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893-902; Watt JP, et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:903-11; Rudan I, et al. The deadly toll of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* type b. *Lancet* 2009;374:854-6).

**Polmonite in Bangladesh: meglio i "medici scalzi" dell'ospedale**



Le linee guida dell'OMS per il trattamento della polmonite (IMCI, *Integrated Management of Childhood Illness*) prevedono che l'operatore sanitario dei centri di primo inter-

vento, una volta riconosciuto il bambino con polmonite grave (*triage*), lo invii in ospedale per le opportune cure (antibiotici per via parenterale). Peraltro questi bambini finiscono poi col non andare in ospedale e non ricevere alcun trattamento e, come si sa, hanno altissima probabilità di morire. Nel Sud del Bangladesh è stato sperimentato un protocollo diverso che prevedeva che l'operatore sanitario, non medico, dopo l'identificazione al triage di un caso con alta probabilità di polmonite grave, somministrasse direttamente l'amoxicillina per os prima di inviare il bambino all'ospedale. Questo approccio ha ridotto significativamente (-80%) la quota di bambini con polmonite inviati all'ospedale e ha innalzato significativamente (+60%) il numero di bambini che giunti all'ospedale avevano ricevuto una terapia corretta. La mortalità per polmonite tra i bambini che si sono presentati al centro di salute di primo livello si è dimezzata, ma questo risultato non raggiunge la significatività statistica (Chowdhury E, et al. Care at first level facilities for children with severe pneumonia in Bangladesh: a cohort study. *Lancet* 2008;372:822-30). Questo studio, di fatto, viene a confermarne un altro, sempre condotto in un Paese povero, che dimostra come in casi gravi di polmonite il trattamento per os con dosi elevate (?) (90 mg/kg) di amoxicillina sia altrettanto efficace di quello per via parenterale (ma anche di più perché quello per os viene sempre fatto) (Hazir F, et al. *Lancet* 2008;371:49-56; Addo-Yobo E, et al. *Lancet* 2004;364:1141-8). Tutto questo, non c'è dubbio, rappresenta un grande insegnamento anche per noi.

**Polmonite in Papuaia: meglio se i bambini ricevono l'ossigeno**



L'ipossia è un fattore associato a un significativo aumento della mortalità (4 volte) per polmonite nei bambini dell'Africa sub-sahariana. L'erogazione sistematica di ossigeno nei bambini ospedalizzati per polmonite in cinque ospedali della Papua Nuova Guinea con saturazione di O<sub>2</sub> ≤ 90 ha portato a una riduzione della mortalità del 35%. La spesa per l'acquisto di un saturimetro e la messa a punto di dispositivi di erogazione efficiente sono state calcolate in 50 dollari/paziente (mille dollari per vita salvata). Dicono che per gli ospedali di quel Paese è una spesa abbordabile. Il problema principale sta comunque nel fare in modo che i bambini con polmonite grave arrivino effettivamente all'ospedale (Duke T, et al. Improved oxygen system for childhood pneumonia: a multihospital effectiveness study in Papua New Guinea. *Lancet* 2009;372:1328-33).



## PREVENZIONE

## SIDS 2010

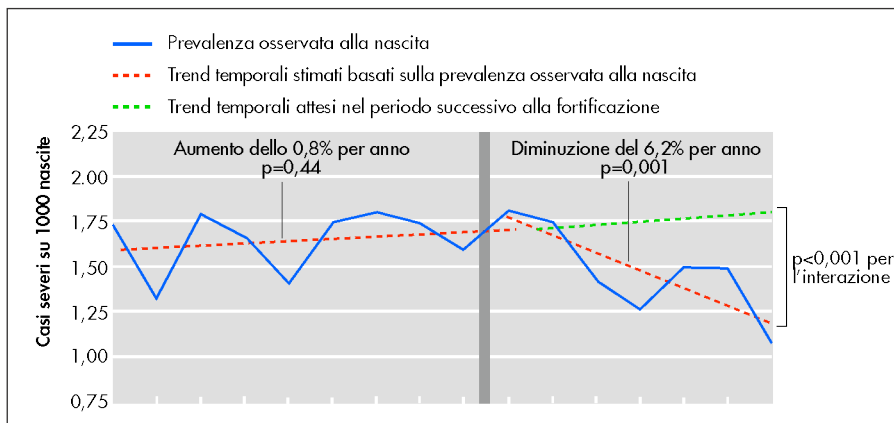


Nonostante la sua incidenza sia stata dimezzata, anche grazie alle campagne educative sull'importanza della posizione supina nel sonno, la SIDS (sindrome della morte improvvisa del lattante) rimane ancora la causa principale di morte nel primo anno di vita. La maggior parte degli episodi avviene nel sonno, tra i due e i quattro mesi di vita. Il Paese in cui è meno frequente è il Giappone (0,09 per 1000 lattanti), quello in cui è più frequente è la Nuova Zelanda (0,8 per mille, dieci volte, dieci, più del Giappone). L'etnia conta abbastanza ovunque si viva: va 6-7 volte peggio per i Maori e gli aborigeni in Australia, per gli indiani d'America e per i neri negli USA. Nei fatti, la SIDS fa parte del più ampio capitolo della morte improvvisa e inaspettata del lattante (SUID), e comprende per definizione tutti quei casi (circa l'80%) che non possono essere spiegati da una precisa patologia. Le canalopatie (sindromi del QT lungo o corto) (che sono presenti in circa il 10% dei rimanenti casi di SUID), l'infanticidio (cui è di fatto attribuibile circa il 5% dei casi di SUID e che va ipotizzato nel caso di un lattante di oltre sei mesi e/o se c'erano stati altri episodi a rischio di vita nello stesso lattante o altri lattanti morti mentre erano affidati alla stessa persona) e i difetti congeniti della beta-ossidazione (mutazioni del gene MCAD, *Medium Chain Acetyl-coA Dehydrogenase*) (1%, anche questo da pensare in caso di ricorrenza nella stessa famiglia) sono le tre condizioni da tenere a mente nella diagnosi differenziale delle SUID. La posizione prona, la condivisione del letto con i genitori, il materasso troppo morbido, l'infezione respiratoria intercorrente sono i fattori estrinseci correlati statisticamente alla SIDS su cui in qualche modo si può intervenire. Altri fattori (prematuro, stato socioeconomico, fumo dei genitori, sesso maschile) richiederebbero un intervento preventivo di respiro più ampio di quello sanitario o non sono per nulla eliminabili. Recentemente si sono accumulate evidenze che farebbero inquadrare la SIDS nell'ambito di una sindrome da cattivo adattamento autonomo, in particolare caratterizzata da reazioni paradossali e svantaggiose a stimoli come l'asfissia, l'ipossia e l'ipertermia (che siano dei potenziali emicranici?). Il risveglio "subcorticale" dal sonno indotto da anidride carbonica, e il *gasping* che aiuta a "tirarsi fuori" dal rischio di morire, sono fisiologicamente mediati da neuroni serotoninergici e adrenergici del mesencefalo che portano a modificazioni difensive del ritmo cardiaco e respiratorio, della pressione e del tono posturale. Nei lattanti con SIDS sono presenti particolari polimorfismi di geni coinvolti nella regolazione autonoma e dell'attività dei neurotrasmettitori noradrenergici e serotoninergici del SNC che impediscono

questo tipo di adattamento adrenergico "difensivo". Di fatto, in studi prospettici è stato dimostrato che lattanti poi deceduti con SIDS avevano un difetto del risveglio subclinico e una marcata alterazione (riduzione) di numero e differenziazione dei neuroni serotoninergici del mesencefalo (PET). Al di là di queste interessanti evidenze, sul piano pratico operativo ai pediatri non rimane che ribadire le solite raccomandazioni: mettere il bambino a dormire supino, in camera (ma non nel letto) dei genitori, forse anche col famigerato succhiottino (?). Non c'è nessuna dimostrazione che sia utile prescrivere il monitor nei casi di ALTE (ma si stanno studiando strumenti di monitoraggio e intervento più sofisticati per i lattanti a rischio). Se poi si deve dare un consiglio a una coppia che ha già avuto un bambino morto per SIDS, una volta escluse le cause genetiche di SUID, pur tenendo presente che il rischio di ricorrenza è 5 volte superiore all'atteso (0,8 per mille per  $5 = 4$  per mille), è pur sempre vero che, attraverso questo stesso calcolo, si può rimarcare il fatto che un prossimo bambino avrà una probabilità di sopravvivere del 99,6%. Tutto questo (e tanto altro) sul *NEJM* (Kinney H, et al. The sudden infant death. 2009; 361:795-805).

**Acido folico per la prevenzione delle cardiopatie congenite**

È noto che la supplementazione con acido folico in periodo periconcezionale è efficace nella prevenzione dei difetti congeniti del tubo neurale. Qualche recente segnalazione suggerisce che l'acido folico sia efficace anche nella prevenzione delle cardiopatie congenite. Ce lo confermerebbe un "immenso" studio osservazionale che riguarda tutti i nati in Quebec dal 1990 al 2005. In questo Paese, dal 1998, viene effettuata la fortificazione con acido folico del pane e di tutte le farine di grano. Negli anni precedenti la messa in atto di questa misura l'incidenza di nati con cardiopatia maggiore (tetralogia di Fallot, ipoplasia del ventricolo sinistro, malattia dei cuscinetti endocardici, tronco arterioso comune, trasposizione dei grossi vasi) è rimasta stabile (intorno all'1,5 per mille); dopo la fortificazione di pane e farina con acido folico è stata osservata una riduzione media del 6% all'anno fino all'1 per mille del 2005 (Ionescu-Ittu R, et al. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ* 2009;338:b1673). Certo, può obiettare qualcuno, potrebbe essere che la riduzione dei nati con cardiopatia grave sia dovuta non tanto all'acido folico ma piut-



**Figura.** Cardiopatie congenite gravi nei nati in Quebec dal 1990 al 2005 osservate alla nascita. La linea grigia verticale indica l'anno dal quale è stata istituita per legge la fortificazione di pane e farina con acido folico (da *BMJ* 2009;338:b1673, modificata).

tosto all'aumento di aborti eugenetici dopo la diagnosi ecografica prenatale. Gli Autori ribattono in vario modo che questa ipotesi non sembra plausibile, soprattutto se si pensa che l'inversione del trend è stata brusca e che l'ecografia prenatale è una pratica che data da prima del 1998. E soprattutto rimarcano che negli ultimi dieci anni sono di molto aumentate le gravidanze in donne di età avanzata e/o obese e/o con diabete e/o che fanno uso di antidepressivi: tutti i fattori prenatali che aumentano fortemente il rischio di cardiopatia congenita nel neonato. Si tratta di un tema di sicuro interesse, ma per una parola definitiva dovremo attendere altri studi di popolazione che tra l'altro chiariscano quale è la dose di acido folico necessaria per l'intervento preventivo più efficace possibile.

### Promozione dell'allattamento al seno: non serve la "promozione" di gruppo

BMJ

La Scozia (almeno fino al 2005) è tra i Paesi col più basso tasso di allattamento al seno (44% dei neonati a 6 settimane). Una delle iniziative più discusse per favorire l'implementazione dell'allattamento al seno è quello di organizzare riunioni di gruppo con le gravide e con le nutrici. Questi gruppi di supporto non si sono peraltro dimostrati utili nell'aumentare la quota di lattanti scozzesi allattati al seno a otto settimane di vita. Gli Autori concludono che, specie dove i soldi sono pochi, è meglio investire su interventi post-natali (come, ad esempio, le visite domiciliari che hanno lo stesso costo dei gruppi di supporto) nelle primissime settimane, quando la gran parte delle nutrici smette l'allattamento (Hoddinott P, et al. Effectiveness of policy to provide breastfeeding groups (BIG) for pregnant and breastfeeding mothers in primary care: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009;338:a3026). Analogamente, un largo studio nell'area povera di Birmin-

gham ha mostrato che un intervento di supporto individuale alle gravide (*peer support*) non produce un aumento del numero di donne che scelgono di iniziare l'allattamento al seno. Forse, dicono gli Autori, bisognerebbe concentrare le energie in iniziative mirate verso quelle donne che dichiarano anticipatamente di rifiutare l'idea di allattare o verso quelle, che non sono poche, che, come le immigrate, hanno problemi di comprensione della lingua e di interazione culturale (MacArthur C, et al. Antenatal peer support workers and initiation of breast feeding: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 338:b131).

### Bambini in auto: meglio se seduti all'indietro

BMJ

I rapporti di massa corporea, specialmente la testa relativamente grande, favoriscono le lesioni spinali nel bambino piccolo trasportato in auto quando messo a sedere nel seggiolino rivolto verso avanti. Le norme europee prevedono che un bambino debba essere trasportato in auto rivolto all'indietro fino al peso di 13 kg. Una metanalisi degli studi che riguardano la prevenzione delle lesioni da incidente nel bambino trasportato in auto dimostra come vi sia forte evidenza che il trasporto del bambino nel seggiolino rivolto all'indietro sia più sicuro che nel seggiolino rivolto in avanti almeno fino ai 4 anni. Questo dato è confermato anche dai dati della compagnia di assicurazione della Volvo in Svezia, dove l'efficacia preventiva sulle lesioni da incidente d'auto nel bambino fino a 4 anni di età è risultata del 96% nel caso di trasporto seduto all'indietro e del 77% nel caso del trasporto seduto in avanti (Watson E, et al. Advise use of rear facing child seats for children under 4 years old. *BMJ* 2009; 338:b1994).

### Programmi di intervento sull'adolescente "a rischio": è tutto sbagliato, è tutto da rifare (?)

BMJ

Lo *Young People's Development Programme* (YPDP) è un programma intensivo di intervento per la prevenzione delle gravidanze in adolescenza e dell'abuso di *Cannabis* e alcol in adolescenti a rischio, supportato dal Dipartimento della Salute inglese. Si tratta di un programma di intervento che coinvolge i ragazzi per almeno 10 ore alla settimana in attività formative, educazione sessuale e sanitaria in generale, volontariato,

attività artistiche e sportive, e che favorisce l'accesso a occasioni di lavoro e ai servizi di pianificazione familiare. Un programma simile (*Children's Aid Society's Carrera Programme* - CAS Carrera), creato e sperimentato in un RCT negli USA qualche anno fa, si era dimostrato efficace nel dimezzare in tre anni le gravidanze in ragazze adolescenti mentre non aveva mostrato alcuna utilità nel modificare i comportamenti a rischio dei ragazzi. In uno studio controllato su adolescenti inglesi tra i 13 e i 15 anni giudicati a rischio di abuso di alcol, droghe e di gravidanza in adolescenza, l'intervento intensivo con il programma YPDP non si è mostrato efficace nel prevenire gravidanze in adolescenti né nel ridurre l'attività eterosessuale precoce non protetta né nel ridurre l'abuso di alcol e di *Cannabis*. Anzi, nel gruppo oggetto dell'intervento si è registrato un moderato ma significativo aumento di ognuno degli eventi che avrebbero dovuto essere prevenuti. Risultati questi non sostanzialmente diversi da quelli di tre altri studi in cui, dopo il primo apparente successo, era stato riproposto l'intervento preventivo secondo il modello CAS Carrera. Il punto nodale sembra quello della ghettizzazione: proprio grazie a questi interventi preventivi più ragazzi a rischio hanno occasione di fare conoscenza con più ragazze a rischio... e allora succedono i disastri. Gli Autori dello studio sottolineano come si spendano molti soldi per questo tipo di interventi sui giovani con comportamenti a rischio e che questo avvenga spesso sotto un'incontrollabile pressione politico-culturale. Viene fortemente invocato di non muoversi più al di fuori di studi controllati o di programmi già validati da RCT (Wiggins M, et al. Health outcomes of youth development programme in England: prospective matched comparison study. *BMJ* 2009;339:b2534; Kirby D, et al. Reducing pregnancy and risky behaviour in teenagers. *BMJ* 2009;339:2054).

### Vitamina D e dintorni.

#### A partire da un caso clinico sul NEJM

"Un bambino di 9 mesi con le convulsioni". Questo è il titolo del caso clinico del Massachusetts General Hospital del *NEJM* del 22 gennaio (Holick M, et al. 2009;360:398-407). Nei fatti, quando non si "indovina" dal titolo (o al massimo dopo la prima riga) non si indovina più. La seconda riga vi dice che c'era lieve temperatura febbrile e che il bambino apparteneva a una famiglia recentemente immigrata dall'Est dell'Africa. Proprio come avrete già pensato, si tratta di un bambino di colore con rachitismo carenziale, nel quale una ipocalcemia sintomatica (tetania rachitogena) è stata probabilmente scatenata dalla febbre e favorita dal recente passaggio al lat-

te di formula (più ricco di fosforo). Un caso che ovviamente serve a ricordarci che le mamme di colore (o asiatiche, quelle tutte coperte coperte) hanno una carenza di vitamina D, non ne hanno passata abbastanza al bambino e meriterebbero, assieme a questo, una supplementazione di vitamina D calcolabile intorno alle 2000-4000 unità al giorno (Holick MF. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72; Hollis BW, et al. *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl):1752-58) almeno per un anno. Sempre sul *NEJM* era uscita di recente una bella messa a punto sui complessi effetti della vitamina D. Oltre al ben noto ruolo sul metabolismo del calcio, la vitamina D, attraverso un sistema di recettori specifici, interviene nella regolazione del sistema immunitario (ad esempio, favorisce l'apoptosi dei linfociti B e inibisce la differenziazione delle cellule dendritiche) e svolge un ruolo importante nella prevenzione delle malattie infettive (TB), di quelle autoimmuni (diabete di tipo 1) e dei tumori (Holick MF, et al. *NEJM* 2007;357:266-81). La vitamina D interviene anche nella regolazione della pressione, della contrattilità miocardica, del tono muscolare, del controllo glicemico e dello sviluppo di dislipidemie. Facciamo attenzione, perché molti studi testimoniano del fatto che, nella moderna società (poca vita all'aperto, sedentarietà, sovrappeso con aumento dei fabbisogni di vitamine liposolubili come la vitamina D, diete squilibrate), il 10% dei ragazzi ha un importante difetto di vitamina D e circa il doppio è parzialmente carente.

BMJ

### Vitamina A:

#### non serve la supplementazione neonatale

Il difetto di vitamina A nei bambini dei Paesi poveri è un compagno stretto della malnutrizione ed è una concausa importante di morbilità e mortalità (cecità, aumentato rischio di infezioni). Diversi studi indicano che la supplementazione con vitamina A tra 1 e 4 anni di età porta a una riduzione della mortalità dei bambini sotto i 5 anni del 20-30%. Poco si sa sull'utilità di questa profilassi in età neonatale. La metanalisi dei sei studi randomizzati sull'argomento porta a concludere che la profilassi neonatale (prima dell'età di un mese) con vitamina A non riduce né la mortalità né la morbilità dei bambini nati nei Paesi in via di sviluppo (particolarmente in India) e che quindi questo tipo di intervento non va fatto e i (pochi) soldi vanno investiti in altro modo (Gogia S, Sachdev HS. Neonatal vitamin A supplementation for prevention of mortality and morbidity in infancy: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b919).

M  
EB

REUMATOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA

Le tante facce della Kawasaki



La diagnosi di sindrome di Kawasaki è facile quando la presentazione è tipica e tutti i requisiti diagnostici sono soddisfatti (dalla febbre non spiegata che dura da più di 5 gg al rash cutaneo, all'edema delle mani, alla mucosità, alla linfoadenite). Può succedere peraltro (pare, stando a recenti studi epidemiologici, che si tratti di più di un terzo dei casi) che la presentazione sia incompleta o atipica, con un quadro clinico dominato da una manifestazione più rara come la colangite o, come nel caso riportato sul *Lancet*, da un quadro polmonare: polmonite con quadro prevalentemente interstiziale, versamento non cellulato, dispnea. Si poteva pensare a una malattia virale (ma c'erano indici di flogosi e leucocitosi stellari), si poteva pensare a una TB (ma la Mantoux e il quantiferon erano negativi). Il trattamento con gammaglobuline va instaurato tempestivamente, ma nei casi di presentazione "polmonare", così come nelle altre presentazioni atipiche, un solo ciclo può non bastare e sarà necessario ripetere l'infusione e/o aiutarsi con alte dosi di corticosteroidi (Falcini F, et al. Refractory pneumonia and high fever. *Lancet* 2009;373:1818).

tosomica recessiva. Si tratta di un difetto primitivo del metabolismo delle purine, cui consegue un aumento della concentrazione di metaboliti tossici che porta a grave danno oltre che degli immunociti (il quadro clinico è di regola quello delle SCID con gravi e precoci infezioni e arresto della crescita) anche di altri organi e apparati come il fegato, il sistema nervoso, lo scheletro. Il trattamento di scelta rimane a oggi il trapianto di cellule staminali da fratello HLA identico (mentre quello da altro tipo di donatore ha un'alta probabilità di insuccesso). La terapia sostitutiva con l'enzima bovino veicolato da polietilenglicole (ADA-PEG) è parzialmente efficace nel correggere il difetto immunologico ma rappresenta una soluzione ad alto costo, la cui efficacia è destinata a decadere nel tempo per la comparsa di anticorpi contro l'enzima esogeno. L'ADA, per quanto rara, è forse la più nota delle immunodeficienze, grazie al fatto che è stata la prima condizione clinica in cui è stata dimostrata la fattibilità della terapia genica (Bordignon C, et al. *Science* 1995;270:470-5), anche se questo tipo di intervento non si è dimostrato nei fatti capace di ricostituire una normale risposta immunologica, probabilmente in ragione del fatto che le cellule staminali transfettate col gene, pur "attecchendo", subiscono una selezione sfavorevole rispetto alle cellule costitutive. Un nuovo protocollo terapeutico proposto dai ricercatori italiani del San Raffaele di Milano e che prevede che alla terapia genica (infusione di cellule staminali transfettate col gene ADA veicolato da un retrovirus) si aggiunga una chemioterapia con busulfano, capace di ridurre (senza eliminare del tutto) le cellule staminali costi-

ADA



Il difetto di adenosin-deaminasi (ADA) è una forma molto rara di immunodeficienza congenita grave a ereditarietà au-

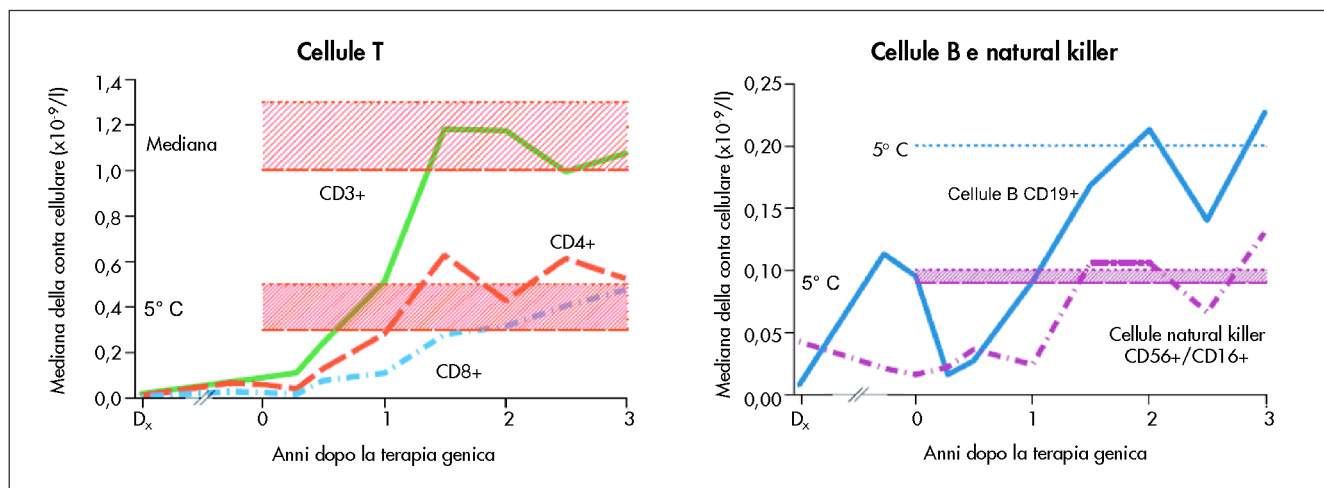


Figura. Andamento del numero dei linfociti T e B dopo terapia genica in bambini con difetto congenito di adenosin-deaminasi (ADA) (da NEJM 2009;360:447-58, modificata).

tive, si è ora dimostrato capace di portare a un attecchimento stabile delle cellule staminali transfettate, di correggere stabilmente il numero e la funzionalità dei linfociti T (Figura), rendendo i bambini del tutto indipendenti dalla terapia sostitutiva con ADA-PEG, di proteggere effettivamente i bambini con difetto congenito di ADA dalle infezioni, rendendo possibile un normale stile di vita, senza effetti collaterali importanti, almeno in un follow-up medio di quattro anni (Aiuti A, et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *NEJM*

2009;360:447-58). Si tratta di un successo assoluto che rimane a oggi, a fronte di investimenti megagalattici, il primo e unico successo della terapia genica, anche se occorrerà un follow-up molto più lungo per fugare del tutto il dubbio che questo tipo di terapia non possa essere foriera, anche nei pazienti con ADA così come è successo nel caso di altre immunodeficienze, di gravi e inaccettabili effetti collaterali, come per esempio la comparsa di leucemia secondaria a mutagenesi inserzionale prodotta dal vettore retrovirale (McCormack MP, et al. *NEJM* 2004;350:913-22).

## SOCIETÀ (PEDIATRIA E...)

### Bambine sposate



L'andar sposate prima dei 18 anni ("da bambine") è una realtà che riguarda ancora più di 60 milioni di donne nel mondo. Questa "pratica", considerata universalmente come una vera e propria violazione dei diritti umani, è particolarmente radicata nei Paesi del Sud dell'Asia (come l'India, il Bangladesh, il Nepal e il Pakistan), dove è stato calcolato che fino al 70% delle donne si sposano tra i 12 e i 18 anni ([www.unicodef.org/progressforchildren/2007n6/index\\_41848.htm](http://www.unicodef.org/progressforchildren/2007n6/index_41848.htm)). Oltre che sulla salute della donna e del bambino, il matrimonio in età estremamente precoce ha conseguenze pesanti sullo sviluppo nazionale, privando una larga parte della popolazione delle opportunità di educazione e realizzazione personale. Uno studio appena comparso sul *Lancet* (Raj A, et al. 2009;373:1883-9) documenta che circa la metà (44,5%) delle donne di età attuale compresa tra 20 e 24 si sono sposate prima dei 18 anni, un quarto (23%) prima dei 16 e il 2,6% prima dei 13 anni, con una riduzione della quota complessiva dei matrimoni prima dei 18 anni di soltanto il 5% rispetto a quella registrata negli anni '90. Da questo studio emergono anche altri dati che sottolineano l'urgenza di trovare dei correttivi efficaci: il matrimonio da bambine è significativamente associato a un aumento della fertilità e al ripetersi della gravidanza nei primi due anni, al numero di gravidanze non volute, al non uso di contraccettivi, al numero di aborti e infine alla sterilizzazione precoce (a quell'età, cioè, che comincerebbe appena appena a essere adatta a una riproduzione consapevole e programmata). Nell'editoriale che accompagna l'articolo vengono indicati gli interventi che potrebbero avere maggior probabilità di successo: quelli centrati sull'educazione (di donne e uomini!) e capaci di implementare l'accesso ai servizi di pianificazione familiare per rompere il circolo vizioso tra povertà e tradizione, matrimoni troppo precoci e mancato sviluppo sociale e culturale.

### La violenza sulle donne da parte del partner nell'intimità domestica è un problema di salute pubblica in tutto il mondo



Il titolo riporta per intero l'esordio di un recente editoriale del *Lancet* (Moren GC. 2009;373:278-9) che ci ricorda come la "violenza degli sposi" sulle mogli sia una causa quantitativamente importante in tutto il mondo di danno alla salute fisica e mentale della donna, comprensivo in particolare di mutilazioni e gravidanze non desiderate o problemi sessuali e dell'apparato riproduttivo (Campbell JC. *Lancet* 2002; 359:1331-6). La violenza spesso inizia proprio durante la gravidanza e può essere anche causa di nascita pretermine o di basso peso alla nascita o di abbandono dell'allattamento al seno (Murphy CC. *CMAJ* 2001;164:1567-72; Moraes CL, et al. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:254-60). Un recente studio (Alio AP, et al. Spousal violence and potentially preventable single and recurrent spontaneous fetal loss in an African setting: cross-sectional study. *Lancet* 2009;373:318-24), svolto in Camerun, dimostra come il 50% delle donne di quel Paese abbia subito almeno un episodio di violenza da parte del marito e come questo abuso comporti un aumento del 50% di rischio di perdita del feto. Più in particolare, le donne esposte alla violenza del marito (soprattutto emotiva e non solo fisica) sono risultate avere un rischio raddoppiato di poliabortività. Non si sa da dove cominciare, ma gli Autori del lavoro e l'editorialista "premono" perché siano attuati interventi educativi-preventivi prima della gravidanza.

### Maltrattamento: una serie in tre puntate (più un editoriale) da non perdere



Alcuni messaggi chiave (un decalogo) estrapolati dai tre "pezzi" del *Lancet*: **1.** Il maltrattamento (fisico e psicologico)

va inteso alla stregua di una malattia grave, gravata di mortalità e pesanti effetti a lungo termine sulla salute psico-fisica e la vita sociale del bambino. **2.** Sulla frequenza del problema c'è discrepanza tra i dati registrati dai servizi sociali (1,5%-2% di tutti i bambini) e quelli "self reported", che permettono di stimare che circa il 5% dei bambini subisce maltrattamento e/o abuso e/o incuria nei Paesi ad alto tenore economico. **3.** L'incuria produce gli stessi danni nel lungo periodo, è più facilmente riconoscibile, ma è oggetto di meno attenzione e investimento. **4.** Le tecniche e le procedure adatte per riconoscere e segnalare un maltrattamento dovrebbero essere basate sulle evidenze scientifiche, far parte del bagaglio culturale del pediatra e guidare l'organizzazione della rete socio-assistenziale. **5.** Il problema del maltrattamento ha maggior probabilità di essere correttamente affrontato nei Paesi strutturati sul modello dello stato sociale (*welfare*). **6.** Solo due interventi preventivi basati sulla "home visit" (tra i tanti che vengono consigliati e attuati) sono risultati effettivamente efficaci nel prevenire il maltrattamento e le sue conseguenze: il *Nurse Family Partnership* (sperimentato in USA, UK, Olanda, e basato su frequenti visite domiciliari prima e dopo il parto nelle case delle donne a basso reddito) e l'*Early Start programme* (un programma di appoggio alle famiglie "a rischio" sociale, specifico famiglia per famiglia, da parte di personale specializzato e finalizzato al miglioramento globale dell'educazione, salute e sicurezza del bambino e non solo specificamente alla prevenzione del maltrattamento). **7.** Gli RCT fino a ora condotti sull'efficacia di programmi educativi attraverso i media (*Positive Parenting Programmes*), l'ospedale e la scuola hanno dato risultati non del tutto soddisfacenti e dovrebbero essere oggetto di ulteriore sperimentazione. **8.** Gli interventi "terapeutici" mirati direttamente all'interazione tra bambino e famiglia sono risultati più efficaci per i casi di maltrattamento che per quelli di incuria, situazione che rimane a tutt'oggi sottovalutata in termini di gravità e più difficile da affrontare senza l'allontanamento. **9.** La terapia cognitivo-comportamentale può aiutare un bambino oggetto di maltrattamento e abuso a migliorare la sua prognosi psico-sociale a distanza. **10.** L'affido temporaneo è una soluzione più efficace (la soluzione migliore) nei casi di maltrattamento reiterato per garantire la salute mentale del bambino rispetto a ogni altro tipo di intervento che preveda di mantenere l'interazione con la famiglia e la permanenza a casa del bambino stesso (Gilbert R. Child Maltreatment 1. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet* 2009;373:68-81; Gilbert R, et al. Child Maltreatment 2. Recognising and responding to child maltreatment. *Lancet* 2009;373:167-80, Mac Millan H, et al. Child Maltreatment 3. Interventions to prevent child maltreatment and associated impairment. *Lancet* 2009;373:250-66). L'editoriale è dedicato a noi pediatri e al nostro bisogno di aiuto davanti a ogni caso di maltrattamento, presunto o accertato: quando si tratta di

riconoscere il maltrattamento dietro a una situazione che ci viene presentata dalla famiglia in maniera sviante, quando saremmo tentati di non denunciare per paura di fare "peggio che meglio", quando, se anche abbiamo denunciato il maltrattamento o l'incuria, non disponiamo di consulenze di veri esperti per sostenere la causa (per la verità negli USA c'è ora una specializzazione in *child-abuse* riconosciuta dall'AAP e ci dovrebbe essere uno specialista in ogni ospedale pediatrico); quando infine si tratterà di trovare la soluzione più adeguata ("basata sulle evidenze", se possibile) per quel bambino e quella famiglia (Jenny C. Supporting paediatricians who work in child maltreatment. *Lancet* 2009;373:195-7).

### Disturbi psichiatrici nel padre e sviluppo psicosociale nel bambino



Il disturbo psichiatrico in uno dei due genitori comporta senz'altro un rischio di difficoltà di sviluppo e di disordini psicosociali nel bambino. Peraltro, la maggior parte degli studi riguarda il caso delle madri e poco si sa di cosa succede se a essere affetto da malattia psichiatrica è il padre. Un'analisi della letteratura ci permette di dire che l'influenza negativa sulla prole di un disturbo psichiatrico nel padre (depressione, disturbo d'ansia, abuso di alcol o sostanze, schizofrenia) è dello stesso ordine di grandezza di quella che sopravviene se a essere malata è la madre, che però nel caso di malattia nel padre sono a maggior rischio i figli maschi e che in questi casi i disturbi più frequenti che compaiono nella prole sono di tipo comportamentale piuttosto che di tipo emotivo. Nel caso la malattia del padre venga trattata, c'è buona probabilità che migliori la prognosi anche nel bambino. Il pediatra pone di solito maggiore attenzione alla salute psichiatrica della madre (depressione per esempio) e agisce spesso da sentinella in questo senso. Un atteggiamento più attento, del pediatra, dei medici, della società, sulla possibile presenza di malattia psichiatrica in un padre e sugli effetti di questa sulla salute psicosociale del bambino va auspicato (Ramchandani P, et al. Paternal psychiatric disorders and children's psychosocial development. *Lancet* 2009;374:646-53).

### Violenza sessuale sulle bambine in Africa



Il 33% di un campione di 1242 ragazze di 18 anni dello Swaziland riferisce di aver subito almeno una volta violenza sessuale. L'abusante era stato perlopiù un parente o un vicino di casa. La frequenza di malattie trasmesse sessualmente, come l'AIDS, quella di gravidanze non volute e/o complicate e/o di aborto e quella di depressione, era rispettiva-

mente di 4, 3,5 e 3 volte più elevata tra le ragazze abusate. Questi dati sulla violenza sessuale su ragazze minori in Africa sono coerenti con altri già precedentemente segnalati e rimarcano l'importanza del problema per le sue implicazioni sullo stato di salute psicofisica a distanza, con l'aggiunta specifica del problema dell'infezione da HIV, di cui il 25% della popolazione è portatore (Reza A, et al. Sexual violence and its health consequences for female children in Swaziland: a cluster survey study. *Lancet* 2009;373:1966-72).



### Cosa deve sapere il pediatra sugli effetti avversi della Cannabis

L'uso "ricreativo" di *Cannabis* è oggi un problema di tutto il mondo e riguarda circa 200.000 milioni di adolescenti e adulti. Fanno la parte del leone USA, Nuova Zelanda e Australia, ma parte dell'Europa occidentale (Italia, Francia, Spagna, Inghilterra) stanno nella zona degli alti consumatori (almeno il 10% della popolazione 15-60 anni). Nel 10% dei casi si tratta di persone (per lo più adolescenti) che ne fanno uso quotidiano e nel 20-30% dei casi almeno settimanale. La *Cannabis* deve i suoi effetti psicotropi al D-9-tetraidrocannabinolo (THC), che rappresenta il 5% del contenuto nella pianta essiccata (marijuana), il 5-20% della sua resina secca (hashish) e fino al 50% del suo estratto oleoso. Una dose di 2-3 mg di THC produce gli effetti psicotropi ricercati (euforia, distorsione temporale, intensificazione di esperienze comuni ecc.). La dose necessaria a raggiungere questi effetti cresce progressivamente con l'instaurarsi della dipendenza, condizione in cui cadono circa il 10% di quelli che cominciano a utilizzare la droga e che è molto più frequente se l'utilizzo inizia durante l'adolescenza. Tanto per fare dei paragoni, il rischio di dipendenza in un certo periodo della loro vita è del 15% per quelli che assumono alcol, del 32% per quelli che fumano nicotina, del 17% per quelli che hanno sperimentato la cocaina. È difficile stabilire quali e quanti siano i danni psicofisici e sociali attribuibili specificamente all'utilizzo acuto e cronico di *Cannabis*, poiché spesso questo si aggiunge all'uso di altre sostanze tossiche (alcol, nicotina, altri stupefacenti), ma comunque sono oggi possibili alcune conclusioni basate su evidenze inconfutabili e nel complesso abbastanza preoccupanti. L'uso acuto di *Cannabis* è un fattore indipendente associato al rischio di crisi d'ansia, crisi di panico e, per alte dosi, a crisi psicotiche. L'uso acuto, sia nel neofita che nel soggetto dipendente, aumenta significativamente il rischio di incidente stradale, verosimilmente a causa degli effetti della *Cannabis* sulla coordinazione visu-motoria e sul rallentamento del processo neuronale di elaborazione delle informazioni e di reazione. L'utilizzo cronico produce dipendenza e la conseguente sindrome da astinenza in chi cerca di uscirne (e questo non è poco). L'uso cronico è un

fattore indipendente correlato a un significativo aumento del rischio di psicosi (specie in soggetti a rischio familiare) e di schizofrenia (un colossale studio prospettico svedese, confermato da altri studi in Germania, Nuova Zelanda e Olanda, dimostra come circa il 15% dei casi di schizofrenia possano essere attribuibili all'uso cronico di *Cannabis*); è correlato a una lieve, ma misurabile, caduta delle funzioni cognitive (per un uso di almeno 10 anni), accompagnato da un misurabile danno cerebrale "quantitativo e funzionale" (RMN, PET) nelle aree cerebrali deputate al controllo della memoria e dell'emotività (ippocampo e amigdala) e comporta infine, per l'adolescente, un maggior rischio di insuccesso scolastico e sociale. L'uso cronico di *Cannabis* produce effetti polmonari del tutto simili a quelli del fumo di sigaretta. Rimane invece ancora dibattuto se l'uso cronico di *Cannabis* favorisca, nell'adolescente, la dipendenza da altre droghe e le psicosi maniacali e suicidarie. È ancora dibattuto e non risolto il dubbio se l'uso di *Cannabis* durante la gravidanza sia correlato a danno neonatale e al rischio successivo di disordini del comportamento. A tutto questo si aggiunge il problema che il contenuto di tetra-idrocannabinolo (molecola attiva) nella *Cannabis* "commercializzata" è significativamente aumentato nel tempo e che questo "artificio", naturalmente, aumenta il rischio degli effetti collaterali, ora ben noti, e di dipendenza. In Australia è stato calcolato che lo 0,2% di tutto il carico di malattia è attribuibile all'uso di *Cannabis*. Non poco, anche se certamente molto meno del carico attribuibile all'alcol (2,3%), all'uso di droghe pesanti (2%) e al fumo (7,3%). Questa considerazione peraltro non può costituire un alibi che ci esima dal dare le giuste informazioni e ad agire di conseguenza. Nel pubblico e nel privato (Hall W, et al. Adverse health effects of non-medical *Cannabis* use. *Lancet* 2009; 374:1383-91).



### Disabilità, trattamento del dolore e partecipazione alla propria vita e a quella di tutti: il caso della paralisi cerebrale infantile

La disabilità (ad esempio quella che deriva da una paralisi cerebrale infantile, PCI) può essere intesa semplicisticamente come un "difetto" dell'individuo o può più correttamente essere interpretata come l'incapacità dell'ambiente di adattarsi alle esigenze specifiche di quel particolare individuo. E, certamente, una delle misure del grado di civiltà e di sviluppo sociale e culturale di una nazione è data dalla sua capacità di implementare e ottimizzare la partecipazione del bambino con PCI alle situazioni della vita (*participation in life situation*) che comprendono, ad esempio, attività non discrezionali (lavarci, mangiare ecc.) e attività ricreative, educative, lavorative e più in generale sociali che condizionano alla fine quella che si chiama qualità della vita. Un bellissimo studio appena pubblicato sul *BMJ* (Fauconnier J, et al. Participation

in life situations of 8-12 year old children with cerebral palsy: cross sectional European study. 2009;338:b1458) ha valutato il grado di coinvolgimento nelle "attività della vita" di un campione di 1174 bambini con PCI, di età compresa tra 8 e 12 anni, residenti in otto diversi Paesi europei. Ne viene fuori che il grado di questa partecipazione, una volta che si fa la tara per il grado di danno neurologico, varia enormemente tra Paese e Paese (meglio di tutti la Danimarca), essendo condizionato principalmente dall'attenzione alla cura delle manifestazioni dolorose (e qui dovremmo prestare maggiore attenzione noi pediatri prima di tutto) e soprattutto dalle leggi e dall'organizzazione sociale, mirate specificamente a ridimensionare la disabilità. Un articolo lungo, ricco di informazioni e di riflessioni. Da leggere!

---

### Campioncini in erba, stato di maturazione e incidenti sportivi



Un ragazzino di 9-15 anni che gioca a calcio "per scelta" e che è tra quelli scelti per avviarsi alla carriera sportiva professionista (*elite schoolboy footballer*) incorre in un incidente sportivo abbastanza serio 1,4 volte ogni 1000 ore di allenamento e 10,5 volte ogni 1000 ore di partita (che fanno 2,23 incidenti ogni 1000 ore di attività sportiva). Ognuno di questi calciatori in odore di professionismo perde 12,5 giorni (di cosa non è detto, di scuola, di allenamento, di felicità?) all'anno a causa di un infortunio sportivo. L'articolazione del ginoc-

chio è la più interessata. Il ruolo in squadra, la dominanza del piede e il peso non sono risultati correlati al rischio di incidente. Questo sembra invece dipendere dall'avanzamento dell'età ossea rispetto a quella cronologica (stato di maturità cosiddetto "precoce") e dalle ore di partita e di allenamento giocate. Nello studio, l'età cronologica (normalmente utilizzata per definire in maniera differenziata l'attività agonistica dei bambini e degli adolescenti) differisce significativamente da quella ossea in metà dei casi, e questo ha la sua importanza perché esistono degli studi che dimostrano come i diversi momenti dello sviluppo osteo-articolare richiedano tipi di allenamento e di attività agonistica diversificati per ridurre il rischio di incidente grave con danno permanente (sulla crescita, sulla funzione). Ma di quanto questo sia importante in assoluto per la vita del bambino non sembra che gli Autori si preoccupino più di tanto. Sembra invece che tutti, editorialista compreso, siano interessati a definire la strategia migliore per permettere ai campioni in erba di allenarsi e giocare senza incorrere in incidenti gravi che possano compromettere la loro possibile carriera. Si potrebbe tagliar corto e obiettare che i bambini è meglio che facciano i bambini. Ma non è possibile. Ci sono le olimpiadi, le giovanili, le grandi squadre, i nuovi campioni ogni anno che tutti noi, sì anche tutti noi, vogliamo che ci siano (Johnson A, et al. Investigation of growth, development, and factors associated with injury in elite schoolboy footballers: prospective study. *BMJ* 2009;338:b490; Broderick C, et al. Reducing the risk of injury in young footballers. *BMJ* 2009; 338:b1050).

---

## SUCCEDE ANCHE QUESTO

---

### Donare un rene fa bene alla salute



La durata della vita, la morbilità e la funzione renale di tremilaseicentonovantotto persone che hanno donato un rene dal 1963 al 2007 sono risultate del tutto sovrapponibili a quel-

le di altrettanti soggetti di controllo comparabili per età, sesso ed etnia, ma che un rene non lo avevano mai donato. Inoltre la qualità della vita è risultata migliore che nei controlli nella maggior parte dei donatori (Ibrahim HN. Long term consequences of Kidney donation. *NEJM* 2009;360:459-69).

## TERAPIE BIOLOGICHE

### Terapia biologica (bevacizumab) nella neurofibromatosi di tipo 2



La neurofibromatosi di tipo 2 è clinicamente caratterizzata dallo schwannoma del nervo acustico. Si tratta di un tumore benigno che può portare a sordità e che non sempre è facile da asportare o da trattare con terapia radiante. I pazienti diventano sintomatici in genere durante o dopo l'adolescenza. Pur non essendo un tumore vascolare, lo schwannoma esprime sulle sue cellule il fattore di crescita endoteliale (VEGF). Il bevacizumab (anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF) si è dimostrato efficace nel ridurre le dimensioni del tumore e correggere il difetto di udito in pazienti con neurofibromatosi di tipo 2 e schwannoma inoperabile (Plotkin SR, et al. Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. *NEJM* 2009;361:358-67).

umano diretto contro l'IL-1 (canakinumab). Si tratta certo di una novità che interessa (cambia la vita nel vero senso della parola) i rarissimi pazienti, ma che chiude anche il cerchio della comprensione della malattia e degli effetti sistemici dell'IL-1 (Lachmann HJ, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *NEJM* 2009; 360:2416-25).

Sullo stesso numero del *NEJM*, in due splendidi studi, viene ora individuata e descritta una nuova sindrome autoinfiammatoria molto simile clinicamente alla NOMID/CINCA, non conseguente all'incontrollata produzione di IL-1 bensì al difetto dell'inibitore biologico del suo recettore (IL-1RN), all'assenza cioè di quel "disattivatore" che permette nella normalità di modulare gli effetti del pirogeno endogeno. Anche questa nuova malattia autoinfiammatoria ha già la sua terapia, specifica ed efficace: l'anticorpo monoclonale diretto con il recettore dell'IL-1 (anakinra), anticorpo con cui di fatto andiamo a sostituire l'inibitore naturale deficitario (Aksentijevich I, et al. *NEJM* 2009;360: 2426-37; Reddy S, et al. *NEJM* 2009;360:2438-44).

### Terapie biologiche che ci aiutano a capire le malattie: il caso delle malattie autoinfiammatorie



Non c'è dubbio che le cosiddette malattie autoinfiammatorie stiano vivendo un momento di grande lustro. Si tratta di un gruppo di malattie genetiche, caratterizzate principalmente dal ricorrere o persistere della febbre e dal danno di organi e apparati prodotto dal persistere dello stato infiammatorio. Si tratta di malattie che riconoscono come meccanismo patogenetico l'attivazione afinalistica, ricorrente o persistente, dell'immunità naturale e della risposta infiammatoria. Alcune di queste malattie le conosciamo da sempre (la febbre familiare mediterranea), altre sono emerse più recentemente (la febbre periodica da difetto di mevalonato-chinasi, nota anche come sindrome da iper-IgD, la febbre TRAPS), un'altra, ancora più rara ma assolutamente pediatrica (e definita dall'acronimo NOMID: *Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease*, o CINCA: *Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular disorders*), va ricordata per le sue peculiarità (febbre e manifestazioni orticarioidi cutanee dalla nascita, coinvolgimento osteoarticolare e del sistema nervoso progressivo, nessuna risposta ai farmaci antinfiammatori, ai corticosteroidi e agli altri immunosoppressori) e per il fatto che rappresenta il modello principale di malattia legata all'incontrollata produzione di interleuchina 1: il pirogeno endogeno, appunto. La novità sta nel fatto che per questa malattia esiste oggi un trattamento assolutamente efficace e che potremmo definire patogenetico, basato sull'uso di un anticorpo monoclonale

### Terapie biologiche che ci aiutano nei trapianti di cellule staminali



La tossicità sistemica della terapia mieloablattiva (farmacologica e/o radiante) è tra le principali cause della mortalità per trapianto di cellule staminali eseguito in bambini con immunodeficienza combinata grave (SCID): sia perché questa terapia comporta un'elevata tossicità d'organo (specialmente per quanto riguarda fegato, polmone e intestino) sia perché può danneggiare irreversibilmente il DNA e favorire l'insorgenza di neoplasie in quei bambini con SCID associata a disordini della riparazione del DNA stesso (come capita, ad esempio, nella discheratosi congenita). Una mieloablazione e immunosoppressione specifiche, senza danno di organo sistemico, possono essere ottenute utilizzando due anticorpi monoclonali diretti l'uno contro l'antigene di superficie CD45 (espresso dai precursori dei leucociti) e l'altro contro l'antigene CD52 espresso da tutti i linfociti. Questo tipo di terapia, associato a basse dosi di immunosoppressori (ciclofosfamide e fludarabina), è stato utilizzato nel condizionamento di 16 lattanti sottoposti a trapianto di cellule staminali per diversi tipi di SCID: 13/16 (81%) sono vivi e curati dalla loro malattia di base dopo tre anni e mezzo dal trapianto, avendo ben tollerato la terapia (Straathof KC, et al. Haematopoietic stem-cell transplantation with antibody-based minimal-intensity conditioning: a phase 1/2 study. *Lancet* 2009;374:912-20).

### Terapie biologiche nell'artrite cronica giovanile: cominciano a essere tante



Il methotrexate e i farmaci anti-TNF costituiscono l'armamentario terapeutico più efficace nell'artrite reumatoide. Usualmente il loro uso viene proposto a scaletta e gli anti-TNF (come ad esempio l'EMBREL, recettore solubile del TNF-alfa) vengono aggiunti al methotrexate se la risposta a questo farmaco non è soddisfacente. Uno studio randomizzato controllato che ha coinvolto 542 adulti con artrite reumatoide medio-severa all'esordio (durata della malattia prima dell'inizio del trattamento da 3 a 24 mesi) ha dimostrato che l'uso associato dei due farmaci dall'inizio è significativamente più efficace rispetto al methotrexate da solo sia in termini di percentuale di remissioni ottenute (50% vs 28%) che in termini di non progressione del danno radiologico (80% vs 21%) (Emery P, et al. *Lancet* 2008;372:375-82). In un altro studio randomizzato controllato che ha coinvolto 171 ragazzi con artrite reumatoide è stata sperimentata l'efficacia dell'adalimumab, l'anticorpo monoclonale umano anti-TNF-alfa, somministrato per 32 settimane dopo ottenuta la remissione. Il farmaco, sia quando dato in associazione al methotrexate che quando somministrato da solo, si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nel prevenire le ricadute, ma il suo uso prolungato è risultato correlato a un rischio significativamente aumentato di infezioni gravi

(Lovell D, et al. *NEJM* 2008;359:810-20). Alcuni casi di artrite reumatoide sono comunque resistenti sia al methotrexate che agli inibitori del TNF-alfa e sembrano destinati a un'inesorabile progressione della malattia con fortissima penalizzazione della qualità della vita. In un larghissimo studio multicentrico (Ruperto N, et al. *Lancet* 2008;372:383-91), che ha coinvolto 190 pazienti di età pediatrica con artrite reumatoide resistente al methotrexate e agli anti-TNF, è stata sperimentata l'efficacia dell'abatacept, una nuova molecola di sintesi, capace di legarsi ai recettori CD80 e CD86 dei linfociti T e di inibirne la attivazione. Circa il 70% dei pazienti ha risposto favorevolmente al farmaco durante la fase iniziale, in cui lo studio si è svolto in aperto. Questi soggetti sono stati successivamente randomizzati a ricevere il farmaco o il placebo per i sei mesi successivi. La percentuale di ricaduta nei soggetti che avevano ricevuto il farmaco è risultata significativamente inferiore rispetto a quelli del gruppo placebo (20% vs 53%). L'abatacept entra dunque a far parte dell'armamentario terapeutico per i casi di artrite reumatoide "difficile", anche se l'efficacia e la sicurezza del farmaco dovranno essere verificate in studi a lungo termine. Tutto questo appare forse lontano dalla pediatria di famiglia e certamente molto specialistico. Ma fa parte della pediatria di oggi, delle possibilità di cura che dobbiamo essere pronti a offrire a un bambino. E certamente sarà vantaggioso per ogni bambino che il suo pediatra ne sappia almeno un po'...

## URGENZE

BMJ

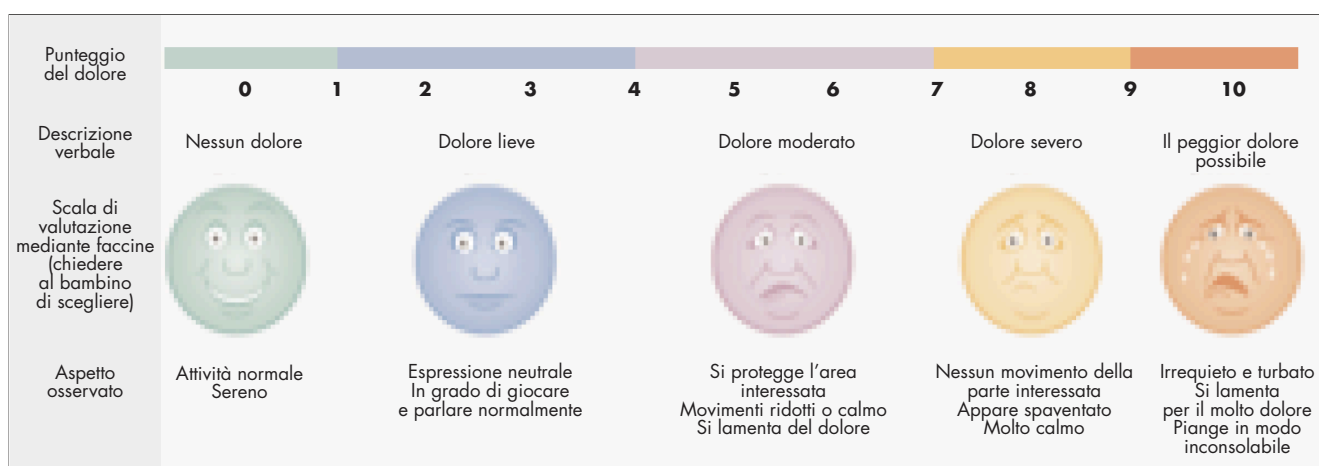
### Trattamento del dolore e sedazione in Pronto Soccorso Pediatrico

Sembra impossibile ma il più delle volte ci si dimentica che la cosa più importante per il paziente, mentre si cerca di fare la diagnosi, di mettere in atto le giuste cure, è quella di non sentire dolore. Una revisione della letteratura sul trattamento del dolore nei Pronto Soccorso ci permette di sottolineare quanto questo problema sia importante e ancora poco sentito e anche di rispondere sulla base delle evidenze, così come fanno gli Autori, ad alcune precise domande.

1. *Come quantificare il dolore?* Vanno utilizzate scale validate dalla letteratura come quella della figura (*visual analogue scale*) per il bambino grandicello. Ce ne sono di adatte a valutare il dolore nel prematuro (PPP: *Premature Infant Pain Profile*) e nel lattante (FLACC: *Facies Legs Activity Cry and Consolability*) e altre.
2. *Quale è il ruolo dell'analgesia non farmacologica?* La *Cochrane* ha validato alcuni interventi di distrazione, col gioco e con l'ipnosi. Ferite, fratture e botte vanno coperte: il bambino si spaventa a vederle. Può aiutare il "pagliaccio", il medico senza camice, la presenza del genitore (l'utilità di tutto questo però non è dimostrata). Per i traumi il freddo dà un sollievo immediato e il caldo un sollievo più lento e duraturo.
3. *Qual è la migliore scaletta terapeutica farmacologica?* Se il dolore è di poco conto si parte con il paracetamolo per

os (prima dose 30 mg/kg). Se il dolore è importante conviene ricorrere subito agli oppioidi, meglio se dati per via transmurale (nasale), evitando il dolore dell'iniezione: ci sono studi che dimostrano la pari efficacia di fentanyl e della diamorfina somministrati per via nasale con quella degli oppioidi per via parenterale. La somministrazione di oppioidi dovrebbe essere aggiuntiva e non sostitutiva di quella del paracetamolo.

4. *Come si può fare per evitare che le procedure diagnostiche necessarie non causino altro dolore?* Pensa sempre alla procedura meno dolorosa possibile (ad esempio colla invece di sutura). Per procedure semplici (prelievo, infusione) è dimostrata l'utilità nel lattante dell'attaccamento al seno o della somministrazione di acqua e zucchero. Se la procedura si prospetta lunga o complessa, pensa da subito alla sedazione con gas (chiamata l'anestesista senza remore).
5. *Qual è il miglior anestetico topico?* L'applicazione della pomata EMLA (lidocaina più prilocaina) previene il dolore da inserzione di ago ma necessita di almeno un'ora per agire. Più rapido (45 minuti) l'effetto della tetracaina (*Ametop*).
6. *Qual è la migliore anestesia locale per le ferite e i traumi importanti?* Per la pulizia di ferite fino a 5 cm di larghezza è dimostrata l'efficacia della pomata LAT (associazione di lidocaina, adrenalina, tetracaina). Per interventi più importanti si può/deve pensare all'anestesia locale per in-



**Figura.** Strumento composto per la valutazione del dolore proposto per i bambini accolti in pronto soccorso, che include l'autovalutazione e punteggi ottenuti tramite faccine e osservazione (per gentile concessione di Elsevier, modificata).

filtrazione (vedi l'esempio del blocco del tronco del nervo femorale per le fratture del femore), ma a questo punto abbiamo già chiamato anestesista e chirurgo (che però devono dare la stessa nostra attenzione alla cura del dolore).

7. *Quali farmaci per la sedazione procedurale?* Gli Autori riferiscono di studi che hanno validato l'associazione tra ketamina e midazolam (e ne tacciono altri in cui è stata validata l'associazione con propofol). Nell'ultimo paragrafo viene sottolineata l'importanza che la terapia del dolore in Pronto Soccorso e la sedazione procedurale facciano parte della formazione di medici e infermieri pediatrici e che questo tipo di cultura e competenza sia trasversale a tutte le sottospecializzazioni pediatriche (Atkinson P, et al. Pain management and sedation for children in the emergency department. *BMJ* 2009;339:b4234).

**Sospetta frattura di gomito: quando si può rinunciare all'Rx?**

BMJ

I traumi al gomito sono frequenti (2-3% degli accessi al Pronto Soccorso) sia nel bambino che nell'adulto, ma non ci sono linee guida che indichino precisamente quando sia necessaria una radiografia. Uno studio che ha coinvolto tra l'altro 780 bambini portati al Pronto Soccorso per trauma al gomito ha dimostrato che una semplice manovra volta a verificare la possibilità di estendere in maniera completa il gomito (*elbow extension test*) ha una sensibilità del 96,5% e una specificità del 48,5% nell'identificare i soggetti con frattura del gomito. Più significativamente il valore predittivo positivo del test (la probabilità cioè che un bambino che non può estendere completamente il gomito abbia effettivamente una frattura) è del 50% e il valore predittivo negativo (la probabilità cioè che un bambino che può estendere il gomito completamente non abbia una frattura del gomito) è del 95,8%. Niente male per la pratica routinaria. Fermo restando che ai pazienti cui non faremo l'Rx diremo di ritornare se i sintomi non miglioreranno in pochi giorni (Appelboam A, et al. Elbow extension test to rule out elbow fracture: multicentre, prospective validation and observational study of diagnostic accuracy in adults and children. *BMJ* 2008;337:a2428).

**Frattura di femore in lattante di 4 mesi**

BMJ

Avrete già pensato dal titolo che, nei fatti, la diagnosi differenziale sta fondamentalmente tra l'osteogenesi imperfetta e il maltrattamento. Nel caso presentato come quiz ai *gene-*

*ral practitioner* inglesi dal *BMJ* (Radesky JS, et al. Femur fracture in an infant. 2009;338:b1583), il padre riferiva che aveva afferrato il bambino per la gamba mentre stava cadendo dal fasciatoio. Il caso è occasione per ricordare che, nel bambino che non deambula, le fratture degli arti inferiori devono evocare automaticamente il sospetto di bambino battuto (alla fine questa sarà la diagnosi in circa la metà dei casi) e va eseguito un esame radiologico di tutto lo scheletro (questo bambino aveva 11 fratture a diverso grado di calcificazione), un esame oculistico (per escludere emorragie retiniche) e una RMN (per escludere un idrocefalo esterno da successione).

BMJ

**... e revisione della letteratura su come riconoscere le fratture quando sono dovute a maltrattamento**

Una revisione della letteratura pubblicata sul *BMJ* (Kemp A, et al. Patterns of skeletal fractures in child abuse: systematic review. 2008;337:a1518) (32 studi) ha permesso agli Autori di stilare un decalogo basato sulle evidenze utili a riconoscere le fratture dovute ad abuso rispetto a quelle dovute ad altre cause. Ecco:

1. Pensa sempre all'abuso davanti alla frattura di un bambino di meno di 18 mesi in assenza di una storia convincente di un trauma importante o di una osteogenesi imperfetta.
2. Ricorda che le fratture multiple sono comunque più frequentemente causate dall'abuso fisico che da ogni altra causa traumatica.
3. Un bambino con fratture costali ha 7 probabilità su 10 di essere stato vittima di violenza fisica.
4. Un bambino di meno di 3 anni con frattura dell'omero ha 5 probabilità su 10 di essere stato vittima di violenza.
5. La frattura omerale metafisaria è più frequente nel bambino abusato, mentre quella sovracondiloidea ha di regola altre cause.
6. Un bambino con frattura femorale ha 3 probabilità su 10 di essere stato vittima di violenza fisica.
7. Questa probabilità è particolarmente alta se il bambino ancora non cammina.
8. Un bambino di meno di 2 anni con frattura cranica ha 3 probabilità su 10 di essere stato vittima di violenza fisica.

9. La sede della frattura e 10. la complessità della stessa non discriminano tra abuso o altra causa nel caso della frattura cranica.

### Triage in Pronto Soccorso Pediatrico

BMJ

*Triage* è un termine che si riferisce a quell'insieme di regole e operazioni che mettiamo in atto per classificare i pazienti secondo una scala di gravità e priorità di intervento. In Pronto Soccorso il *triage* è compito dell'infermiera e si è dimostrato una prassi molto utile specie negli ospedali degli adulti (sovraffollamento, molti pazienti con sintomatologia che potrebbe sottendere o no una condizione urgente o di emergenza come il dolore toracico) ma anche in Pediatria, specie in alcuni Paesi in via di sviluppo dove c'è maggiore necessità che qualcuno aiuti il medico (spesso il solo medico) a selezionare i bambini da visitare con maggiore urgenza, tra i tantissimi, comunque gravi, che affollano l'atrio del Pronto Soccorso (spesso in silenzio e senza che nessuno protesti). Un *triage* ipersemplificato, non basato sulla diagnosi, ma sull'assenza, presenza e grado di intensità di 6 ele-

menti discriminanti (grado di acuzie dell'esordio dei sintomi, rischio di vita, dolore, emorragia, livello di coscienza e temperatura) (*Manchester Triage*), viene utilizzato con successo in medicina dell'adulto per definire 5 categorie di urgenza con differente possibilità massima di attesa: 0 minuti (immediato); 10 minuti (molto urgente); 60 minuti (urgente); 120 minuti (standard) e 240 minuti (non urgente). La sensibilità e la specificità di questo tipo di *triage* sono state confrontate con quelle di una classificazione nelle stesse 5 categorie, basato su un esame clinico standard oltre che sul rilievo di segni vitali come la frequenza cardiaca e respiratoria, l'ossimetria, la pressione arteriosa, la temperatura. Il *Manchester Triage* non si è di fatto dimostrato utile nel bambino quanto invece risultava essere per l'adulto. Questo *triage*, concludono gli Autori, sbaglia "stando dalla parte sicura": porta infatti a sovrastimare l'urgenza nel 54% dei casi e a sottostimarla nel 12%. Sono i bambini più piccoli (sotto l'anno) quelli in cui si sbaglia di più (van Veen M, et al. Manchester triage system in paediatric emergency care: prospective observational study. *BMJ* 2008;337:a1501).

M<sup>e</sup>B

SOLO IN  
FARMACIA

**Integratore alimentare  
di Vitamina C in gocce  
maneggevole e comodo da dosare**

# REDOX<sup>®</sup>

gocce

**è Vitamina C!**



**La Vitamina C** rappresenta la prima linea di difesa dell'organismo contro i radicali liberi ed assicura una protezione dagli agenti ossidanti che sono tossici per la cellula. È ampiamente riconosciuto il suo ruolo centrale per il corretto funzionamento del sistema immunitario. Facilita l'assorbimento del ferro.

**1 goccia di REDOX contiene 5 mg di Vitamina C**  
POSOLOGIA LATTANTI: 5-10 gocce al giorno  
POSOLOGIA BAMBINI: 10-20 gocce al giorno

**Biotrading**

[www.biotrading.info](http://www.biotrading.info)

**REDOX gocce** può essere utilizzato tal quale, diluito in qualsiasi bevanda o aggiunto alla frutta grattugiata.

PRODOTTO, MARCHIO E DISTRIBUZIONE: BIOTRADING - MARSALA (TP)  
Dir. Scientifica Tel. +39 0923.761980 - Fax +39 0923.761981  
[www.biotrading.info](http://www.biotrading.info) [biotrading@biotrading.info](mailto:biotrading@biotrading.info)