

MEDICO E BAMBINO

Rivista di formazione e di aggiornamento professionale del pediatra e del medico di medicina generale,
realizzata in collaborazione con l'Associazione Culturale Pediatri

La Rivista è recensita in EMBASE

La Pediatria sulla "Grande Stampa" 2010

a cura di Alessandro Ventura



ELENCO INSERZIONISTI

ABIOGEN PHARMA <i>Bornilene</i>	2-42
ALPRETEC <i>Microair Pristine</i>	6
BIOTRADING <i>Redox</i>	26
NEOOX <i>Lutein DK</i>	47
NUK <i>Istituzionale</i>	18
RECORDATI <i>Alovex dentizione</i>	4
SANOFI AVENTIS <i>Enterogermina</i>	34-48

MEDICO E BAMBINO

<http://www.medicoebambino.com>

e-mail: redazione@medicoebambino.com

La Rivista è recensita in EMBASE

Direttore responsabile

Federico Marchetti

Comitato editoriale

Raffaele Badolato *Clinica Pediatrica, Università di Brescia* • 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)* • 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, Napoli* • Giuseppe Magazzù *Clinica Pediatrica, Università di Messina* • Giuseppe Maggiore *Istituto di Clinica Pediatrica, Pisa* • Vitalia Murgia *Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)* • Daniele Radzik *Pediatra di famiglia, Asolo (Treviso)* • Paolo Siani *Presidente ACP, Napoli* • Enrico Valletta *UO di Pediatria, AUSL Forlì*

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)
Ombretta Bolis (ombretta.bolis@gmail.com)
Ilaria Sforza *segreteria e servizio esecutivo*
(ilaria.sforza2@gmail.com)

Videoimpaginazione

Quickline sas
via S. Caterina 3, 34122 Trieste

Supplemento al n° 10/2010, rivista mensile edita da Medico e Bambino sas, via S. Caterina 3, 34122 Trieste

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

Ufficio abbonamenti: Tel. 040 3726126 • Fax 040 7606590

• e-mail: abbonamenti@medicoebambino.com

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

Abbonamento annuale: euro 75,00; per i soci ACP: euro 50,00; per gli specializzandi: euro 30,00; per l'estero: euro 100,00. Costo di un numero: euro 7,50; arretrato: euro 10,00. Importo da versarsi sul c/c postale n. 36018893, intestato a Medico e Bambino sas, via S. Caterina 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"

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

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

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

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 Editoria Specializzata e Tecnica Per il periodo 1/1/2009 - 31/12/2009
Tiratura media: 8180 copie
Diffusione media: 7241 copie
N° Certificato CSST 2009-1971 del 26/02/2010
Società di revisione: RIA & PARTNERS
Tiratura del presente numero: 7000 copie

Associata al

CSST CERTIFICAZIONE
EDITORIA
SPECIALIZZATA E TECNICA



A member of IFABC
International Federation of Audit Bureaux of Circulations



"Medico e Bambino sas" ha ottenuto la Certificazione dei Sistemi Qualità (CSQ), conforme alle normative UNI EN ISO 9001:2008 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 medicina generale.

La Pediatria sulla "Grande Stampa" 2010

- 
- 7** Introduzione
 - 9** Asma e allergologia
 - 11** Capire le malattie
 - 11** Dolore
 - 13** Ematologia/Oncologia
 - 14** Endocrinologia e diabete
 - 15** Gastroenterologia
 - 17** Genetica
 - 19** Immunologia clinica
 - 20** Infettivologia
 - 27** Malasanità
 - 27** Malformazioni
 - 28** Nefrourologia
 - 29** Neuropsichiatria
 - 31** Nutrizione
 - 35** ORL
 - 35** Perinatologia
 - 37** Povert 
 - 39** Prevenzione
 - 41** Problemi correnti
 - 43** Rare
 - 46** Varie

LA PEDIATRIA SULLA “GRANDE STAMPA” 2010

ALESSANDRO VENTURA

Clinica Pediatrica, IRCCS “Burlo Garofolo”, Università di Trieste

La “grande stampa” (il “British Medical Journal”, il “New England Journal of Medicine” e il “Lancet”) ha dedicato anche quest’anno molto spazio ad argomenti e problematiche di interesse pediatrico. Certamente non di rado (anzi il più delle volte) si tratta di studi o di editoriali o di revisioni e messe a punto o anche di casi clinici che non riguardano aspetti pratici della pediatria, di immediato interesse per il pediatra generalista (ci sono anche quelli, comunque). Ma rimane forte la convinzione che la loro lettura possa essere utile (anzi, sia in qualche modo irrinunciabile) per ogni pediatra che voglia agire in piena consapevolezza dei progressi (quelli “veri”) e dei problemi della pediatria che stanno attorno all’operare a testa bassa di ogni giorno. E che in qualche modo gli diano un senso e una prospettiva. L’abbonamento a una o a tutte e tre le grandi riviste della medicina, il semplice scorrerne i titoli settimanalmente, la lettura di qualche abstract, l’approfondimento di singoli articoli, sarebbe di certo la scelta più giusta e più produttiva per ognuno di voi. Scelta di cui, sono certo, non vi pentireste (e che certamente qualcuno di voi ha già fatto). Intanto, quello che “Medico e Bambino” può fare è proporvi la solita carrellata di recensioni (un’ottantina, quest’anno) sperando che la loro lettura possa esservi gradita e in qualche modo utile. E che magari vi invogli alla lettura diretta della “grande stampa”.

Buon anno a tutti!

Alessandro Ventura

ASMA E ALLERGOLOGIA

Arachidi tardi, arachidi presto, arachidi mai, arachidi sempre



La storia della prevenzione dell'allergia con la dieta di esclusione (alla mamma in gravidanza, alla mamma durante l'allattamento al seno, al bambino a rischio fino a tre anni di età) è crollata tanto miseramente quanto rumorosamente sotto i colpi dell'evidenza opposta. Che cioè la più efficace delle misure preventive è l'introduzione precoce degli alimenti (meglio se protetta dal contemporaneo proseguimento dell'allattamento al seno). Le prime evidenze in questo senso sono giunte proprio a riguardo dell'allergia alle arachidi, molto diffusa nel mondo anglosassone, con lo storico studio di Gedeon Lack che ha dimostrato che l'incidenza di questa allergia è dieci volte superiore nei bambini ebrei che vivono a Londra (dove arachidi e derivati sono vietati a scopo preventivo fino ai tre anni di vita nei bambini a rischio allergico) rispetto ai bambini ebrei che vivono in Israele e che assumono dai primi mesi di vita il "bamba", una pappa a base di arachidi. Gli Inglesi, si sa, magari non sono agili come noi Italiani ma sanno lasciarsi convincere dalle evidenze. E così hanno già modificato le raccomandazioni ufficiali (con cui raccomandavano l'assoluta astensione dall'assunzione di arachidi da parte della mamma e del bambino nelle famiglie a rischio allergico), sottolineando come non ci sia ragione che le madri debbano fare la dieta di esclusione in qualsiasi momento e aprendo cautamente la possibilità che anche il bambino "a rischio", dopo un allattamento al seno che dovrebbe durare almeno sei mesi, possa introdurre gli alimenti più allergizzanti come, ad esempio, quelli derivati dalle arachidi, "uno alla volta e dietro guida del medico", dopo l'età dei sei mesi. Non è di certo la rivoluzione che ci saremmo aspettati, ma un atteggiamento più deciso di liberalizzazione viene annunciato per il 2013, quando saranno resi noti i risultati dei due studi clinici randomizzati controllati che sono stati ufficialmente registrati e che prevedono di valutare, nel caso dello studio EAT, l'incidenza di allergia alimentare in bambini con esposizione precoce (a tre mesi) o tardiva (dopo i sei mesi) ad allergeni alimentari tra cui l'arachide, e nel caso dello studio LEAP l'incidenza dell'allergia alle arachidi in bambini che tra i 4 e gli 11 mesi hanno assunto almeno 6 grammi di proteine di arachide alla settimana rispetto al gruppo di coetanei che non hanno assunto per niente le proteine delle arachidi. Come dire, lenti ma sicuri (McLean S, Sheikh A. Does avoidance of peanuts in early life reduce the risk of peanut allergy? *BMJ* 2010;340:c424).

La scalata terapeutica dell'asma di difficile controllo




Il trattamento con corticosteroidi inalatori permette il controllo dei sintomi e una buona qualità di vita in larga parte dei bambini con asma persistente. D'altra parte, utilizzando dosi relativamente basse e sicure sul piano degli effetti collaterali (come 100 µg per due volte al dì di fluticasone), più di un terzo dei casi presenta almeno un episodio di asma grave all'anno senza un controllo soddisfacente dei sintomi di base. In questi casi finisce che ognuno fa di testa sua, più o meno influenzato anche dalle "mode" del momento. Il gruppo collaborativo americano CARE (*Childhood Asthma Research and Education*) ha condotto uno studio prospettico randomizzato controllato in doppio cieco su 182 bambini tra 6 e 17 anni con asma mal controllato da due puff di fluticasone da 100 µg/die, confrontando l'efficacia di tre diverse possibili strategie: l'aumento della dose del corticosteroide inalatorio, l'aggiunta alla terapia corticosteroidea di base di un beta-agonista a lungo effetto (LABA) o l'aggiunta del montelukast. Ogni bambino finiva con il ricevere ognuna di queste terapie per quattro mesi. La compliance alle diverse terapie è stata controllata contando le pillole e le "bombolette" per la terapia inalatoria che restavano. Il 98% dei bambini ha mostrato una risposta significativamente differente ad almeno una delle tre diverse terapie. L'aggiunta dei LABA in terapia si è dimostrata la scelta migliore sia nel ridurre il ricorrere di accessi gravi e il numero totale di giorni con asma, sia nel migliorare il FEV₁, con alta significatività statistica sia nei confronti del montelukast sia della strategia basata sull'aumento di dose del corticosteroide (Lemanske R Jr, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975-85). Va detto tuttavia che singoli bambini sono sembrati giovare di più del montelukast o dell'aumento di dose del corticosteroide, cosa che, a detta degli Autori, sottolinea quanto sia importante saper riconsiderare le specifiche esigenze e peculiarità di ogni singolo paziente anche quando si adotti una scaletta terapeutica basata su chiare evidenze.

Genitori che danno subito il "cortisone"



Istruire i genitori all'uso diretto del prednisolone, per pochi giorni, subito all'esordio dei sintomi di bronchite asmatica,

riduce i sintomi asmatici, il ricorso a visite mediche dal pediatra o in pronto soccorso e l'assenteismo scolastico. Lo dice uno studio australiano randomizzato controllato che ha coinvolto 250 bambini di età compresa tra 5 e 12 anni, seguiti per un tempo medio di quasi tre anni. In metà dei 308 episodi di bronchite asmatica occorsi durante lo svolgimento dello studio, i genitori hanno iniziato da subito a casa il prednisolone (1 mg/kg/die), nell'altra hanno somministrato un placebo per un minimo di 3 e per un massimo di 5 giorni. Il vantaggio terapeutico dato dall'uso diretto, "automatico", del prednisolone è stato valutato in una riduzione dello score sintomatologico dell'ordine del 15% e in una riduzione del 50% in termini di ricorso alla visita medica ambulatoriale o in ospedale. Vantaggi certamente significativi sul piano statistico, ma in concreto relativamente modesti, tanto che gli Autori concludono in maniera non assoluta, richiamando l'opportunità di fare un bilancio tra i reali vantaggi e i potenziali rischi della terapia corticosteroidica orale, specie nel bambino che finisca poi col farla molto di frequente (Vuillermin PJ, Robertson CF, Carlin JB, et al. Parent initiated prednisolone for acute asthma in children of school age: randomised controlled crossover trial. *BMJ* 2010;340:c843). Inoltre, ci rammenta l'editorialista (Keeley D, che è un *general practitioner*) (*BMJ* 2010;340:c988), i risultati di questo studio riguardano solo il bambino di età scolare e non il bambino (molto più frequente) con asma infettivo ricorrente dell'età dell'asilo. In questo ultimo caso, l'uso tempestivo del prednisolone da parte dei genitori all'inizio di ogni episodio non è risultato vantaggioso (Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing. *N Engl J Med* 2009;360:329-38), anche se Giorgio Longo dice che è solo perché hanno usato il prednisolone e non il betametasona...).

BMJ

Uso del paracetamolo e rischio di asma: era una bufala (?)

In uno studio prospettico australiano (Lowe AJ, Carlin JB, Bennett C, et al. Paracetamol use in early life and asthma: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341:c4616), in cui 652 bambini sono stati seguiti dalla nascita fino a 7 anni e le cui famiglie sono state intervistate 18 volte nei primi

due anni di vita del bambino relativamente all'utilizzo di paracetamolo e al contesto clinico in cui il farmaco era stato utilizzato, viene negato che l'utilizzo del paracetamolo nei primi due anni di vita costituisca un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di asma e malattie allergiche. L'apparente relazione tra uso di paracetamolo e sviluppo dell'asma, che appare presente all'analisi dei dati grezzi, scompare infatti quando il risultato viene aggiustato tenendo conto della frequenza delle infezioni respiratorie. Inoltre, né all'interno del gruppo che ha assunto il paracetamolo per infezioni respiratorie né in quello cui il farmaco era stato somministrato per altri motivi, è documentabile una relazione dose-dipendente tra assunzione di paracetamolo e sviluppo di asma. Viene quindi a cadere l'ipotesi che era stata sollevata da alcuni studi retrospettivi, il più importante dei quali per numerosità di casistica era stato lo studio multicentrico dell'ISAAC (Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48), la cui debolezza peraltro era proprio quella di essere retrospettivi e di non poter analizzare i dati, tenendo conto precisamente delle indicazioni per cui il farmaco era stato usato. Questi studi hanno suggerito che l'utilizzo del paracetamolo nelle prime epoche della vita sia associato a un aumento del rischio di asma e di allergie nel bambino di sei-sette anni. L'ipotesi è sembrata giustificabile anche sul piano biologico per il fatto che il paracetamolo può aumentare la flogosi respiratoria attraverso il consumo di glutazione (e il conseguente peggioramento dello stress ossidativo) e sembra anche in grado di dirottare la risposta immunologica in senso TH2. Lo studio ISAAC, peraltro, come tutti gli altri che avevano fatto pensare che esistesse effettivamente una relazione tra uso di paracetamolo e successivo rischio di asma, ha le debolezze di ogni studio retrospettivo, non aveva potuto prendere in considerazione le indicazioni per le quali il farmaco era stato utilizzato (fatto rilevante se si tiene presente che le infezioni respiratorie possono di per sé essere associate a un rischio di asma) e, in particolare, non aveva permesso di verificare l'esistenza o meno di una relazione dose-effetto tra esposizione al paracetamolo e asma (relazione dose-effetto che è di regola presente in ogni associazione causale). Liberi!

CAPIRE LE MALATTIE

I mitocondri: cavalli di Troia che accendono la flogosi?



È un titolo che ho ripreso da un pezzo del *New England Journal of Medicine* e che vi invito a leggere semplicemente perché è semplicemente bello e altrettanto semplicemente ci aiuta a capire cose complesse (Manfredi AA, Rovere-Querini P. The mitochondrion: a Trojan horse that kicks off inflammation? *N Engl J Med* 2010;362:2132-34). A tutti è noto che, a fronte di un danno infettivo, l'organismo mette in atto una risposta infiammatoria caratterizzata ad esempio dal reclutamento di leucociti, dalla produzione di citochine che amplificano la risposta stessa e agiscono sulla perfusione tissutale e ingaggiano la risposta immune specifica. Questa risposta, tanto pronta quanto aspecifica, è ingaggiata da molecole altamente conservate in natura (componenti della parete e del DNA batterico = PAMP = *Pathogen-Associated Molecular Pattern*) ed è certamente determinante nel favorire la guarigione da un'infezione ma, qualora persista, è essa stessa causa di danno ai tessuti. Perché questa risposta sfavorevole possa persistere una volta debellata l'infezione (ma anche perché questa risposta possa essere ingaggiata in assenza di patogeni, come nel caso di danno traumatico o ischemico dei tessuti) non era stato finora ben chiarito. Ce ne dà una spiegazione brillante uno studio recentemente

pubblicato su *Nature* (Zhang Q, Raoof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010;464:104-7), che identifica nei mitocondri che si liberano dal tessuto danneggiato una causa di attivazione o di anomala persistenza dell'infiammazione. Di fatto i mitocondri non sono altro che degli organelli presenti in quasi tutte le cellule eucariotiche, evoluti da un proteobatterio un tempo endosimbiotico. I mitocondri hanno, come tutti sanno, il loro DNA e di fatto, una volta esposti alle cellule immunocompetenti a seguito di un danno tissutale, possono legarsi, al pari del DNA di batteri infettanti, ad alcuni recettori intracellulari (i cosiddetti *Toll-Like Receptor*) di neutrofili, macrofagi e cellule dendritiche che una volta attivati inducono la produzione di citochine e chemochine capaci di attivare e amplificare la risposta infiammatoria. Forse saperlo non serve molto nella pratica. Forse anche sì, se ci aiuta a tener presente che un'infezione può attivare una risposta infiammatoria cronica o a facilitare attraverso la persistenza della flogosi l'ingaggio di una reazione autoimmunitaria o, ancora, se non ci fa dimenticare che un trauma (grave) o un evento ischemico (pensate ad esempio a una NEC in un neonato) può essere seguito da una sindrome infiammatoria che mette a rischio la vita del paziente più di quanto abbia fatto il trauma stesso e ci aiuta a definire strategie terapeutiche adeguate e mirate.

DOLORE

(non dimenticare di fare attenzione al)

NON basta un po' di zucchero...



La somministrazione di zucchero a neonati e lattanti per prevenire il dolore conseguente all'esecuzione di procedure dolorose come il prelievo è pratica comune e si basa anche sui risultati favorevoli di una metanalisi di 44 studi pubblicata dalla mitica *Cochrane* (Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1:CD001069). Peraltro, in età preverale, il giudizio sull'efficacia analgesica della somministrazione dello zucchero si è basato finora solo sull'osservazione del comportamento del bambino (espressione, pianto, sorriso ecc.) piuttosto che su dati neurofisiologici obiettivamente registrati. In un recente studio randomizzato controllato pubblicato sul *Lancet* (Slater R, Cornelissen L, Fabrizi L, et al. Oral sucrose as

an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1225-32), l'effetto analgesico della somministrazione di glucosio prima della puntura per il prelievo da dito è stato misurato, oltre che con l'osservazione del comportamento e con il monitoraggio della saturazione di ossigeno, anche con la registrazione EEGrafica ed elettromiografica (riflesso di allontanamento dell'arto). Ciò che emerge ci appare in qualche modo contro tendenza. Infatti, per quanto sia stato confermato che la somministrazione dello zucchero produce un effetto positivo sul comportamento del bambino al momento della puntura (meno pianti, meno lucciconi, meno espressioni addolorate), questo effetto non può essere di fatto considerato conseguenza di un'analgesia, poiché l'attività nocicettiva del cervello (EEG) e la grandezza e la latenza del riflesso di allontanamento dell'arto (EMG) sono risultate as-

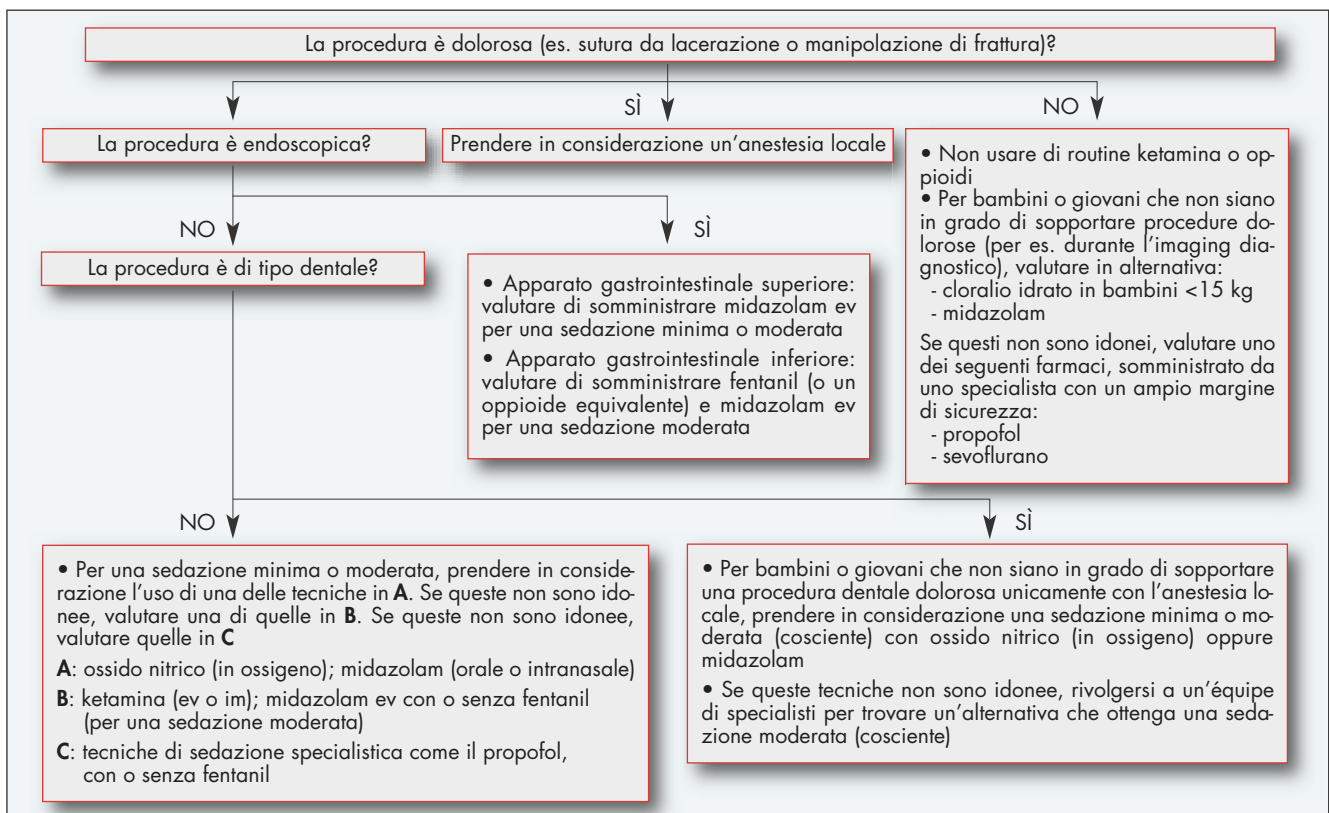
solutamente sovrapponibili nei lattanti che avevano ricevuto lo zucchero e in quelli che avevano ricevuto il placebo (acqua). Forse, commentano gli Autori, non è sbagliato continuare a dare lo zucchero ma, se pensiamo veramente che “il dolore faccia male veramente”, allora dovremmo trovare altre misure analgesiche per i neonati e lattanti cui provochiamo grande dolore con i nostri prelievi dal dito o da tallone: misure che siano realmente efficaci e che non ci diano semplicemente l’illusione di aver fatto qualcosa.

BMJ

Sedazione per procedure dolorose: linee guida della NICE per NON anestesisti

È così ovvio, così importante, così prioritario che ci si occupi della prevenzione del dolore indotto da procedure (diagnostico-terapeutiche), che anche la NICE ci richiama ad occuparcene e ci viene in aiuto con le sue linee guida (Sury M, Bullock I, Rabar S, Demott K; Guideline Development Group. Sedation for diagnostic and therapeutic procedures in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c6819). Prima di tutto per dire che l’intervento va commisurato al dolore prevedibile e soprattutto deve essere guidato da precise regole: si parte con l’inquadramento clinico-anamnestico del paziente e del rischio di complicanze dovuto alla sedazione. In questo senso ci si rifà sem-

pre allo *score* ASA, quello dell’*American Society of Anesthesiologists* (grado 1: piena salute; grado 2: malattia sistemica che non modifica l’attività; grado 3: malattia sistemica che limita l’attività; grado 4: malattia sistemica con rischio di vita; grado 5: paziente moribondo), e si sottolinea che, applicando correttamente la selezione dei pazienti, la sedazione può essere praticata in sicurezza anche da parte di non anestesisti qualora comunque si tratti di operatori che abbiano praticato un *training* sufficiente e che ci si limiti a pazienti classificabili nei gradi 1 e 2 ASA. Naturalmente le modalità di sedazione dovranno essere estremamente individualizzate e scelte in base alla procedura, al livello di sedazione che è necessario ottenere, alle condizioni del paziente, ma anche alle sue scelte consapevoli (nelle linee guida viene molto sottolineata l’importanza della comunicazione e delle spiegazioni date al bambino e ai suoi genitori) (*Figura*). L’articolo si chiude con le raccomandazioni relative al monitoraggio del risveglio del bambino e con la discussione di quello che dovrebbe essere fatto ancora meglio: una rete formativa nazionale (con accreditamento) per preparare gli operatori sanitari alla sedazione procedurale, una maggiore attenzione agli aspetti psicologici del dolore (l’ansia, la “fantasia pensata”), la capacità di gestire la depressione respiratoria indotta dall’utilizzo di oppioidi, la capacità anche di passare la mano all’anestesista nel caso in cui la procedura si prospetti prolungata e molto molto dolorosa.



Percorso possibile per la scelta della tecnica di sedazione procedurale più adeguata. Da *BMJ* 2010;341:c6819, modificata.

THE LANCET

Cure palliative o agonia?

L'attenzione al drammatico quanto irrisolto problema delle cure palliative viene elicitata dal *Lancet* con il racconto di quello che succede in Kenya, dove praticamente tutti i bambini che soffrono delle pene date dall'AIDS, dall'anemia falciforme, dai tumori, protraggono la loro agonia in assenza totale di terapie del dolore. Di 250 punti di cura, solo 7 tengono a disposizione la morfina (ma non si sa poi se la usano). In Afri-

ca, come ancora troppo spesso dalle nostre parti, la morfina viene utilizzata con eccessiva parsimonia per alleviare il dolore del paziente terminale: per paura della dipendenza (!?), per paura che nei bambini sia più pericolosa, per semplice disattenzione al dolore (Scholten WK, Milani B. Providing paediatric palliative care in Kenya. *Lancet* 2010;376:1988). Presto usciranno le linee guida dell'OMS, basate sulle evidenze, per il trattamento del dolore cronico nel bambino. Intanto pensiamoci un po' di più anche noi, da soli.

EMATOLOGIA/ONCOLOGIA

THE LANCET

Irradiazione per tumore da bambini e progenie

La prognosi dei tumori a esordio in età pediatrica è sostanzialmente migliorata negli ultimi venti anni anche grazie a trattamenti radio- e chemioterapici più aggressivi. Alcuni di questi sono mutageni ed è lecito ipotizzare che possano produrre un danno sulla progenie. Qualche dato importante su questo argomento ci viene da un colossale studio multicentrico americano che ha coinvolto 1148 (millecentoquarantotto!) maschi e 1657 (milleseicentocinquantasette) femmine in età adulta e che da bambini avevano ricevuto chemio-radioterapia per tumore. Un significativo aumento della mortalità perinatale è stato registrato nel caso di donne esposte a radiazione ovarica o uterina (nel caso l'irradiazione fosse avvenuta in età prepubere, il rischio relativo è molto elevato -12,5 volte- anche nel caso si fosse trattato di irradiazioni molto basse, uguali o inferiori a 2,5 Gy). Nessun aumento della mortalità perinatale è stato invece osservato nella progenie di maschi che avessero subito irradiazione del testicolo e di soggetti di entrambi i sessi che avevano eseguito chemioterapia. L'assenza di effetti della irradiazione testicolare sulla mortalità perinatale suggerisce che l'aumento di mortalità perinatale prodotto dall'irradiazione nelle femmine sia dovuto a un danno somatico, in particolare riguardante lo sviluppo e la conformazione uterina (Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, et al. Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;376:624-30). Le conclusioni di questo articolo, oltre che di forte interesse per lo specialista oncologo pediatra, sono anche di interesse generale perché sono applicabili anche ai casi in cui l'esposizione radiante sia avvenuta per ragioni accidentali.

NEJM



Progressi significativi (finalmente!) nella terapia del neuroblastoma

Il neuroblastoma è il tumore extracranico più frequente nel bambino. Il suo decorso clinico varia considerevolmente in ragione delle caratteristiche biologiche del tumore, con possibilità di regressione spontanea nelle forme precocissime 4s o con mortalità ancora elevatissima nei fenotipi cosiddetti ad alto rischio. Due studi pubblicati sul *New England Journal of Medicine* dal gruppo multicentrico di oncologi pediatri americani riportano di importanti risultati ottenuti sia nella terapia dei bambini con neuroblastoma a rischio intermedio che in quelli ad alto rischio. Nel primo studio (Baker D, Schmitz M, Cohn S, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1313-23), viene data dimostrazione che, utilizzando una stratificazione del rischio basata su criteri clinici (età < 0 > 1 anno, estensione del tumore) e biologici (istopatologia ma anche amplificazione dell'oncogene MYCN e grado di ploidia delle cellule tumorali), è possibile definire una categoria di pazienti (definiti a rischio intermedio) in cui un trattamento chemioterapico meno aggressivo (meno farmaci per meno tempo) e con meno effetti collaterali comporta comunque un successo terapeutico (sopravvivenza senza malattia a tre anni) superiore al 93%. Nel secondo studio viene data dimostrazione della significativa utilità di un farmaco biologico (anticorpo monoclonale contro il disialoganglioside G2, antigene espresso sulle cellule del neuroblastoma) nei casi ad alto rischio. In questi casi il trattamento convenzionale è basato su una chemioterapia intensiva che porta a mieloablazione e sul successivo trapianto di cellule staminali ematopoietiche seguito da un trattamento a lungo termine con isotretinoina. L'ag-

giunta a quest'ultima dell'anticorpo monoclonale anti-G2 (oltre che dell'IL-2 e del fattore di crescita dei fagociti GM-CSF) si è dimostrata talmente più efficace del trattamento standard che lo studio ha dovuto essere sospeso in anticipo (dopo due anni dall'inizio), quando la sopravvivenza libera

da malattia risultava del 66% nel gruppo sperimentale e del 46% nel gruppo sottoposto a terapia convenzionale (Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010;363:1324-34).

ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

Prove di prevenzione del diabete di tipo 1 (con la dieta del lattante)



Più di qualche evidenza suggerisce che la reazione autoimmune contro le beta-cellule che caratterizza il diabete di tipo 1 sia favorita da fattori alimentari che agiscono nei primi mesi di vita, come una breve durata dell'allattamento al seno o la precoce esposizione a proteine complesse (Knip M, Virtanen SM, Akerblom HK. Infant feeding and the risk of type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2010;91:suppl:1506S-13S; Kimpimäki T, Kupila A, Hämäläinen AM, et al. The first signs of beta-cell autoimmunity appear in infancy in genetically susceptible children from the general population: the Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4782-8). Il diabete di tipo 1 clinicamente conclamato è preceduto dalla comparsa di uno o più di cinque autoanticorpi la cui associazione con la malattia è ben nota: anticorpi contro le cellule insulari, anticorpi contro l'insulina, anticorpi anti-glutammicodecarbossilasi (GAD), anticorpi contro la tirosin-fosfatasi 2 correlata all'insulinoma (IA-2) e anticorpi contro il trasportatore 8 dello zinco (ZnT8). In pratica, in soggetti geneticamente a rischio la comparsa di due di questi autoanticorpi si associa a un rischio del 50% di sviluppare diabete clinicamente conclamato nei successivi 5-10 anni (Knip M. Should we screen for risk of type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2008;31:622-3). Uno studio randomizzato controllato su 230 neonati a rischio genetico per diabete di tipo 1 (portatori degli HLA predisponenti e con almeno un familiare affetto) ha dimostrato l'efficacia di un intervento dietetico precoce sullo sviluppo di autoimmunità correlata al diabete di tipo 1 nei primi 10 anni di vita. In pratica, sono stati reclutati nello studio i neonati a rischio in cui non era possibile l'allattamento al seno e gli stessi sono stati randomizzati a ricevere una formula normale o un idrolisato spinto di caseina almeno fino all'età di sei mesi. Almeno un autoanticorpo diabete-correlato è comparso entro 10 anni nel 30% dei casi allattati al poppatoio e nel 17% di quelli allattati con l'idrolisato spinto, differenza che è risultata statisticamente significativa ($p < 0,02$). Almeno due autoanticorpi sono comparsi nel 16% dei bambini allattati al poppatoio e nell'8% di quelli allattati con l'idrolisato, diffe-

renza che esprime senz'altro un trend favorevole all'intervento dietetico, ma che non raggiunge la significatività statistica ($p < 0,07$). Per quanto riguarda il dato che peraltro ci interessa di più, la prevenzione del diabete conclamato, questo è sopravvenuto nel complesso in 16 bambini (7% di tutta la coorte entrata nello studio) senza differenza tra i due gruppi (9/117 nel gruppo al poppatoio, 7/113 nel gruppo assegnato all'idrolisato spinto). Peraltro, 3 bambini che hanno sviluppato il diabete nel gruppo assegnato all'idrolisato erano usciti dallo studio molto precocemente (due dopo 3 gg, uno prima dei tre mesi di vita) e, per di più, limitando il risultato a un'analisi "per protocollo" (cioè ai casi che realmente hanno ricevuto l'intervento) l'incidenza del diabete è risultata dimezzata (4%) nei bambini alimentati con l'idrolisato rispetto a quelli alimentati al poppatoio (8%) (Knip M, Virtanen S, Seppä K, et al. Dietary intervention in infancy and later signs of beta-cell autoimmunity. *N Engl J Med* 2010;363:1900-8). Gli Autori ricordano che sta per essere concluso uno studio multicentrico europeo che dovrebbe darci conclusioni più definitive, ma già si sbilanciano a ipotizzare che gli idrolisati di caseina potrebbero essere indicati prima dei sei mesi nella dieta di "tutti" i lattanti, in considerazione del fatto che circa l'85% dei casi di diabete di tipo 1 origina dalla popolazione generale senza elementi di rischio riconoscibili. Resta peraltro il fatto che, nonostante questo studio confermi l'importanza della dieta nei primi mesi di vita rispetto al rischio di sviluppare autoimmunità verso le insule pancreatiche, i fattori che intervengono appaiono numerosi e agiscono in maniera complessa. Come nel caso del glutine, la cui introduzione precoce sembra avere un significativo effetto peggiorativo sullo sviluppo dell'autoimmunità diabete-correlata solo se avviene in una precisa finestra temporale attorno ai tre mesi di vita. Forse, per quello che ne sappiamo fino a ora, anche per la prevenzione del diabete come delle allergie alimentari, quello che rimane da consigliare è ciò che avverrebbe spontaneamente in natura (e che avveniva prima della montante epidemia di diabete di tipo 1 e di allergie alimentari gravi): l'allattamento al seno prolungato almeno fino ai sei mesi e l'introduzione progressiva degli altri alimenti mentre ancora il bambino riceve il latte della mamma. Ma anche questo è tutto da dimostrare.

THE LANCET

Prove di terapia del diabete con la pompa "intelligente"

L'utilizzo di pompe per l'infusione continua di insulina sottocutanea a dosi programmate, incrementabili durante i pasti, ha di certo contribuito al miglior controllo del diabete nei casi difficili, senza risolvere peraltro il rischio dell'ipoglicemia, che è la complicazione più temibile della terapia insulinica nel diabete di tipo 1. Da qualche anno è anche disponibile un sistema di monitoraggio della glicemia attraverso la misura del glucosio nell'interstizio, il cui utilizzo si è già dimostrato utile nel migliorare il controllo della glicemia (Tamborlane WV, et al. *N Engl J Med* 2008;259:1464-76). Recentemente è stato messo a punto uno strumento

che permette sia l'infusione continua di insulina che il monitoraggio della glicemia e che è programmabile in maniera tale da erogare l'insulina sulla base del livello glicemico piuttosto che a dosi prestabilite (*closed-loop insulin delivery*). In uno studio randomizzato controllato, l'utilizzo di questo strumento si è dimostrato più efficace di quello della "semplice" pompa di infusione dell'insulina nel controllo della glicemia in bambini e adolescenti diabetici sia dopo i pasti (assunti lentamente o rapidamente) sia durante l'esercizio fisico sia durante la notte, abbattendo del tutto il rischio di ipoglicemie notturne (Hovorka R, Allen JM, Elleri D, et al. *Manual closed-loop insulin delivery in children and adolescent with type-1 diabetes: a phase 2 randomised crossover trial. Lancet* 2010;375:743-51).

GASTROENTEROLOGIA

Ondansetron (orale) nel vomito della gastroenterite: AAA (evidenze)

NEJM 

In una metanalisi della rubrica "Archimedes" degli *Archives of Disease in Childhood* (Howard S. Does oral ondansetron reduce vomiting and the need for intravenous fluids and hospital admission in children presenting with vomiting secondary to gastroenteritis? *Arch Dis Child* 2010;95:945-7) viene analizzato il grado delle evidenze scientifiche che supportano l'uso dell'ondansetron orale nel lattante e nel bambino con vomito associato alla gastroenterite e impossibilità di accettare la reidratazione orale. Le domande a cui gli Autori hanno cercato risposta nella letteratura sono state principalmente tre: la somministrazione orale di ondansetron riduce la frequenza del vomito? riduce la necessità di reidratazione parenterale? riduce il numero di ricoveri per gastroenterite? Dai quattro studi ritenuti degni di essere presi in considerazione (il più recente pubblicato nel 2010 - Ylmaz HL, Yildizdas RD, Sertdemir Y. *Clinical trial: oral ondansetron for reducing vomiting secondary to acute gastroenteritis in children - a double-blind randomized study. Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:82-91 -, il più autorevole pubblicato sul *N Engl J Med* nel 2006 - Freedman SB, Adler M, Seshadri R, et al. *Oral ondansetron for gastroenteritis in pediatric emergency department. N Engl J Med* 2006;354:1698-705), si desume che la risposta è decisamente sì (con evidenza di grado A!) per tutte e tre le domande (la seconda e la terza a noi sembrano comunque molto... americane), con un NNT molto favorevole (variante tra 2 e 5). Il dosaggio medio si aggira sui 0,2 mg/kg/dose. Un effetto collaterale possibile sembra essere la diarrea (evidenza di grado

B) ma... sono necessari ulteriori studi per documentare se è proprio vero.

Calprotectina fecale: un test veramente utile nel sospetto di MICI

BMJ

La calprotectina fecale (una proteina del citosol dei leucociti) è un marcatore di flogosi intestinale ed è entrata nell'uso corrente nella diagnosi di malattia infiammatoria cronica, soprattutto per selezionare i pazienti da sottoporre all'endoscopia digestiva quando la clinica è dubbia. Una metanalisi degli studi nell'adulto e nel bambino conferma l'utilità del test e la sua elevata sensibilità e specificità (maggiore del 90%) per la diagnosi di MICI. Il dosaggio della calprotectina fecale riduce significativamente il numero di soggetti impropriamente sottoposti a colonscopia (del 67% negli adulti e del 35% nei bambini). I falsi negativi (per la diagnosi di MICI) risultano di circa il 10% in ogni età, ma, nel caso dell'adulto, l'endoscopia eseguita sulla base di un test positivo risulterà praticamente sempre utile a una diagnosi rilevante. In una piccola quota di casi (6-8%) eseguire il test prima dell'endoscopia porta a un ritardo ingiustificato della diagnosi, e questo vuol dire che, quando la diagnosi è chiara, si può fare a meno di farlo e si deve passare la mano direttamente all'endoscopista. La metanalisi conferma anche quanto già si sapeva sulle cause di positività della calprotectina fecale al di fuori delle MICI: i tumori intestinali (specie nell'adulto), le infezioni virali e batteriche (specie nel bambino), altre malattie del tratto digestivo relativamente facili da diagnosticare (fibrosi cistica, celiachia) o in cui l'en-

dosopia digestiva resta utile (poliposi, diverticolosi). False positività sono sempre possibili nel bambino molto piccolo (< 5 anni), età nella quale la specificità del test è meno buona (van Rhee PF, Van de Vijer E, Fidler V. Fecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3369).

THE LANCET

Autismo e colite non specifica con iperplasia linfoide: un articolo "ritirato" dal Lancet. E un saluto a due bravi colleghi

Molti di voi se lo ricorderanno. Si trattava di uno studio in cui veniva ipotizzata una correlazione tra colite aspecifica cronica, vaccinazione antimorbillosa e autismo infantile (Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 1998;351:637-41). Questa correlazione è stata successivamente smentita da ampi studi epidemiologici svolti in tutto il mondo. Ma ciò che certamente colpisce di più oggi i lettori del *Lancet* (e molti pediatri di tutto il mondo) è che la rivista ha formalmente ritirato l'articolo perché il procedimento condotto dall'*UK General Medical Council* ha potuto stabilire che lo studio era stato metodologicamente scorretto e contrario all'etica della ricerca: i casi non erano stati reclutati consecutivamente e comprendevano anche bambini le cui famiglie erano interessate a documentare la correlazione tra vaccinazione e autismo avendo avviato un procedimento per ottenere un risarcimento; il parere favorevole del comitato etico presentato alla rivista era falso e, stando così le cose, gli accertamenti anche invasivi eseguiti durante lo studio (colonscopie, esami radiologici) erano stati ingiustificati e ingiustificabili anche sul piano della conoscenza scientifica (Retraction in: *Lancet* 2010;375:445). Lo studio era stato condotto e coordinato da uno psichiatra (Wakefield AJ) con il necessario aiuto di una serie di gastroenterologi (che, tra l'altro, saputo come erano andate le cose, si erano già dissociati e avevano ritirato la loro firma dal lavoro). Non possiamo ovviamente in nessun modo pensare di dare un nostro giudizio così da lontano e certamente le

accuse sono gravi e documentate. Forse, ci verrebbe da dire, non tutti gli Autori sono colpevoli o sono stati consapevoli del misfatto allo stesso modo. Certo è che tra di loro ci sono due miti della gastroenterologia pediatrica mondiale: John Walker Smith e Simon Murch. Due amici e al contempo due riferimenti "indiscutibili" per tutti noi che siamo cresciuti con il crescere della gastroenterologia pediatrica negli ultimi 30 anni (dalla celiachia alle MICI), due grandi colleghi che stentiamo a credere meritino l'infamia che è piombata loro addosso e che ci piace salutare dalle pagine di *Medico e Bambino* per far sentir loro la nostra immutata amicizia e stima.

THE LANCET

La colite del lattante sta... in un gene

Si tratta di rarità, ma i bambini con MICI a esordio nel primo anno di vita costituiscono circa il 5% di tutti i bambini con MICI. Già l'anno scorso avevamo avuto modo di sottolineare come in questi casi si debba pensare a una malattia monogenica (un difetto congenito dell'immunità, come la CGD o la sindrome di Wiskott-Aldrich, o anche un difetto di modulazione della risposta infiammatoria dato dall'assenza del recettore dell'IL-10). A queste cause monogeniche di colite grave del lattante se ne aggiunge ora un'altra, data da una mutazione *missense* del gene che regola la produzione di IL-10. Questa mutazione è stata individuata in due lattanti imparentati tra di loro che presentavano diarrea mucoematica e fistole retto-vaginali e perianali (manifestazioni che caratterizzano di regola tutti i casi di MICI a esordio precocissimo). La terapia immunosoppressiva convenzionale non era stata efficace, mentre il trapianto di cellule staminali ematopoietiche ha portato alla risoluzione del problema nel caso in cui è stato fatto (Glocker EO, Frede N, Perro M, et al. Infant colitis - it's in the genes. *Lancet* 2010;376:1272). È importante avere ben presente la diversa, peculiare, patogenesi delle MICI a esordio nei primi mesi di vita e il fatto che, in ogni caso, c'è alta probabilità che si tratti di un difetto monogenico suscettibile di correzione completa con il trapianto di midollo osseo (cellule staminali ematopoietiche).

GENETICA

Basi genetiche (CNV) dell'ADHD



Il deficit di attenzione con iperattività (ADHD) è un disturbo neurocomportamentale, diagnosticabile secondo criteri precisi e ben definiti, che può avere una prognosi sfavorevole nel lungo periodo sul piano della realizzazione personale e dell'inserimento sociale del bambino. Ne sono affetti l'1-2% dei bambini. Per quanto sia ben evidente la familiarità del disturbo, a tutt'oggi non se ne conoscono le determinanti genetiche. Le Variazioni di Numero di Copie (CNV) sono delle modifiche del DNA non codificante che possono svolgere un ruolo importante nel regolare l'espressione genica e quindi sia nel modulare lo spettro fenotipico del soggetto sano sia nell'indurre malattie e nel regolarne l'espressione fenotipica. Uno studio su 410 (quattrocentodieci) bambini inglesi con diagnosi di ADHD e 1156 controlli, replicato in un secondo momento su 825 bambini con ADHD e 35.243 controlli di origine islandese e basato sull'analisi del genoma con l'analisi dei polimorfismi di singoli nucleotidi (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP), ha dimostrato che nell'ADHD è presente un significativo aumento di CNV di grandi dimensioni (comprendenti cioè sia duplicazioni che delezioni). Queste modificazioni sono risultate concentrate soprattutto nel braccio corto del cromosoma 16 (locus 16p13.11), una "zona calda" del genoma, implicata anche in altre malattie neurocomportamentali come l'autismo e la schizofrenia. Secondo gli Autori, questo studio (di alto valore scientifico ed epidemiologico per la qualità delle metodologie e la numerosità della casistica) dovrebbe portare a rifiutare definitivamente l'ipotesi che l'ADHD rappresenti semplicemente l'espressione di un disturbo psicorelazionale, pena la perdita delle possibilità di capirne meglio la patogenesi e di offrire le dovute cure ai bambini che ne sono affetti (Williams NM, Zaharieva I, Martin A, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in attention-deficit hyperactivity disorder: a genome-wide analysis. *Lancet* 2010;376:1401-8).

Distrofia muscolare di Duchenne: prove di terapia genica e autoimmunità



Gli effetti della terapia genica (iniezione nel muscolo deltoide di un vettore con circa il 40% del gene della distrofina e codificante per una *mini-distrofina* funzionalmente attiva) sono stati valutati in sei bambini affetti da distrofia muscolare di Duchenne. Il DNA del vettore iniettato è stato documentato nel muscolo sede dell'iniezione a distanza di 42 giorni (ma non dopo 3 mesi) in una quota variante da 0,01 a 2,56 copie per genoma diploide (buon successo sperimentale). L'espressione della mini-distrofina sui miociti è stata documentata in metà dei casi (altro buon successo sperimentale). In quattro dei sei casi si è sviluppata però una risposta immune anti-distrofina ed è stata rilevata la presenza di T linfociti mini-distrofina specifici (problema potenzialmente rilevante sia sul piano molecolare che su quello clinico). Il montare della risposta immune contro la mini-distrofina transgenica può spiegare l'esaurirsi nel tempo dell'espressione della proteina sui miociti, e rimane ovviamente uno dei problemi irrisolti della terapia genica in generale. Sorprendentemente, in due dei sei pazienti, una risposta immune anti-distrofina e la presenza di linfociti distrofina-specifici (per parti della proteina diverse da quelle codificate dal vettore) sono risultate presenti ancora prima della terapia genica. Si tratta di un dato di estremo interesse, che fa pensare alla complessità e alla variabilità molecolare delle malattie genetiche e all'importanza progressiva che può avere il montare di una risposta infiammatoria-autoimmune nell'evoluzione maligna della distrofia di Duchenne e che aggiunge qualche luce sul perché la terapia corticosteroidica sia in grado perlomeno di ritardarla (Mendell J, Campbell K, Rodino-Klapac L, et al. Dystrophin immunity in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2010;363:1429-37; Moore MJ, Flotte TR. Autoimmunity in a genetic disease - A cautionary tale. *N Engl J Med* 2010;363:1473-4).

IMMUNOLOGIA CLINICA

Terapie eziopatogenetiche dell'angioedema ereditario



L'angioedema ereditario è una condizione a trasmissione autosomica dominante, dovuta al difetto dell'inibitore del C1q (85% dei casi) o a una sua malfunzione (15%). Si tratta di un disordine clinicamente caratterizzato dal ricorrere di episodi di angioedema (senza prurito!) che tipicamente coinvolge le estremità, l'addome, i genitali, la faccia, l'orofaringe o la laringe. Il difetto del C1q favorisce la spontanea attivazione della cascata del complemento, della coagulazione e di alcune proteasi permeabilizzanti i vasi (callicreina, bradichinina), favorendo così il recidivare dell'angioedema anche in assenza di fattori scatenanti riconoscibili. A volte l'angioedema riguarda la mucosa gastrointestinale, e questi episodi (caratterizzati dal dolore addominale) portano impropriamente il paziente al tavolo operatorio. Per il trattamento degli episodi acuti gravi si dispone da molti anni dell'inibitore di C1q purificato, che ha comunque lo svantaggio di dover essere iniettato per via endovenosa, e richiede il tempo di raggiungere l'ospedale, e che non è stato approvato negli Stati Uniti dalla *Food and Drug Administration* per il possibile rischio di infezione virale. Il *New England Journal of Medicine* del 5 agosto 2010 dedica molto spazio al trattamento dell'angioedema ereditario (tre articoli e un editoriale) (Zuraw BL, Busse PJ, White M, et al. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:513-22; Cicardi M, Levy RJ, McNeil DL, et al. Ecallantide for the treatment of acute attacks in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:523-31; Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010;363:532-41; Morgan BP. Hereditary angioedema: therapies old and new. *N Engl J Med* 2010;363:581-3). Nel primo articolo vengono dimostrate l'efficacia e la sicurezza di un inibitore del C1q nanofiltrato e concentrato (*Cynrize*) nel trattamento dell'accesso acuto e anche nella profilassi (due iniezioni endovenose alla settimana) degli episodi nel soggetto ad alto rischio. Il secondo e il terzo studio evidenziano l'efficacia degli inibitori della callicreina e della bradichinina B2 nel ridurre la durata e la gravità dell'attacco acuto. Questo secondo tipo di terapia appare più adatto all'autogestione del paziente perché può essere fatto per via sottocutanea. In ogni caso, come ci insegna il solito Giorgio Longo, il medico dovrebbe aiutare il paziente a riconoscere prontamente il tipico eritema che spesso compare un paio d'ore prima dell'attacco di angioedema e che lo avvisa tempestivamente di recarsi in ospedale per ricevere comunque le cure adeguate in tempo utile.

Terapia genica nell'immunodeficienza combinata grave X-linked (SCID-X1)



La SCID-X1 è dovuta alla mutazione del gene IL2RG che codifica per il recettore dell'interleuchina 2. Questa immunodeficienza ha una trasmissione genetica legata al cromosoma X; è caratterizzata dalla completa assenza dei linfociti T e natural killer ed è suscettibile di terapia con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Peraltro, questo tipo di terapia è gravato da un'alta frequenza di complicanze come la malattia da trapianto contro l'ospite (GVHD) e necessita di terapia immunosoppressiva dopo il trapianto (con alto rischio di infezioni e di morte). Un'alternativa, sperimentata per la prima volta nella terapia delle SCID nei casi dovuti a difetto di adenosin-deaminasi (ADA), è la terapia genica (trasferimento del gene della catena gamma del recettore dell'IL2 alle cellule staminali ematopoietiche del soggetto utilizzando i retrovirus). Uno studio pubblicato sul *N Engl J Med*, frutto dell'esperienza del centro delle immunodeficienze congenite dell'Ospedale Necker di Parigi, riporta dei risultati a lungo termine di questa terapia su nove bambini affetti da SCID-X1. Nel complesso, otto dei nove casi sono vivi dopo un periodo di follow-up medio di 9 anni (8-11). La correzione della risposta immunologica sia sul piano del laboratorio che su quello clinico è stata ottenuta all'inizio in otto su nove casi, ma in quattro (45%) si è sviluppata una leucemia linfoblastica acuta che ha causato la morte di un paziente. La risposta immunologica persiste buona a distanza di tempo dalla terapia genica in sette su otto pazienti sopravvissuti, compresi i tre che sono stati trattati con successo per la leucemia. Considerato l'elevato rischio di leucemia, la terapia genica non può essere considerata come l'approccio di prima istanza nei casi di SCID-X1, ma, in considerazione della sua efficacia, questo intervento dovrebbe essere proposto in tutti i casi in cui non è disponibile un donatore HLA identico per il trapianto di cellule staminali (Hacein-Bey-Abina S, Hauer J, Lim A, et al. Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010;363:355-64).

Terapia genica nella sindrome di Wiskott-Aldrich



La sindrome di Wiskott-Aldrich è un'immunodeficienza complessa, caratterizzata clinicamente dalla ricorrenza di infezioni gravi, con trombocitopenia, eczema e multiple manifestazioni autoimmuni. La sindrome è dovuta alla mutazione di un gene (WAS) che codifica per una proteina

(WASP) regolatrice della polimerizzazione dell'actina nelle cellule ematopoietiche. Il trattamento attuale consiste nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche, che peraltro è gravato da discreta mortalità e complicanze, quali la malattia del trapianto contro l'ospite (GVHD). Questa malattia rappresenta un modello teoricamente ideale per la terapia genica sia perché l'espressione del gene WAS è limitata alle cellule ematopoietiche sia perché l'espressione della proteina WASP conferisce alle cellule transfettate un vantaggio proliferativo sulle cellule che non la esprimono. Sono stati recentemente segnalati i casi di due bambini con sindrome di Wiskott-Aldrich in cui la terapia genica ha avuto pieno successo e che a distanza di tre anni dall'infusione di

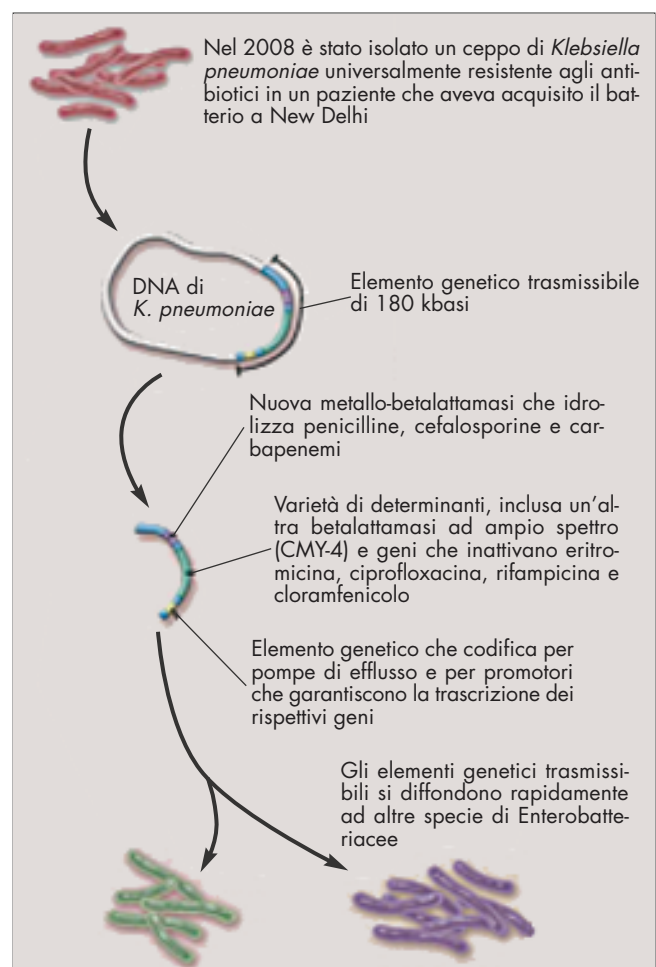
cellule staminali ematopoietiche autologhe transfettate con il gene WAS hanno uno stato di salute ottimale, senza più infezioni gravi, con risoluzione della diatesi emorragica, delle manifestazioni autoimmuni e dell'eczema e in cui la funzione dei linfociti T e B e natural killer e dei monociti appare stabilmente corretta in assenza di complicanze. Se questi dati venissero confermati da un follow-up più lungo, la malattia di Wiskott-Aldrich potrebbe confermarsi nella pratica il modello ideale di una malattia genetica correggibile stabilmente con la terapia genica e senza effetti collaterali negativi (Boztug K, Schmidt M, Schwarzer A, et al. Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:1918-27).

INFETTIVOLOGIA

No ESKAPE to ESKAPE: ovvero la vittoria dei batteri



Recentemente era stato segnalato che non ci sarebbe più stato scampo ai cosiddetti batteri ESKAPE (Enterococchi, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobatteriacee), non tanto per l'incremento della loro virulenza quanto piuttosto per la loro capacità di sviluppare rapidamente la resistenza a diverse categorie di antibiotici (Rice LB. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis* 2008;197:1079-81). In uno splendido editoriale del *N Engl J Med* (Møllering RC Jr. NDM-1: a cause for worldwide concern. 2010; 363:2377-9) viene richiamata l'attenzione su un nuovo meccanismo genetico di resistenza universale a tutti gli antibiotici (tranne le polimixine), chiamato NDM-1, acronimo che sta per New Delhi metallo-beta-lattamasi 1, che è stato per la prima volta documentato in una *Klebsiella* isolata da un paziente svedese con infezione urinaria a seguito di un viaggio a New Delhi, in India (Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10:597-602). Perché l'NDM-1 fa tanta paura? In primo luogo perché è un meccanismo di resistenza facilmente trasmissibile da specie a specie, individuato ormai, oltre che in India e Pakistan, in molti altri Paesi, tra cui USA, Australia, Cina, Israele, Francia e Inghilterra. In secondo luogo perché questo meccanismo di resistenza non penalizza in alcun modo la "vitalità" dei batteri (come invece succede ai batteri che acquisiscono le resistenze con altri meccanismi). Ma soprattutto perché il complesso genetico che conferisce



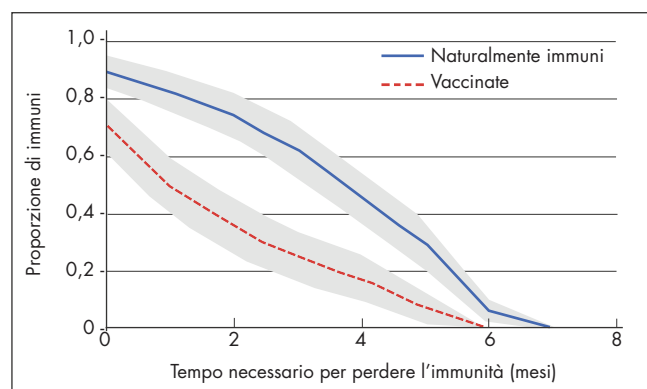
Origine e diffusione della New Delhi metallo-beta-lattamasi (NDM-1). Da *N Engl J Med* 2010;363:2377-9, modificata.

la capacità di produrre la NDM-1, e di conseguenza la resistenza a tutti gli antibiotici beta-lattamici, contiene inoltre sia un complesso di geni capaci di inattivare eritromicina, rifampicina, ciprofloxacina e cloramfenicolo e capaci anche di codificare per pompe di efflusso sia una serie di promotori che assicurano la trascrizione di questi stessi geni e la loro diffusione tra specie e specie (*Figura*). Una vera apocalisse cui potremo far fronte non tanto andando alla ricerca di nuovi antibiotici (i batteri ci sovrastano in numero e si replicano ogni 20 minuti!), ma attuando correttamente le misure di contenimento delle infezioni (lavarsi le mani in continuazione negli ospedali è ad esempio una misura di efficacia tanto straordinaria quanto forse inaspettata) e limitando la pressione selettiva contenendo lo spregiudicato utilizzo degli antibiotici.

I neonati non sono più protetti dal morbillo

BMJ

L'epidemiologia del morbillo è stata significativamente modificata dalla vaccinazione. E non può essere una sorpresa che donne in età fertile che non hanno avuto la malattia naturale ma che sono state vaccinate abbiano livelli sierici anticorpali più bassi rispetto alle donne incorse nella malattia naturale e finiscano con il trasmettere al neonato una protezione specifica meno efficace e duratura. È peraltro anche ipotizzabile che una ridotta circolazione del virus comporti un abbassamento dei livelli anticorpali anche in donne che da bambine avevano avuto il morbillo. Uno studio prospettico su 221 donne belghe in gravidanza (87 avevano ricevuto da bambine la vaccinazione antimorbillo, 120 avevano una storia sufficientemente documentata di infezione naturale) ha confermato entrambe le supposizioni (Leuridan E, Hens N, Hutse V, et al. Early waning of maternal measles



Proporzione di neonati, nati da donne vaccinate o naturalmente immuni, ancora immuni al morbillo in funzione del tempo necessario per perdere l'immunità. L'area ombreggiata rappresenta l'intervallo di confidenza al 95%. Gli anticorpi sierici antimorbillo scompaiono più rapidamente nei figli di donna vaccinata ma, all'età di sei mesi, sono assenti anche nei figli di donna che aveva avuto il morbillo. Una parte misurabile, sia pur diversamente rilevante, di entrambi i gruppi di neonati risulta suscettibile alla malattia anche prima dei sei mesi. Da BMJ 2010;340:c1626, modificata.

antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. *BMJ* 2010;340:c1626) (*Figura*). I livelli medi di anticorpi sono risultati significativamente più bassi nelle donne vaccinate e nei loro figli al momento della nascita e ai successivi dosaggi (1, 6, 9, 12 mesi). In concreto, la presenza di anticorpi antimorbillo è stata in media documentabile per un solo mese nei nati da madre vaccinata e per circa 3 mesi nei nati da madre che era stata infettata naturalmente. In ogni caso, comunque, la totalità dei bambini (per la precisione il 99% dei bambini di madre vaccinata e il 95% dei bambini di madre che aveva avuto il morbillo) ha perso comunque ogni protezione prima dei sei mesi. Urgono provvedimenti (terza dose di vaccino? anticipazione dell'età della prima dose? vaccinazione anticipata nei lattanti che viaggiano?) prima che il danno della vaccinazione universale (alta suscettibilità nel bambino piccolo) superi i benefici.

... e vaccinare presto per il morbillo i lattanti africani riduce significativamente la mortalità generale

BMJ

Alcuni studi dei primi anni '80 hanno dimostrato che l'introduzione del vaccino antimorbillo comporta una riduzione della mortalità infantile molto superiore all'atteso e dell'ordine del 40%. D'altro canto altri studi dimostrano che l'associazione del vaccino antimorbillo con il vaccino DPT può produrre un effetto sfavorevole. Un largo studio prospettico randomizzato controllato condotto in Guinea-Bissau su 6648 lattanti dimostra ora che la vaccinazione antimorbillo, qualora eseguita in due dosi (una anticipata ai 4,5 mesi, l'altra ai 9 mesi) e comunque eseguita ad almeno un mese di distanza dal DPT, è significativamente più efficace della vaccinazione antimorbillo con singola dose ai 9 mesi e produce un effetto favorevole aspecifico con una riduzione della mortalità prima dei 36 mesi pari al 22% (Aaby P, Martins C, May-Lill G, et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6495).

Vaccinazione anti-rotavirus: "alti" (registrati nei Paesi poveri) e "bassi" (registrati in Paesi più vicini a noi)

NEJM

Si sa che il rotavirus colpisce tutti i bambini del mondo e che è il responsabile della morte per diarrea acuta di circa un milione di bambini all'anno nei Paesi poveri. Nonostante il vaccino attenuato umano continui ad apparire meno efficace proprio nei Paesi dove ce ne sarebbe più bisogno, uno studio recente dimostra come due o tre dosi di vaccino abbiano una efficacia del 61% nel prevenire i casi di infezione grave o mortale in bambini dell'Africa sub-sahariana nel suo complesso (rimanendo peraltro più efficace in Sud Africa,

77%, rispetto al più malandato Malawi, 49%) e del 30% nel prevenire i casi di diarrea grave da tutte le cause nel primo anno di vita (Mahdi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med* 2010;362:289-98). Ancora migliori sono i dati provenienti dal Messico, dove l'introduzione della vaccinazione anti-rotavirus di massa ha ridotto del 35% la mortalità per gastroenterite acuta sotto i 5 anni (passata dal valore medio di 1793 casi/anno tra il 2003 e il 2006 a quello di 1118 del 2008, anno in cui è stata raggiunta una copertura vaccinale del 75% dei bambini del primo anno di vita). L'effetto preventivo sulla mortalità per diarrea ottenuto dal vaccino è risultato significativamente più evidente nel primo anno di vita (Figura) (Richardson V, Hernandez-Pichardo J, Quintanar-Solares M, et al. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med* 2010;362:299-305). Sullo stesso numero del *New England*, che riporta degli effetti positivi della vaccinazione anti-rotavirus in Africa e in Messico, vengono illustrati tre casi di lattantini americani con diarrea grave esordita dopo aver ricevuto la seconda dose di vaccino anti-rotavirus. Tutti e tre erano affetti da un'immunodeficienza combinata grave non ancora riconosciuta al momento della vaccinazione e sono incorsi in una gastroenterite con disidratazione severa dopo la seconda dose di vaccino (evidentemente al momento della prima dose erano ancora protetti dagli anticorpi materni). In due dei tre lattanti, il difetto immunologico avrebbe potuto essere sospettato in ragione di un severo difetto di crescita e per una storia di polmonite grave nel primo mese, ma il terzo caso sembrava proprio "perfetto" quando ha ricevuto il vaccino. Tutti e tre presentavano una linfopenia severa, ma ovviamente sarebbe impossibile proporre l'esecuzione di un emocromo a tutti prima della vaccinazione. Con tecniche di biologia molecolare si è potuto avere conferma che il ceppo di rotavirus presente nelle feci era quello vaccinale. Due casi hanno ricevuto il trapianto di cellule stami-

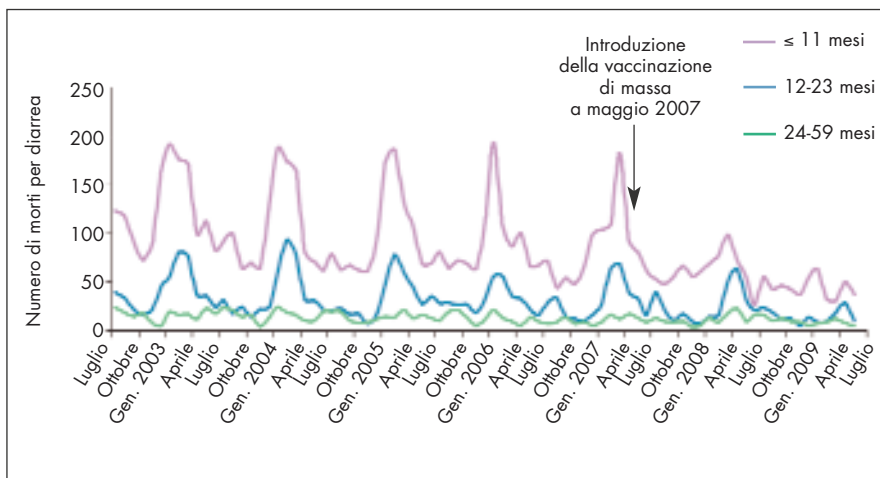
nali ematopoietiche e solo dopo di questo si sono "liberati" del rotavirus. Il rischio di gastroenterite grave da rotavirus "vaccinale" dovrebbe essere tenuto in conto nella valutazione costi/benefici della vaccinazione di massa, specie nei Paesi dove il rischio di complicanze gravi e la mortalità correlata all'infezione appaiono in realtà molto bassi (Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010;362:314-9).



**Poliomielite:
la partita è ancora in corso**

L'iniziativa "globale" per l'eradicazione della poliomielite entro l'anno 2000, lanciata nel 1988 dall'OMS e basata sulla diffusione del vaccino orale trivalente, ha portato senza dubbio a buoni risultati (riduzione dei casi registrati da 350.000 a 1500 all'anno, riduzione nei Paesi "endemic" da 125 a 4, eradicazione della circolazione del poliovirus tipo 2), ma non ha raggiunto l'obiettivo. In India, Afghanistan, Pakistan e Nigeria la polio è ancora endemica: il vaccino orale trivalente non si è dimostrato ottimale, in considerazione dell'interferenza del poliovirus 2 (tra l'altro apparentemente eradicato) sulla risposta vaccinale ai poliovirus 3 e 1; anzi, il vaccino monovalente contro il poliovirus 1 si è dimostrato di efficacia superiore per quanto incompleta rispetto al vaccino trivalente (el-Sayed N, et al. *N Engl J Med* 2008;16:1655-65). Rimane aperto il problema della polio paralitica da rivirulenza dei ceppi contenuti nel vaccino orale: i costi del vaccino inattivato intramuscolare sono elevati (più di 20 volte quelli del vaccino orale) e impediscono ancora la copertura vaccinale completa. Uno studio su 900 neonati indiani, che hanno ricevuto diversi tipi di vaccino antipolio orale alla nascita e a trenta giorni di vita, dimostra la superiorità del vaccino bivalente 1-3 (sieroconversione per i ceppi 1-3 dopo 2

dosi dell'85-90%) rispetto al vaccino trivalente (sieroconversione dopo due dosi dell'ordine del 55-65%) e la "non inferiorità" dello stesso vaccino bivalente rispetto alla capacità di indurre sieroconversione verso i singoli ceppi data dalle due vaccinazioni orali monovalenti con ceppi 1 e 2 (Sutter RW, John TJ, Jain H, et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2010;376:1682-8). Un altro studio condotto su 400 bambini dell'Oman dimostra come una vaccinazione "a risparmio" (somministrazione di un quinto della dose piena per via intradermica con inietto-



Numero di morti correlate alla diarrea nei bambini di età ≤ 59 mesi da luglio 2002 a maggio 2009 in Messico, per gruppi di età. Da *N Engl J Med* 2010;362:299-305, modificata.

una sieroconversione sovrapponibile a quella prodotta dal vaccino somministrato a dosaggio pieno (96-98% vs 100%), sia pur con titolo anticorpale più basso (Mohammed AJ, AlAwaidy S, Bawikar S, et al. Fractional doses of inactivated poliovirus vaccine in Oman. *N Engl J Med* 2010;362:2351-9). Lo sviluppo di un vaccino orale inattivato ed efficace o di un vaccino inattivato parenterale efficace e di basso costo ed effettivamente utilizzabile appare urgente, anche alla luce di quanto successo in Nigeria dove, in conseguenza della rivulterizzazione di ceppi vaccinali contenuti nel vaccino orale, circola un ceppo di tipo 2 di origine vaccinale che provoca una polio paralitica con peso epidemiologico sovrapponibile a quella indotta dai ceppi 1 e 3 selvaggi e di uguale gravità clinica (Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, et al. Implications of circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria. *N Engl J Med* 2010;362:2360-9).

THE LANCET

Mycoplasma pneumoniae: cuore, polmone e cervello

Un interessante caso riportato sul *Lancet* (Mariotti P, Nociti V, Stefanini MC, et al. Pneumonia's link with the head and heart. *Lancet* 2010;376:388) richiama l'attenzione sulle manifestazioni extrapolmonari, ragionevolmente autoimmunitarie, che possono conseguire all'infezione respiratoria da *Mycoplasma pneumoniae*. Nel caso in questione, si trattava di una bambina di sei anni con una storia progressiva di distonia dell'arto destro e quadro di encefalite coinvolgente il putamen e con endocardite silente (ispessimento della valvola aortica con insufficienza) in cui l'infezione da micoplasma era testimoniata dall'alto e persistente titolo delle IgM e delle IgG specifiche. Le colture per micoplasma (dal liquor) sono risultate negative, non c'è stata efficacia della terapia antibiotica (ciprofloxacina), mentre la sintomatologia clinica è sostanzialmente migliorata, così come la RMN cerebrale e l'ecocardiogramma dopo trattamento con immunoglobuline endovena. Una storia che dimostra ancora le "somialtanze" tra micoplasma e streptococco beta-emolitico di gruppo A, entrambi capaci di produrre infezione respiratoria, entrambi capaci di produrre manifestazioni immunologiche post-infettive particolarmente somiglianti per quanto riguarda cuore, cervello e anche rene.

THE LANCET

Dosare la procalcitonina per risparmiare antibiotici in terapia intensiva

Il dosaggio della procalcitonina (un precursore della calcitonina) è un fedele marcatore di infezione batterica che, a differenza della proteina C reattiva, è di grande aiuto nel differenziare la febbre da causa infettiva da quella da causa

infiammatoria senza infezione o di altra origine. Uno studio che ha coinvolto più di seicento pazienti ricoverati in terapia intensiva dimostra ora che il monitoraggio della procalcitonina e l'utilizzo di questo parametro per decidere se continuare o sospendere la terapia antibiotica portano a una misurabile riduzione della durata della stessa terapia (vengono risparmiati circa tre giorni ogni 28), senza aumentare la mortalità. Dati certamente interessanti, anche se gli Autori non sono in grado di dirci quanto questo risparmio sia vantaggioso anche in termini di ecologia delle resistenze batteriche e soprattutto in senso economico (gli antibiotici costano cari, ma anche il costo del dosaggio ripetuto della procalcitonina non è da poco...) (Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRO-RATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:463-74).

BMJ

Artrite settica (dell'anca) nella pratica

L'approccio pratico al bambino con sospetta artrite settica viene riproposto nella sezione "Practice" del *British Medical Journal* (Howard A, Wilson M. Septic arthritis in children. *BMJ* 2010;341:c4407). L'artrite settica interessa l'anca in un terzo dei casi, il ginocchio in un altro terzo e un'altra articolazione nel rimanente terzo. Sono più colpiti il lattante e il bambino piccolo. Il problema della diagnosi differenziale si pone principalmente nel caso dell'artrite settica d'anca rispetto alla sinovite transitoria (coxalgia benigna) nel bambino dell'età dell'asilo e dei primi anni delle elementari. Viene a questo proposito richiamato l'algoritmo di Kocher che prende in considerazione 4 criteri: il rifiuto di camminare, la febbre superiore a 38,5 °C, la VES superiore a 40, la leucocitosi superiore a 12.000/mm³: se nessuno di questi è presente, la probabilità di un'artrite settica è inferiore allo 0,5%; se un criterio è presente, la probabilità sale al 3%; ma se sono presenti 2, 3 o 4 criteri, la probabilità è significativamente più alta e rispettivamente del 40%, 96% e 99% (Kocher MS, Zurakowski D, Kasser JR. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in children: an evidence-based clinical prediction algorithm. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1662-70). A poco serve l'ecografia, che indicherà semplicemente se c'è o no versamento articolare (possibile in entrambe le condizioni). La diagnosi di artrite settica d'anca non va "persa" né va fatta tardivamente, pena l'esito infausto con la perdita del nucleo di ossificazione del femore. Nonostante molti ortopedici pediatri siano favorevoli alla semplice, ripetuta aspirazione, la raccomandazione ufficiale rimane quella di associare alla terapia antibiotica l'artrotomia in tutti i casi di artrite d'anca con versamento.

NEJM



**Progressi nel mondo:
curare il kala-azar in un colpo solo**

La leishmaniosi viscerale (kala-azar) è un flagello di molti Paesi in via di sviluppo e si calcola che circa la metà di tutti i casi al mondo sopravvengano in India, nella regione del Bihar (Murray HW, et al. *Lancet* 2005;366:1561-77). Le terapie più efficaci e sperimentate riguardano la somministrazione parenterale prolungata (3-4 settimane) di amfotericina B o paromomicina (Sundar S, et al. *N Engl J Med* 2007;356:2571-81) o quella orale di miltefosina (Sundar S, et al. *N Engl J Med* 2002;347:1739-46). Altrettanto efficace si è dimostrata anche la somministrazione per breve periodo (5 gg) della più costosa amfotericina B lisosomiale (*Ambisome*) (Sundar S, et al. *Clin Infect Dis* 2004;38:377-83). Entrambe le soluzioni, per quanto teoricamente efficaci, non erano di fatto applicabili in India, dove sussistono condizioni in cui è difficile garantire una cura per quattro settimane consecutive ed è impossibile utilizzare routinariamente un farmaco, anche per soli 5 giorni, quando costa, come *Ambisome*, 200 dollari a flacone. Il problema sembra ora “sbloccarsi”: da un lato la ditta produttrice di *Ambisome* lo ha messo a disposizione dei Paesi in via di sviluppo a un prezzo dieci volte inferiore, dall'altro uno studio sul campo che ha coinvolto 410 indiani (bambini e adulti di età compresa tra 2 e 65 anni) con kala-azar ha dimostrato che una singola dose di 10 mg/kg di *Ambisome* è in grado di curare il 100% dei casi e di mantenere la remissione a distanza di sei mesi nel 95,7% degli stessi (Sundar S, Chakravarty J, Agarwal D, Rai M, Murray HW. Single-dose liposomal amphotericin B for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* 2010;362:504-12). Bene per il mondo, e da ricordare anche per i nostri rari (ma non poi rarissimi) casi.

BMJ

BCG: vantaggi, svantaggi e interferenze

Non ci riguarda da vicino, ma, a giudicare anche dallo spazio dato al problema sulle pagine del *British Medical Journal*, il problema è globalmente importante. È utile vaccinare, e magari rivaccinare, con il bacillo di Calmette-Guérin (BCG) i bambini dei Paesi poveri, ad alto tasso di infezione tubercolare e più in generale con alto tasso di mortalità per malattie infettive? L'OMS raccomanda che una dose di BCG venga somministrata alla nascita in tutte le aree endemiche del mondo, basando questa raccomandazione sull'evidenza dell'efficacia del BCG nel ridurre sia l'incidenza di miliare tubercolare e di meningite tubercolare sia nel ridurre la mortalità non correlata alla tubercolosi, verosimilmente per un effetto potenziante la risposta immunologica verso infezioni da altri micobatteri (lebbra, atipici) e anche altri microrganismi (babesia, *Leishmania*, salmonella, plasmodio) e virus (Roth AE, et al. *Expert Rev Vaccines* 2006;5:277-93). Questo aspecifico ma rilevante effetto positivo del BCG ha

fatto ipotizzare che una seconda dose di vaccino possa essere comunque utile nel ridurre la mortalità infantile, anche se la rivaccinazione con BCG non sembra di nessuna utilità nel ridurre l'incidenza di infezione tubercolare. In uno studio condotto in Guinea-Bissau è stato dimostrato che una seconda dose di BCG ha effetto opposto sulla mortalità a seconda del momento in cui viene fatta rispetto alla vaccinazione DPT e rispetto al sesso. Infatti, la mortalità si riduce nei bambini che fanno la seconda dose di BCG dopo il completamento del ciclo vaccinale con la quarta dose di DPT e dopo la supplementazione con vitamina A, mentre si raddoppia (nelle femmine) se la quarta dose di DPT e la supplementazione con vitamina A vengono fatte a seguito della seconda dose di BCG (Roth AE, Benn CS, Ravn H, et al. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality: randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ* 2010;340:c671). Tutto questo non vi sembri astruso: tutte le vaccinazioni, in un contesto ad alta pressione infettivologica e con alta prevalenza di malnutrizione, possono avere effetti contrastanti (per fare altri esempi, la vaccinazione antimorbillo standard, ma non quella ad alto titolo, riduce la mortalità infantile globale; e la concomitante somministrazione di DPT annulla l'effetto positivo della vaccinazione antimorbillo). Non possiamo che prendere atto che non tutto quello che fa bene fa sempre bene e che la successione con cui le vaccinazioni sono fatte è un aspetto importante e da tenere presente nella pianificazione vaccinale (Shann F. BCG vaccination in developing countries. *BMJ* Editorial 2010; 340:c809).

BMJ

**Pandemia H1N1, OMS
e conflitto di interessi: chi sono i cospiratori?**

È passato giusto un anno da quando Margaret Chan, direttore generale dell'OMS, ha annunciato ai media che, stando alle evidenze e alle interpretazioni di queste che davano gli esperti di infettivologia, virologia e di medicina pubblica della stessa OMS, il mondo si trovava davanti all'inizio di una pandemia influenzale (H1N1). Quello che l'OMS non ha mai reso pubblico durante l'anno che è seguito a questa dichiarazione (anno durante il quale i governi di tutto il mondo, seguendo le indicazioni dell'OMS stessa, si sono svenati per acquistare il vaccino e i farmaci antivirali, rimasti per lo più inutilizzati) è che gli scienziati esperti dell'OMS che avevano dichiarato la pandemia e dato le indicazioni su come affrontarla erano stati in precedenza pagati per vari tipi di attività dalle ditte farmaceutiche (produttrici dei vaccini e degli antivirali) che avrebbero tratto vantaggio proprio da quelle stesse indicazioni. A fronte di queste pesanti accuse (peraltro documentatissime e dettagliate nel rapporto pubblicato sul *British Medical Journal* a firma di Deborah Cohen e Philip Carter (*BMJ* 2010;340:c2912), l'OMS ha parlato di “teorie cospiratrici” (risposta che a noi italiani ricorda sicuramente

qualcuno...), ma non ha convinto nessuno. Leggetelo, questo rapporto: è pieno di notizie, dati, commenti di esperti. Un vero esempio di grande giornalismo (scientifico ma non solo) e di quanto possa valere la libertà di stampa nelle mani di grandi professionisti. Leggetelo e non sbalorditevi troppo quando scoprirete che il primo imbroglio è stato addirittura quello di cambiare per l'occasione la definizione di pandemia, eliminando dalla definizione stessa la caratterizzazione di gravità, che richiedeva per una pandemia la previsione di un enorme, straordinario numero di malati e di morti. Non c'era tra l'altro alcuna base scientifica per stimare, come fu fatto a giugno 2009, il numero di quelli che sarebbero morti per l'infezione H1N1 come superiore a 2 milioni di persone, e ancora più grave fu non modificare questa previsione (continuando invece a mandare messaggi allarmanti e a dare indicazioni su vaccinazione e farmaci) dopo che alla fine della stagione invernale in Australia e Nuova Zelanda (nell'agosto 2009) risultava chiaro che si trattava di un'epidemia influenzale "moderata", con 1-2 casi infetti per mille. Nessuno nega la difficoltà di comunicare le incertezze in Sanità pubblica, dice Gerd Gigerenzer del *Max Planck Institute* tedesco, ma il problema (il misfatto) è stato proprio quello che in questo caso non è stata comunicata alcuna incertezza! Se l'OMS non saprà affrontare in maniera credibile il problema del conflitto di interessi al suo interno, concludono gli Autori del rapporto, la vittima principale dell'epidemia da H1N1 sarà proprio la credibilità dell'OMS stessa.

Contagio, diffusione e morbilità comparata dell'influenza stagionale e dell'H1N1: zero a zero

La circolazione contemporanea del virus dell'influenza stagionale (H3N2) e dell'H1N1 ha permesso di comparare in tempo reale la diffusione delle due infezioni e la loro gravità tra i familiari di persone affette. Lo studio, nel quale l'infezione è stata documentata con test molecolari e sierologici, è stato condotto a Hong Kong tra luglio e agosto del 2009 e ha coinvolto 45 soggetti risultati affetti da influenza stagionale e 54 soggetti con infezione H1N1 (e, rispettivamente, 130 e 154 loro conviventi). Il tasso di attacco secondario delle due infezioni è stato moderato e sovrapponibile (rispettivamente 8% e 9%) ed è risultato in entrambi i casi significativamente maggiore nei soggetti giovani, di età inferiore a 15 anni. Nei contagiati, l'infezione è stata documentata mediamente dopo 3 giorni e mezzo in entrambi i casi. Le manifestazioni cliniche sono state sovrapponibili, perlopiù lievi e caratterizzate da manifestazioni respiratorie indifferenziate di durata massima di 10 giorni, con almeno un terzo di casi che sono rimasti asintomatici (Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Comparative epidemiology of pandemic and seasonal influenza A in households. *N Engl J Med* 2010;362:2175-84). Olè!

NEJM



Prevenzione della trasmissione madre-bambino dell'HIV: luci e ombre

La trasmissione dell'HIV al bambino avviene nella stragrande maggioranza dei casi attraverso la via transplacentare, al momento del parto e attraverso l'allattamento al seno. E, in effetti, anche studi recenti hanno confermato che il trattamento intensivo con diversi schemi terapeutici della madre in gravidanza e durante l'allattamento al seno riduce significativamente il rischio di infezione del neonato (Chasela CS, Hudgens MG, Jamieson DJ, et al. Maternal or infant antiretroviral drugs to reduce HIV-1 transmission. *N Engl J Med* 2010;362:2271-81; Shapiro RL, Huges MD, Ogwu A, et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010;362:2282-94). Per prevenire la trasmissione materno-fetale dell'HIV, la terapia comprovatamente efficace e raccomandata dall'OMS è la singola dose di nevirapina (un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa) alla madre e al bambino. Se, in effetti, si tratta di un intervento efficace e fattibile anche in un contesto con scarse risorse (sia per la sua semplicità che per il basso costo), resta però il fatto che l'utilizzo occasionale di nevirapina favorisce la comparsa di resistenze virali e può risultare alla lunga deleterio nel caso in cui il neonato o la sua mamma necessitino di terapia anti-HIV a distanza dal parto. Due studi prospettici apparsi sul *New England Journal of Medicine* ci danno un'idea concreta del problema, dimostrando come il 10-14% delle mamme e dei bambini trattati con singola dose al momento del parto sviluppi un'infezione da virus HIV resistente alla nevirapina e come questo evento determini nei fatti un rischio significativamente aumentato di insuccesso terapeutico (non risposta o morte) dell'ordine del 70-80% (Lockman S, Hughes MD, McIntyre J, et al. Antiretroviral therapies in women after single-dose nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010;363:1499-509; Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010;363:1510-20). Gli stessi studi dimostrano anche che il problema della resistenza alla nevirapina può essere efficacemente superato introducendo un trattamento basato sugli inibitori delle proteasi (ritonavir e lopinavir), farmaci il cui utilizzo nelle mamme e nei bambini che hanno ricevuto la nevirapina al momento del parto sono ora tanto ufficialmente raccomandati dall'OMS quanto oggettivamente impensabili proprio in quei Paesi poveri in cui vive il 95% dei casi di AIDS del mondo. Come commentano gli editorialisti (Lallemant M, Jourdain G. Preventing mother-to-child transmission of HIV - protecting this generation and the next. *N Engl J Med* 2010;363:1570-2), urge trovare nuove strategie di intervento e nuove associazioni di farmaci per mantenere o riattivare l'efficacia della nevirapina dopo il monouso al momento del parto. La soluzione sembra ancora lontana e per il momento le cose sembrano andar bene solo per le ditte che producono farmaci

anti-HIV e che, per la cura dell'HIV, sottraggono ai Paesi più poveri investimenti decine di volte superiori a quelli che questi Paesi possono permettersi di dedicare alla cura e alla prevenzione di condizioni curabili (polmonite, meningite, gastroenterite) cui è associata una grande fetta della mortalità infantile.

Bambini inglesi deceduti con l'H1N1



THE LANCET

Durante l'epidemia, tra giugno 2009 e marzo 2010, in Inghilterra sono deceduti 70 bambini con infezione da H1N1. La mortalità complessiva è stata di 6 per milione di età < 18 anni, pari a quella rilevata in Olanda, la metà di quella riportata in Sud America, almeno tre volte quella stimata per l'influenza A. La mortalità è stata significativamente più elevata nel primo anno di vita (14 per milione) e si è concentrata in gruppi etnici particolari (nei bambini del Bangladesh e nei

bambini pakistani è stata rispettivamente di 47 e 36 per milione, mentre nei bambini inglesi "bianchi" è stata di 4 per milione) e in bambini con patologia preesistente (64% di tutti i casi). In particolare, nei bambini con paralisi cerebrale è stata calcolata una mortalità dell'1,5%! Una serie di evidenze che ci aiutano a selezionare i gruppi a rischio meritevoli di essere oggetto di una mirata e attenta campagna vaccinale senza disperdere diversamente le energie e il denaro. Sarà per la prossima volta? In Friuli Venezia Giulia le cose sono andate comunque meglio che in Inghilterra. Dei 189 casi pediatrici di infezione H1N1 che sono stati documentati sierologicamente, nessuno è deceduto, un solo caso è stato ricoverato con patologia grave (una coinfezione pneumococcica con empiema), sette casi sono sopravvenuti in soggetti a rischio (leucemia, tumore, fibrosi cistica), ma erano già guariti prima di conoscere l'esito dell'esame sierologico (Sachdevina N, Donaldson L. Paediatric mortality related to pandemic influenza A H1N1 infection in England: an observational population-based study. *Lancet* 2010;376:1846-52).

MALASANITÀ

VENTICINQUEMILIONI di bambini americani



Negli Stati Uniti i bambini privi di assicurazione sanitaria comportano per le loro famiglie sacrifici economici insostenibili e hanno uno stato di salute significativamente penalizzato (Jeffrey AE. *Pediatrics* 2006;118:e1027-38; Olson LM, et al. *N Engl J Med* 2005;353:382-91; Federico SG, et al. *Pediatrics* 2007;120:e1009-16). Non meno grave, peraltro, potrebbe essere il problema per quei bambini che, per quanto formalmente assicurati, devono accontentarsi di una copertura intermittente o data da contratti assicurativi che non offrono una copertura completa o adeguata. Uno studio, basato sui dati ufficialmente resi noti nel 2007 dal *National Survey of Children Health*, indica che negli Stati Uniti 11 milioni di bambini (UNDICIMILIONI) sono privi di qualsiasi assicurazione sanitaria e un numero ancora superiore, quattordici milioni (QUATTORDICIMILIONI), hanno una copertura insufficiente (*underinsurance*) (Kogan MD, Newacheck PW, Blumberg SJ, et al. *Underinsurance among children in the United States. N Engl J Med* 2010; 363:841-51). I bambini non assicurati, ma anche quelli assicurati in maniera insufficiente (*underinsured*), costituiscono nel loro insieme circa un terzo dei bambini americani e risultano avere una significativa ed eguale penalizzazione in termini di accesso e fruizione di cure primarie, preventive e ospedaliere nell'anno precedente allo studio: maggior numero di interventi tardivi o di rinunce alle cure necessarie, maggiore difficoltà di accesso a visite specialistiche, assen-

za di interventi preventivi e di bilanci di salute, assenza di interventi sanitari centrati sulla famiglia. Olè.



Shame on you, Health Minister!

Non sono solo i politici italiani ad agire al di là delle evidenze scientifiche. Gli *evidence-free politic* (come vengono definiti da Michael Baum, coordinatore del gruppo per i trial clinici dell'*University College* di Londra in un recente articolo sul *Lancet*) imperversano anche nel Regno Unito dove, nonostante il segretario di Stato per la Sanità abbia affermato che le evidenze scientifiche dell'efficacia dell'omeopatia rimangono discutibili, il Ministero della Salute ha respinto l'istanza del *Commons Science and Technology Committee* di sospendere i finanziamenti di Stato alle terapie omeopatiche. Il ministro ha risposto al prestigioso comitato scientifico che ha profonda fiducia nelle capacità dei pazienti di scegliere il trattamento più adeguato una volta ricevuta una corretta informazione. Cosa che scandalizza ancora di più l'Autore dell'articolo è che il Ministero della Salute si rifiuta di interpellare il NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) sull'omeopatia, cosa che invece viene fatta prima di approvare ogni tipo di investimento in termini di salute e di raccomandazioni terapeutiche. Vergogna, signor ministro! (ma detto in inglese, *shame on you, Health Minister*, fa più impressione) (Baum M. *Homoeopathy waives the rules. Lancet* 2010;376:577). Certo è che noi abbiamo poco da ridere.

MALFORMAZIONI

Sopravvivenza a 20 anni del bambino con malformazioni congenite



Le malformazioni congenite rappresentano una causa ancora rilevante di mortalità neonatale e infantile, specie nei Paesi sviluppati. Uno studio basato sul follow-up di una coorte di 10.964 nati vivi con una o più malformazioni congenite, notificati dal 1985 al 2003 al registro inglese di sorveglianza sulle malformazioni congenite (*UK Northern Congenital Abnormality Survey*, NorCAS) (registro che è stato costituito dopo la tragedia della talidomide), ha evidenziato come oggi l'attesa di vita a 20 anni dei bambini con malformazione congenita sia nei fatti piuttosto buona, superiori nel complesso l'85%, variando dal 66,2% dei bambini con mal-

formazioni del sistema nervoso centrale al 79% dei bambini con anomalie cromosomiche, all'83% di quelli con malformazioni dell'apparato gastrointestinale, all'89,5% di quelli con cardiopatia congenita, al 93% di quelli con malformazione urinaria e al 97,6% di quelli con palatoschisi. Le cose sono dunque senz'altro migliorate rispetto al più recente passato e senz'altro tutto questo è dovuto, almeno in parte, al miglioramento dell'assistenza neonatale e delle tecniche di correzione chirurgica. Peraltro, oltre all'anno di nascita, l'unico altro fattore che appare significativamente correlato con il miglioramento dell'attesa di vita del neonato malformato è risultato essere la quota delle gravidanze interrotte per anomalie fetali (che è passata dal 12% al 18% tra il 1985 e il 2003 e che naturalmente ha ridotto le nascite di bambi-

ni con malformazioni gravi) (Tennant PW, Pearce MS, Bythell M, Rankin J. 20-year survival of children born with congenital anomalies: a population-based study. *Lancet* 2010;375:649-56).

Malformazioni congenite ed esposizione all'acido valproico o alla carbamazepina nel primo trimestre di gravidanza

NEJM



BMJ

Non è una novità che l'esposizione in utero all'acido valproico durante il primo trimestre di gravidanza possa causare malformazioni. Il complesso degli studi finora apparsi in letteratura ne indica in particolare 14, senza peraltro consentire conclusioni definitive a riguardo. Uno studio appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362:2185-93), e che ha coinvolto più di 98.000 nati vivi

o nati morti o abortiti per malformazioni congenite su 3,8 milioni di nati in 14 Paesi europei, permette ora di concludere che l'utilizzo di acido valproico da parte della gestante nei primi tre mesi di gravidanza è associato con certezza a un aumentato rischio di 6 malformazioni tra le 14 in precedenza sospettate: spina bifida (OR 12,7), craniostenosi (OR 6,8), palatoschisi (OR 5,2), ipospadia (OR 4,8), difetto interatriale (OR 2,5), polidattilia (OR 2,2). Stando a una successiva metanalisi apparsa sul *British Medical Journal*, anche l'esposizione alla carbamazepina durante il primo trimestre di gravidanza comporta un significativo aumento del rischio di spina bifida, senza peraltro essere correlato a un aumento di incidenza di altre malformazioni (come palatoschisi, ernia diaframmatica, cardiopatie congenite, ipospadia), precedentemente ritenute far parte del quadro dell'embriopatia da carbamazepina (Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ* 2010;341:c6581).

NEFROUROLOGIA

NICE e... enuresi

BMJ

Come sempre sintetiche e ben documentate, sono uscite le linee guida NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) relative all'enuresi. Se ne trova una versione abbreviata (ma più che sufficiente) sul *British Medical Journal* (Nunes VD, O'Flynn N, Evans J, et al. Management of bedwetting in children and young people: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c5399). Ci sono dapprima le informazioni da dare ai genitori: sulla natura fisiologica del problema, che riguarda l'8% dei bambini a 5 anni ma ancora l'1,5% a 10; sull'importanza di non colpevolizzare il bambino; sull'importanza che la famiglia sia fatta consapevole che il problema durerà a lungo e che consapevolmente prenda provvedimenti opportuni (per esempio, dotare il letto di telino impermeabile e coperte lavabili facilmente); ci sono i riferimenti per il corretto inquadramento del problema: pensa al diabete, ma anche a uno stress psicologico (bullismo, per esempio) se il bambino ri-presenta enuresi dopo un prolungato periodo asciutto; pensa all'infezione urinaria, soprattutto se questa è presente nell'anamnesi e/o se ci sono sintomi diurni (enuresi, pollachiuria, stranguria); pensa al maltrattamento se il bambino sembra deliberatamente bagnare il letto; spendi comunque del tempo ad ascoltare come il problema viene vissuto e a parlarne con il bambino e

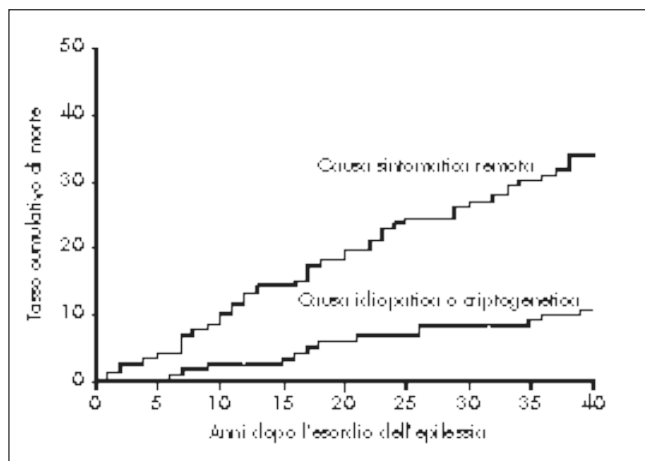
i genitori. Ci sono i messaggi da dare comunque: non occorre fare restrizione idrica durante il giorno; non servono gli esercizi di trattenere le urine, ma sarà comunque utile consigliare minzioni "a orario" ogni 6-7 ore, compreso il momento di andare a letto; le possibilità terapeutiche sono di diverso tipo e vanno adattate all'età e alle esigenze del bambino. Ci sono, infine, le precisazioni sui possibili interventi terapeutici: gli allarmi (da riservare ai bambini con enuresi notturna quotidiana, che hanno compreso il meccanismo dell'intervento e dopo che i genitori hanno ben compreso che dovranno gestire il risveglio) e la desmopressina, da riservare, viene detto, ai casi che non rispondono o non sono in grado di usare gli allarmi e alle situazioni "occasional" (gite scolastiche, notte in casa di amici ecc.). Farmaci anticolinergici o imipramina sono di dubbia utilità e comunque vanno prescritti solo se il problema non si risolve in altra maniera e su decisione e sotto controllo dello specialista. Una raccomandazione finale: il successo terapeutico (che può essere inteso anche semplicemente come un bambino e una famiglia che tollerano e gestiscono bene il proprio problema) si ottiene se tutte le figure (medico, insegnante, genitori ecc.) che stanno intorno al bambino sono ugualmente consapevoli del problema e del tipo di intervento che si è scelto di mettere in atto. Tutto già saputo, tutto forse scontato, ma chiaro e ben documentato.

NEUROPSICHIATRIA

Morire di epilessia



Uno studio prospettico, tanto eccezionale quanto sostanzialmente irripetibile, su una coorte di 245 bambini epilettici diagnosticati tra il 1961 e il 1964 e seguiti regolarmente in età adulta dimostra che nei 40 anni successivi alla diagnosi i bambini epilettici nel loro complesso hanno una mortalità del 24%, tre volte superiore a quella della popolazione generale coeva. In almeno la metà dei casi, la morte è attribuibile all'epilessia e in assoluto il fattore più significativamente associato al rischio di morte è risultato quello del mancato controllo dell'epilessia da almeno 5 anni. Come ci saremmo aspettati, nei soggetti con epilessia secondaria accompagnata da altra disabilità neurologica e cognitiva, la mortalità precoce in età adulta è significativamente più alta che nei bambini con epilessia criptogenetica (*Figura*) (Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522-9). Gli Autori sottolineano che in ogni caso di epilessia che continua a non essere ben controllata andrebbe presa in considerazione l'ipotesi di una terapia chirurgica, in particolare in ragione dell'aumentato rischio di morte che il cattivo controllo delle crisi comporta.



Tasso cumulativo di morte in base alla causa di epilessia. Una causa sintomatica remota indica che l'epilessia è associata ad anomalia neurologica maggiore o trauma. Da *N Engl J Med* 2010;363:2522-9, modificata.

**Terapia del "piccolo male":
la strada vecchia è sempre la migliore**


Il piccolo male è la forma più frequente di epilessia a esordio pediatrico e comprende circa il 15% di tutti i casi. Questa

forma di epilessia, caratterizzata dalle tipiche assenze e dall'EEG con onde-punte di 3 cicli/sec, è spesso mal interpretata come una forma benigna di epilessia, anche se i bambini affetti possono alla lunga mostrare deficit cognitivi e psicosociali e la risposta ai farmaci può mancare. Il farmaco che veniva tradizionalmente utilizzato nella terapia del piccolo male era l'etosuccimide (*Zarontin*), ma, pur in assenza di studi comparativi, questa terapia è stata di fatto soppiantata dal sodio valproato e più di recente dalla lamotrigina. Uno studio randomizzato controllato su 453 bambini con piccolo male ha dimostrato che l'etosuccimide e il sodio valproato sono significativamente più efficaci della lamotrigina nel controllo della malattia entro 16 settimane (Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-9). Ma, fatto molto importante per la qualità della vita e le prestazioni scolastiche del bambino, il disturbo dell'attenzione correlato alla terapia è risultato significativamente meno frequente (49% vs 33%) nei casi in cui viene utilizzata l'etosuccimide. Bene, ci sono voluti trent'anni per decidere in base alle evidenze e per tornare sulla strada vecchia che, a tutti quelli che l'avevano percorsa (come all'editorialista che ha commentato il lavoro), era sembrata effettivamente la migliore (Vining EP. Ethosuximide in childhood absence epilepsy: older and better. *N Engl J Med* 2010; 362:843-5).

**Balbuzie genetica:
una forma frusta di mucopolipidosi (!)**


Circa il 5% dei bambini in età prescolare balbetta, ma solo in una minoranza dei casi la balbuzie persiste e costituisce nel tempo una grave limitazione nell'interazione sociale. La balbuzie persistente è spesso familiare e, sebbene si tratti sicuramente di un problema su cui molti fattori anche ambientali possono agire, l'ipotesi che abbia una base genetica è stata recentemente supportata da studi di linkage genetico in famiglie con ricorrenza del disturbo. Uno studio tanto sofisticato quanto originale, e che ha coinvolto una larga famiglia pakistana con ricorrenza di balbuzie non sindromica, una larga serie di casi di balbuzie non sindromica non correlati (77 di origine pakistana e 270 tra inglesi e americani) e 372 soggetti di controllo (96 pakistani, 276 americani), ha dimostrato a sorpresa che esiste una significativa correlazione fra tre mutazioni del gene GNPTAB e la balbuzie non sindromica (Kang C, Riazuddin S, Mundorff J, et al. Mutations in the lysosomal enzyme-targeting pathway and persistent stuttering. *N Engl J Med* 2010;362:677-85). Il gene

GNPTAB codifica per enzimi che a loro volta regolano il trasferimento intra-lisosomiale di diverse idrolasi e quindi lo "smaltimento" di diverse sostanze che tendono ad accumularsi nei lisosomi. Un difetto delle stesse idrolasi sta, di fatto, alla base di una forma di mucopolidiosi (tipo II), malattia caratterizzata clinicamente da danni al sistema nervoso, al cuore e allo scheletro. L'efficienza del gene NAGPA (e di conseguenza di alcune idrolasi lisosomiali) è particolarmente importante per lo sviluppo dell'ippocampo e del cervelletto, strutture nervose che regolano sia l'emozione che la coordinazione del movimento, e questo potrebbe essere il nesso che lega il difetto metabolico alla balbuzie. Una vera apertura culturale, anche se, come sottolineato nell'editoriale (Fisher SE. Genetic susceptibility to stuttering. *N Engl J Med* 2010;362:750-2), restano ancora diversi punti da chiarire, come quello del perché un difetto genetico si manifesti in maniera così selettiva, del come si spieghi la risoluzione del problema in alcuni casi familiari, di quale prospettiva terapeutica venga ora ad aprirsi.

Sindrome di Tourette



La sindrome di Tourette è una condizione caratterizzata dalla comparsa (non necessariamente contemporanea) nello stesso soggetto di tic motori e tic vocali in assenza di ritardo mentale o autismo (Kurlan R. Clinical practice. Tourette's Syndrome. *N Engl J Med* 2010;363:2332-8). La coprolalia (il più "famoso" dei tic che può accompagnare la sindrome di Tourette) è presente in circa la metà dei casi. L'esordio è tipicamente pediatrico e questa è una *conditio sine qua non* per la diagnosi. Un terzo dei casi sono destinati a risoluzione spontanea, un terzo migliorano significativamente nel tempo, ma in un terzo dei casi il problema persiste o si aggrava in età adulta senza che siano stati identificati dei fattori predittivi sul tipo di evoluzione. La diagnosi è clinica (la RMN non aggiunge nulla). La terapia va affidata allo specialista. Poco efficace è risultata di fatto quella comportamentale, empirica, mentre viene riservata ai casi più gravi quella farmacologica, supportata da un limitato numero di studi clinici su piccole casistiche che riguardano i farmaci alfa-adrenergici (clonidina, guanfacina), gli antipsicotici (aloperidolo, risperidone, pimozide, flufenazina) e più di recente i depletori di dopamina (tetrabenzamina). In un terzo dei casi, la sindrome di Tourette è accompagnata da altre condizioni neuroevolutive, come la sindrome ossessiva compulsiva e l'ADHD, che vanno trattate a parte e il cui trattamento specifico (come nel caso dell'ADHD con il metilfenidato o con l'atomoxetina) non sembra indurre un peggioramento della sindrome ticcosa. L'efficacia della tossina botulinica è stata riportata in studi aneddotici per il contenimento temporaneo (3-6 mesi) di tic particolarmente disturbanti a carico di palpebre, collo e spalle. La stimolazione profonda con inserimento di elettrodi nei nuclei della base

è risultata efficace in alcune esperienze aneddotiche su casi riferiti come molto gravi. Ciononostante, si tratta di una terapia gravata dal rischio di complicazioni quali l'infezione, l'infarto cerebrale, le parestesie e la disartria, e certamente non sono ancora chiari i criteri per selezionare i pazienti a questo intervento estremo. L'ipotesi che la sindrome ticcosa, in particolare la sindrome di Tourette, possa essere in alcuni casi una manifestazione secondaria all'infezione streptococcica (PANDAS) va considerata morta e sepolta, e va dimenticata (Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL; and the Tourette Syndrome Study Group. Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics* 2008;121:1188-97). Le basi genetiche della malattia non sono state precisamente chiarite. Ciononostante, in una minoranza dei casi di sindrome di Tourette è evidente una trasmissione di tipo autosomico dominante ed è stata identificata una mutazione del gene HDC che codifica per la L-istidina-decarbossilasi e che di fatto è un importante regolatore della funzione dei neuroni istaminergici (Ercan-Sencicek AG, Stillman AA, Ghosh AK, et al. L-histidine decarboxylase and Tourette's syndrome. *N Engl J Med* 2010;362:1901-8). Questi neuroni sono tra l'altro particolarmente rappresentati nella corteccia e nel corpo striato, aree implicate nella patogenesi della sindrome di Tourette. E del resto è già stato ben documentato che la cavia da esperimento in cui venga disattivato il gene HDC sviluppa una sintomatologia sovrapponibile a quella della sindrome di Tourette nell'uomo. La dimostrazione della disregolazione del sistema istaminergico nella sindrome di Tourette apre concrete strade alla sperimentazione terapeutica con farmaci capaci di interagire con questo sistema.

Depressione negli adolescenti: prevederla, riconoscerla, curarla



Una messa a punto da non perdere, quella apparsa quest'anno sul *British Medical Journal* (Thapar A, Collishaw S, Potter R, Thapar AK. Managing and preventing depression in adolescents. *BMJ* 2010;340:c209). La depressione colpisce il 5% degli adolescenti e tanto prima arriva, tanto peggiore è la sua prognosi. Si tratta sicuramente di un problema sottostimato e trattato meno e meno bene di quanto meriterebbe. Studi prospettici di alta numerosità indicano come la depressione dell'adolescente penalizzi le relazioni sociali, il completamento della carriera scolastica, le condizioni generali di salute, e comporti un rischio di suicidio molto aumentato (10-30 volte). Gli adolescenti che hanno tratti di umore depressivo pur stando sotto la soglia diagnostica e quelli con genitori depressi sono a rischio aumentato di sviluppare una depressione franca. Gli elementi clinici per la diagnosi (e che dovrebbero evocare il sospetto) sono principalmente l'irritabilità, la noia con l'abbandono di attività

(ludiche, sportive, sociali) che sembravano prima interessare il ragazzo, il peggioramento e l'abbandono scolastico, spesso anche i dolori muscolari "sine materia". Le crisi d'ansia, l'autolesionismo, il comportamento distruttivo possono essere segni di accompagnamento in circa un terzo/la metà dei casi e possono essere confusi con il problema primario se si presentano per primi. Bisogna che il pediatra

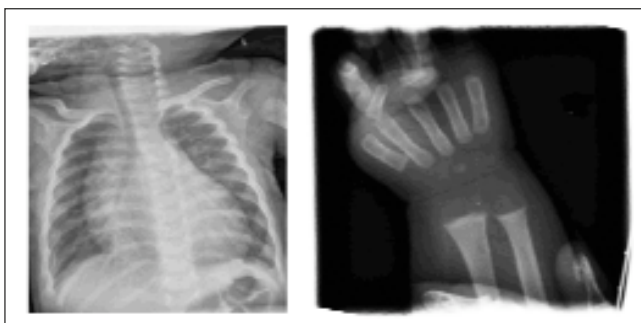
interroghi il ragazzo e la famiglia esplicitamente rispetto a tutti questi problemi (magari utilizzando i questionari *ad hoc* per la diagnosi di depressione) (Williams SB, et al. *Pediatrics* 2009;123:e716-35). L'intervento terapeutico basato sulla psicoterapia (cognitivo-comportamentale) non ha superato il vaglio di due metanalisi, ma sembra avere successo in casi lievi e non.

NUTRIZIONE

Miocardipatia e rachitismo

BMJ

Il *British Medical Journal* ha dedicato un quiz iconografico per il *general practitioner* (Canlas J, Ayubi A, Kagalwala F, Prasad R, Rawal J. Endgames. An Infant with respiratory distress. *BMJ* 2010;340:c2155) a un caso di miocardipatia con scompenso cardiaco in un bambino rachitico. Si trattava di un lattante africano presentatosi in astanteria con un distress respiratorio, in cui la radiografia del torace mostrava un'importante cardiomegalia e una ridistribuzione del circolo polmonare, e con palesi segni di rachitismo (polsi ingrossati) (*Figure*). Il caso offre ovviamente lo spunto per ricordare come il difetto di vitamina D e l'ipocalcemia possano compromettere la contrattilità miocardica e causare una miocardipatia dilatativa e, in particolare, come i bambini immigrati di colore o di particolari etnie (asiatici, mussulmani) siano ad alto rischio di rachitismo in ragione del colore della pelle e/o del modo di vestirsi delle loro mamme. Nel caso specifico, la terapia con calcio e vitamina D e con diuretico e digitale ha portato alla guarigione in tempi brevi. Due casi analoghi sono giunti negli ultimi anni anche alla nostra osservazione. Vuol dire che il problema c'è, va tenuto presente e, soprattutto, va prevenuto.



Cardiomegalia, congestione polmonare e tipico slargamento (radio) e deformazione a coppa (ulna) delle epifisi in un lattante di colore con miocardipatia e scompenso cardiaco da rachitismo. Da *BMJ* 2010;340:c2155, modificata.

Vitamina D: messa a punto sul BMJ

BMJ

Gli aspetti pratici del difetto di vitamina D, rimarcati nella splendida messa a punto del *British Medical Journal*, che il pediatra (ma anche il medico generalista) dovrebbe tenere presenti sono riassumibili in un decalogo:

1. Il difetto di vitamina D è molto più diffuso di quanto si pensi. Ad esempio, riguarda circa la metà degli adolescenti americani e inglesi.
2. Venti minuti di esposizione al sole di volto e avambracci durante la mattina sono sufficienti a coprire il fabbisogno giornaliero nei soggetti di pelle chiara, ma va tenuto presente che questa esposizione spesso non è possibile durante i mesi invernali e che in ogni caso non è sufficiente per gli immigrati di pelle scura o con abitudine a coprirsi o per altre categorie a rischio, come ad esempio gli obesi (15% degli adolescenti italiani, 30% di quelli americani) che "sequestrano" la vitamina nel grasso.
3. Oltre che nella regolazione del metabolismo del calcio, la vitamina D gioca un ruolo centrale nella regolazione della risposta immune, nella contrattilità muscolare e miocardica, nel metabolismo lipidico, nella protezione dai tumori.
4. Il rachitismo nel bambino e l'osteomalacia nell'adulto sono le conseguenze più note del difetto grave di vitamina D, ma esistono chiare evidenze che il difetto di vitamina D sia implicato in molte altre condizioni patologiche molto comuni come le infezioni, il diabete di tipo 1, la sclerosi multipla e altre malattie autoimmuni, la cardiomiopatia dilatativa, i dolori e la debolezza muscolare, l'obesità, il cancro del colon e della mammella.
5. I principali fattori di rischio di difetto di vitamina D che il pediatra dovrebbe tenere presenti sono l'etnia in rapporto al colore scuro della pelle o all'abitudine di coprirsi eccessivamente, l'uso di creme protettive o la scarsa esposizione al sole specie dove si teme il melanoma, l'allattamento al seno esclusivo, l'essere nato da madre nera o asiatica recentemente immigrata o dopo multiple gravidanze ravvicinate,

l'essere adolescente con malattia cronica spesso ricoverato e poco esposto alla luce solare, l'obesità, l'uso di farmaci induttori enzimatici (antiepilettici in particolare, ma anche corticosteroidi), la paralisi cerebrale o altro danno neurologico (si somma il rischio della scarsa esposizione al sole e dell'assunzione di antiepilettici) e naturalmente tutte le sindromi con malassorbimento come la celiachia, la malattia di Crohn, la fibrosi cistica.

6. Il difetto di vitamina D può essere documentato dosando il calcitriolo (1,25 idrossi-vitamina D₃), tenendo presente che un livello sierico sotto 75 nmol/l va già considerato indicatore di un difetto e uno inferiore a 25 nmol/l di un difetto grave.

7. La dose profilattica (250-400 UI/die di calciferolo o ergocalciferolo) è raccomandata per tutti i bambini fino al compimento del terzo anno e anche nell'adolescente da diverse Società scientifiche come quella europea di endocrinologia pediatrica; ma, nel caso sussistano condizioni che impediscano un'adeguata sintesi a livello cutaneo (colore della pelle in particolare), questa dose non va considerata sufficiente.

8. La terapia del rachitismo conclamato va eseguita somministrando 3000-6000 UI di calciferolo per os per tre mesi, seguiti dalla dose profilattica, associando per i primi giorni il calcio alla dose di 50 mg/kg/die; non vanno mai utilizzati i composti a rapida azione e alta potenza (come il calcitriolo) perché non sono in grado di correggere il difetto e provocano ipercalcemia.

9. Nei casi di rachitismo conclamato può essere più ragionevole, specie se si intravede la possibilità che la compliance alla terapia non sia buona, utilizzare una monodose di calciferolo im di 300.000 UI.

10. A fronte di un bambino con rachitismo conclamato, il pediatra dovrebbe dare per scontato fino a prova contraria che anche la madre e altri fratelli abbiano ugualmente un difetto di vitamina D (Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010;340:b5664).

Annunci di morte dagli Indiani d'America (quelli che erano bambini obesi)



I nostri bambini sono sempre più obesi (15% dei bambini fra 6 e 19 anni americani, 30% se di etnia ispanica o africana), ma lo sono relativamente da poco e si dovrà aspettare qualche anno per vedere gli effetti di questo fenomeno sulla mortalità precoce in età adulta. Tra i bambini degli Indiani d'America (Pima), invece, l'obesità è un fenomeno diffuso da molti anni, tanto che già alla metà del secolo scorso ne erano affetti circa il 30% (BMI > 95° centile). Un grandioso studio prospettico su una coorte di 4857 bambini indiani d'America non diabetici, reclutati tra il 1945 e il 1984 e seguiti nel tempo per una media di 24 anni (range 5-54 anni), ci anticì-

pa come l'obesità (BMI nel quartile più alto) in età pediatrica raddoppi il rischio di morte precoce (entro i 55 anni) da cause endogene non accidentali (epatopatia alcolica, malattia cardiovascolare, diabete e nefropatia diabetica ecc.). Un aumento significativo del rischio di mortalità precoce è risultato correlato anche all'iperglicemia (+75% per i bambini nel quartile più alto) e all'ipertensione (+50%), ma non all'ipercolesterolemia (Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010;362:485-93).



Studi di alta qualità per rimedi di bassa efficacia: il caso dell'obesità

La scuola rappresenta teoricamente la sede ideale per un intervento preventivo dell'obesità, vista la quota di tempo che i ragazzi vi trascorrono, il maggior impatto educativo dato dalle occasioni "di gruppo", il fatto stesso che è proprio a scuola che si consuma almeno una merenda, se non anche almeno un pasto al giorno. In uno studio randomizzato che ha coinvolto 42 scuole medie americane frequentate da bambini ad alto rischio etnico (ispanici e neri) e socioeconomico di sovrappeso, obesità e diabete di tipo 2, un intervento preventivo complesso e prolungato di tre anni ha dato peraltro risultati sostanzialmente deludenti. L'intervento era stato focalizzato su quattro determinanti integrate del problema obesità: la nutrizione (modificazione delle diete erogate dalle mense e del cibo venduto nei punti ristoro e dalle macchinette); l'attività fisica (aumento programmato dell'attività fisica quotidiana "rilevante", quella che porta la frequenza cardiaca a crescere oltre i 130 batt/min) nelle ore scolastiche; l'educazione (utilizzo di mezzi informativi-adattati all'età e di alto impatto per i ragazzi); il contesto sociale (rete informativa, coinvolgimento dei media ecc.). Alla fine dello studio, la prevalenza di ragazzi in sovrappeso e obesi non è risultata differente tra le scuole che erano state oggetto dell'intervento e le scuole di controllo (dove semplicemente erano stati contattati gli obesi all'inizio e alla fine), anche se i fattori correlati al rischio di sviluppo di diabete di tipo 2 (BMI medio, insulinemia e circonferenza addominale) sono apparsi significativamente ridotti nelle scuole dove si era svolto l'intervento (HEALTHY Study Group, Foster GD, Linder B, Baranowski T, et al. A school-based intervention for diabetes risk reduction. *N Engl J Med* 2010;363:443-53). Nonostante i pediatri vengano continuamente richiamati a occuparsi del crescente problema dell'obesità, non vi sono convincenti evidenze sull'efficacia dei provvedimenti terapeutici che il pediatra stesso può mettere in atto. L'agenzia americana che guida gli interventi preventivi (USPSTF: *US Preventive Services Task Force*) ha di recente commissionato una metanalisi finalizzata a rivalutare l'efficacia di due tipi di intervento a livello delle cure primarie sul bambino e sull'adolescente sovrappeso e obeso:

quello puramente comportamentale (riservato agli obesi medio-lievi e basato sui soli consigli dietetici e relativi all'attività fisica e a un supporto psicologico) e quello combinato, comportamentale e farmacologico con orlistat -un inibitore delle lipasi- o con sibutramina -un inibitore centrale dell'appetito- (nel ridurre l'obesità grave: BMI > 35). Per quanto gli Autori rimarchino come negli ultimi anni siano apparsi studi di qualità migliore rispetto al passato, solo 15 di 2786 studi inizialmente considerati sono stati giudicati di qualità metodologica sufficiente per essere presi in considerazione per la metanalisi. Le conclusioni lasciano comunque delusi. L'efficacia che dobbiamo aspettarci da un intervento comportamentale nei bambini e negli adolescenti sovrappeso è minima: produce al massimo un arresto dell'incremento esponenziale del peso a 12 mesi, senza evidenze di efficacia nel lungo periodo. L'intervento combinato, comportamentale e farmacologico (in particolare per la sibutramina) nei ragazzi obesi più gravi, sembra avere un'efficacia lieve ma misurabile a breve termine (0,85-2,6 punti di BMI), ma non esiste alcun dato su quanto il vantaggio si mantenga dopo la sospensione del farmaco. Così come non esistono dati che quantifichino l'efficacia di questi interventi sulla morbilità associata (Whitlock EP, O'Connor EA, Williams SB, Beil TL, Lutz KW. Effectiveness of weight management interventions in children: a targeted systematic review for the USPSTF. *Pediatrics* 2010; 125:e396-e418).

THE LANCET

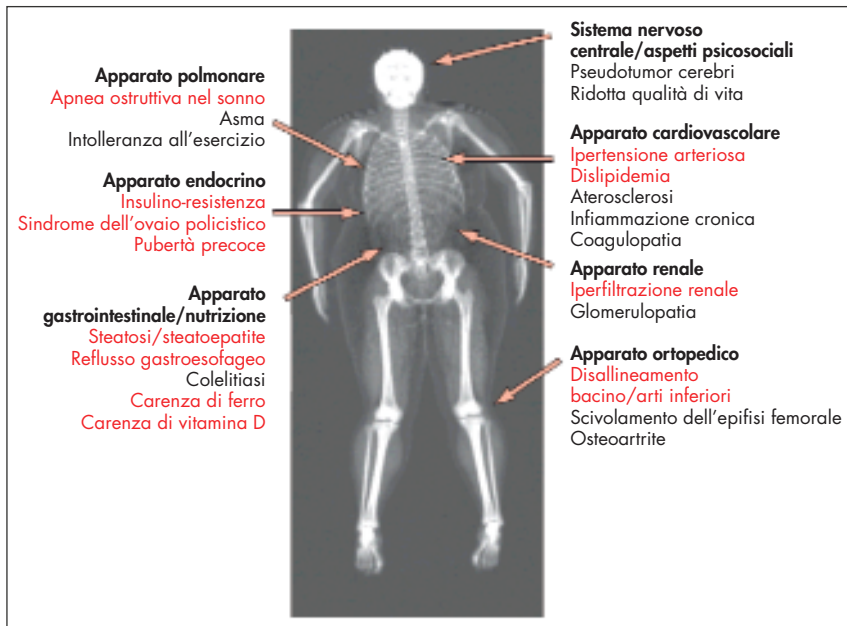
Obesità: seminario sul Lancet

Una messa a punto da leggere, anche divertendosi (il che non è poco, se si parla di un problema ostico come l'obesità...) (Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. -Seminar- Childhood obesity. *Lancet* 2010;375:1737-48). Il modo di definire il sovrappeso e l'obesità non sono univoci (110% e 120% del rapporto ideale peso/altezza; z-score peso/altezza superiore a 1 o superiore a 2; BMI superiore all'85° o al 90° centile), ma il problema è lievitato di almeno due o tre volte tra gli anni '70 e '90 ed era stato predetto che nel 2010 circa il 40% dei bambini e adolescenti americani ed europei sarebbero stati sovrappeso o obesi. Sono stati tentati un'infinità di interventi terapeutici (dieta, stile di vita) e preventivi (nella scuola, sulle famiglie, attraverso i mass media o mediati da operatori sanitari), ma senza evidenza di successo. Ciononostante, come macrofenomeno, l'epidemia di obesità sembrerebbe (il condizionale va usato due volte) ora fermarsi e regredire, quantomeno negli Stati Uniti, nel Regno Unito e in Svezia, probabilmente in ragione del sopravvenire impercettibile di modificazioni sociali, culturali e politiche. Come a dire che, nel condizionare l'andamento delle epidemie, l'intervento medico è spesso il meno rilevante (gli Autori ricordano a questo proposito quanto aveva detto il gran-

de patologo Rudolf Virchow nel XIX secolo: "le epidemie appaiono e spesso spariscono da sole quando comincia un nuovo periodo culturale").

Altri aspetti dell'obesità del bambino sono approfonditi nel seminario:

- l'interpretazione evolucionistica del fenomeno (i dati a sostegno della teoria del "gene parsimonioso", che ci ha aiutato a sopravvivere mangiando e accumulando di più quando mancavano le risorse e dovevamo muoverci di più, ma che ora che siamo sedentari e ricchi ci condanna all'obesità);
 - lo sviluppo delle conoscenze sulle molecole che regolano e modulano l'appetito e la sazietà e possono indurre obesità se la loro funzione è alterata (leptina, ghrelina, peptide yyy, melanocortina, fattore neurotrofico cerebrale e altri ancora), ma la scarsa utilità pratica di queste conoscenze poiché l'obesità legata all'alterazione di queste molecole rappresenta nel complesso una minima parte dei casi di obesità del bambino (meno del 5% dei soli casi a esordio precocissimo);
 - la necessità di non farsi accecare dalla situazione epidemica e di escludere sempre una causa endocrinologica (il bambino sarà obeso ma corto) o un'obesità da farmaci (anticonvulsivanti, corticosteroidi, psicofarmaci ecc.) o di identificare comunque aberrazioni dello stile di vita modificabili;
 - l'opportunità di tener presente che l'obesità è una forma di malnutrizione complessa con rischio paradossale di carenze come l'ipovitaminosi D e la sideropenia per ridotto assorbimento di ferro per effetto dell'eccesso di epcidina (molecola che inibisce l'assorbimento del ferro) indotta dagli adipociti;
 - l'opportunità di considerare l'obesità di per sé uno stato patologico su cui intervenire da subito e non solo un fattore di rischio di sindrome metabolica precoce. Il bambino obeso, oltre ad avere un'aspettativa di vita ridotta e un elevato rischio di resistenza all'insulina e diabete di tipo 2 precoce, presenta ad esempio gradi diversi di difetto della funzione polmonare e di disturbi del sonno, di steatosi/steatoepatite, di alterazioni scheletriche, di iperfiltrazione renale, di alterazioni della regolazione ormonale, dall'ovaio policistico alla pseudopubertà precoce, e certamente ha un rischio significativamente aumentato di disadattamento psico-sociale (*Figura a pag. 34*).
- Un pediatra dovrebbe essere consapevole che nell'approccio al bambino obeso e alla sua famiglia sarebbe bene fare più attenzione allo stile di vita e al consumo energetico che alla dieta (un progetto ragionevole potrebbe essere quello basato sulla riduzione di 250 calorie al dì, pari a un'ora di moto); che la terapia farmacologica (sibutramina, orlistat) è sempre risultata più efficace dell'intervento dietetico/relazionale, ma si paga il prezzo degli effetti collaterali e gli studi non sono tanti; che, per quanto faccia paura solo a pensarlo, la chirurgia bariatrica nei casi gravissimi (BMI > 40) e dopo un'attentissima valutazione clinica, psicologica e fa-



miliare, è uno strumento documentata-
mente efficace e a cui non rinunciare se
“si vuole salvare la vita” al paziente bam-
bino.

*Condizioni patologiche associate all'obesità infan-
tile (in rosso le più frequenti). Immagine DEXA di
un adolescente con BMI di 38. Da Lancet 2010;
375:1737-48, modificata.*

ORL

Otite sierosa cronica: scordatevi (se mai lo avete usato) il cortisone nasale

BMJ

L'otite sierosa cronica (otite media con effusione o, nei casi cronici, *glue ear* degli anglosassoni) è relativamente frequente nel bambino dell'età dell'asilo, può comportare difetto uditivo e difficoltà scolastiche ed è nei fatti difficile da trattare: non servono gli antibiotici, gli antistaminici e i decongestionanti, mentre i corticosteroidi per via generale possono essere efficaci, ma il gioco non vale la candela. Qualche studio di "piccola taglia" suggerisce l'utilità dello steroide topico nasale e, comunque, sembra che, almeno in Inghilterra, questo sia il tipo di terapia preferito dal medico di famiglia. Uno studio randomizzato controllato, in cui 217 bambini con otite sierosa cronica sono stati trattati per tre mesi con gocce nasali di mometasone o di placebo, dimostra che l'applicazione topica del corticosteroide non ha alcuna efficacia nel trattamento di questa affezione (Williamson I, Benge S, Barton S, et al. Topical intranasal corticosteroids in 4-11 year old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2009;339:b4984). Tocca rassegnarsi ad aspettare che il problema si risolva da solo.

Impianto cocleare: meglio bilaterale

THE LANCET

L'impianto cocleare monolaterale è stato fino a ora considerato il trattamento di prima scelta per permettere al bambino con sordità grave di acquisire il linguaggio parlato (Rubinstein JT. Paediatric cochlear implantation: prosthetic hearing and language development. *Lancet* 2002;360:483-5). Molto di recente, le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) hanno raccomandato che ai bambini con sordità grave debba essere data l'opzione di un impianto cocleare bilaterale (<http://www.nice.org.uk/guidance/TA166/Guidance/pdf/English>). L'impianto bilaterale comporta infatti la stimolazione biacustica e di conseguenza dovrebbe permettere una migliore localizzazione dei suoni. Finora, peraltro, non si disponeva di nessuno studio che avesse messo a confronto la qualità uditiva e la qualità di vita dei bambini con impianto cocleare monolaterale o bilaterale "in prima battuta". In uno studio retrospettivo che ha messo a confronto trenta bambini sordi che avevano ricevuto *d'emblée* un impianto bilaterale con altri venti che avevano ricevuto un impianto monolaterale, l'impianto bilaterale si è effettivamente dimostrato correlato a una migliore capacità di localizzare i suoni e a distinguere la parola in presenza di un rumore di fondo. Nessuna differenza è invece emersa dallo studio per quanto riguarda la qualità di vita e il giudizio globale di salute dato dai genitori (Lovett RE, Kitterick PT, Hewitt CE, Summerfield AQ. Bilateral or unilateral cochlear implantation for deaf children: an observational study. *Arch Dis Child* 2010;95:107-12).

PERINATOLOGIA

PPI in gravidanza e malformazioni

NEJM



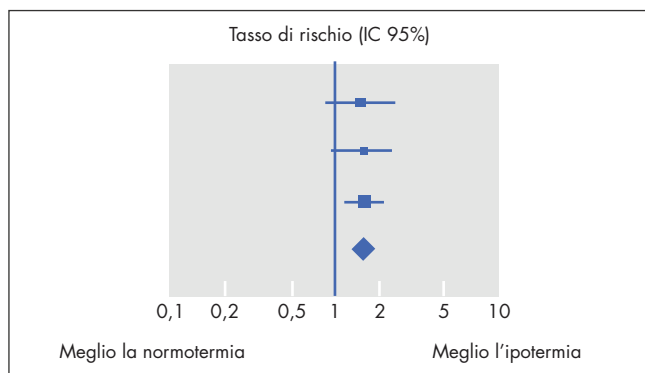
È stato calcolato che nei Paesi del Nord Europa il 2% dei bambini nasce da una madre che ha assunto gli inibitori di pompa protonica (PPI) (omeprazolo, lansoprazolo, esomeprazolo) nel mese prima del concepimento e/o durante i primi tre mesi di gravidanza. Il timore che questi farmaci possano essere teratogeni è quindi particolarmente giustificato. Peraltro, uno studio su 840.000 gravidanze condotto in Danimarca sembra rassicurare sul fatto che l'esposizione dell'embrione ai PPI assunti dalla madre non comporta un

rischio significativamente aumentato di malformazioni (Pasternak B, Hviid A. Use of proton-pump inhibitors in early pregnancy and the risk of birth defect. *N Engl J Med* 2010;363:2114-23). L'editorialista (Mitchell AA. Proton-pump inhibitors and birth defects. Some reassurance, but more needed. *N Engl J Med* 2010;363:2161-3) commenta che, per quanto i dati siano confortanti, non possono essere considerati definitivi e che sono necessari studi su coorti più ampie che analizzino l'effetto dell'esposizione ai PPI su singole malformazioni piuttosto che sulle malformazioni nel loro complesso.

BMJ

Ipotermia terapeutica nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica: ne salva più di 1 su 10

L'encefalopatia ipossico-ischemica dei neonati è una causa maggiore di morte e disabilità in tutto il mondo, e fino a ora non è stata definita alcuna terapia efficace. Alcune evidenze indicano che il danno cerebrale sopravviene dopo qualche ora dal danno ischemico e che l'ipotermia moderata durante questo intervallo può ridurre la gravità. Il *British Medical Journal* ha pubblicato una metanalisi degli studi randomizzati controllati che valutano l'efficacia dell'ipotermia terapeutica (indifferentemente se limitata al capo o a tutto il corpo) rispetto alle cure convenzionali nei neonati con encefalopatia ipossico-ischemica, relativamente alla mortalità e allo sviluppo neurosensoriale a 18 mesi (Figura). L'ipotermia terapeutica è risultata efficace sia nel ridurre la mortalità sia nel ridurre in maniera combinata la mortalità e il danno neurologico, con un NNT di 9. I neonati con encefalopatia ipossico-ischemica sottoposti all'ipotermia hanno una probabilità significativamente maggiore di sopravvivenza avendo uno sviluppo neuromotorio normale a 18 mesi (NNT=8) e una probabilità significativamente inferiore di avere alla stessa età una disabilità e un ritardo mentale severo. L'efficacia dell'ipotermia non è risultata condizionata dalla gravità dell'encefalopatia (Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *BMJ* 2010;340:c363).



Metanalisi dei tre studi randomizzati controllati sull'efficacia dell'ipotermia terapeutica in neonati con encefalopatia ipossico-ischemica sulla sopravvivenza con funzione neurologica normale (767 casi entrati in totale nei tre studi). Da *BMJ* 2010;340:c363, modificata.

BMJ

Apgar score e paralisi cerebrale

Il punteggio di Apgar misura la vitalità del neonato in base alla frequenza cardiaca, la respirazione, il colorito, il tono muscolare e la reattività. Fu proposto e validato da Virginia Apgar quasi sessanta anni fa (Apgar V. *Curr Res Anesth*

Analg 1953;32:260-7) come metodo obiettivo e universalmente applicabile per valutare le probabilità di sopravvivenza del neonato. Alcuni studi recenti hanno evidenziato una relazione tra lo score Apgar a 5 minuti e rischio di paralisi cerebrale, ma questa relazione non è stata fino a ora confermata per i neonati di basso peso e/o pretermine. Una risposta che crediamo definitiva ci viene da uno studio norvegese, basato sui registri nazionali delle nascite e dei soggetti con paralisi cerebrale, che ha riguardato tutti i cinquecentoquarantatremilasesantaquattro (543.064) nati tra il 1986 e il 1995 (Kveim K, Groholt EK, Eskild A. Association of cerebral palsy with Apgar score in low and normal birthweight infants: population based cohort study. *BMJ* 2010;341:c4990). L'incidenza globale di paralisi cerebrale è risultata dell'1,8‰ (lievemente inferiore al 3‰ registrato in altri Paesi europei). Il rischio di paralisi cerebrale è risultato significativamente associato a un basso punteggio di Apgar a 5 minuti dalla nascita e, in relazione al peso alla nascita, una quota variante tra il 10% e il 17% (vale a dire una quota 50-100 superiore a quella attesa) dei neonati con Apgar inferiore a 4 sviluppano paralisi cerebrale. I neonati di peso superiore a 2500 g hanno di regola (96% dei casi) uno score di Apgar superiore a 9 e hanno un rischio di paralisi cerebrale significativamente più basso dei neonati di peso inferiore a 1500 g (0,1% vs 7%), ma è proprio in questi bambini che uno score di Apgar < 4 ha più alto valore predittivo del rischio di paralisi cerebrale. In concreto, tra i neonati di peso superiore a 2500 g avere un Apgar inferiore a 4 aumenta di 125 volte il rischio di paralisi cerebrale rispetto a quanto atteso per un Apgar superiore a 8 (portandolo dallo 0,1% al 9,8%), mentre questo aumento è "solo" di cinque volte (dal 4% al 17%) nel caso di neonati di basso peso (≤ 1500 g) che hanno comunque di per sé un rischio aumentato. L'associazione tra Apgar score e paralisi cerebrale è risultata presente per tutte le categorie di paralisi cerebrale, ma è più forte con la quadriplegia. Questi dati appaiono particolarmente interessanti anche sul piano speculativo. Infatti, in considerazione del fatto che lo score di Apgar non è correlato con l'asfissia (Casey BM, et al. *N Engl J Med* 2001;344:467-71), ma piuttosto con fattori prenatali e costitutivi (immaturità, malformazioni, sviluppo del sistema nervoso e d'organo ecc.) che pregiudicano la vitalità del neonato (esattamente come aveva osservato Virginia Apgar sessanta anni fa), si deve pensare che fattori diversi dall'ipossia neonatale siano implicati nello sviluppo della paralisi cerebrale e che (esattamente come ci dice questo studio) tutti i neonati con basso Apgar abbiano un rischio di paralisi cerebrale a prescindere dal peso alla nascita e dalla storia di ipossia neonatale. Ma, per concludere con le parole degli Autori, va sottolineato comunque che più del 90% dei nati con Apgar inferiore a 4 non sviluppano paralisi cerebrale e che, tra i casi di paralisi cerebrale, più dell'80% aveva alla nascita un Apgar score superiore a 6.

**Mortalità perinatale in Olanda:
più alta nelle gravidanze non a rischio!**

BMJ

L'organizzazione delle cure ostetriche in Olanda è ben definita e prevede due tipi di percorsi. Nel caso di una gravidanza classificata come non a rischio, la donna è seguita solo dall'ostetrica sia durante la gestazione sia durante il parto, anche qualora questo avvenisse in ospedale. Nel caso di una gravidanza giudicata a rischio, è il medico ostetrico ospedaliero a prendere in mano la situazione dall'inizio. In uno studio prospettico che ha coinvolto 37.735 donne seguite durante la gravidanza (singola o gemellare, comunque escludendo i casi di feti malformati) nella regione di Utrecht, nel centro dell'Olanda, la mortalità perinatale complessiva è risultata del 2,62‰ (1,59‰ nati morti, 0,58‰ morti durante il parto, 0,45‰ morti in terapia intensiva neonatale), ed è risultata due volte e mezzo più elevata quella delle donne giudicate a basso rischio e seguite solo dalle ostetriche, rispetto a quella delle donne giudicate ad alto rischio e seguite dal medico in ospedale (Evers A, Brouwers HA, Hukkelhoven CW, et al. Perinatal mortality and severe morbidity in low high risk term pregnancies in the Netherlands: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c5639). Il rischio di mortalità perinatale è ancora più alto (3 volte e mezzo) nel caso di donne trasferite in ospedale al momento del parto. Anche se la mortalità perinatale appare globalmente bassa (e resta il fatto che comunque il sistema olandese ha portato ad avere il più basso tasso di tagli cesarei d'Europa), i risultati di questo studio hanno messo fortemente in crisi la Sanità olandese. Sono stati individuati tre momenti potenzialmente critici che possono sfavorire le donne con gravidanza a basso rischio: quello dell'inizio del travaglio, che avviene di regola in assenza dell'ostetrica e senza che, nel

caso, venga tempestivamente registrato un rallentamento del battito fetale, quello dell'emergenza durante il travaglio con difficoltà di trasporto e soprattutto quello delle visite di controllo, durante le quali l'ostetrica potrebbe sottovalutare i problemi riferiti dalla donna proprio perché classificata a priori a basso rischio.

**Buprenorfina meglio del metadone.
Forse anche il pediatra dovrebbe saperlo**

NEJM



La dipendenza da oppioidi in gravidanza comporta seri rischi sia per la madre che per il neonato, e viene usualmente trattata con il metadone. Peraltro, l'esposizione al metadone in utero porta con elevata frequenza a una sindrome da astinenza nel neonato, caratterizzata da irritabilità, convulsioni e disfunzione autonoma con depressione respiratoria e diarrea, condizione che comporta in genere l'utilizzo della morfina e un ricovero prolungato. Un'alternativa al metadone nel trattamento della dipendenza da oppioidi è rappresentata dalla buprenorfina, un agonista dei recettori *mu* con minore affinità del metadone. Uno studio randomizzato controllato su 175 donne in gravidanza con dipendenza da oppioidi ha dimostrato che, nonostante l'incidenza di sindrome da astinenza neonatale sia di circa il 50% dei casi in entrambi i gruppi, i neonati le cui madri avevano assunto la buprenorfina presentavano una sindrome da astinenza meno grave, con una necessità di morfina dieci volte inferiore e una durata di ricovero significativamente ridotta rispetto ai neonati la cui mamma aveva assunto il metadone (Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal abstinence syndrome after metadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010;363:2320-31).

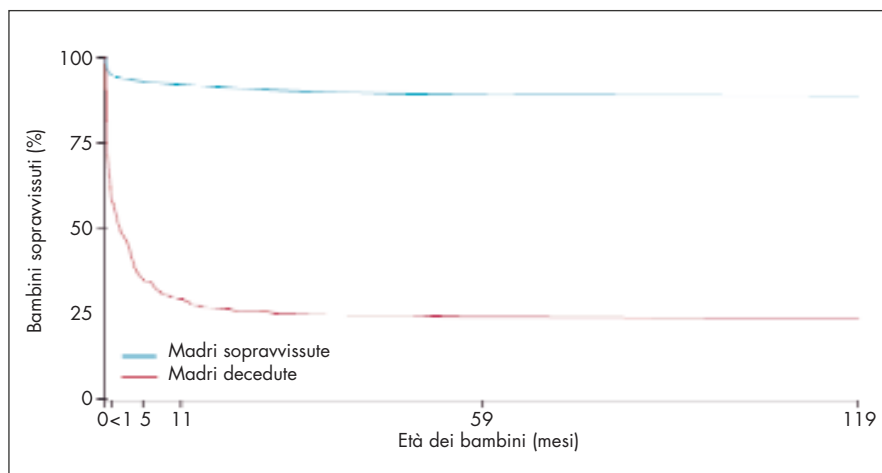
POVERTÀ

Morta la mamma, morto il bambino

THE LANCET

La disparità nella mortalità materna precoce durante o dopo il parto è l'indicatore di salute che più differenzia i Paesi europei (mortalità materna 10 per centomila) da quelli africani (mortalità materna 500 per centomila), con una differenza di cinquanta volte. Che poi la morte della madre metta a rischio la vita del bambino, specie di quello piccolo piccolo, non meraviglia di certo. Ma sicuramente la mortalità infantile correlata alla mortalità materna è un fedele indicatore dello stato economico e di sviluppo sociale e civile di

un Paese. In base a un gigantesco studio prospettico condotto tra il 1992 e il 2005 in Bangladesh, il 10% dei nati sono morti prima del compimento del loro decimo compleanno. Nel caso peraltro che la loro mamma sia morta prima di questa data, la mortalità a 10 anni sale al 75% (!), con un effetto (ovviamente) tanto più marcato quanto più il bambino è un piccolo lattante (1-5 mesi) (*Figura a pag. 38*). Nessun effetto misurabile sulla mortalità infantile è risultata avere invece la morte precoce del padre (Ronsmans C, Chowdhury ME, Dasgupta SK, et al. Effect of parent's death on child survival in rural Bangladesh: a cohort study. *Lancet*



Sopravvivenza dei bambini in rapporto alla sopravvivenza delle madri in Bangladesh. Da *Lancet* 2010;375:2024-31, modificata.

2010;375:2024-31). Il punto nodale è ovviamente quello che con la morte della madre viene a mancare l'allattamento al seno, l'unica risorsa alimentare che è realmente disponibile per il bambino piccolo nei Paesi poveri. In circa tre quarti dei casi, la mortalità materna è dovuta a cause prevenibili di tipo ostetrico (emorragia, sepsi, eclampsia, pratiche abortive improprie, travaglio complicato) e naturalmente, tra le altre cause, all'AIDS e a cause violente. Più del 50% delle morti materne avvengono in soli sei Paesi del mondo (India, Nigeria, Afghanistan, Pakistan, Etiopia, Congo). La riduzione della mortalità materna è uno dei principali obiettivi di salute dei *Millennium Development Goal* 4 e 5. Le strategie dovrebbero tener conto delle differenze tra i diversi Paesi, ma un punto nodale dell'intervento è quello di garantire cure ostetriche primarie di maggior livello (Yusuf HR, Atrash H. Parent's death and survival of their children. *Lancet* 2010;375:1944-6).

Supplementazione con vitamina A nei Paesi poveri: SÌ ai bambini, NO ai neonati



La carenza di vitamina A è associata a un aumentato rischio di infezione, e la sua supplementazione è in grado di ridurre del 30% la mortalità dei bambini dei Paesi poveri anche quando non è presente un difetto conclamato (Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, Mosteller F. Vitamin A supplementation and child mortality. A meta-analysis. *JAMA* 1993;269:898-903). Se la supplementazione con vitamina A è così efficace nel salvare le vite di lattanti e bambini, perché allora non supplementare i neonati, che sono gravati da una mortalità particolarmente elevata? I risultati degli studi in questo ambito sono stati fino a ora contraddittori (Gogia S, Sachdev HS. Neonatal vitamin A supplementation for prevention of mortality and morbidity in infancy: systematic review of ran-

domised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b919) e in uno di questi si è anzi dimostrato un effetto svantaggioso dell'intervento sulla mortalità neonatale (Benn CS, Diness BR, Roth A, et al. Effect of 50,000 IU vitamin A given with BCG vaccine on mortality in infants in Guinea-Bissau: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2008;336:1416-20). A sottolineare la complessità del problema e a raccomandare estrema prudenza prima di lanciare campagne di supplementazione con vitamina A nei neonati, soprattutto in Africa, si aggiunge ora uno studio eseguito su neonati di basso peso che dimostra come, indipendentemente dalla contemporanea somministrazione del vaccino

BCG (prassi che era stata a priori ritenuta capace di potenziare l'azione della vitamina D), la somministrazione di vitamina A non sia di alcuna utilità nel ridurre la mortalità neonatale, anzi sia potenzialmente dannosa per i neonati di sesso femminile (Benn CS, Kisker AB, Caprina BM, et al. Vitamin A supplementation and BCG vaccination at birth in low birthweight neonates: two by two factorial randomised trial. *BMJ* 2010;340:c1101).

Supplementazione con vitamina A nei Paesi poveri: SÌ alle madri durante la gravidanza



La vitamina A svolge un ruolo importante nel regolare la proliferazione e la differenziazione cellulare, e un suo difetto durante la gravidanza è associato tra l'altro a un aumento della mortalità delle donne e a un ridotto sviluppo del polmone del bambino. Uno studio su 1658 bambini nepalesi di età compresa tra 9 e 13 anni, le cui mamme avevano partecipato a uno studio randomizzato controllato contro placebo sull'utilità della somministrazione di vitamina A durante la gravidanza, ha dimostrato che i bambini le cui madri avevano ricevuto la supplementazione hanno una funzione polmonare significativamente migliore (FEV 1 e FVC) dei bambini alle cui mamme era stato dato il placebo (Checley W, West K, Wise R, et al. Maternal vitamin A supplementation and lung function in offspring. *N Engl J Med* 2010;362:1784-94). Va ricordato anche che lo studio originario aveva dimostrato a suo tempo che la supplementazione con vitamina A in gravidanza portava a un dimezzamento della mortalità materna (da 704 a 395 per 100.000 gravidanze) (West KP, Katz J, Khatry SK, et al. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. The NNIPS-2 Study Group. *BMJ* 1999;318:570-5).

Salute materno-infantile nel mondo: le cose vanno meglio (ma donne e bambini sono ancora "invisibili")

THE LANCET

I *Millennium Development Goal* 4 e 5 invocano di raggiungere l'obiettivo di una riduzione di due terzi della mortalità infantile e materna nel mondo. Anche se le cose procedono a un ritmo meno rapido di quanto invocato, qualche segnale positivo è stato registrato. Le morti materne nel mondo sono scese da 526.000 nel 1980 a 342.000 nel 2008 (Hogan MC, Foreman KJ, Naghavi M, et al. Maternal mortality from 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millenium Development Goal 5. *Lancet* 2010; 375:1609-23); il numero di bambini morti nel mondo prima dei cinque anni di età (un quarto muoiono da neonati, un terzo nel primo anno e un terzo successivamente) è sceso da 11,9 milioni nel 1990 ai 7,7 milioni stimati per il 2010, con un calo di circa il 2,2% all'anno (Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, under 5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millenium Development Goal 4. *Lancet* 2010;375:1988-2008). Qualcosa, ma troppo poco! Secondo l'editore del *Lancet* Richard Horton, nonostante alcuni risultati appaiano incoraggianti, altre evidenze documentano come le donne e i bambini continuano a es-

sere sostanzialmente invisibili in termini di qualità, quantità e adeguatezza degli interventi di salute. Fondamentalmente perché i Sistemi sanitari sono ancora lontani dal tener conto della relazione tra livello sociale, economico e culturale e salute della donna e del bambino, e continuano a centrare l'intervento preventivo in chiave prettamente medica. In pratica, non si fa abbastanza educazione e protezione sociale, non si capiscono l'importanza e l'urgenza dell'emancipazione culturale, sociale ed economica della donna in termini di salute materno-infantile, non si risponde all'evidente bisogno di servizi primari che garantiscano la sicurezza della gravidanza e del parto, ma anche dell'aborto (Horton R. The continuing invisibility of women and children. *Lancet* 2010;375:1941-3). E, se diamo uno sguardo alle cause per cui nel 2008 sono morti nel mondo prima dei 5 anni 8,8 milioni di bambini, dovremmo considerare intollerabile il peso che continuano ad avere la malnutrizione, le malattie curabili (un milione e mezzo di morti per polmonite) e/o prevenibili (un milione e mezzo per diarrea, ottocentomila per malaria, tre milioni di morti neonatali) e che la metà delle morti dei bambini avvenga in cinque soli Paesi: India, Nigeria, Congo, Pakistan e Cina (Black R, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010;375:1969-87).

PREVENZIONE

Fumo passivo, fumo maledetto

THE LANCET

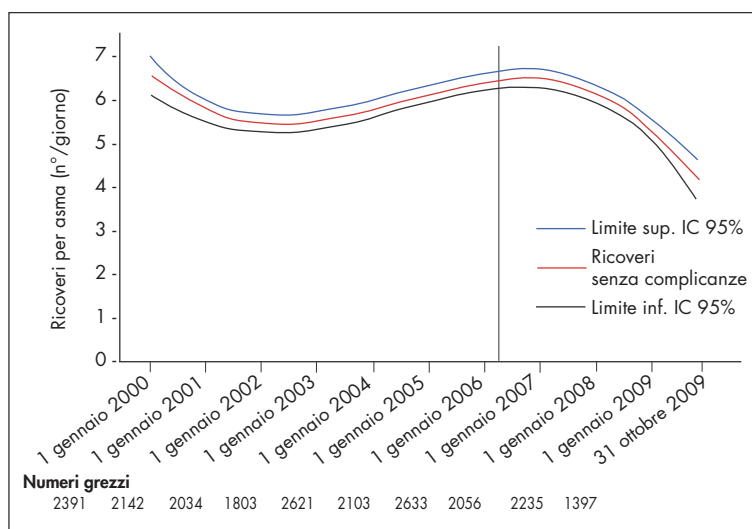
I danni dell'esposizione passiva al fumo di tabacco sono noti da molto tempo e stanno scritti, come nella pietra, nei documenti ufficiali di molte Società scientifiche internazionali e della stessa OMS (International agency of research on cancer. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php>; WHO. International consultation on environmental tobacco smoke and child health. http://www.who.int/tobacco/research/en/ets_report.pdf). Uno studio, coordinato dall'OMS e condotto in 192 Stati di tutto il mondo da ricercatori del *Karolinska Institute* di Stoccolma e dell'Università di Oulu, ha permesso di calcolare che circa il 40% dei bambini (e il 35% degli adulti) è stato esposto nell'anno 2004 al fumo passivo di tabacco. In Europa la quota degli esposti è risultata maggiore della media (50%). È stato possibile calcolare che nello stesso anno questa esposizione ha causato complessivamente 603.000 morti, pari all'1% della mortalità in tutto il mondo! Un quarto delle morti dovute al fumo passivo sono sopravvenute in età pediatrica (infezioni respiratorie, asma), mentre più della metà dei casi riguardano adulti con cardiopatia ischemica. Le infezioni respira-

torie e l'asma correlati all'esposizione al fumo passivo avrebbero poi, nel loro complesso, privato i bambini dei centonovantadue Paesi oggetto dello studio di sei milioni e mezzo (sei milioni e mezzo!) di anni di vita liberi da disabilità (Oberger M, Jaakkola MS, Woodward A, et al. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011;377:139-46).

Restrizione assoluta sul fumo "in pubblico" e riduzione dei ricoveri per asma nei bambini

NEJM 

È noto che l'esposizione al fumo di tabacco comporta un aumento sia dell'incidenza che della gravità dell'asma e che i bambini sono particolarmente suscettibili in questo senso (Baena-Cagnani CE, et al. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:136-40; Vork KL, et al. *Environ Health Perspect* 2007; 115:1394-400). E negli USA è stato calcolato che circa 200.000 ricoveri all'anno per asma nei bambini siano dovuti all'esposizione al fumo di tabacco. Gli effetti favorevoli sulla



Andamento dei ricoveri pediatrici per asma in Scozia prima e dopo la legge di divieto assoluto di fumo nei luoghi pubblici (marzo 2006, linea verticale). Da *N Engl J Med* 2010;363:1139-45, modificata.

salute della legislazione *smoke-free* sono già stati ben documentati per i lavoratori dei luoghi pubblici come i bar (Semple S, et al. *Ann Occup Hyg* 2007;51:571-80), ma sono ragionevolmente prevedibili anche per i bambini, visto che è stato dimostrato che le leggi restrittive sul fumo nei luoghi pubblici hanno comportato, dove sono state attuate, una ridotta esposizione al fumo dei bambini anche nelle case (Akhtar PC, Currie DB, Currie CE, Haw SJ. Changes in child exposure to environmental tobacco smoke (CHETS) study after implementation of smoke-free legislation in Scotland: national cross sectional survey. *BMJ* 2007;335:545). Uno studio pubblicato sul *N Engl J Med* dimostra come la legge di divieto assoluto di fumo nei locali pubblici, attuata in Scozia dal marzo 2006, abbia portato a una progressiva e significativa caduta dei ricoveri dei bambini per asma (-18%, invertendo un trend di aumento del 5%/anno) (Figura). Riduzione che appare indipendente dall'età, dal sesso e da una larga serie di fattori socioeconomici di cui lo studio tiene conto (Mackay D, Haw S, Ayres JG, Fischbacher C, Pell JP. Smoke-free legislation and hospitalizations for childhood asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1139-45). Solo il 7% del mondo, commentano gli Autori dello studio, vive protetto da leggi che riducono l'esposizione al fumo passivo nei luoghi pubblici, anche se questa riduzione è comprovatamente utile a ridurre la morbidità e la mortalità correlata (vedi recensione seguente).

Prevenzione dell'obesità: una partita che gioca la madre per il bambino durante la gravidanza?

Più di una conferma è stata data all'ipotesi posta nel recente passato da un tal Barker che la malnutrizione in gravi-

danza e il conseguente basso peso alla nascita comportino un rischio aumentato per il bambino di sviluppare in età adulta una sindrome metabolica (con diabete e cardiopatia) (Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, et al. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341:938-41; Barker DJ, Osmond C, Forsén TJ, et al. Trajectories of growth among children who have coronary events as adults. *N Engl J Med* 2005; 353:1802-9). Una variante dell'ipotesi di Barker è che anche la condizione opposta, e cioè un aumento ponderale eccessivo della madre durante la gravidanza, comporti un aumentato rischio per il neonato di sviluppare obesità in età adulta. Rischio che sarebbe predetto proprio dall'eccesso di peso alla nascita. Uno studio su 513.501 donne che hanno avuto almeno 2 gravidanze (e che ha permesso quindi di comparare l'esito di diverse gravidanze nella stessa donna, eliminando di fatto l'influenza di fattori genetici) ha dimostrato che esiste una relazione diretta tra l'aumento di peso in gravidanza e il

peso alla nascita del bambino. In particolare, il peso alla nascita dei neonati da donne che avevano avuto un incremento ponderale di almeno 24 kg durante la gravidanza è stato mediamente di 150 grammi superiore rispetto a quello dei nati da donne con incremento non superiore a 10 kg. Ma, aspetto che appare più rilevante, il rischio di avere un peso alla nascita superiore a 4 kg è risultato due volte e mezzo più elevato nelle donne che erano aumentate più di 24 kg. In considerazione delle evidenze che correlano l'elevato peso alla nascita con lo sviluppo di obesità, gli Autori concludono che il controllo dell'aumento di peso in gravidanza potrebbe essere un intervento di prevenzione efficace (Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet* 2010; 376:984-90).

Prevenire la mortalità infantile con la cultura

THE LANCET

L'istruzione (il grado di scolarità) ha un'importanza intrinseca e un ruolo centrale per la crescita economica delle popolazioni, ma è anche fortemente correlata con il loro livello di salute. Un dato particolarmente rilevante in questo senso è la forte associazione che è stata dimostrata tra il grado di istruzione della madre e la mortalità infantile (Ozaltin E, Hill K, Subramanian SV. Association of maternal stature with offspring mortality, underweight, and stunting in low- to middle-income countries. *JAMA* 2010;303:1507-16). Un anno di istruzione scolastica in più riduce la mortalità infantile (prima dei 5 anni) del 7-9% e una carriera scolastica di almeno 7 anni la riduce del 60%. È probabile che la relazione tra l'aumento del grado di istruzione e la

riduzione della mortalità infantile sia dovuta a un insieme di effetti che il miglioramento culturale produce: il maggior ricorso ai servizi sanitari, la riduzione della fertilità, la maggiore autonomia della donna e del suo stato economico attraverso il lavoro. Uno studio pubblicato sul *Lancet* e relativo a 175 Paesi ha valutato lo sviluppo del grado di istruzione degli uomini e delle donne in età fertile negli ultimi quaranta anni in 215 Paesi e ha permesso di stimare l'effetto dell'aumentato grado di istruzione sulla mortalità infantile. Globalmente gli anni di scuola, di istruzione, sono cresciuti da 5 a 8 per i maschi e da 3 e mezzo a 7 per le femmine. Limitando l'analisi alle donne in età fertile (15-44 an-

ni), nei Paesi in via di sviluppo l'incremento è stato da 2,2 a 7,2 anni. Dal 2009 le donne di età compresa tra 25 e 34 anni hanno un livello di scolarità mediamente superiore a quello dei maschi coetanei. È stato possibile calcolare che dal 1970 al 2009 sono state risparmiati 8,2 milioni di vite di bambini di età inferiore ai 5 anni e che il 51,2% di queste (4,2 milioni) vite salvate siano diretta conseguenza del miglioramento del livello di istruzione delle donne in età fertile (Gakidou E, Cowling K, Lozano R, Murray CJ. Increased educational attainment and its effect on child mortality in 175 countries between 1970 and 2009: a systematic analysis. *Lancet* 2010;376:959-74).

PROBLEMI CORRENTI

Terapia della febbre: un farmaco o due farmaci? (Ma interessa veramente?)

BMJ

È senz'altro vero che la febbre ha un ruolo favorevole nella difesa contro le infezioni. Ma è altrettanto vero che è difficile non intervenire cercando di abbassarla sia per il malessere che produce essa stessa al bambino sia per l'ansia che provoca nei genitori (e non di rado anche nel medico). E così capita che avevamo appena imparato che era meglio usare il paracetamolo piuttosto che l'aspirina e subito qualcuno ha posto il problema che non dovevamo accontentarci, che era meglio utilizzare due farmaci assieme o in alternanza (paracetamolo e ibuprofene, ad esempio) per ottenere un migliore controllo della temperatura. Meno male però che c'è qualcuno che ci richiama al buon senso, che ci mette in guardia sul fatto che due farmaci possono far più male di uno solo (nel caso specifico, aumentando il rischio di nefropatia da FANS e/o di infezioni invasive da strepto-

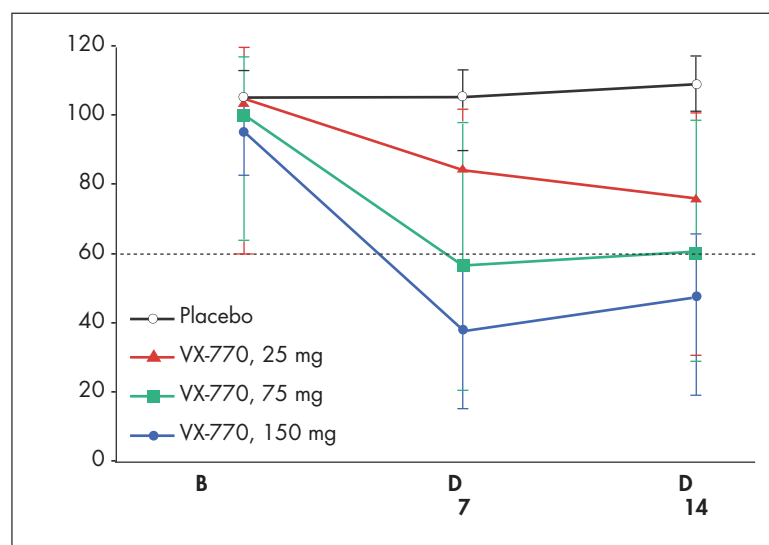
cocco) e in particolare dandoci evidenza in una piccola metanalisi che la letteratura in cui viene data evidenza dei vantaggi e della sicurezza della terapia della febbre combinata o alternata con paracetamolo e ibuprofene è assolutamente scadente (5 studi, scarsa numerosità, molte debolezze metodologiche soprattutto per quanto riguarda il dosaggio dei farmaci dati in monoterapia e il rilievo degli effetti collaterali) (Nabulsi M. Is combining or alternating antipyretic therapy more beneficial than monotherapy for febrile children? *BMJ* 2009;339:b3540). Soprattutto, questo breve contributo critico uscito sul *BMJ* ci fa riflettere sulla scarsa ragionevolezza di una terapia antipiretica potenziata nella routine (la mancata risposta a un trattamento standard è, tra l'altro, un dato utile da conoscere per l'orientamento diagnostico) e ci raccomanda alla fine di seguire le indicazioni correnti di non associare due antipiretici, ma piuttosto di spendere qualche minuto a parlare con i genitori, spiegando il significato della febbre e i rischi associati all'abuso di farmaci.

RARE

Tentativi di cura della fibrosi cistica mirati sull'errore genetico



La fibrosi cistica è dovuta a mutazioni del gene che codifica per la proteina CFTR, che comportano l'assenza della proteina stessa o una sua alterazione non funzionale. Peraltro, nel 4-5% dei casi la malattia è dovuta a una mutazione (G551D-CFTR) che, pur portando alla sintesi di una proteina CFTR disfunzionale per difetto, ne consente la sua espressione sulle membrane cellulari. Alcune molecole (tra cui ad esempio la gentamicina) sono in grado di potenziare la funzione della proteina CFTR una volta espressa sulla cellula (e per questo sono chiamati potenziatori del CFTR) e vengono da qualche tempo sperimentati nella terapia dei casi di fibrosi cistica dovuti alla mutazione G551D-CFTR. Una molecola definita in codice VX-770, appartenente alla categoria dei potenziatori del CFTR e somministrabile per os, è stata recentemente sperimentata in 39 soggetti fibrocistici con la mutazione G551D-CFTR in almeno un allele. Al dosaggio di 150 mg per due volte al dì, la molecola si è dimostrata sostanzialmente ben tollerata e ha prodotto una significativa modificazione della funzione della proteina CFTR in due settimane, testimoniata dalla normalizzazione del test del sudore (Figura). La funzione respiratoria (FEV1) e la funzione del CFTR a livello della mucosa respiratoria sono risultate significativamente migliorate nel gruppo trattato con 150 mg rispetto ai gruppi trattati con dosi inferiori, ma non rispetto ai casi trattati con placebo (per gli Autori si tratta solo di una questione di piccoli numeri). I risultati in qual-



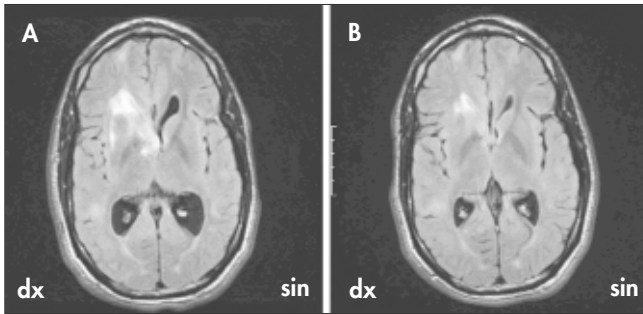
Variazione del test del sudore in soggetti con fibrosi cistica portatori della mutazione G551D-CFTR trattati con placebo o con dosi diverse di VX-770. Da *N Engl J Med* 2010; 363:1991-2003, modificata.

che modo strabilianti di questo studio riguardano solo una piccola minoranza dei soggetti con fibrosi cistica, ma danno un senso concreto all'esecuzione delle analisi genetiche al momento della diagnosi e sono un esempio di quanto le conoscenze sulle basi molecolari delle malattie possano aprire la strada a soluzioni terapeutiche che potevano apparire impossibili fino a un momento prima (Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med* 2010; 363:1991-2003).



Si può curare la sclerosi tuberosa?

La rapamicina (*Everolimus, Sirolimus*), un farmaco comunemente utilizzato come immunosoppressore nella terapia dei trapianti d'organo, ma capace anche di arrestare la proliferazione cellulare di alcuni tumori, si è dimostrata significativamente efficace nella terapia dell'astrocitoma subependimale a cellule giganti, un tumore che si sviluppa nel 5-20% dei soggetti con la sclerosi tuberosa, difficile da asportare perché profondo e in genere causa di idrocefalo ed epilessia. Il farmaco ha infatti prodotto in poche settimane una regressione significativa della massa tumorale (30-50%) in 21 dei 28 bambini trattati (età media 11 anni) con miglioramento delle crisi epilettiche in metà dei casi (Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *N Engl J Med* 2010;363:1801-11) (Figura a pag. 44). La sclerosi tuberosa è una malattia rara-ma-non-troppo (1 su 6000 nati circa), autosomica dominante, con un'ampia variabilità di espressione clinica, caratterizzata dalla produzione di diversi tipi di tumori (fibromi cutanei e cerebrali, rhabdomyoma cardiaco, angiomiolipoma renale, angiomiolipoma polmonare, astrocitoma subependimale). La base genetica della malattia sta nella mutazione di due geni che codificano per due diverse proteine (tuberina e amartina), capaci di controllare (inibire) la replicazione cellulare, interagendo con un recettore chiamato mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*), implicato nel controllo della replicazione delle cellule. In presenza di una mutazione di queste proteine, il sistema mTOR non è più in grado di inibire la proliferazione cellulare e si sviluppano i tumori tipici della malattia, uno di questi è appunto l'astrocitoma subependimale a cellule giganti. La rapamicina agisce inibendo il recettore mTOR e si era già dimostrata effettivamente efficace nel controllare



Regressione dell'astrocitoma (massa bianca) e dell'idrocefalo (dilatazione ventricolare) dopo tre mesi di trattamento con rapamicina in un caso di astrocitoma subependimale in un bambino con sclerosi tuberosa. Da *N Engl J Med* 2010;363:1801-11, modificata.

lo sviluppo, se non anche nell'indurre la regressione, di alcuni altri tumori associati alla sclerosi tuberosa come l'angiofibromioliomatosi polmonare e l'angiolioma renale (Bissler JJ, et al. *N Engl J Med* 2008;358:140-51; Davies DM, et al. *N Engl J Med* 2008;358: 200-3; Krischock L. *Arch Dis Child* 2010;95:391-2). Forse pochi si sentono coinvolti da questa storia. Ma è una storia da conoscere sia perché è uno dei rarissimi modelli (se non l'unico) in cui la conoscenza del meccanismo molecolare di una malattia genetica permette di individuare un trattamento specifico patogenetico, sia perché è una cosa che può essere utile sapere per "quel bambino lì" con la sclerosi tuberosa che eventualmente ci capitasse di vedere e il cui follow-up fosse affidato alle nostre cure, sia perché infine non si tratta poi di una condizione così rara da non averla incontrata almeno una volta nella vita professionale.

Terapia sostitutiva nella malattia di Fabry



La malattia di Fabry è una malattia lisosomiale caratterizzata dal difetto dell'enzima alfa-galattosidasi A e dal conseguente accumulo di alcuni glicosfingolipidi, in particolare nell'endotelio dei grandi e piccoli vasi (vasa vasorum e vasa nervorum). La malattia ha una trasmissione ereditaria legata al cromosoma X, ma, sia pur in maniera meno grave e più tardivamente, si ammalano anche le donne. È una malattia che il pediatra deve conoscere perché si fa viva in età pediatrica (dolori neuropatici alle estremità e addominali, intolleranza al caldo, angiocheratoma, interessamento articolare, febbre) e che progredisce poi verso l'insufficienza d'organo (rene, cuore, cervello) in età adulta. Uno studio recentemente pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Marchesoni CL, Roa N, Pardal AM, et al. Misdiagnosis in Fabry disease. *J Pediatr* 2010;156:828-31) evidenzia come di regola la diagnosi venga fatta con grave ritardo rispetto all'esordio dei sintomi (2-14 anni) e sottolinea la gravità di questo ritardo in funzione della possibilità oggi di una te-

rapia enzimatica sostitutiva, che ovviamente va iniziata prima che il danno d'organo sia irreversibile (Wraith JE, Tylki-Szymanska A, Guffon N, et al. Safety and efficacy of enzyme replacement therapy with agalsidase beta: an international, open-label study in pediatric patients with Fabry disease. *J Pediatr* 2008;152:563-70). Un colossale studio multicentrico apparso sul *Lancet* nel dicembre 2009 (Meh-ta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet* 2009;374:1986-96), in cui sono stati coinvolti 181 (centottantuno) adulti con diverso grado di avanzamento della malattia, dimostra un'efficacia significativa e sostenuta nel tempo (il follow-up è di 5 anni) della terapia sostitutiva con alfa-glicosidasi sulla funzione miocardica, sulla funzione renale, sui dolori neuropatici, sulle complicazioni cerebrali e più in generale sulla qualità di vita. In qualche paziente con malattia più avanzata, la funzione miocardica e renale e il danno cerebrale non hanno mostrato miglioramento, e questo è un motivo in più per non perdere l'occasione, come pediatri, di una diagnosi precoce.



Terapia sostitutiva nella malattia di Pompe late-onset

La malattia di Pompe è una glicogenosi muscolare dovuta al difetto di alfa-glicosidasi acida e caratterizzata dal progressivo danno neuromuscolare. La forma infantile è caratterizzata da una miocardiopatia grave e precocissima e da ipotonia con insufficienza muscolare. Esiste anche una forma tardiva, meno grave ma comunque destinata a evolvere verso l'insufficienza respiratoria e la morte. È in questi bambini (90, per l'esattezza) che in uno studio multicentrico che ha coinvolto Centri americani ed europei è stata sperimentata l'efficacia della terapia enzimatica sostitutiva con uno studio randomizzato controllato contro placebo. Dopo un anno e mezzo, i bambini che avevano ricevuto la terapia enzimatica hanno mostrato un significativo guadagno della forza muscolare, con incremento della tolleranza allo sforzo e della funzionalità respiratoria, a fronte di un deterioramento di circa il 5% nei casi non trattati (van der Ploeg AT, Clemens PR, Corzo D, et al. A randomized study of alglucosidase alfa in late-onset Pompe's disease. *N Engl J Med* 2010;362:1396-406). L'efficacia del farmaco è evidente soprattutto nelle prime ventisei settimane, a indicare che questo è il tempo in cui viene recuperata la funzione delle cellule "recuperabili" svuotandole dal glicogeno, mentre non è possibile recuperare la funzione di cellule irreversibilmente danneggiate. È chiaro che anche in questi pazienti occorre fare diagnosi il prima possibile, prima che il danno muscolare sia clinicamente evidente. Come fare? Pensarci nel caso di transaminasi alte "per caso", senza causa evidente.

Prospettive di cura per il difetto di alfa1-antitripsina

NEJM



L'alfa1-antitripsina è un polipeptide inibitore delle proteasi prodotto dal fegato. Serve a modulare l'effetto distruttivo sui tessuti delle proteasi leucocitarie, una volta che queste si sono attivate. Il difetto di alfa1-antitripsina ha un'incidenza di 1 su 2500 nati (come la fibrosi cistica, per intendersi), è dovuto alla comparsa in omozigosi di una mutazione "Z" del gene SERPINA1 e si esprime clinicamente con un'epatopatia colestatica rapidamente cirrogena a comparsa nelle prime epoche della vita (dovuta al danno prodotto dalla proteina anomala, che non può essere degradata né estrusa dall'epatocita) e/o con una patologia respiratoria cronica evolutiva caratterizzata da enfisema polmonare precoce (secondaria al danno prodotto dalla mancata inibizione di proteasi leucocitarie). È una malattia grave, attualmente curabile soltanto con il trapianto di fegato. È una malattia per la quale ora, da quanto lasciano sperare i risultati di un esperimento sull'animale (Hidvegi T, Ewing M, Hale P, et al. An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant alpha1-antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. *Science* 2010;329:299-32), autorevolmente riportati e commentati sul *New England Journal of Medicine* (Marciniak SJ, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency and autophagy. *N Engl J Med* 2010;363:1863-4), si apre una nuova prospettiva terapeutica basata sull'utilizzo di farmaci che, come la carbamazepina, sono capaci di stimolare l'autofagia e la successiva degradazione di proteine anomale accumulate nel citoplasma cellulare. Nello studio riportato, la carbamazepina, utilizzata a un dosaggio dieci volte più elevato di quello normalmente utilizzato per l'azione antiepilettica, si è dimostrata efficace nel "ripulire" completamente, in due settimane, l'accumulo epatocitario dell'alfa1-antitripsina anomala (Z) in cavie malate, risolvendo anche la fibrosi epatica secondaria. Questo tipo di terapia, che dovrà ora essere sperimentato in studi randomizzati controllati su bambini con epatopatia da difetto di

alfa1-antitripsina, appare logicamente promettente e meritevole di essere sperimentato anche in altre patologie rare e gravi, caratterizzate dall'accumulo intracellulare di proteine anomale, come in particolare la corea di Huntington e il morbo di Parkinson.

Epidermolisi bollosa: prove di terapia col trapianto di midollo osseo

NEJM



Chi ne ha visto un caso non se lo dimentica. L'epidermolisi bollosa distrofica autosomica recessiva (malattia dovuta a una mutazione del gene COL7A1 che codifica per il collagene di tipo 7-C7) comporta la comparsa di bolle cutanee e mucose, dolorose, fin dalla nascita, che esitano in cicatrici mutilanti, spesso in stenosi dell'esofago, infezioni sistemiche, fusione delle dita, contratture delle articolazioni e, naturalmente, un'attesa di vita ridotta sotto i trent'anni. Alcune esperienze preliminari sull'animale da esperimento suggeriscono che il trapianto di midollo osseo risulti efficace nell'indurre l'espressione del C7 (la proteina difettiva nella malattia) sulla cute e nel ridurre la gravità della malattia. Il trapianto di midollo è stato eseguito ora anche in sette bambini affetti da epidermolisi bollosa distrofica. Uno è deceduto, sei sono vivi a distanza di 6 mesi-due anni dal trapianto, ma uno presenta una tossicità cutanea da farmaci piuttosto grave. Tutti esprimono la proteina C7 (probabilmente in creta da cellule colonizzatrici del donatore) sulla cute e sulle mucose con un significativo miglioramento delle lesioni bollose (Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA, et al. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2010;363:629-39). Il tentativo può dirsi parzialmente riuscito e di certo i rischi e la tossicità del trapianto appaiono effettivamente elevati per affermare che questa debba essere la terapia di questi casi disperati. Ma certamente il successo anche parziale di questa terapia indica che questa strada merita di essere ulteriormente sperimentata.

VARIE

THE LANCET

**Fattori di rischio
(facilmente evidenziabili)
per complicazioni perioperatorie
(broncospasmo, laringospasmo, desaturazioni)**

Nonostante le linee guida per l'anestesia pediatrica vengano di regola applicate rigorosamente da anestesisti e rianimatori, la letteratura continua a riportare una frequenza relativamente alta e comunque non tollerabile di complicanze respiratorie perioperatorie, anche mortali, in ambito pediatrico. Uno studio prospettico australiano su 9297 bambini sottoposti ad anestesia per intervento dimostra come fattori relativamente frequenti e rilevabili con un'anamnesi mirata e molto semplice (storia di asma o wheezing più di tre volte nell'ultimo anno e/o asma da sforzo e/o storia di dermatite atopica, e/o esposizione domestica al fumo passivo, e/o storia familiare di asma) siano associati a un rischio significativamente aumentato di broncospasmo perioperatorio (rischio relativo 8,46), laringospasmo perioperatorio (rischio relativo 4,13), tosse e desaturazione (3,05). Le infezioni respiratorie costituiscono un fattore di rischio di complicanza perioperatoria (rischio relativo 2,05) solo se in atto o presenti nelle ultime due settimane (quante volte abbiamo protestato con un anestesista che ha rimandato un intervento per "quattro mocciosi"?!) (von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet* 2010;376:773-83). Tutto ciò non vuol dire che i bambini con fattori di rischio non possano/debbono essere operati se necessario. Vuol dire solo che l'anestesista dovrebbe mirare la valutazione pre-operatoria anche a semplici dati anamnestici e tener conto del rischio statistico che questi comportano nell'organizzare l'assistenza perioperatoria al bambino.

THE LANCET

Un passante che ti salva la vita

Nonostante la rianimazione cardiopolmonare eseguita da un passante (compressione toracica con o senza respirazione artificiale) possa salvare la vita e migliorare la prognosi neurologica ai soggetti con arresto cardiaco, in molti casi questo intervento non viene eseguito. L'utilità della rianimazione cardiopolmonare eseguita da uno spettatore di passaggio (CPR) non è mai stata peraltro valutata in età pediatrica. Uno studio prospettico nazionale condotto in Giappone su 5170 bambini di età inferiore ai 17 anni che avevano avuto un arresto cardiaco fuori dall'ospedale ha rilevato che la CPR viene eseguita in circa la metà (47%) dei casi. I bambini che avevano avuto un arresto cardiaco e che avevano ricevuto CPR da un passante hanno mostrato una maggiore probabilità di salvarsi senza esiti neurologici di quelli che non l'avevano ricevuta (5% vs 2%), con un lieve maggior vantaggio se alla compressione viene aggiunta la respirazione bocca a bocca. L'analisi ristretta ai casi di arresto cardiaco da causa cardiogena mostra un vantaggio dell'intervento di CPR ancora più significativo (9,5% vs 4,1% di sopravvissuti senza esito neurologico) e senza differenza tra la compressione semplice o la compressione con la respirazione bocca a bocca. Nel bambino sotto l'anno la prognosi è comunque pessima (si salva senza esiti neurologici l'1% dei casi, che si tenti la rianimazione o meno) (Kitamura T, Iwami T, Kawamura T, et al. Conventional and chest-compression-only cardiopulmonary resuscitation by bystanders for children who have out-of-hospital cardiac arrests: a prospective, nationwide, population-based cohort study. *Lancet* 2010;375:1347-54).

M^cB