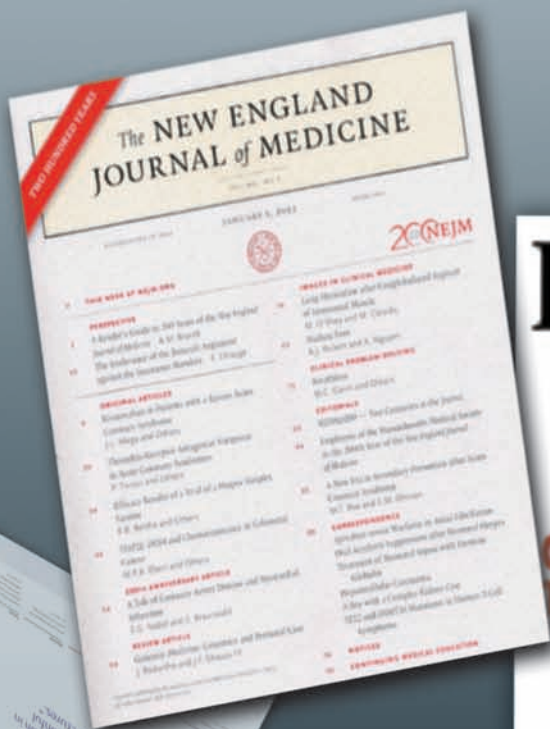


MEDICO E BAMBINO

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

La Pediatria sulla "Grande Stampa" 2011

a cura di Alessandro Ventura



La Rivista è recensita in EMBASE, Google Scholar e Scopus

La Pediatria sulla "Grande Stampa" 2011

- 7** Introduzione
- 8** I 200 anni del NEJM
- 11** Asma e allergologia
- 13** Chirurgia
- 15** Dermatologia
- 16** Diabete
- 18** Endocrinologia
- 19** Gastroenterologia
- 21** Genetica
- 23** Infettivologia
- 29** Malasanità

- 31** Malattie rare
- 33** Neonatologia
- 35** Neuropsichiatria infantile
- 37** Oftalmologia
- 38** ORL
- 40** Ortopedia
- 40** Perinatologia
- 41** Vaccinazioni
- 43** Vitamine
- 44** Varie

LA PEDIATRIA SULLA “GRANDE STAMPA” 2011

e una piccola aggiunta storica per festeggiare i 200 anni
del *New England Journal of Medicine*

ALESSANDRO VENTURA

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

Quest’anno è un anno particolare per la grande stampa medica. È l’anno in cui il New England Journal of Medicine festeggia il suo duecentesimo compleanno (gennaio 1812 - gennaio 2012). Lo festeggia tra l’altro mettendosi “in linea” con i lettori e dedicando una parte del suo sito al ricordo e alla celebrazione delle pietre miliari della storia della medicina degli ultimi duecento anni e agli articoli della rivista che ne sono stati la testimonianza. Tutto l’archivio (tutto) viene messo a disposizione dei lettori che, abbonati o no, possono scaricare gratuitamente fino a 100 articoli usciti dal gennaio 1812 al dicembre 1989 (per scaricare quelli comparsi successivamente bisogna essere invece abbonati). I contributi di interesse pediatrico che sono apparsi sul New England Journal of Medicine durante tutti i suoi duecento anni di storia sono numerosissimi (limitandosi agli ultimi 60 anni si contano 4021 lavori). Non pochi sono gli articoli che hanno fatto la storia della pediatria e che ancora guidano il nostro operare di oggi e, con un brevissimo richiamo ad alcuni di questi articoli (usciti tra l’inizio degli anni ’50 e la fine degli anni ’80, prima della Pagina gialla...), abbiamo ritenuto di dare il nostro contributo ai festeggiamenti per il duecentesimo compleanno della più importante rivista medica del mondo.

Per quello che riguarda poi gli articoli di interesse pediatrico sulla grande stampa usciti nel 2011, beh! anche quest’anno non sono pochi. Ne troverete recensiti una ottantina. Quelli che, naturalmente, mi sono piaciuti di più ma che anche mi sono sembrati testimoniare meglio gli obiettivi e i problemi della pediatria del nostro tempo e del nostro mondo. Se qualcuno dei lettori di Medico e Bambino dedicherà un po’ di tempo alla lettura di questo speciale mi piacerebbe che non lo facesse tutto di un colpo. È una lettura che consiglierai di fare a “piccoli sorsi”, magari andando un po’ avanti e un po’ indietro. Mi piacerebbe certamente che fosse leggera e gradita. E forse, così facendo, l’approfondimento di qualche “pezzo” potrebbe anche tornarvi utile nel vostro lavoro quotidiano. Forse.

Buon anno a tutti!

Alessandro Ventura

I 200 ANNI DEL NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

20 NEJM

1825

La prima epidemia di scarlattina, minuto per minuto. L'articolo esce nel gennaio 1825, ma si tratta della pubblicazione postuma di un "report" inedito di quasi cento anni prima di Thomas Fleet. È la descrizione di una epidemia di scarlattina (febbre, angina ed esantema) che ha devastato il Massachusetts tra la primavera del 1735 e quella del 1736. Il primo caso registrato è quello di un bambino (morto in tre giorni) e residente in un villaggio della campagna a Est di Boston. I morti "non si contano" e nell'area interessata si registra un raddoppio della mortalità generale rispetto all'anno precedente! Si muore per febbre, per necrosi della tonsilla e dell'ugola e di suppurazione dei linfonodi laterocervicali. Peraltro, nella città di Boston, la malattia appare un po' meno aggressiva e molti casi guariscono spontaneamente, probabilmente "per una alimentazione più sana - si mangia meno carne di porco - e per il clima meno umido"¹.

1. Douglas W. The practical history of a new eruptive epidemical eruptive miliary fever, with an angina usculculosa, which prevailed in New England in the years 1735-6. *The New England Journal of Medicine and Surgery* 1825;14:1-13.

20 NEJM

1908

Il punto sull'uso clinico (diagnostico e terapeutico!) della tubercolina. Nel luglio 1908, dopo diversi anni in cui i più autorevoli medici e microbiologi dell'epoca (a partire da Koch e Calmette) si erano diversamente pronunciati sull'uso clinico (diagnostico e terapeutico) della tubercolina, esce nella rubrica "Medical Progress" del *New England Journal of Medicine* (allora si chiamava ancora *Boston Medical and Surgical Journal*)¹ una autorevole messa a punto che rimane uno degli articoli più citati nella storia della rivista. Sulla base delle "evidenze" (certo non si tratta di studi randomizzati controllati ma delle evidenze di allora, fatte da casistiche descritte con una precisione, accuratezza e ossessione per il dettaglio che non si ritrovano più nei lavori di oggi) viene sottolineata la superiorità del test intradermico su quello epicutaneo e sull'inoculazione congiuntivale, sia in termini di sensibilità che di effetti col-

laterali, e viene un po' (ma solo un po') ridimensionata l'utilità dell'uso terapeutico della tubercolina. L'ipotesi era allora quella che la somministrazione di tubercolina (orale, epidemica, sottocutanea, endovenosa... "poco importa come la tubercolina raggiunge l'interno del corpo" aveva detto proprio Koch pochi anni prima) potesse portare a guarigione potenziando la risposta immunitaria specifica del paziente. L'Autore rimarca che questa terapia è indicata soltanto per i pazienti in discrete condizioni e non febbrili (il rischio è altrimenti quello dell'ipertermia con "delirio tubercolinico") e va fatta esclusivamente per via sottocutanea con iniezioni intramuscolari, paravertebrali, a dosi crescenti due giorni alla settimana. In questa maniera la terapia è sicura, non produce effetti collaterali e può essere fatta senza ospedalizzare il paziente che il giorno stesso potrà andare al lavoro.

1. Brown L. The diagnostic and therapeutic use of tuberculin. *Boston Medical and Surgical Journal* (oggi *N Engl J Med*) 1908;109:97-106.

20 NEJM

1948

La prima volta della cura della leucemia dei bambini. Vengono riportati i risultati della terapia con un potente antifolico (aminopteridina) in 16 bambini con leucemia acuta ("indifferenziata" o mieloblastica). L'idea di utilizzare questo trattamento nasce dall'osservazione che la somministrazione di acido folico aveva portato a un rapido peggioramento dell'invasione midollare in un bambino ricoverato per leucemia. In 10 casi (5 sono descritti nel dettaglio) si ottiene una remissione transitoria (o quasi: normalizzazione del sangue periferico e scomparsa dei blasti dal midollo) e clinica, con riduzione del volume di milza e fegato, della durata di 2-3 mesi. Gli effetti collaterali (mucose) sono pesanti. Le ricadute (spesso cutanee) indicano che la malattia nel frattempo era andata avanti¹. Con molta lucidità gli Autori sottolineano l'importanza dei risultati (mai fino ad allora nella storia del trattamento della leucemia si era riusciti a fermare le cose o farle anche tornare indietro nemmeno per un po') ma anche i loro limiti: "... in nessun momento del trattamento si sarebbe

potuto affermare che la malattia è stata curata e comunque è chiaro che questo tipo di trattamento ha gravi effetti collaterali che alla fine potrebbero essere più gravi della malattia stessa...". Un commento che inquadra perfettamente quello che è stato il problema della cura della leucemia fino ad oggi: trovare una cura che alla fine faccia più bene che male. Si può certamente affermare che la storia del trattamento della leucemia nel bambino parte da questa segnalazione del 1948 (poco più di un *case report*) ma altrettanto certamente si può dire che questa storia (una delle storie più entusiasmanti della storia della medicina) non ci sarebbe stata se i pediatri (poi diventati pediatri oncematologi) non avessero capito l'importanza di cambiare metodo, di lavorare in gruppo, di produrre studi su grandi numeri e di alta valenza metodologica. Molti dei quali sono stati poi pubblicati proprio sul *New England*.

1. Farber S, Diamond LK. Temporary remission in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948;238:787-93.

20 NEJM

1953

Prima volta del cortisone (proprio il "cortisone") orale nella dermatite atopica. Vengono trattati per un anno di fila (un anno) 18 bambini di età inferiore ai tre anni con 75 mg di cortisone per os al dì. Fino ad allora il cortisone era stato utilizzato nella dermatite atopica solo per via endovenosa e, visti gli effetti collaterali, solo in casi estremi e per qualche giorno. I risultati (documentati da tanto di foto prima e dopo il trattamento e valutati anche in base alla riduzione dell'uso dei cortisonici topici) sono risultati eccellenti in 6 casi, buoni in 8 e nulli in 4 (affetti da eczema nummulare, quello che anche oggi sappiamo essere più difficile da trattare, forse correlato a infezione e che gli Autori definiscono "forse di natura non allergica"). Effetti collaterali? Scarsi, dicono gli Autori: "solo" un bambino ha sviluppato un Cushing e un altro (che però prendeva 150 mg/die) una ipopotassiemia¹. Nella discussione vengono fatte alcune sottolineature che meritano una citazione: che la dermatite atopica si giova della terapia cortisonica

per os ma che a differenza che in malattie più gravi (LES, panarterite nodosa, stato asmatico) non c'è giustificazione a fare trattamenti a dosaggio più alto dei 75 mg/die; che la terapia è efficace, oltre che sulla pelle, per lo stato generale del bambino (ed è come se fosse una vera e propria scoperta che col cortisone il bambino mangia di più e tende ad essere euforico); che comunque nei trattamenti prolungati è bene utilizzare la dose minima efficace; che bisogna spiegare alle famiglie che il cortisone è solo un trattamento sintomatico e che sarà bene non rinunciare alle cure "topiche"; che il cortisone non fa male se c'è un'infezione in atto, anche respiratoria; che dopo trattamenti lunghi sarà bene non sospendere la terapia di colpo ma ridurre lentamente la dose. Certo tutto questo può sembrarci scontato e magari un po' enfatico o anche scorretto. Certo è che questa è la prima dimostrazione che il cortisone per os è efficace nella dermatite atopica e che le indicazioni all'uso clinico del cortisone e dell'ACTH erano state pubblicate in sintesi per la prima volta solo tre anni prima. Sempre sul *N Engl J Med*¹.

- Hill LW. Oral cortisone treatment of infantile eczema. *N Engl J Med* 1953;248:1051-6.
- Thorn GW, et al. The clinical usefulness of ACTH and cortisone. *N Engl J Med* 1950;242:783-93.



1953-1959

Efficacia della profilassi antibiotica contro le ricadute di infezione streptococcica e di reumatismo articolare acuto. All'inizio del 1953 esce sul *New England Journal of Medicine* uno studio in cui viene dimostrata per la prima volta l'efficacia della penicillina nell'eradicazione dello streptococco e nella prevenzione della tonsillite streptococcica. Oggetto della sperimentazione erano stati 1500 soldati dell'esercito americano: nella quasi totalità dei casi trattati con penicillina G alla dose di 1.000.000 U divise in due somministrazioni giornaliere per 10 gg e in una sparuta minoranza (poche decine di casi) con una dose di 600.000 U di benzatin-penicillina. Due anni più tardi viene pubblicato il primo studio "controllato" che dimostra l'efficacia assoluta della profilassi mensile con benzatin-penicillina delle ricadute di reumatismo articolare acuto (RAA): nessuno dei 145 bambini trattati ricade nei due anni di follow up (contro il 2% di quelli trattati con 200.000 U di penicillina G al dì per os e il 7% di quelli trattati con un grammo al giorno di sulfadiazina)². Non c'è l'analisi statistica dei risultati, non c'è il "p", il confronto con i non trattati è solo storico (15% di ricadute in una coorte di bambini con RAA seguiti tra il 1936 e il

1940). Ma lo studio convince i pediatri di allora. E pochi anni più tardi uno studio prospettico su tre coorti di 100 bambini con diagnosi di RAA seguiti per tre anni conferma l'efficacia della benzatin-penicillina (0,7% di ricadute), efficacia che "sembra" (anche in questo caso non c'è il "p" statistico) superiore a quella della sulfadiazina (2,9% di ricadute) e della penicillina G per os (5% di ricadute)³.

- Wannamaker LW, et al. The effect of penicillin prophylaxis on streptococcal disease rates and the carrier state. *N Engl J Med* 1953;249:1-7.
- Stollerman GH, et al. Prophylaxis against group A Streptococci in rheumatic fever. *N Engl J Med* 1955;252:787-92.
- Feinstein AR, et al. A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic fever. *N Engl J Med* 1959;260:697-702.



1960

La vaccinazione antimorbillo è una realtà. Sul numero del 28 luglio 1960 il *New England Journal of Medicine* pubblica una serie di articoli⁴ che riguardano lo sviluppo di un vaccino antimorbillo con virus attenuato e la sua sperimentazione sul campo in studi randomizzati controllati. All'epoca (si tratta in fondo di poco più di cinquanta anni fa) il morbillo imperversava con epidemie che non lasciavano scampo (*attack rate* > 85% tra i bambini suscettibili) ed era una malattia grave di per sé, senza nemmeno mettere nel conto gli esiti dell'encefalite. Tanto per fare un esempio: nel 1958 i decessi attribuibili al morbillo negli USA furono 552 contro i 255 attribuibili alla polio (in Italia non sappiamo, ma sappiamo delle decine di casi di encefalite morbillosa fatale o con esiti permanenti che sono stati registrati fino a pochissimi anni fa nelle regioni che hanno tardato a mettersi in regola con la vaccinazione, a distanza di quasi cinquanta anni dagli articoli del *N Engl J Med*...). Nel 1963, dopo soli tre anni dalla pubblicazione sul *N Engl J Med* degli studi clinici che dimostravano (su 303 bambini) l'efficacia e la buona tollerabilità del vaccino, lo stesso vaccino fu "licenziato" negli USA e si registrò una drammatica caduta del numero dei casi. Solo in un tempo molto più lungo è stata ottenuta l'evidenza dell'efficacia del vaccino nella prevenzione della SSPE.

- Enders JF, et al. Studies on an attenuated measles vaccine. *N Engl J Med* 1960;263:153-9.
- Katz SL, et al. Studies on an attenuated measles vaccine clinical, virologic and immunologic effects of vaccine in institutionalized children. *N Engl J Med* 1960;263:159-62.
- Black FL. Studies on an attenuated virus vaccine. Administration of vaccine by several routes. *N Engl J Med* 1960;263:165-9.

- Lepow ML. Studies on an attenuated measles virus vaccine. Clinical, antigenic and prophylactic effects of vaccine institutionalized and home-dwelling children. *N Engl J Med* 1960;263:170-3.



1961

Vaccinazione antipolio di Sabin: nei neonati e nei lattanti. Si tratta del primo studio sull'efficacia del vaccino antipolio di Sabin in neonati e lattanti. La somministrazione di una singola dose di vaccino si dimostra in grado di indurre un titolo di anticorpi specifici considerato protettivo nel 90% dei lattanti di 3 mesi ma anche nel 50% dei neonati vaccinati entro le prime settimane di vita. Per la prima volta viene data dimostrazione che la risposta al vaccino è influenzata negativamente da alti titoli di anticorpi specifici nel sangue e nel latte materno¹.

- Lepow ML, et al. Effect of Sabin type 1 poliomyelitis vaccine administered by mouth to newborn infants. *N Engl J Med* 1961;264:1071-8.



1969

Nutrizione parenterale totale: la prima volta "a lungo termine" nei neonati e lattanti. C'erano una volta (ma non tanto tempo fa) i neonati e i lattanti destinati a morire perché il loro intestino era molto malato ("diarrea intrattabile del lattante") o semplicemente aveva dovuto essere resecato per una complicazione neonatale (volvolo, sepsi, enterocolite necrotizzante ecc.). Morivano perché le soluzioni nutrizionali erano insufficienti o non erano tollerate dalle fragili vene periferiche. La strada alla nutrizione parenterale totale, efficacemente sostitutiva di quella enterale, è stata aperta dal dott. Dudrick che ha ideato una soluzione di nutrienti (costituita da glucosio al 20%, aminoacidi, ottenuti dall'idrolisi della fibrina, al 5%, e addizionata a vitamine ed elettroliti), ben tollerata se infusa nella vena cava superiore. La prima sperimentazione pediatrica di questa soluzione riguarda 14 neonati e lattanti con gravi problemi intestinali (diarrea cronica, occlusione intestinale, omfalocelo, fistole intestinali). Dopo due mesi di questo tipo di nutrizione parenterale tutti erano vivi senza "rilevanti" complicazioni¹. Da allora, molta strada è stata fatta (sia in termini di soluzioni che di cateteri che di conoscenze sulle complicanze a lungo termine e sui modi di prevenirle), e la possibilità di praticare con facilità la nutrizione parenterale è sicuramente uno dei progressi più importanti della storia della pediatria.

- Filler RM. Long term total parenteral nutrition in infants. *N Engl J Med* 1969;281:589-94.



1976

L'emoglobina glicosilata: una guida insostituibile nella gestione del diabete mellito. Faccio fatica a ricordare come seguivamo i bambini diabetici prima che uscisse questo lavoro. Koenig e collaboratori infatti hanno dato per la prima volta dimostrazione dell'utilità del dosaggio dell'emoglobina glicosilata (HbA1c) come indicatore della qualità del controllo glicemico nel diabete mellito. Riportando alla lettera il commento degli Autori "la concentrazione dell'HbA1c nel sangue riflette accuratamente lo stato dei carboidrati del paziente del periodo precedente al dosaggio, fornendoci nei fatti una specie di dosaggio integrato della glicemia di molte settimane. Gli Autori sottolineano che, oltre a una grande utilità nel monitoraggio del diabete, la modificazione dell'emoglobina glicosilata fornisce spunti concettuali di grande rilevanza per capire la patogenesi del diabete e delle sue complicanze¹.

1. Koenig RJ, et al. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:417-20.



1976

L'indometacina nella chiusura del dotto di Botallo nei prematuri. La possibilità di chiudere il dotto di Botallo con una o due dosi di un farmaco anti-prostaglandinico ha veramente (veramente!) cambiato la storia della neonatologia. Le prime due segnalazioni sull'efficacia dell'indometacina per la chiusura del dotto di Botallo nei nati pretermine provengono da due grandi gruppi di cardiologi-pediatri (quello di William Friedman di San Diego e quello di Norman Silverman di San Francisco) e sono stati pubblicati sullo stesso numero del *New England* il 2 settembre 1976^{1,2}. Nel lavoro di Friedman viene dimostrata anche la superiorità della indometacina sull'aspirina. In entrambi gli studi l'indometacina si dimostra efficace e ben tollerata (una singola dose di 0,3 mg/kg o due dosi ripetute a distanza di 0,1 mg/kg), anche se per la dose più alta fu notata la possibilità di una transitoria riduzione della filtrazione renale. Non posso tacere, come ex specializzando già lettore del *New England*, di ricordare bene e con una certa emozione il primo neonato trattato con successo a Trieste (non senza una certa riluttanza e diffidenza di qualche neonatologo "anziano").

1. Heymann MA, et al. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;295:530-3.
2. Friedman WF. Pharmacologic closure of patient ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295:526-9.



1977

La diagnosi di stenosi ipertrofica del piloro può essere fatta con l'ecografia. Fino ad allora cercavamo il segno del tre rovesciato e della distensione gastrica all'esame radiologico dello stomaco con pasto baritato. E l'articolo apparso sul *New England* è sembrato quasi incredibile (anzi i chirurghi ci hanno messo un po' di anni a convincersi): l'ecografia è un esame "quick, easy and safe" per diagnosticare la stenosi del piloro, concludono gli Autori. Anzi, nei casi dubbi, è più sensibile e specifico dell'esame radiologico¹. Un progresso straordinario che tutti diamo oggi per scontato. "Vecchi e giovani".

1. Teele RL, Smith EH. Ultrasound in the diagnosis of idiopathic hypertrophic pyloric stenosis. *N Engl J Med* 1977;296:1149-50.



1978

Efficacia degli ACE-inibitori per os nella terapia dell'ipertensione. Fino ad allora gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (e quindi dell'asse renina-aldosterone) erano disponibili soltanto per uso parenterale e venivano utilizzati quasi prevalentemente per scopo diagnostico (per identificare appunto i casi di ipertensione angiotensina-dipendenti). L'efficacia di un ACE inibitore di nuova sintesi (precursore dell'enalapril), somministrabile per os e identificato dalla sigla SQ 14225, nella terapia dell'ipertensione refrattaria, viene per la prima volta documentata in uno studio su 12 pazienti (6 con ipertensione essenziale, 6 con ipertensione nefrovascolare), seguendo la metodologia della somministrazione di dosi crescenti fino a obiettivo raggiunto (95 mmHg di pressione minima), partendo da 10 mg/die¹. Tutti i pazienti rispondono alla terapia, a dosi varianti tra 400 e 1000 mg/die. In tutti i pazienti trattati si registrano un innalzamento della potassiemia e un lieve aumento della frequenza cardiaca, in tutti i casi il livello plasmatico di aldosterone tracolla mentre cresce quello della renina, a dimostrazione del meccanismo di azione del farmaco. Quattro pazienti vengono dimessi in terapia e la loro pressione appare ancora stabilmente controllata qualche mese più tardi. Uno studio su pochi casi, uno studio non randomizzato, uno studio che, per l'esiguità della casistica, non sembra nemmeno da *New England* ma che costituisce invece il primo passo di un avanzamento di portata storica per il trattamento di prima linea dell'ipertensione. Nell'adulto e anche nel bambino.

1. Gavras H, et al. Antihypertensive effect of the oral angiotensin converting-enzyme inhibitor SQ 14225 in man. *N Engl J Med* 1978;298:991-5.



1986-1989

Il surfattante per la prevenzione e la terapia del distress respiratorio del neonato pretermine. Due studi randomizzati controllati contro placebo, usciti a distanza di tre anni l'uno dall'altro sul *New England*, documentano l'utilità della somministrazione di surfattante endotracheale nel pretermine. Nel primo¹ il surfattante viene somministrato in maniera preventiva in neonati di età gestazionale compresa tra 24 e 29 settimane (peso medio 900 grammi) sulla base di un rapporto lecitina/sfingolipina < 2 (e quindi con sicuro deficit di surfattante) e si dimostra efficace nel dimezzare la mortalità e nel ridurre significativamente il rischio di pneumotorace e di broncodisplasia. Nel secondo il surfattante viene somministrato a pretermine di peso compreso tra 750 e 1750 g dipendenti dall'ossigeno-terapia e si dimostra efficace nel ridurre la dipendenza dall'ossigeno e l'incidenza di pneumotorace ma non la mortalità neonatale né l'incidenza di broncodisplasia². Dal 1989 ad oggi l'utilizzo della terapia con surfattante ha avuto grande sviluppo non solo per l'insufficienza respiratoria del neonato ma anche in diversi tipi di pneumopatie dell'adulto e del bambino.

1. Merritt TA. Prophylactic treatment of very premature infants with human surfactant. *N Engl J Med* 1986;315:785-90.

2. Horbar JD, et al. A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:959-65.



1986-1991

Le gammaglobuline endovena ad alta dose curano la Kawasaki e prevengono gli aneurismi coronarici. In uno studio randomizzato controllato su 158 casi (immunoglobuline endovena alla dose di 400 mg/kg/die per 5 giorni più 100 mg/die di aspirina vs 100 mg/die di aspirina da sola) viene per la prima volta documentata l'efficacia delle immunoglobuline per via endovenosa nella prevenzione della complicanza coronarica della malattia di Kawasaki (8% vs 28%)¹. Cinque anni più tardi uno studio multicentrico su 544 casi dimostrerà la maggiore efficacia della singola dose di 2 g/kg in un giorno rispetto alla dose frazionata in 5 giorni, sia per la prevenzione delle complicanze coronariche sia nell'accelerare la risoluzione della febbre e la normalizzazione degli indici di flogosi senza un maggior rischio di effetti collaterali².

1. Newburger JW, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med* 1986;315:341-7.

2. Newburger JW, et al. A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *N Engl J Med* 1991;324:1633-9.

ASMA E ALLERGOLOGIA

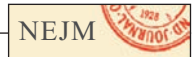
Asma difficile, citochine infiammatorie, terapie biologiche (e cure personalizzate?)



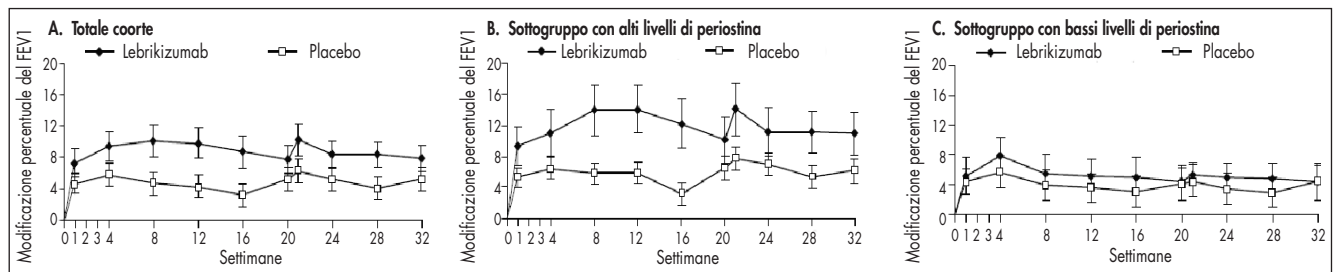
Parliamo di asma grave, di quello che persiste nell'età adulta, di quello difficile da controllare con corticosteroidi inalatori associati o meno ai LABA (*Long-Acting Beta-2-Agonist*). In pazienti con queste caratteristiche di gravità è stata di recente dimostrata l'efficacia (miglioramento del FEV1, riduzione delle esacerbazioni asmatiche) di un trattamento con anticorpi monoclonali diretti contro l'interleuchina 13 (*Lebrikizumab*). È noto che questa citochina gioca un ruolo importante nella flogosi bronchiale ed è probabilmente coinvolta nei meccanismi della corticoresistenza poiché nell'asmatico cronico continua a essere presente ad alti livelli nelle secrezioni bronchiali e nello sputo nonostante la terapia corticosteroidica (Saha SK, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:685-91). L'effetto flogogeno dell'IL-13 è mediato dalla periostina, una proteina in creta dall'epitelio bronchiale sotto stimolo appunto dell'IL-13 e che stimola la produzione di proteine della matrice extracellulare favorendo il rimodellamento delle vie aeree (Takayama G, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:98-104). Dato molto interessante, che non fa altro che confermare il meccanismo del danno mediato dall'IL-13 ed è potenzialmente utilizzabile per la personalizzazione di questa terapia, l'effetto terapeutico del *Lebrikizumab* è stato riscontrato solamente nei soggetti con alti livelli di periostina (Corren J, et al. *Lebrikizumab treatment in adults with asthma. N Engl J Med* 2011;365:1088-98) (Figura). Un altro studio, pubblicato questa volta sul *Lancet* (Ferriera MAR, et al. Identification of IL6R and chromosome 11q13.5 as a risk loci for asthma. *Lancet* 2011;378:1006-14) e condotto secondo il metodo degli studi di *genome-wide association* su 2669 asmatici, documenta tra l'altro

un'associazione tra l'asma e il locus genetico che regola la produzione di interleuchina 6 (una citochina infiammatoria coinvolta in molte patologie tra le quali l'artrite reumatoide). Non si tratta evidentemente dell'unica citochina la cui disregolazione può essere associata all'asma (come del resto sottolinea anche lo studio sull'IL-13 sopracitato) ma certamente si tratta di un'informazione potenzialmente utile anche sul piano terapeutico e che apre la strada alla sperimentazione clinica nell'asma grave anche dell'anticorpo anti-IL-6, già presente in commercio e già ampiamente sperimentato nella terapia dell'artrite reumatoide (*Tocilizumab*).

Nella bella fattoria... Ovvero: sporchi... ma sani



Che i bambini che vivono nelle fattorie siano più sani di quelli che vivono in città, perché giocano e saltano all'aria aperta in un ambiente poco inquinato, è certamente intuitivo. Ma, almeno per quanto riguarda l'asma e l'atopia, un altro fattore di salute avvantaggia i bambini di campagna rispetto ai bambini di città: l'esposizione a un maggior numero e a specie diverse di batteri fin dalle prime epoche della vita. Certo, un po' lo avevamo già sentito dire (la "teoria igienica" secondo la quale la forte stimolazione dell'immunità naturale data dalla maggiore contaminazione batterica - mangiando latte non pastorizzato, dormendo sopra le stalle o comunque a contatto con maiali e mucche o anche col fieno - protegge dal rischio di asma e atopia; Riedler E. *Lancet* 2001;358:1129-3) ma questa ipotesi viene oggi consolidata da uno studio su un numero di bambini straordinariamente grande (quasi diciassettemila) e utilizzando tecnologie avanzate. Uno studio frutto di una collaborazione di ferro: tedesca/svizzero-tedesca (Ege MJ. Exposure to environmental



Modificazioni del FEV1 in soggetti con asma cronico, resistente al trattamento con corticosteroidi inalatori e LABA dopo trattamento con *Lebrikizumab* (anticorpo monoclonale anti-IL-13), considerati globalmente (A) o in rapporto al riscontro di alti (B) o bassi (C) livelli di periostina. La risposta è presente (e fortemente significativa) solo nei soggetti con alti livelli di periostina. Da *N Engl J Med* 2011;365:1088-98, modificato.

microorganisms and childhood asthma. *N Engl J Med* 2011; 364:701-9). La composizione batterica della polvere dei materassi e delle case dei bambini oggetto dello studio è stata valutata rispettivamente con tecniche di biologia molecolare (*Single-Strand Conformation Polymorphism* - SSCP) nei materassi di 6843 bambini bavaresi e con coltura estesa nei campioni di polvere di casa di 9668 bambini svizzeri, austriaci e bavaresi. Ne sono usciti dei dati molto chiari.

Primo: i bambini che vivono nelle fattorie hanno una prevalenza di asma e atopia significativamente inferiore a quelli che vivono in città (rispettivamente 5-8% vs 10-12% per l'asma, e 10-22% vs 40-42% per l'atopia).

Secondo: i bambini che vivono nelle fattorie sono esposti a una contaminazione batterica e fungina (materassi, polvere) significativamente più alta e più variegata. Di fatto, i batteri e i funghi che colonizzano i materassi e le case dei bambini che vivono nelle fattorie sono risultati diversi da quelli che vivono in città (con grande differenza statistica per i corinebatteri, la *Listeria*, i *Bacillus species* e per funghi del genere *Eurotium*, tutti più frequentemente presenti e in maggior quantità nell'ambiente campagnolo).

Terzo: è stata documentata una correlazione lineare inversa tra il grado di esposizione a batteri e funghi (e alla numerosità delle diverse specie) e la riduzione del rischio di asma. L'effetto benefico di questo che ci verrebbe da definire come "lo sporco sano" (naturale...) avverrebbe secondo l'editorialista, nei primissimi periodi della vita, quando l'intestino del bambino si lascia colonizzare e quando questa colonizzazione dà l'impronta al carattere della sua immunità naturale (Gern JE. *N Engl J Med* 2011;364:769-70).

Omalizumab (anticorpi anti-IgE) nell'asma difficile: sì, no, ni



È uno studio che riguarda 419 bambini "di città" (quelli con l'asma in cui l'allergia pesa di più), tre quarti dei quali con asma mal controllato dal trattamento convenzionale con steroidi inalanti (e già questo numero così alto di casi difficili non fa parte della nostra esperienza, intendo dell'esperienza di tutti noi lettori di *Medico e Bambino*). Nell'anno di studio i bambini randomizzati a ricevere l'omalizumab (che non è che costi proprio niente...) hanno avuto un significativo (!?) guadagno in termini di giornate libere da asma (0,5 g/ogni 2 settimane), meno riacutizzazioni con necessità di ospedalizzazione (1,5% vs 6,5%), e hanno consumato meno budesonide (663 mcg/die vs 771 mcg/die). Un elemento interessante e rimarchevole è l'efficacia dell'omalizumab nella riduzione dell'asma sia durante la stagione primaverile (dove gli allergeni hanno importanza maggiore) sia durante quella invernale (dove si presumerebbe che siano i virus a scatenare le ricadute). Una dimostrazione indiretta, commentano gli Autori, dell'interazione tra virus, allergie e IgE. Nonostante la significatività statistica, il vantaggio clinico non

sembra clamoroso. Soprattutto gli Autori non ci informano sul numero di pazienti da trattare perché uno ne abbia vantaggio (NNT). Lo facciamo noi, almeno per un punto: sono necessari 25 trattamenti per risparmiare una ospedalizzazione per asma (Busse WW, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15).



Asma, placebo e autovalutazione dell'efficacia delle cure

L'effetto placebo (inteso come il beneficio che il paziente percepisce da cure simulate) può rendere difficile l'interpretazione della reale efficacia dei farmaci e in particolare, modificando la percezione dei sintomi, può rendere meno obiettiva la valutazione del proprio stato di salute da parte del paziente. Uno studio randomizzato in doppio cieco su 46 giovani con asma persistente ha valutato l'effetto percepito (come dice di stare il paziente) e obiettivo (come si è modificato il FEV1) di quattro diversi interventi terapeutici, somministrati almeno tre volte ciascuno in successione randomizzata a ogni paziente: una singola dose di albuterolo per inalazione, il placebo (inalazione di veicolo inerte), una "finta" agopuntura, nessuna terapia. Nonostante, coerentemente con quanto ci si potesse attendere, il FEV1 sia migliorato significativamente (20% in media) in tutti i casi dopo la somministrazione di albuterolo e sia migliorato solo marginalmente (7% in media) per ognuno degli altri tre tipi di intervento, il miglioramento percepito soggettivamente dal paziente è stato dell'ordine del 50% sia quando era stato somministrato l'albuterolo sia quando era stato somministrato il placebo o la finta agopuntura e soltanto quando non era stato fatto palesemente niente, nessun miglioramento soggettivo veniva riferito (Wechsler ME, et al. Active albuterol or placebo, sham acupuncture, or no intervention in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:119-26). Gli Autori concludono che, stando così le cose, gli studi di valutazione dell'efficacia dei farmaci antiastmatici non dovrebbero tener conto dell'effetto percepito dal paziente.

Tutto il contrario di quello che dice Giorgio Longo che non ha mancato di contestare queste conclusioni: primo, perché si riferiscono a un contesto sperimentale (effetto percepito di un intervento terapeutico singolo nello studio medico) lontano dalla vita reale; secondo, perché montagne di letteratura documentano proprio il contrario: se non ci si basa sull'effetto riferito dal paziente ma sugli esami, si rischia di ipertattare quando non serve, senza nessun vantaggio, nel lungo periodo (Bibalo C, et al. Placebo and other interventions in asthma. *N Engl J Med* 2011; 365:1446). Un esperimento quindi che ci è utile solo per riflettere sul fatto che l'effetto placebo effettivamente esiste ma non consente conclusioni estrapolabili al trattamento a lungo termine del bambino asmatico.



Budesonide nei bambini con "fischio" ricorrente: si può giocare al risparmio

Gli episodi ricorrenti di respiro fischiante nel bambino dell'età prescolare sono di regola correlati alle infezioni virali delle prime vie aeree. Quando questi episodi sono particolarmente frequenti (più di 4 all'anno) e particolarmente gravi (necessità di utilizzare corticosteroidi per via generale in aggiunta ai beta2-stimolanti, frequenti accessi al pronto soccorso o in ospedale), si ritiene indicato il trattamento continuativo a lungo termine con budesonide o altri corticosteroidi inalatori in ragione della dimostrata efficacia terapeutica di questa strategia (Guilbert TW, et al. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97; Bacharier LB, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1077-82; Castro-Rodriguez JA, et al. *Pediatrics* 2009;123(3):e519-25). Strategie alternative, finalizzate a ridurre i rischi dell'uso prolungato dei corticosteroidi inalatori (National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel report 3. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma-asthgdln.pdf) e basate su un loro utilizzo per brevi periodi durante e/o subito a seguire le infezioni respiratorie, sono risultate efficaci nel contenimento dei sintomi e nel ridurre il numero degli episodi gravi con necessità di utilizzo dei corticosteroidi per via generale (Bacharier LB, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1127-32; Ducharme FM, et al. *N Engl J Med* 2009;360:339-53). Un approccio che potrebbe portare a un risparmio di corticosteroidi inalatori ancora maggiore nel bambino con elevata ricorrenza di episodi asmatici di particolare gravità è quello di utilizzarli soltanto in occasione degli episodi di infezione respiratoria associati a "fischio" e non alla cieca, in ogni occasione di malattia respiratoria febbrile. In uno studio multicentrico randomizzato controllato che ha coinvolto 278 bambini (età compresa tra 1 e 5 anni) con alta ricorrenza di episodi asmatici (almeno 4 nell'ultimo anno oppure 3 ma con un uso di broncodilatatori per almeno 3 mesi) e segni di gravità medio-severa

(almeno un episodio nell'ultimo anno che aveva necessitato di terapia steroidea sistemica e/o necessitato di ricovero, ma con utilizzo di beta2-stimolante non superiore a tre gg negli ultimi 15 gg) è stata confrontata l'efficacia del trattamento convenzionale continuativo (0,5 mg/die di budesonide inalatoria) e di un trattamento intermittente (budesonide inalatoria, 1 mg/die, per una settimana nel caso di episodi virali con "fischio"). In un follow up durato 12 mesi le due strategie terapeutiche hanno mostrato uguale efficacia rispetto all'incidenza di episodi di asma grave (cortisonico per via generale/ricovero), al numero di giorni liberi da fischio, al numero di giorni di trattamento beta2-stimolante (20), al numero di assenze da scuola, alla qualità della vita misurata con questionario strutturato. Nessuna differenza è stata peraltro registrata sui possibili effetti collaterali (crescita), nonostante la dose cumulativa di budesonide assunta dai bambini randomizzati a ricevere il trattamento intermittente sia stata di 104 mg inferiore a quella ricevuta dai bambini in trattamento continuativo (46 vs 150) (Zeiger RS, et al. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. *N Engl J Med* 2011;365:1990-2001). Volendo fare un confronto storico con un precedente studio che documentava l'efficacia della terapia inalante corticosteroidica intermittente, somministrata però in occasione di ogni infezione respiratoria prima che comparisse il respiro fischiante (Ducharme FM, et al. *N Engl J Med* 2009;360:339-53), l'aver limitato la terapia ai soli episodi infettivi accompagnati da *wheezing* ha ridotto l'utilizzo della terapia corticosteroidica inalante da una volta al mese a una volta ogni 3,5 mesi. È vero che, come dicono gli Autori, questi risultati non possono essere estesi ai casi più gravi, quelli con l'asma che non ha periodi intercritici liberi tra un accesso grave e l'altro (ed è vero anche che non si tratta poi proprio di una novità) ma, qualsiasi limite volessimo trovare a questo studio, resta il fatto che oggi più di sempre è il tempo di raccogliere le sfide di provare a far meglio con meno.

CHIRURGIA



Chirurgia fetale per la spina bifida: sei meno

Di bambini con la spina bifida ne nascono ormai pochi, soprattutto per l'efficacia della prevenzione con le megadosi pregravidiche di acido folico. Per i casi in cui ci si trova comunque davanti a una diagnosi prenatale di spina bifida c'è oggi la possibilità di una correzione chirurgica intrauterina in epoca fetale. Fantamedicina? No, lo si fa già da alcuni an-

ni, ma solo ora si può parlare in maniera documentata di efficacia ed effetti collaterali di questo intervento. Uno studio randomizzato su 158 casi (!) (Adzick NS, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011;364:993-1004) documenta che l'intervento intrauterino, rispetto alla correzione postnatale, riduce significativamente la mortalità e la necessità di impiantare un drenaggio per idrocefalo e migliora l'esito a distanza in termini di abilità motorie a un anno. Peraltro, l'intervento

intrauterino aumenta significativamente il numero delle nascite premature e le complicazioni materne (deiscenze uterine, rottura dell'utero alla successiva gravidanza). Sei meno, appunto. Meglio prevenire.

Il bambino con idrocefalo: ripasso e novità



Una bella review uscita sul *BMJ* fa il punto sui punti critici e sui recenti progressi concernenti la gestione del bambino con idrocefalo. Il problema è particolarmente frequente nei Paesi in via di sviluppo (si calcola ad esempio che in Africa ci siano 6000 nuovi casi/anno) ma, in ragione della maggiore sopravvivenza dei neonati pretermine, non sembra ridursi nemmeno dalle nostre parti. Le principali cause di idrocefalo sono le malformazioni congenite in genere diagnosticate prima della nascita (stenosi X-linked dell'acquedotto, Arnold Chiari/spina bifida, Dandy-Walker, cisti aracnoidee, atresia del forame di Monro) e, più frequentemente, condizioni acquisite come le infezioni e le emorragie (specie nel neonato pretermine) o i tumori. Le manifestazioni cliniche sono quelle dell'ipertensione endocranica oltre che, nel neonato e nel lattante, l'aumento della circonferenza cranica. Il trattamento (tempestiva derivazione ventricolo peritoneale o ventricolo atriale o, al caso, ventricolo giugulare o pleurica) certamente previene la morte e comunque riduce il grado del danno cerebrale ma, ovviamente, il grado di "recupero" e la prognosi a lungo termine del bambino dipenderanno anche dalla condizione di base. Va tenuto presente che in circa un quarto dei casi il catetere dovrà essere rimosso per una infezione o per una occlusione o rottura, probabilità che è sempre più alta nel primo anno di vita e comunque nei primi mesi dopo il posizionamento del drenaggio. In caso di disfunzione del catetere il bambino presenterà segni di iperten-

sione endocranica e il pediatra dovrà tenere una soglia molto bassa di sospetto e di esecuzione delle indagini neuroradiologiche (TAC/RMN) e di invio al neurochirurgo, valorizzando sempre (sempre, sempre!) ogni dubbio dei genitori che il bambino "non sia giusto".

Viene anche ricordato come ci possa essere una disfunzione del catetere nel senso di "funzionare troppo", fatto che comporta una riduzione eccessiva della pressione liquorale con distacco del mantello cerebrale dalla dura ed emorragia sottodurale. Si tratta di un evento raro, riconoscibile inizialmente dalla sofferenza (mal di testa) del bambino specie in posizione eretta e che può esitare in una ipertensione endocranica secondaria alla crescita dell'ematoma stesso. L'aspetto più nuovo e interessante che la review propone riguarda la terapia dell'idrocefalo triventricolare (quello dovuto alla chiusura primitiva o secondaria dell'acquedotto di Silvio) per via endoscopica (neuroendoscopia). Utilizzando questa tecnica, possono essere eseguite in maniera relativamente mini-invasiva sia una ventricolostomia (che produce lo scarico del liquor ventricolare negli spazi sottoracnoidei) sia una coagulazione dei plessi corioidei (che riduce la produzione del liquor). Di fatto la ventricolostomia endoscopica permette di curare senza incorrere nelle complicanze secondarie all'inserimento del tubo di drenaggio. In un largo studio (Kulkarmi AV, et al. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:310-5) la ventricolostomia endoscopica si è dimostrata efficace in circa il 70% dei casi con una frequenza di complicanze significativamente inferiore rispetto all'intervento di drenaggio (2% vs 13%). Di particolare rilevanza appare il fatto che questo intervento è risultato fattibile ed efficace nel trattamento dell'idrocefalo anche in Paesi che, come l'Uganda, dispongono di scarse risorse e hanno più elevata frequenza del problema (Kulkarmi AV, et al. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:1711-7).

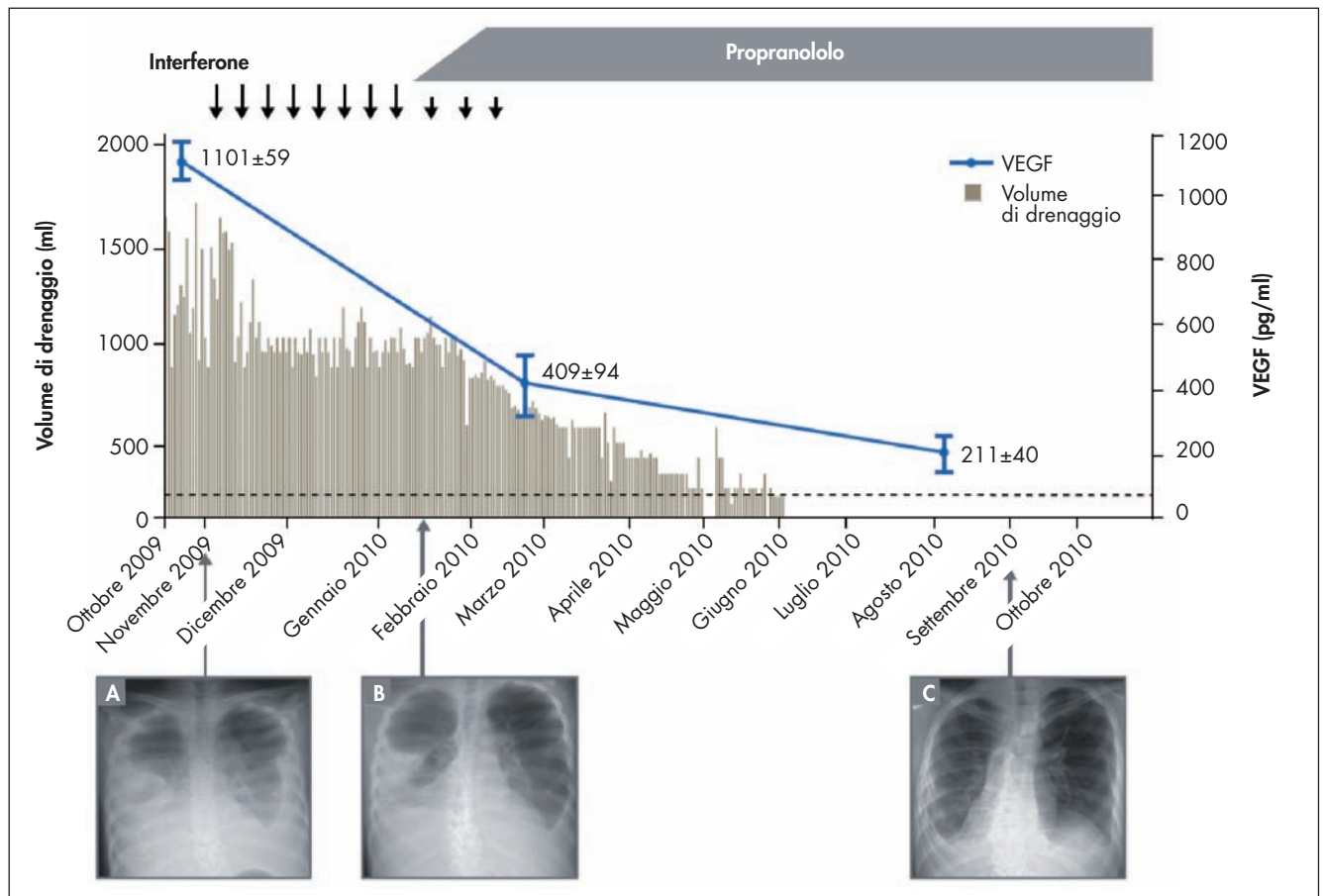
DERMATOLOGIA



Propranololo superstar: dall'emangioma alla linfoangiomatosi

La linfoangiomatosi (malformazione dei vasi linfatici, che può presentarsi sia in forma localizzata che diffusa) può essere causa di patologia grave e difficile da trattare. Non di rado è causa di compressione delle vie respiratorie e nella forma diffusa può provocare chiloperitoneo e/o chilotorace. In queste forme l'approccio chirurgico ablativo è sostanzialmente impossibile e la terapia con corticosteroidi e/o con interferon alfa (che pur è un potente inibitore del fattore di crescita dei vasi - VEGF) è poco efficace ed è gravata da importanti effetti collaterali. È quello che stava succedendo a un bambino di 13 anni con linfoangiomatosi diffusa con chilotorace, che

obbligava a un drenaggio quotidiano di circa un litro di chilo, quando qualcuno ha pensato che, se il propranololo era efficace nell'emangiomatosi, poteva esserlo anche nella linfoangiomatosi. Così è stato: nel giro di poche settimane il chilotorace si è ridotto significativamente e in 4 mesi è guarito del tutto. Questo effetto strepitoso, documentato dalla normalizzazione radiologica e dalla cessazione della necessità di drenaggio, è stato accompagnato dalla caduta dei livelli sierici di VEGF, fattore angiogenetico la cui produzione è effettivamente inibita dal propranololo (Figura). Tutto questo va naturalmente ricordato (e verificato in futuro). Tutto questo, naturalmente, sul *New England Journal of Medicine* (Ozeki M, et al. Propranolol for intractable diffuse lymphangiomatosis. *N Engl J Med* 2011;364:1380-2).



Effetto della terapia con propranololo sul chilotorace e sui livelli ematici di VEGF in un bambino con linfoangiomatosi intratoracica. Da *N Engl J Med* 2011;364:1380-2, modificato.

DIABETE

BMJ

Chetoacidosi all'esordio del diabete: bisogna far meglio!

La chetoacidosi diabetica (iperglicemia, acidosi, chetonuria) rimane a tuttoggi la modalità di esordio della malattia in circa la metà dei bambini diabetici. Troppo se si considera che in fase acuta la chetoacidosi diabetica si associa a complicazioni come l'edema cerebrale ed è una possibile causa di morte (Edge JA, et al. *Arch Dis Child* 1999;81:318-23) e che l'esordio in chetoacidosi predice un controllo più difficile della malattia e danni cognitivi specie a carico della funzione mnemonica. Rimane dibattuto se questo tipo di esordio sia dovuto a fattori genetici non modificabili o ad altri fattori (come il ritardo di diagnosi) suscettibili di essere favorevolmente modificati. Una revisione sistematica della letteratura (46 studi, in 31 differenti Paesi, riguardanti un totale di 24.000 bambini diabetici!) documenta come i fattori maggiormente correlati all'esordio in chetoacidosi siano l'età inferiore ai 2 anni (x 3,4), l'appartenere a una minoranza etnica o (negli USA) essere coperti da un'assicurazione pubblica (x 3,2), avere un BMI basso in partenza (x 3,1), una precedente diagnosi di infezione e il ritardo di invio in ospedale superiore a 24 ore dall'esordio di sintomi tipici. Fattori "protettivi" sono invece la presenza in famiglia di un altro diabetico, l'elevato livello socioeconomico della famiglia e l'esperienza (numero di casi seguiti) del Centro cui il bambino viene inviato. La cosa su cui forse dobbiamo maggiormente riflettere riguarda il basso livello di allarme che dimostrano i pediatri verso la malattia (cosa particolarmente vera nel bambino piccolo) se si considera che il tempo medio che intercorre tra l'esordio di sintomi tipici e l'insorgenza della chetoacidosi è di circa 15 giorni, che il 30% dei bambini viene visto in ambulatorio dal pediatra durante questo intervallo (Usher-Smith J, et al. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011;343:d4092).

THE LANCET

Immunoterapia del diabete alla diagnosi: qualche speranza ma alla fine più dubbi che certezze

Quella di utilizzare gli immunosoppressori (cortisone, ciclosporina, immunoglobuline endovena ad alte dosi) al momento della diagnosi, al fine di bloccare la risposta autoimmune che ha dato origine al diabete insulino-dipendente, non è un'idea nuova e certamente fino a ora i risultati erano stati molto deludenti. Peraltro, uno studio su più di cinque-

cento soggetti diabetici diagnosticati da meno di tre mesi ha ora dimostrato che la somministrazione di un anticorpo monoclonale anti-CD3 (linfociti T) (*teplizumab*), in due cicli di 14 giorni distanziati di sei mesi, consente la remissione della malattia (e ovviamente l'astensione dall'insulina) nel 5% dei casi (cosa che invece non accade per nessun caso trattato con il placebo).

Certo, bisogna trattarne, 20 per avere un successo. Certo, bisogna capire, meglio per chi e perché il trattamento è efficace. Di certo non si può sperare che il successo sia definitivo. Ma è difficile non essere d'accordo con le conclusioni degli Autori, che i risultati giustificano, che altri studi sull'argomento meritino di essere condotti (Sherry N, et al. Teplizumab for treatment of type 1 diabetes (Protégé study): 1-year results from a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:487-97). Un altro studio che parte dalle stesse premesse ha valutato l'efficacia dell'*abatacept* nel preservare la capacità delle beta-cellule a produrre insulina se somministrata a bambini diabetici al momento della diagnosi e mensilmente nei due anni successivi. *Abatacept* è un anticorpo monoclonale capace di bloccare l'azione di una molecola co-stimolatoria (CTLA), necessaria perché il linfocita T monti e mantenga una risposta contro un determinato antigene. Questa terapia ha mostrato effettivamente una maggiore efficacia rispetto al placebo nel rallentare il decadimento della produzione di insulina (misurata attraverso il dosaggio del peptide C suo precursore), anche se questa ha mostrato comunque una tendenza a ridursi nel tempo parallelamente a quello che avviene nei bambini non trattati. Di certo si dovrà vedere se i bambini trattati (o alcuni di questi) conserveranno almeno una parziale secrezione di insulina a distanza di anni dal trattamento, ma il declino di questa funzione già durante il periodo dello studio lascia mal sperare. E lascia pensare che questa dell'*abatacept* non sia la strada giusta (Orban T, et al. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;378:412-9). Altri Autori, infine, hanno tentato un altro tipo di approccio finalizzato a preservare la funzione insulinopoietica residua dopo l'esordio di diabete di tipo 1 e hanno sperimentato l'efficacia di una sorta di vaccinazione desensibilizzante (tre iniezioni sottocutanee) con uno degli autoantigeni coinvolti nella risposta autoimmune del diabetico: l'enzima glutammico-decarbossilasi (GAD). Nonostante questo approccio avesse mostrato una certa efficacia nell'animale da esperimento con alta predisposizione al diabete autoimmune (topi NOD) (Tisch R, et al. *Diabetes* 1998;47:894-9), questa strada si è dimostrata del tutto fallimentare quando sperimentata in uno studio randomizzato

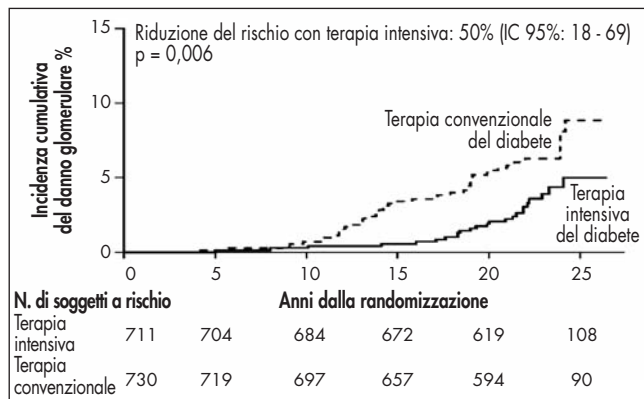
controllato contro placebo su 145 diabetici all'esordio di malattia. A un anno dall'esordio della malattia, infatti, i diabetici che erano stati "desensibilizzati" e quelli che avevano ricevuto il placebo mostravano livelli ematici sovrapponibili di precursore insulinico (peptide C) dopo stimolo (Wherrett DK, et al. Antigen-based therapy with glutamic acid decarboxylase (GAD) vaccine in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomized double blind trial. *Lancet* 2011; 378:319-27).



Diabete di tipo 1: meglio curarlo tanto e subito (come si fa in Italia, del resto)

I soggetti affetti da diabete di tipo 1 sono esposti a un rischio significativamente aumentato di sviluppare nel tempo un danno glomerulare con conseguente insufficienza renale. D'altro canto la microalbuminuria è considerata un marcatore sensibile e precoce del danno renale nei soggetti con diabete di tipo 1. Evidenze preliminari suggeriscono che un trattamento intensivo della malattia, finalizzato a tenere bassi i valori dell'emoglobina glicata, è efficace nel prevenire la comparsa di microalbuminuria nel soggetto diabetico, ma non esistevano fino a oggi dati a lungo termine.

Un irripetibile studio appena pubblicato sul *N Engl J Med* (The DCCT/EDIOE Research Group 2011;365:2366-76), e che ha coinvolto 1441 soggetti con diabete di tipo 1, seguiti mediamente per 22 anni (!) dimostra che un trattamento intensivo nei primi sei anni dalla diagnosi (tre o più iniezioni di insulina al dì oppure l'uso della pompa con l'obiettivo di mantenere l'emoglobina glicata inferiore a 6,05%) dimezza il rischio di danno glomerulare e riduce del 37% il rischio globale di insufficienza renale terminale e di morte rispetto ai soggetti che nei primi anni dalla diagnosi erano stati seguiti in maniera "convenzionale", che significa (citiamo letteralmente) "con l'obiettivo di prevenire i sintomi dell'iperglicemia e dell'ipoglicemia con l'uso di una o due iniezioni di insulina al



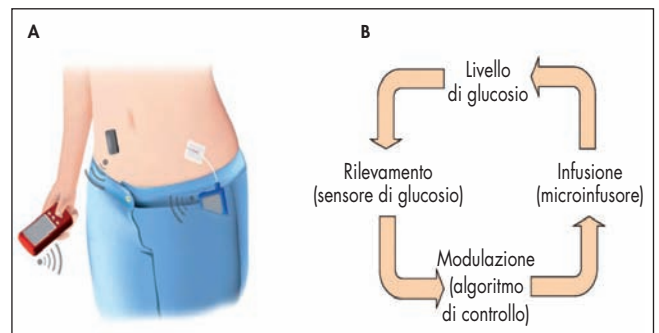
Incidenza cumulativa del danno glomerulare (definito come una clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min/1,73 m²) in ragione del tipo di trattamento del diabete nei primi 6,5 anni dopo la diagnosi. Da *N Engl J Med* 2011;365:2366-76, modificato.

giorno" (Figura). Lo studio (che rappresenta la sintesi di due grandi progetti americani: il *Diabetes Control and Complications Trial* - DCCT e l'*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study* - EDIC) va senz'altro considerato importante (è il primo che dimostra l'efficacia clinica dell'intervento terapeutico aggressivo) e anche irripetibile (per numerosità della casistica e durata del follow up) ma in realtà viene "semplicemente" ad aggiungere convinzione della giustezza dell'atteggiamento terapeutico che già viene dai più attuato. Almeno dalle nostre parti.



Verso il pancreas artificiale

Una metanalisi pubblicata sul *BMJ* documenta come il monitoraggio glicemico automatizzato "real time" con sensore impiantato sottocute permetta un miglior controllo e stabilizzazione del diabete di tipo 1 (riduzione dell'HbA1c, meno episodi ipoglicemici) rispetto al monitoraggio eseguito direttamente dal paziente (Pickup JC, et al. Glycaemic control in type 1 diabetes during real time continuous glucose monitoring compared with self monitoring of blood glucose: meta-analysis of randomised controlled trials using individual patient data. *BMJ* 2011;343:d3805). L'utilità del monitoraggio artificiale è tanto più utile quanto più grave è la situazione di partenza e quanto più a lungo questo si protrae. Per i bambini e adolescenti con cattivo controllo del diabete disponiamo oggi, oltre che della possibilità del monitoraggio automatizzato della glicemia, anche della possibilità di infondere l'insulina in maniera continua (microinfusori). E non dovrebbe tardare a essere disponibile per la terapia del diabete il dispositivo che permetterà di regolare automaticamente l'infusione continua di insulina sulla base del monitoraggio glicemico. Pancreas artificiale appunto (Figura).



Rappresentazione di un sistema chiuso per l'infusione di insulina regolato dalla glicemia (pancreas artificiale). (A) Un sensore (rettangolo nero) trasmette le informazioni sul livello di glucosio nell'interstizio a un cellulare (scatoletta rossa) attraverso il quale il paziente può sapere la sua glicemia "momento per momento" (e questo è il sistema di cui già disponiamo) ma che in più contiene anche un algoritmo di controllo che regola l'infusione di insulina pronta sottocutanea da parte del microinfusore (scatola blu nella tasca). I due sistemi comunicano "senza fili" e possono stare insieme nella stessa scatoletta. (B) Nei fatti questo sistema ad "ansa chiusa" riproduce il fisiologico feed-back con cui funzionano le cellule beta. Da Elleri D, et al. *BMC Med* 2011;9:120, modificato.

ENDOCRINOLOGIA

Bassa statura idiopatica e ormone della crescita: la risposta è sempre “ni”

BMJ

Ci sono i “corti” sindromici, quelli con difetto di GH, quelli con malattia cronica di vario tipo, quelli che sono “corti di famiglia”. E poi ci sono i bambini corti “sani” che non si sa perché sono corti ma corti sono veramente (< 2 DS) e la cui condizione viene definita *bassa statura idiopatica*. Questi bambini, in cui ogni indagine endocrinologica, nutrizionale, cromosomica è risultata negativa, sono (cosa che va tenuta in conto sotto tutti i punti di vista, anche quelli del mercato dell’ormone della crescita) i più numerosi tra i bambini corti che vengono portati dal pediatra (endocrinologo o no) per bassa statura. Se a questi bambini convenga somministrare l’ormone della crescita è dibattuto da molti anni e se molti studi hanno dato prova dell’efficacia della terapia nei primi anni in cui viene somministrata, pochi studi (forse nessuno di alta qualità) esistono sull’efficacia della stessa nel lungo termine, sulla statura definitiva in età adulta. Una bella metanalisi degli studi randomizzati controllati e no su questo tema (Deodati A, Cianfaran S. Impact of growth hormone therapy on adult height of children with idiopathic short stature: systematic review. *BMJ* 2011;342:c7157) ci dimostra come la terapia con GH nei bambini con bassa statura idiopatica comporti un guadagno medio nell’altezza finale di 0,65 DS (pari a circa 4 cm). Un’efficacia della terapia con GH assolutamente inferiore a quella che si ottiene in altre condizioni dove il GH è indicato (difetto di GH, sindrome di Turner ad esempio), di scarsa rilevanza se si mettono in conto i costi, i disagi e i possibili effetti collaterali e comunque non prevedibile nel singolo caso. Il guadagno di 4 cm è quello medio, ma ci sono bambini che non guadagnano niente rispetto a quello che succede ai controlli non trattati (e quelli che guadagnano di più e che forse non avevano bisogno della terapia ormonale). Riflessioni, solo riflessioni. Che di certo però dovranno essere tenute in conto da chi dovrà dare risposta all’assillante richiesta delle ditte produttrici di GH all’*European Agency for*

the Evaluation of Medical Product di approvare l’uso dell’ormone della crescita per la bassa statura idiopatica (approvazione che è stata data dalle agenzie USA nel 2003).

BMJ

NEJM


Sindrome di Turner: tutti i “trucchi” per farle crescere

L’ormone della crescita ad alto dosaggio (almeno 10 mg/m²/settimana) ha indicazione formale per ottimizzare la crescita delle bambine con sindrome di Turner. Rimane controverso, invece, se altre strategie terapeutiche, come la somministrazione di uno steroide anabolizzante (*oxandrolone*) o il ritardare ai 14 anni la somministrazione di etinilestradiolo per indurre la pubertà, possano avere un vantaggio aggiuntivo sulla statura finale. La risposta è sì e non da poco (mediamente 7 cm). Lo studio randomizzato controllato che ci porta a queste conclusioni dimostra anche come le due strategie abbiano un’efficacia autonoma e non aggiungano nessun vantaggio l’una all’altra se adottate entrambe. Piccole dosi, non virilizzanti, dai primi anni di vita di *oxandrolone* (0,05 mg/kg/die) rappresentano forse la strategia più semplice da praticare, continuando a indurre la pubertà con l’etinilestradiolo ai 12 anni senza così far sentire troppo differente la bambina dalle coetanee (Gault E, et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner’s syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial. *BMJ* 2011;342:d1980). Risultati analoghi, con un guadagno medio di 7 cm rispetto alla statura finale attesa, aggiungendo al GH piccole dosi di etinilestradiolo (da incrementare poi bruscamente ai 12 anni per indurre la pubertà), nell’ipotesi che l’insufficienza ovarica giochi un ruolo negativo fin dalle prime epoche della vita sullo stato di salute (stato neurocognitivo, crescita) della bambina con sindrome di Turner (Ross J, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner’s syndrome. *N Engl J Med* 2011;364:1230-42).

GASTROENTEROLOGIA

BMJ

Lattanti che piangono: basta con i PPI (e altri consigli)!

Nella rubrica "Clinical Review" del *BMJ* è stata di recente pubblicata una bella messa a punto, completa e facile da leggere, sul lattante che piange troppo nei primi mesi di vita (Douglas P, Managing infants who cry excessively in the first few months of life. *BMJ* 2011;343:d7772). Gli spunti di approfondimento e i messaggi pratici per il pediatra possono essere riassunti schematicamente in un decalogo.

1. È normale che il lattante pianga anche per più di 2 ore e questo va spiegato sempre ai genitori, assieme al fatto che la facilità al pianto ("coliche?") è un fenomeno destinato a risolversi in poche settimane (Wolke D, et al. Meta analysis of fuss/cry durations and colic prevalence across countries. 2011: proceedings of the 11th international cry research workshop, Netherlands; Barr RG, et al. Prolonged and unsoothable crying bouts in infants with and without colic. *Dev Behav Pediatr* 2005;26:14-23).

2. Il bambino va ovviamente visitato, pesato e osservato assieme alla mamma anche per misurarne la qualità dell'interazione e delle modalità di allattamento.

3. Nessun esame di laboratorio o strumentale è indicato se il bambino cresce e ha un esame obiettivo negativo (Freedman SB. The crying infant: diagnostic testing and frequency of serious underlying disease. *Pediatrics* 2009;123:841-8).

4. Non va presa in considerazione l'ipotesi della malattia da reflusso gastroesofageo e non vanno somministrati gli inibitori di pompa protonica (PPI) o gli anti-H2 (in questo senso si è espressa anche una recente consensus conference - Sherman P, et al. A global, evidence based on the definition of gastroesophageal reflux disease in pediatric population. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1278-95).

5. Se il bambino è allattato al seno, può essere utile prolungare la durata del pasto da una tetta sola per utilizzare l'effetto del maggior contenuto in grassi di fine poppata nel ridurre la motilità gastrointestinale e aumentare il senso di sazietà.

6. Meglio offrire il seno (ma anche il biberon) a richiesta che a orario, anche perché questo comportamento offre più frequenti occasioni di contatto fisico e oculare madre-bambino e sembra effettivamente ridurre il tempo di pianto del bambino e migliorare l'attaccamento reciproco madre-bambino (St James-Roberts I, et al. Infant crying and sleeping in London, Copenhagen and when parents adopt a "proximal" form of care. *Pediatrics* 2006;117:e1146-55; Reyna BA, et al. Mother infant synchrony. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009;38:470-7).

7. Davanti a un lattante ripetutamente portato in ambulatorio

perché piange, pensa sempre a un problema di ansia o depressione materna e applica le scale diagnostiche specifiche (ad esempio la scala di Edinburgo) (Vik T, et al. Infantile colic, prolonged crying and maternal post natal depression. *Acta Paediatr* 2009;8:1344-8). In questo senso verifica la quantità e la qualità del contatto oculare e del contatto fisico tra madre e bambino e, nel complesso, tieni bassa la soglia per discutere il caso con lo specialista psichiatra (se è possibile, è sempre meglio una consulenza "interattiva" che un invio asettico e anonimo) sull'opportunità di prendere in cura la madre.

8. Se il bambino continua a piangere molto dopo i 4-5 mesi, vi è un significativo aumento del rischio che ci sia una situazione familiare "a rischio" (depressione materna, inadeguatezza, rifiuto/abuso) e (di conseguenza?) che la prognosi a distanza per il bambino sia peggiore anche in termini di problemi di comportamento (Hemmi MH, et al. Association between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta analysis. *Arch Dis Child* 2011;96:622-9; Schmid G, et al. Predictors of crying, feeding and sleeping problems: a prospective study. *Child Care Health Dev* 2011;37:493-502).

9. Se il problema non si risolve con le dovute spiegazioni, rassicurazioni e consigli di "gestione" del bambino, e solo dopo aver ben valutato che non siano presenti altri fattori che influenzano negativamente il comportamento del bambino come lo stato psichico della madre, considera, con molta cautela, l'opportunità di provare una dieta di eliminazione (alla madre se il bambino è al seno) per un paio di settimane.

10. Discuti con la mamma comunque e rinforza l'idea che il frequente contatto fisico, l'interazione positiva parlando e guardando il bambino, sbracciandolo e carezzandolo (massaggio?) spesso, rendendolo in qualche modo partecipe alla sua vita sociale, aiuta tutti a stare più sereni e tranquilli e... riduce anche il pianto del bambino (Wolke D, et al. Meta analysis of fuss/cry durations and colic prevalence across countries. 2011: proceedings of the 11th international cry research workshop, Netherlands; St James-Roberts I, et al. Infant crying and sleeping in London, Copenhagen and when parents adopt a "proximal" form of care. *Pediatrics* 2006;117:e1146-55).

BMJ

E ancora e poi ancora altre parole di allarme sull'abuso dei farmaci antiacidi nei bambini

Circa in contemporanea all'uscita di questa messa a punto sul *BMJ*, sono comparsi nella letteratura pediatrica due "pezzi" che richiamano noi pediatri a un uso più assennato dei

farmaci antiacidi, come gli inibitori di pompa protonica (PPI) e gli anti-H2. Un esaustivo e molto pungente commento editoriale su *Journal of Pediatrics* (Hassall E. Over-prescription of acid suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it. *J Pediatr* 2012; 160:193-8) ci ricorda come in età pediatrica la malattia da reflusso gastroesofageo sia da considerare evento realmente raro e nella larghissima maggioranza dei casi correlato a una condizione di base predisponente come un disordine neurologico (perlopiù la paralisi cerebrale infantile) o un pregresso intervento per atresia esofagea. E ancora ci viene rinfrescata la memoria su come sia assolutamente "normale" che il lattante vomiti spesso o pianga, o si inarchi per staccarsi dalla tetta e sul fatto che questi comportamenti, destinati a risolversi spontaneamente in qualche settimana, non sono correlati al reflusso gastroesofageo e comunque non sono favorevolmente influenzati dalla terapia con PPI (Orenstein SR, et al. *J Pediatr* 2009;154:514-20; Moore DJ, et al. *J Pediatr* 2003;143:219-23).

L'editorialista riprende il concetto che il pianto disperato e prolungato del lattante non è altro che la conseguenza fisiologica del suo momento evolutivo che gli impedisce o gli rende più difficile cambiare di stato e passare rapidamente dall'agitazione alla calma (Barr RG. Changing our understanding of infant colic. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1172-4). Nonostante tutto questo sia ben risaputo "da sempre" (e magari anche da tutti quelli che hanno abusato e abusano della diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo e della prescrizione di PPI), la prescrizione di PPI nei lattanti negli anni 2000 è aumentata, negli USA, fino a 16 volte, e potendosi ora calcolare che in Italia l'1,3% dei bambini riceva questo tipo di farmaco nel primo anno di vita! (Osservatorio ARNO Bambini, Rapporto 2011, pag 44-6; Barron JJ, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:421-7; Orenstein SR. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:395-8). Commenta giustamente l'editorialista, a fronte di questi dati, che i casi sono due: o nel recente passato abbiamo mancato migliaia di diagnosi di reflusso gastroesofageo esponendo una intera generazione di bambini a gravi danni oppure, per qualche ignota ragione, le cose sono cambiate e il reflusso gastroesofageo si è abbattuto come un nuovo flagello sulle nuove generazioni di nati. In

questo caso gli anti-H2 e i PPI rappresenterebbero una specie di alimento necessario, di diritto essenziale di tutti i bambini... Oppure, *tertium datur*, dobbiamo riflettere su quanto sia stato comodo per il pediatra agire senza pensarci troppo e adattarsi al conformismo di una prescrizione che, seppur di efficacia non comprovata, risulta di regola ben accettata anche alle mamme e ci risolve il problema del "qualcosa bisogna pur fare".

In fin dei conti, si potrebbe dire, gli anti-H2 e i PPI non fanno poi tanto male e al massimo... non servono. Non è vero nemmeno questo! Al di là del fatto che l'offerta di un farmaco per una condizione fisiologica rappresenta un vero e proprio cattivo insegnamento e allontana la possibilità che il problema venga gestito e accettato nei giusti modi dalla famiglia, una serie di evidenze che si allarga sempre di più comprova che l'uso di questi farmaci espone il bambino anche a un rischio significativamente aumentato di infezioni come diretta conseguenza della soppressione dell'acidità gastrica e della sua funzione di barriera antinfettiva: polmoniti, gastroenteriti e nei neonati enterocolite necrotizzante e candidemia (Orenstein SR. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:395-8; Canani RB, et al. *Pediatrics* 2006;117:e817-20; Guillet R, et al. *Pediatrics* 2006;117:e137-42; Saiman L, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:319-24). Da ultimi (non certo per importanza) ci arrivano ora i dati allarmanti riguardanti le conseguenze del trattamento con anti-H2 dei neonati di peso molto basso (< 1500 g) (VLBW). Questa categoria di neonati viene spesso trattata con anti-H2 per la prevenzione della malattia da reflusso gastroesofageo e dell'ulcera da stress, anche se l'efficacia di questo approccio rimane dibattuta (Omari TI, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:41-4; Malcom WF, et al. *Pediatrics* 2008;121:22-7). Uno studio collaborativo tutto italiano (Terrin GL, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics* 2012;129:e40-5) dimostra come i neonati VLBW esposti a un trattamento con ranitidina di almeno 8 giorni abbiano un rischio significativamente più elevato di infezioni gravi come la sepsi, la polmonite e le infezioni urinarie (37,4% vs 9,8%), di enterocolite necrotizzante (9,8% vs 1,6%), incorrendo alla fine in una più elevata mortalità (9,9% vs 1,6%).

GENETICA


**Merry Christmas
for Christmas disease (Emofilia B)**

L'emofilia B, conosciuta anche come *Christmas disease* dal nome del primo bambino in cui fu descritta (Biggs R, et al. *BMJ* 1952;2:1378-82), è un grave disordine genetico della coagulazione trasmesso per via diagenica, caratterizzato sul piano biochimico dal difetto assoluto (<1%) del fattore IX e sul piano clinico da frequenti emorragie, ematriti che portano alla perdita della funzione articolare, e anche da una ridotta aspettativa di vita (Darby SC, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007;110:815-25). La prognosi di questa malattia e la qualità di vita degli affetti sono senz'altro migliorate grazie alla disponibilità del fattore IX ricombinante, specie se di questo trattamento viene fatto un uso profilattico piuttosto che "al bisogno" (Manco Johnson MJ, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-44). Resta peraltro il fatto che questo tipo di terapia è estremamente costosa (circa 20 milioni di euro per una vita/paziente) e che la sua efficacia si riduce nel tempo in ragione della produzione di anticorpi contro il fattore IX ricombinante. Negli ultimi anni è stata intrapresa la strada della terapia genica dell'emofilia B, ma i risultati fino a ora ottenuti non sembravano incoraggianti: la produzione di fattore IX da parte degli epatociti transfettati con vettori AAV2 (Adenovirus-Associated Virus tipo 2) è risultata infatti scarsa e limitata nel tempo, soprattutto in ragione della rapida comparsa del rigetto immunologico degli epatociti stessi che esprimevano sulla loro superficie le proteine del capsido virale transfettante (Manno CS, et al. *Nat Med* 2006;12:342-7; Mingozzi F, et al. *Nat Med* 2007;13:419-22). Sul numero di Natale 2011 del *N Engl J Med* (Nathwani AC, et al. Adenovirus-Associated virus vector-mediated gene transfer in Hemophilia B. *N Engl J Med* 2011;365:2357-65) viene riportato il primo inequivocabile successo della terapia genica per l'emofilia B.

Lo studio riguarda sei pazienti adulti affetti da una forma grave della malattia, trattati con una singola iniezione endovenosa di un nuovo e complesso vettore virale (un AAV2 rivestito ad arte da un capsido di un AAV8, virus verso il quale la risposta immunitaria nella specie umana è più debole e che al contempo ha maggiore capacità trasfettante in virtù di un forte tropismo per gli epatociti) esprime il codone del gene del fattore IX e manipolato in modo da ottimizzarne l'espressione: scAAV2/8-LP1-hFIXco (serotype-8-pseudoty-

ped-self complementary adenovirus-associated virus (AAV) vector expressing a codon-optimized hFIX transgene). Due pazienti hanno ricevuto una dose "bassa" del vettore (2×10^{11} particelle virali), due una dose tre volte e due una dose dieci volte superiore. In tutti i soggetti trattati si è ottenuto un significativo e stabile incremento del fattore IX circolante nei 16 mesi di follow up, con valori oscillanti (in ragione della dose di vettore virale iniettata) tra l'1% e l'11% dei valori normali. Quattro soggetti hanno potuto fare del tutto a meno della terapia sostitutiva senza incorrere in alcun episodio emorragico (anche a fronte di situazioni precedentemente correlate a emorragia). Due soggetti hanno comunque potuto distanziare di molto l'infusione di fattore IX ricombinante. In un solo caso (che aveva ricevuto la dose più alta del vettore virale) è stato rilevato un significativo aumento delle transaminasi a due mesi dall'iniezione con presenza di linfociti T circolanti specifici per il capsido AAV8, situazione che è prontamente "rientrata" con un breve ciclo di terapia corticosteroidica e che comunque non è stata accompagnata da una riduzione del fattore IX circolante. Un progresso straordinario della medicina che viene annunciato come regalo di Natale a tutti i malati di emofilia B ma che senz'altro apre la strada della terapia genica anche per altre malattie monogeniche come le malattie lisosomiali, il difetto di alfa1-antitripsina e le iperlipidemie. Un progresso attuabile già da ora con grande vantaggio economico oltre che di salute, considerando il fatto che il costo di una singola dose di vettore AAV8 modificato per la terapia genica dell'emofilia B è di circa 30.000 euro (Poinder KP. Merry Christmas for Patients with Hemophilia B. *N Engl J Med* 2011;365:2424-5) e che è stato valutato che la sua espressione da parte degli epatociti può essere mantenuta per almeno 10 anni (Niemeyer GP. *Blood* 2009;113:797-806).


**Genetica della BCGite disseminata
(e dell'infezione da micobatteri più in generale)**

Le cellule monocitarie, i macrofagi e le cellule dendritiche hanno una doppia funzione nelle difese immunitarie. La prima è quella di riconoscere l'antigene, di "processarlo" per renderlo adatto alla presentazione dello stesso ai linfociti T. La seconda, almeno per quel che riguarda i microrganismi endocellulari di scarsa aggressività come i micobatteri, è di distruggere i microrganismi fagocitati, proprio grazie all'attivazione indotta dalle linfocine (in particolare dall'IL-12 e dall'INF-gamma) prodotte dagli stessi linfociti T che erano stati attivati dall'antigene che gli era stato "presentato".

Non meraviglia quindi che la suscettibilità all'infezione tubercolare possa avere una distribuzione mendeliana e riguardi solo una parte della popolazione come quella in cui vi sia un deficit di produzione o di sensibilità recettoriale all'INF-gamma e all'IL-12 (Casanova JL, et al. *Annu Rev Immunol* 2002;20:581-620). Un aspetto particolare della difettosa risposta ai micobatteri è quello della malattia disseminata dopo vaccinazione antitubercolare (chiamiamola familiarmente BCGite disseminata). Questa condizione può essere segno di una immunodeficienza grave (meritevole di trapianto di cellule staminali ematopoietiche) ma certamente esistono forme meno gravi che, seppur sottese da un difetto immunologico, ne rimangono l'unica manifestazione clinica. Uno studio che ha coinvolto diversi laboratori di ricerca tra i più prestigiosi nell'ambito dell'immunologia ha identificato in due diverse mutazioni del gene regolatore del fattore 8 dell'INF-gamma (IRF8) la causa delle

due condizioni. Quella più grave, legata alla mutazione K108, è fenotipicamente caratterizzata da un blocco completo della maturazione dei mielociti in monociti e cellule dendritiche (con assenza completa di queste cellule) e si esprime come immunodeficienza grave autosomica recessiva con necessità di trapianto di midollo osseo. La seconda riguarda la mutazione T80A, si esprime come forma autosomica dominante (e infatti ricorre di padre in figlio...), è meno grave ed è caratterizzata fenotipicamente dall'assenza delle cellule CD11c/CD1c positive che non sono altro che le cellule dendritiche che producono IL-12 (Hambleton S, et al. *IRF8 mutations and human dendritic-cell immunodeficiency. N Engl J Med* 2011;365:127-38). Risultati interessanti (si tratta di fatto di una conferma di come ogni singola infezione possa essere l'effetto di una vera e propria immunodeficienza specifica) e obiettivamente utili anche per la pratica clinica.

INFETTIVOLOGIA

Le polmoniti virali: un seminario sul "Lancet"



Le polmoniti virali e la loro potenziale gravità vengono ripetutamente alla ribalta in occasione delle epidemie influenzali. E così è stato anche di recente quando è stato lanciato l'allarme per il diffondersi della SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) in Asia e per le temute epidemie di influenza aviaria (H5N1) e suina (H1N1). Ma ciò che interessa di più noi pediatri dal punto di vista pratico è che l'eziologia virale è in causa in almeno la metà di tutti i casi di polmonite acquisita in comunità, che l'età di maggior frequenza è sotto i 5 anni, che ovviamente nel primo anno di vita il virus respiratorio sinciziale (VRS) la fa da leone ma che anche altri virus (rinovirus, metapneumovirus, bocavirus, virus parainfluenzali, enterovirus, adenovirus) possono produrre quadri clinici sovrapponibili a quelli della bronchiolite o della polmonite. In uno studio prospettico finlandese durato tre anni l'85% dei bambini è incorso in almeno una infezione respiratoria bassa ("pneumonia"), con dimostrazione di una eziologia batterica nel 53% dei casi e di una infezione virale nel 62% (e con evidenza quindi di un certo numero di casi di coinfezione). Il danno prodotto dai virus a livello broncopolmonare varia da quello infiltrativo infiammatorio a livello broncoalveolare, tipico del VRS, alla desquamazione alveolare indotta dal rinovirus, all'alveolite emorragica dei gravi casi di polmonite da adenovirus o da virus influenzale. Per quanto esistano oggi test per la diagnosi molecolare di infezione respiratoria virale su aspirati nasali o bronchiali, la presenza di un virus non potrà mai escludere con sicurezza una infezione (o almeno una co-infezione) batterica, e la diagnosi differenziale tra i due tipi di polmonite si basa ancora oggi sull'analisi integrata di una serie di informazioni cliniche ed eventualmente radiologiche e di laboratorio: la presenza di altri sintomi respiratori, l'esordio lento dei sintomi, un'epidemia in atto, indici di flogosi elevati e procalcitonina bassa, quadro radiologico caratterizzato da interessamento interstiziale senza infiltrati alveolari sono tutti elementi che suggeriscono l'eziologia virale ma che, provatamente, non ne sono specifici. Per questa ragione, nei fatti, tranne che a fronte di quadri clinici molto peculiari come la bronchiolite, la terapia antibiotica è sostanzialmente inevitabile e la risposta a questa terapia diventa il criterio diagnostico differenziale più importante. C'è poi il problema delle co-infezioni e numerosi studi indicano come l'infezione virale coesista (apra la strada?) nella polmonite pneumococcica in una quota di casi variante dal 20% al 50% sia nei Paesi ricchi che nei Paesi in via di sviluppo. Ci sono delle novità terapeutiche per accelerare la guarigione delle polmoniti virali: l'utilità degli ini-

bitori delle neuroaminidasi (*oseltamivir*, *zanamivir*) nell'influenza A e B rimane discussa e comunque limitata ai casi in cui la somministrazione del farmaco è stata precocissima (48 ore); la *ribavirina* per il VRS (e anche per la polmonite da metapneumovirus), l'*aciclovir* nei casi di polmonite da varicella così come il *cidofovir* per la polmonite emorragica da adenovirus sono trattamenti che trovano di fatto il loro campo d'uso (con debole evidenza di efficacia) nei bambini immunocompromessi. E la prevenzione?

Beh, anche qui nessuna sostanziale novità: la vaccinazione antinfluenzale (costo/benefici tutt'altro che dimostrato nel bambino sano), il *palivizumab* (anticorpo monoclonale umanizzato anti-VRS) per il neonato pretermine nei primi mesi (anche qui con vantaggi assolutamente incerti) e, per finire, qualche richiamo (che c'entra poco o niente e probabilmente è anche un po' imprudente) sul vaccino coniugato antipneumococcico. Ne sappiamo circa come prima, ma i ripassi fanno sempre bene e servono ad agire con maggiore consapevolezza nella pratica corrente (Ruuskanen O. *Viral Pneumonia. Lancet* 2011;377:1264-75).

Antibiotici che salgono...



L'otite media acuta suppurativa rappresenta un problema di grande rilevanza sia in termini clinici (possibili le complicanze gravi come la mastoidite, la meningite e la trombosi del seno) sia soprattutto in termini di ecologia batterica e di resistenza agli antibiotici (l'otite media acuta costituisce il motivo più frequente di utilizzo dell'antibiotico in età pediatrica). Negli ultimi anni si sono accumulate numerose evidenze che indicano come un approccio basato sulla vigile attesa permetta di risparmiare la terapia antibiotica in almeno due terzi dei casi senza rischi per il paziente (van Buchen FL, et al. *Lancet* 1981;2:883-7; Marchetti F, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-84), e questo atteggiamento terapeutico è attualmente suggerito in molte linee guida internazionali (Bain J. Guidelines 66. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003; American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2004;113:1451-65; Forgie S, et al. *Paediatr Child Health* 2009;14:457-64; Marchisio P, et al. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:1209-16). Due studi pubblicati sullo stesso numero del *N Engl J Med* con tanto di editoriale, uno americano e uno finlandese, riaffrontano ora il problema del trattamento antibiotico dell'otite media acuta ponendo in premessa il dubbio che l'utilità della terapia antibiotica possa essere stata sottostimata in precedenti studi per un'imperfetta selezione dei casi (Hoberman A, et al. *N Engl J Med* 2011;364:105-15; Tahti-

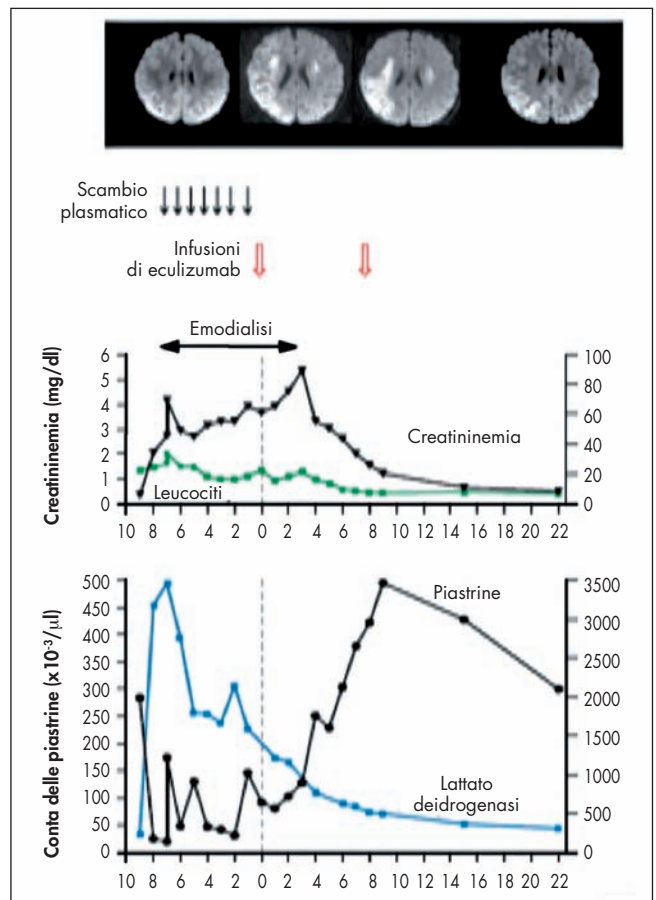
nen PA, et al. *N Engl J Med* 2011;364:116-26). Ipotizzando cioè (come sottolineato nell'editoriale che accompagna gli articoli - Klein JO, pagg. 168-9) che negli studi che hanno documentato l'efficacia e la sicurezza dell'approccio basato sulla vigile attesa i casi reclutati non rispondessero strettamente ai criteri diagnostici di otite media suppurativa (chiara evidenza di suppurazione con protrusione del timpano, presenza di chiazze di intenso eritema o giallastre e/o di perforazione, febbre elevata e compromissione dello stato generale del bambino) ma fossero piuttosto rappresentativi del bambino con coinvolgimento timpanico nell'ambito di una virosi. In entrambi gli studi sono stati reclutati solo bambini con otite media suppurativa diagnosticata secondo criteri stringenti (291 di età compresa tra sei mesi e due anni nello studio americano, 319 di età compresa tra sei mesi e tre anni in quello finlandese), randomizzati a ricevere amoxicillina + clavulanico o placebo. Nel complesso i due studi mostrano un significativo vantaggio dell'uso della terapia antibiotica non tanto rispetto ai sintomi (otalgia) quanto piuttosto rispetto alla persistenza di segni otoscopici e generali di malattia e alla necessità di modificare il primo intervento nei dieci giorni successivi alla diagnosi (rispettivamente, nello studio americano e finlandese, il trattamento ha fallito nel 51% e nel 44,9% dei casi trattati con placebo e nel 16% e nel 18,6% dei casi trattati con antibiotico con un NNT calcolato nello studio finlandese di 3,8). In entrambi gli studi gli effetti collaterali (diarrea, in particolare) sono stati significativamente più frequenti (verificandosi nella metà dei casi) nei bambini che hanno ricevuto l'antibiotico. Bene. Non è che adesso cambieremo strategia, vero? In quelle otiti lì, quelle col pianto e col timpano rosso e basta, continueremo a non dare l'antibiotico stando in vigile attesa. Ma, scoperta dell'acqua calda (!), in quelli con i segni dell'infezione batterica aggressiva (febbre molto alta, timpano bombé fortemente congesto o perforato) continueremo a dare l'antibiotico (amoxicillina senza clavulanico... mi raccomando), come abbiamo sempre fatto. E del resto questa raccomandazione a utilizzare gli antibiotici nell'otite con grande discernimento è proprio quella che gli Autori di entrambi gli articoli rimarcano nelle conclusioni.

Lezioni da una epidemia



Durante la primavera scorsa si è verificata in Germania un'epidemia di sindrome uremico-emolitica (SEU), caratterizzata da una inconsueta gravità sia in termini di mortalità che di gravità (insufficienza renale grave, coinvolgimento del sistema nervoso). Studi di genetica molecolare eseguiti con straordinario tempismo (e che danno prova sia dell'efficienza organizzativa che del livello tecnologico dei nostri amici tedeschi) hanno dimostrato che l'epidemia è stata causata da un nuovo ceppo di *Escherichia coli* ente-

roaggregativo (dotato cioè di particolare capacità di aderire all'epitelio intestinale e di trasmettere l'infezione da un individuo all'altro e causa di comuni epidemie di diarrea infettiva) che si è modificato geneticamente acquisendo la capacità di produrre la tossina che causa il danno endoteliale che induce la SEU (verocitotossina o Shiga-toxin) e un'ampia resistenza agli antibiotici (Rholde H, et al. *N Engl J Med* 2011;365:718-24; Rasko DA, et al. *N Engl J Med* 2011; 365:709-17). Una miscela esplosiva che dà ragione della larghissima diffusione dell'infezione, della difficoltà di curarla e dell'elevatissimo numero di casi (908!) che si sono verificati in un lasso brevissimo di tempo. La stessa epidemia ha permesso che venisse sperimentata sul campo e su un numero straordinariamente elevato di pazienti (sia pur in maniera non randomizzata né controllata) l'efficacia di terapie considerate ancora sperimentali nella SEU: la plasmaferesi che, se eseguita precocemente, si è dimostrata capace di ridurre la gravità dell'insufficienza renale e di accelerarne il decorso favorevole (Colic E, et al. *Lancet* 2011;



Effetto dell'infusione di anticorpo monoclonale contro la frazione 5 del complemento (ecizumab) sulla funzione renale (creatininemia), sul numero di piastrine e sul danno cerebrale in un bambino con sindrome uremico-emolitica conseguente a infezione da *Escherichia coli* O104:H4. Da *N Engl J Med* 2011;364:2561-3, modificato.

378:1089-93); la deplezione (immunoassorbimento) delle IgG nell'attenuare il danno neurologico (che comporta manifestazioni che vanno dall'afasia all'epilessia, alla dipendenza dalla respirazione artificiale), riportando singoli soggetti alla respirazione autonoma in poche ore (l'efficacia della deplezione delle IgG suggerisce tra l'altro che il danno neurologico della SEU sia mediato da autoanticorpi che si formano a seguito del danno endoteliale) (Greinacher A, et al. *Lancet* 2011;378:1166-73); l'anticorpo monoclonale contro il fattore 5 del complemento (*ecolizumab*), la cui efficacia si riteneva dovesse essere limitata ai rari casi di SEU dovuti a una anomalia congenita dei fattori modulanti l'attività complementare e che invece si è dimostrato significativamente efficace nel trattamento dell'insufficienza renale e delle complicanze neurologiche dei bambini con SEU (Lapeyraque AL, et al. *Eculizumab in severe Shiga-toxin-associated HUS. N Engl J Med* 2011;364:2561-3) (*Figura*). Sul piano più strettamente epidemiologico l'infezione intestinale da parte del nuovo ceppo di *Escherichia coli* produttore di verocitotossina è stata registrata in 3816 casi e la sindrome uremico-emolitica è comparsa in 845 (20%). La malattia ha interessato maggiormente gli adulti di sesso femminile (Frank C, et al. *Epidemic profile of Shiga-toxin-producing Escherichia coli O104:H4 outbreak in Germany. N Engl J Med* 2011;365:1771-80) e sembra esser stata veicolata (come era già successo in altre epidemie di infezione da *E. coli* produttore di tossina) da germi di semi di una specie (il *fenugreek*) molto ricercata da chi ama "mangiare naturale" e curarsi (tutto) con le erbe (Buchholz U, et al. *German outbreak of Escherichia coli O104:H4 associated with sprouts. N Engl J Med* 2011;365:1763-70) e distribuiti da un'unica compagnia ma provenienti dall'Egitto, acquisizioni queste che hanno permesso di mettere in atto misure preventive mirate.

Tante lezioni quindi, in tempo reale, da una sola epidemia dei giorni nostri. Forse non utili per la pratica di ogni giorno, ma sicuramente appassionanti e utilizzabili da chi lavora in ospedali di riferimento e da parte di chi ha un ruolo nella gestione della sanità pubblica. Chissà se dalle nostre parti un'epidemia di questo genere avrebbe prodotto gli stessi frutti positivi o se sarebbe stata soltanto motivo di terroristiche aperture dei TG e violenti quanto incolti dibattiti nei talk show televisivi di prima e seconda serata? Chissà, appunto.



Infezioni, risposta ai vaccini e vermi: smentita di una ipotesi affascinante

L'infestazione cronica da elminti ha un potente effetto immunoregolatore inducendo una risposta T-helper 2 (quella caratterizzata dalle interleuchine 4, 5 e 10 che regolano la produzione di IgE ed eosinofili e ottimizzano la difesa verso parassiti e vermi) e inibendo invece la risposta T-helper 1 (quella caratterizzata dall'interferone gamma e da altre cito-

chine utili nella difesa contro batteri, virus e micobatteri) (Maizels RM, et al. *J Exp Med* 2009;206:2059-66). Di fatto, alcuni studi hanno dimostrato che l'infestazione elmintica inibisce la risposta alle vaccinazioni (Akerlund T, et al. *J Clin Microbiol* 2008;46:1530-3) (osservazione questa che potrebbe darci spiegazione del perché una larga serie di vaccini - rotavirus, polio, colera, BCG, morbillo, febbre tifoide - siano meno efficaci nei bambini africani e asiatici che in quelli europei) e favorisce l'insorgenza e la gravità di infezioni come l'HIV e la TBC. Se tutto questo è vero, non si potrebbe dunque tentare di modulare favorevolmente la risposta immunologica del bambino "sverminando" la mamma durante la gravidanza? Uno studio condotto su duemilacinquecento donne ugandesi al secondo e terzo trimestre di gravidanza ha smentito questa ipotesi che sembrava poggiare anche su alcuni studi preliminari. Infatti, nonostante la terapia antielmintica prenatale (*albendazolo* e *praziquantel*) sia risultata effettivamente efficace nel ridurre la prevalenza dell'infestazione da ascaridi e da schistosoma nelle madri (rispettivamente dal 20% e dal 50% al 5%), questa terapia non ha invece mostrato alcun effetto (né migliorativo né peggiorativo) nel modificare l'incidenza di infezioni (tubercolosi, polmonite, diarrea) né il rischio di trasmissione di HIV, né l'incidenza di malaria, né la risposta ai vaccini (tetano, TBC, morbillo) (Webb EL, et al. *Effect of single-dose anthelmintic treatment during pregnancy on an infant's response to immunisation and on susceptibility to infectious diseases in infancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet* 2011; 377:52-62) nei neonati seguiti per tutto il primo anno di vita. Perché riportiamo tutto ciò, così tanto lontano da noi e così senza "lieto fine"? Soprattutto perché, leggendo l'articolo e l'editoriale che l'accompagna (Yazdanbakhsh M, Luty AJ. *Lancet* 2011;377:6-7), abbiamo imparato tante cose e anche perché siamo rimasti colpiti dalla grandiosità numerica e dal rigore di uno studio che è stato condotto in uno dei Paesi più poveri e devastati del mondo.



Empiema pleurico

L'empiema pleurico è una complicanza grave della polmonite batterica e comporta la necessità di un trattamento invasivo (drenaggio) e di un ricovero di regola prolungato. Di certo si tratta di una patologia che interessa maggiormente il pediatra ospedaliero ma che altrettanto certamente merita l'attenzione di tutti i pediatri. La sua incidenza, infatti, verosimilmente come effetto della selezione di ceppi batterici invasivi dopo la diffusione della vaccinazione antipneumococcica eptavalente, appare in significativo aumento in tutti i Paesi industrializzati (Picazo J, et al. *Clin Vaccine Immunol* 2011;18(1):89-94; Desrumaux A, et al. *Arch Pediatr* 2007;14:1298-303; Roxburgh CS, Youngson GG. *Scott Med J* 2007;52: 25-7; Muñoz-Almagro C, et al. *Clin Infect Dis* 2008;46:174-82; Finley C, et al. *Can Respir J* 2008;

15:85-9; Ampofo K. Evolution of the epidemiology of pneumococcal disease among Utah children through the vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1100-3; De Sevilla MF, et al. Clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Spain in the era of heptavalent conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:124-8; Elston JW, et al. Increasing incidence of invasive pneumococcal disease and pneumonia despite improved vaccination uptake: surveillance in Hull and East Yorkshire, UK, 2002-2009. *Epidemiol Infect* 2011 Nov 1:1-15). Questo aumento è talmente eclatante che già si raccomanda di rivaccinare i bambini che hanno ricevuto il vaccino eptavalente con un vaccino anti-pneumococcico coniugato a più ampio spettro come il 13-valente! (Frenck RJr, et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children previously immunized with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(12):1086-91). Una situazione che, catastrofica o no che la si consideri, ha pochi o nessun precedente: viene cioè rilevata la necessità di mettere in atto un intervento di sanità pubblica per correggere gli effetti negativi di un altro intervento di sanità pubblica in precedenza attuato e fortemente raccomandato! Intanto però, negli ospedali, abbiamo avuto modo di esercitarci come mai in precedenza nella cura dell'empima, sperimentando in prima persona l'efficacia di nuovi interventi terapeutici sui tanti casi che abbiamo avuto occasione di vedere. Negli ultimi anni, ad esempio, è stata molto discussa l'utilità della terapia fibrinolitica (iniezione intrapleurica di urochinasi o streptochinasi o di attivatore del plasminogeno tissutale-tPA) per facilitare il drenaggio del versamento purulento e per accelerare la guarigione e nel ridurre la necessità di chirurgia (fibrinolisi toracoscopica/decorticazione pleurica). Le evidenze della letteratura sono rimaste peraltro contraddittorie a questo proposito, e anzi una recente metanalisi ne nega l'utilità (Tokuda Y, et al. *Chest* 2006;129:783-90). Uno studio randomizzato controllato su una casistica di 193 soggetti adulti con empiema pleurico dimostra ora come l'aggiunta di DNAsi (*Pulmozyme*, un farmaco capace di ridurre la viscosità del versamento data dall'accumulo di DNA dei leucociti e frequentemente utilizzato per aerosol a questo fine nei soggetti fibrocistici) al fibrinolitico (t-PA) (due volte al di per tre giorni) migliori significativamente il versamento pleurico (che risulta radiologicamente dimezzato rispetto ai casi in cui era stato usato il placebo) e la durata del ricovero (ridotta mediamente da 24 a 11 giorni). È ragionevole pensare, commentano gli Autori, che i due agenti agiscano in maniera sinergica, la DNAsi rendendo più fluida la raccolta, il fibrinolitico rompendo le briglie e facilitando la fuoriuscita del liquido dal drenaggio. Sta di fatto che l'efficacia terapeutica rispetto al placebo è stata verificata solo utilizzando l'associazione tra i due farmaci e non quando è stato utilizzato soltanto uno dei due (Rahman NM, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. *N Engl J Med* 2011;365:518-26). Chi opera

in ospedale dovrebbe prendere atto in maniera operativa di questo splendido studio.

THE LANCET

TBC e vitamina D

L'utilizzo (più o meno consapevole) della vitamina D nel trattamento della tubercolosi risale ai tempi in cui i pazienti affetti venivano esposti al sole nei terrazzi dei sanatori che ancora possiamo ammirare in diverse parti d'Italia. E, certamente, è ben documentato che il calcitriolo (metabolita attivo della vitamina D) ha un potente effetto micobattericida in vitro, principalmente mediato dall'induzione della catelicidina, una proteina dei fagociti specificamente implicata nel riconoscimento del micobatterio della tubercolosi (Liu, et al. *Science* 2006;311:1770-3). Appare logico quindi che l'efficacia della vitamina D come trattamento aggiuntivo della tubercolosi attiva sia stata oggetto di sperimentazione. In uno studio randomizzato controllato su 126 pazienti con tubercolosi aperta (bacillifera) e livelli plasmatici bassi di vitamina D (60% dei casi inferiori a 20 nmol/l, tutti comunque inferiori a 75 nmol/l) l'efficacia della somministrazione di quattro dosi di vitamina D (50.000 unità ripetute a distanza di due settimane l'una dall'altra) nell'accelerare la guarigione (tempo di sbatterizzazione dell'escreato) è stata dimostrabile soltanto in una sottopopolazione di pazienti, caratterizzati sul piano genetico dalla presenza del genotipo tt di un particolare polimorfismo (Taq1): proprio quello che regola l'espressione del recettore della vitamina D sui macrofagi (Martineau A, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:242-50). Per la pratica di ogni giorno, stante la non proponibilità dell'indagine genetica in ogni caso, il messaggio pratico potrebbe essere quello di somministrare comunque la vitamina D nei casi di TBC in cui sia stato documentato un valore sierico basso (< 75 nmol/l) o comunque in tutti i casi classificabili "a priori" ad alto rischio di ipovitaminosi D (per esempio i bambini di colore o gli obesi).

BMJ

Cara, vecchia PCR

Il valore predittivo dei diversi segni clinici e di laboratorio per il pronto riconoscimento di un'infezione grave (batterica) a fronte di un bambino febbrile continua a essere un tema dibattuto. Stando ad alcuni studi di grande numerosità (Mandi KD, et al. *J Pediatr* 1997;131:398-404; Craig JC, et al. *BMJ* 2010;340:c1594), ripresi anche in recenti metanalisi (Van den Bruel A. *Lancet* 2010;375:834-45), nelle linee guida della NICE (NICE 2007. www.nice.org.uk/CG047) e anche da *Medico e Bambino* (Marchetti F, et al. 2008;27:95-102), il criterio di maggiore importanza e affidabilità rimane il "colpo d'occhio" del medico. Colpo d'occhio,

si badi bene, che non è espressione di una vaga soggettività ma è il risultato, più o meno consapevole, dell'acquisizione di due elementi clinici: il grigiore (allungamento del tempo di ricircolo) e la iporeattività. In molti casi le cose sono peraltro meno immediatamente chiare e si chiede aiuto agli esami di laboratorio. Una metanalisi appena apparsa sul *British Medical Journal* (Van den Bruel A, et al. Diagnostic value of laboratory tests in identifying serious infections in febrile children: systematic review. *BMJ* 2011;342:d3082) documenta come soltanto il dosaggio della Proteina C reattiva (PCR) e della Procalcitonina (PCT) possano essere di qualche utilità nel predire lo stato settico e nell'indirizzare quindi una corretta scelta terapeutica. Nessuna utilità invece avrebbero la conta dei leucociti neutrofili, la misurazione della VES e il dosaggio delle citochine infiammatorie. Peraltro, come c'era da aspettarsi, dalla metanalisi emerge chiaramente che né per la PCR né per la PCT esiste un cut-off unico che separi "il bene dal male". Nella pratica si può dire che una PCR uguale o superiore a 8 mg/100 ml e una PCT uguale o superiore a 2 ng/ml hanno una specificità superiore al 90% e indicano con probabilità quasi assoluta che ci si trova davanti a una infezione batterica grave. Ma va rilevato che solo valori molto più bassi (rispettivamente uguali o inferiori a 2 mg/100 ml nel caso della PCR e uguali o inferiori a 0,5 ng/ml nel caso della PCT) hanno sufficiente specificità per escludere uno stato settico. Tenuto conto di questi limiti, rimane comunque chiaro che PCR e PCT possono aiutarci molto nel prendere una decisione operativa davanti al bambino febbrile senza altri segni e che, stante il minor costo e la maggior praticabilità, anche al letto del paziente o in ambulatorio (Monteny M, et al. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1428-32), la scelta dovrebbe continuare a ricadere sulla cara, vecchia PCR. Uno studio sulla praticabilità e utilità del suo uso direttamente in ambulatorio meriterebbe forse di essere fatto anche dai pediatri di famiglia italiani. Magari da quelli che leggono *Medico e Bambino*...

Trattamento antibiotico breve per la meningite



La durata del trattamento antibiotico nelle meningiti non si basa su solide evidenze ma deve essere, secondo le recenti linee guida NICE, di dieci giorni nel caso l'agente eziologico sia l'*Haemophilus influenzae* o il meningococco e di 14 giorni nel caso sia in causa lo pneumococco (Visintin C, et al. *BMJ* 2010;340:c3209). Uno studio randomizzato controllato su 1027 (milleventisette!) bambini indiani con meningite purulenta (età compresa tra 2 mesi e 12 anni), e che risultavano "stabilizzati" dopo 5 giorni di trattamento con ceftriaxone, ha dimostrato che proseguire la terapia antibiotica per altri 5 giorni non ha nessun vantaggio, in termini di guarigione, sbatterizzazione e ricadute, rispetto alla sua sospensione definitiva: quelli che sembrano guariti dopo cin-

que giorni di ceftriaxone sono guariti per davvero. Informazione particolarmente utile per i Paesi in via di sviluppo, dove è effettivamente difficile mantenere a lungo un trattamento parenterale e l'ospedalizzazione, ma buona da ricordare anche per noi (Molyneux E, et al. 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study. *Lancet* 2011;377:1837-45).

Epatiti (B e C) nei tossicodipendenti



Una revisione sistematica di 1125 studi ha fatto il punto sulla prevalenza dell'epatite C e dell'epatite B nei tossicodipendenti in 77 Paesi (Nelson PK, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571-83). Lo studio permette di stimare che la prevalenza dell'epatite C tra i tossicodipendenti sia mediamente superiore al 60%, con picchi superiori all'80% in 12 Paesi tra cui l'Italia (!). Più bassa invece la prevalenza dell'epatite B, che tra i tossicodipendenti si assesta tra il 5% e il 10% con picchi che superano comunque il 21% in 21 Paesi (tra cui gli USA e l'India). In termini assoluti lo studio permette di stimare l'esistenza nel mondo di circa dieci milioni di soggetti con epatite C e di 1,2 milioni di soggetti con epatite B correlata all'uso di droghe. La maggior parte dei casi vivono negli USA, nei Paesi asiatici e nell'Europa dell'Est, ma in termini relativi la prevalenza dell'epatite virale tra i tossicodipendenti in Italia è tra le più elevate del mondo. A prescindere dall'età. Gli Autori sottolineano la necessità di rompere il pregiudizio e la discriminazione verso i tossicodipendenti e di fare in modo che anche questa categoria di pazienti abbia tempestivo accesso alla diagnosi e alla cura dell'epatite virale. Nell'editoriale che accompagna l'articolo (Amon JJ, pagg. 543-4) viene peraltro anche rimarcato come non ci si possa esimere dall'affrontare il problema all'origine, agendo in particolare sulle cause che portano alla tossicodipendenza. Che in termini assoluti, nel mondo, nasce principalmente dalla perdita dei diritti elementari, dall'oppressione, dalla detenzione arbitraria, dal lavoro forzato, dalla tortura, da ogni forma di abuso personale e sociale (Eliot R, et al. Treatment or torture? Applying international human rights standards to drug detention centers. <http://www.stoptortureinhealthcare.org/news-and-resources/detention-treatment/treatment-or-torture-applying-international-human-rights-standards>).

HIV: diagnosi e cura sul campo



Nonostante il miglioramento delle facilitazioni diagnostiche, circa l'80% dei bambini e adulti che vivono nei Paesi poveri e a cui viene diagnosticata l'infezione da HIV vengono persi al

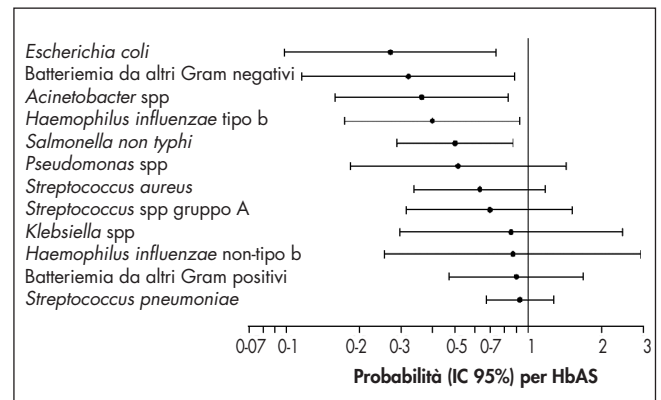
follow up prima di iniziare le cure (e circa la metà di quelli che iniziano il trattamento antiretrovirale lo abbandonano entro il primo anno). Una delle possibili cause della enorme perdita di casi tra la diagnosi e l'inizio del trattamento è data dalla necessità di iniziare lo stesso sulla base della conta dei linfociti CD4. Questo test viene di regola eseguito in un ospedale diverso dal centro di salute dove viene posta la diagnosi, ha latenze di risposta lunghe, necessità di competenze e di personale (da quello che sa eseguire il prelievo a quello che esegue il test) oltre che di tecnologie dedicate e costose. Da qualche tempo sono disponibili in commercio dei test rapidi e relativamente poco costosi per la conta "automatica" e rapida dei linfociti CD4 da goccia di sangue, eseguibili da personale "non esperto" direttamente in ambulatorio. Un test adatto a quel tipo di modalità diagnostica sul campo che viene oggi identificata dalla sigla POC (*point-of-care testing*) e che potrebbe trovare vantaggiosa applicazione per ridurre la perdita al follow up dei pazienti con HIV che vivono in aree con scarse risorse e con più difficile utilizzo dei servizi sanitari. Uno studio di coorte osservazionale, condotto in centri di salute nelle province di Maputo e Sofala in Mozambico, ha dimostrato che l'avvio di un programma di POC-testing per i CD4 riduce la perdita dei pazienti prima della determinazione dei CD4 dal 57% al 21%, riduce la perdita al follow up di quelli che in base alla conta avrebbero dovuto iniziare la terapia dal 66% al 33%, anticipando in media di 28 giorni l'inizio del trattamento antiretrovirale (Jani IV, et al. Effect of point-of-care CD4 cell count tests on retention of patients and rates of antiretroviral therapy initiation in primary health clinics: an observational cohort study. *Lancet* 2011;378:1572-9). Anche se le cose sono migliorate, i numeri ci dicono che non tutto è risolto (e tra l'altro, come rimarca l'editorialista, 20 minuti per test in "ambulatori" con centinaia di pazienti più o meno moribondi in coda relativizza un po' il concetto di test rapido e realmente applicabile - Kassaye SG, pagg. 1532-3). Ma si tratta comunque di un esempio interessante di un successo della ricerca, quella vera, quella mirata a un uso della tecnologia per abbassare i costi e aumentare la fruibilità di procedure complesse proprio dove più servono e minori sono le risorse.



Malaria e rischio di batteriemia

Diverse osservazioni (come quella del non raro concomitare di malaria e polmonite batterica o come quella della concordanza tra le variazioni geografiche e stagionali della malaria e delle infezioni batteriche invasive) suggeriscono che la ma-

laria possa essere effettivamente un fattore predisponente le batteriemie (Mackenzie G, et al. *PLoS One* 2010;5:e10568; Mabey DC, et al. *J Infect Dis* 1987;155:1319-21). Ce ne dà conferma un pregevole studio che ha coinvolto in maniera retrospettiva 292 bambini con batteriemia comprovata (e un numero doppio di casi controllo), ricoverati presso il Kilifi District Hospital in Kenya tra il 1999 e il 2002 e in maniera prospettica 1454 casi ricoverati con comprovata batteriemia nello stesso ospedale tra il 1999 e il 2007 e 10.749 controlli coevi. Attraverso un'analisi multivariata sono stati identificati quattro fattori indipendenti significativamente correlati al rischio di batteriemia nei bambini: l'infezione da HIV, la malnutrizione, l'anemia falciforme e la malaria (parassitemia). A quest'ultima sono risultati attribuibili più della metà dei casi di batteriemia (62%). A conferma del ruolo favorente l'infezione batterica invasiva (da enterobatteri così come da pneumococchi) da parte dell'infezione malarica, lo stato di portatore (eterozigote) di anemia falciforme (noto fattore protettivo verso la malaria) è risultato significativamente protettivo anche verso il rischio di batteriemia, per tutte le specie batteriche analizzate (*Figura*) (Scott JAG, et al. Relation between falciparum malaria and bacteraemia in Kenyan children: a population-based, case control study and a longitudinal study. *Lancet* 2011;378:1316-23). Come poi l'infezione malarica favorisca l'infezione batterica non è stato del tutto chiarito, anche se si ritiene possa essere determinante l'accumulo di pigmento emozoinico nei monociti e la conseguente alterazione della risposta immunologica innata (Schwarzer F, et al. Hemozoin and the human monocyte - a brief review of their interactions. *Parassitologia* 2008;50:143-5).

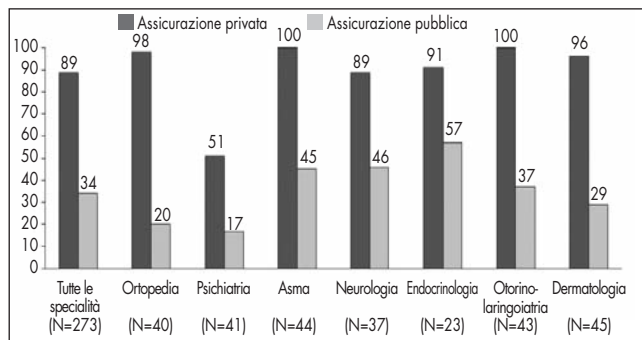


Probabilità (odds ratio) di batteriemia in bambini eterozigoti per anemia falciforme (HbAS) rispetto a bambini di controllo. I bambini portatori di trait falciforme sono risultati protetti dalle infezioni invasive per tutti i ceppi batterici considerati. Da *Lancet* 2011;378:1316-23, modificato.

MALASANITÀ

Bambini USA dallo specialista:
pochi e ricchi

Nonostante la riforma Obama preveda che l'accesso a cure di alta qualità sia altrettanto facile per i bambini assicurati con l'assicurazione pubblica (MEDICAID e *Children's Health Insurance Program* - CHIP) e con le assicurazioni private "commerciali", i 37 milioni di bambini assicurati con MEDICAID o CHIP continuano ad avere grande difficoltà a fruire di consulenze specialistiche. Qualcuno aveva riprovato a dire che si trattava di un problema culturale, che la colpa cioè stava proprio nelle famiglie di questi bambini: più povere, meno colte, meno consapevoli dei bisogni dei figli, meno propense a portare il bambino dal dottore anche quando serve (Skinner AC, et al. *BMC Health Ser Res* 2007; 7:194). Ma questa ipotesi è stata completamente smentita sul campo da uno studio il cui disegno sperimentale si è basato sulla richiesta telefonica simulata di visite specialistiche presso centri di riferimento per bambini che differivano soltanto per il tipo di copertura assicurativa (pubblica o privata) (Bisgaier J, Rhodes KV. Auditing access to speciality care for children with public insurance. *N Engl J Med* 2011; 364:2324-33). Per evitare la variabile confondente del possibile "sovraffollamento" l'area dove lo studio si è svolto è stata la Contea di Cook in Illinois, quella con la maggior densità di specialisti per abitante negli USA (218 per 100.000 contro una media di 32 per 100.000). È stata valutata la facilità a ottenere una consulenza specialistica in otto settori (allergologia, endocrinologia, pneumologia, dermatologia, neurologia, ortopedia, ORL e psichiatria) e sono stati a questo fine definiti dei casi "tipo" per ogni specialità da riferire al telefono al momento della richiesta (per la dermatologia si trattava di un lattante con una grave dermatite atopica già trattata con corticosteroidi; per l'ORL di un caso di otite ricorrente con perforazione timpanica; per l'endo-



Appuntamenti fissati per visita specialistica su richiesta telefonica per bambini con copertura assicurativa pubblica o privata. Da *N Engl J Med* 2011;364:2324-33, modificato.

crinologia di un bambino con polidipsia e poliuria e una singola glicemia superiore a 200 mg%; per l'ortopedico di un bambino con una frattura dell'avambraccio ma con una radiologia che lasciava dei dubbi; per la pneumologia di un bambino con persistenza di wheezing nonostante i corticosteroidi inalatori somministrati da lungo tempo; per la psichiatria di un ragazzo con segni acuti di depressione). Sono state effettuate 546 coppie di telefonate a 273 centri specialistici. Il risultato dello studio è tanto deprimente quanto allarmante: 179/273 (66%) richieste di visita specialistica sono state rifiutate quando l'operatore ha saputo che si trattava di un bambino assicurato con MEDICAID o CHIP, contro 29/273 (11%) di rifiuti nel caso venisse dichiarata una copertura assicurativa privata, senza differenze tra le diverse specialità (Figura). E, a rimarcare la disuguaglianza, quando la visita specialistica veniva fissata, l'attesa media del bambino con copertura assicurativa pubblica era di 22 giorni più lunga, con un picco a 103 giorni di attesa (sic!) per il bambino con sintomi di esordio di diabete. Viva l'Italia. Ricordiamocelo ogni giorno.

Denunce per malasanità:
riguardano tutti (ma qualcuno di più)

Secondo un colossale studio appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (Jena AB, et al. Malpractice risk according to physician specialty. *N Engl J Med* 2011;365:629-36) ogni anno, negli ultimi 20 anni, il 7,4% dei medici americani ha avuto una denuncia per *malpractice* e l'1,6% ha dovuto risarcire in qualche modo il paziente. La probabilità di essere denunciati dal paziente varia da specialista a specialista: ogni anno vengono denunciati il 19,1% dei neurochirurghi, il 18,9% dei cardiocirurghi, il 15,3% dei chirurghi generali, il 5,2% dei medici di famiglia, il 3,1% dei pediatri e il 2,6% degli psichiatri. Nonostante i pediatri siano denunciati meno frequentemente, l'indennità media che riceve il paziente quando vince la causa contro un pediatra è tra le più alte (520.000 dollari). Nel complesso lo studio permette di stimare che, prima di raggiungere l'età di 65 anni, vengono denunciati dal paziente il 75% dei medici appartenenti a specialità "a basso rischio" (pediatria, psichiatria) e il 99% dei medici delle specialità ad alto rischio (chirurghi). Anche se la denuncia si tramuta in sentenza di condanna "solo" in un quarto dei casi i numeri impressionano non poco e ci domandiamo come fanno a fare il loro mestiere in scienza e coscienza i nostri colleghi americani. Ma, state tranquilli! Con i proclami istigatori contro la malasanità italiana che ci sfrecciano a fianco lo capiremo presto.

MALATTIE RARE

Anemia falciforme: idrossiurea da subito!

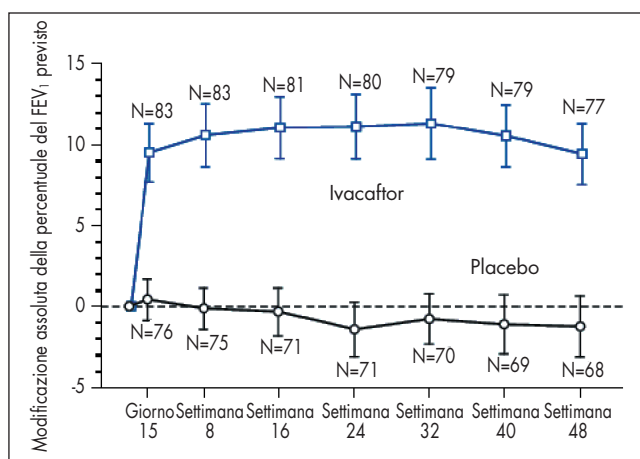
THE LANCET

I pediatri italiani si trovano sempre più spesso alle prese con bambini, perlopiù di origine africana, affetti da anemia falciforme. Ne abbiamo imparato a riconoscere le manifestazioni dolorose vasocclusive con le loro gravi complicanze d'organo: dalla dattilite alle osteomieliti in altra sede, alla sindrome toracica, alle crisi addominali con o senza pancreatite, agli infarti splenici. E abbiamo imparato l'importanza di un trattamento antidolorifico aggressivo (anche per interrompere il circolo vizioso tra dolore e falcizzazione) e della profilassi antibiotica per far fronte al progressivo iposplenismo. L'idrossiurea (o idrossicarbamide) è l'unico farmaco che, allo stato attuale delle conoscenze e probabilmente grazie alla sua capacità di aumentare la sintesi di emoglobina fetale a scapito dell'emoglobina S, si è dimostrato certamente efficace nel falcemico adulto nel ridurre la frequenza delle crisi emolitiche e delle loro complicanze (Charache S, et al. *N Engl J Med* 1995;332:1317-22). Nonostante questa evidenza (e altre evidenze preliminari relative all'efficacia del farmaco anche in età pediatrica - Wang WC, et al. *J Pediatr* 2001;139:790-6; Thompson BW. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:250-5), noi pediatri siamo stati finora molto cauti nell'avviare il trattamento con idrossiurea nei bambini falcemici, riservandone l'uso ai casi con alta frequenza di gravi crisi vasocclusive. Uno studio randomizzato controllato, cui hanno contribuito 13 centri pediatrici americani e che ha coinvolto 167 bambini falcemici di età compresa tra 9 e 18 mesi, ha dimostrato che la somministrazione di 20 mg/kg/die di idrossiurea, in una valutazione durata due anni, produce una significativa riduzione degli eventi critici, con dimezzamento di tutti gli episodi dolorosi e dei ricoveri, riduzione a un terzo delle crisi toraciche acute e degli episodi di dattilite, dimezzamento delle trasfusioni necessarie (Wang W, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011;377:1663-72). Non è stato registrato, verosimilmente in ragione del breve follow-up, un effetto significativo sulla preservazione della funzione splenica. L'anemia falciforme trova attualmente la sua possibilità di cura radicale soltanto nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Laddove non vi sia questa possibilità, il soggetto falcemico ha un'aspettativa di vita significativamente ridotta ed è destinato a morire dopo una serie infinita di episodi gravi, caratterizzati principalmente dal dolore. Anche per questo è importante che tutti i pediatri registrino i risultati di questo studio e agiscano di conseguenza, iniziando da subito il trattamento con idrossiurea in tutti i casi di falcemia che dovessero diagnosticare.

Un trionfo della medicina: curare il difetto molecolare della fibrosi cistica

NEJM

La fibrosi cistica è una malattia rara, ma rimane la più frequente tra le malattie genetiche letali. La malattia è causata da diversi tipi di mutazioni del gene CFTR che comportano l'assenza (95% dei casi) o un difetto di funzione (4-5% dei casi) dei canali di trasporto del cloro a livello della membrana cellulare. È proprio in questa minoranza dei casi, in cui il difetto di funzione del trasporto ionico transcellulare è dovuto alla presenza di una mutazione chiamata G551D, che è stata sperimentata l'efficacia clinica di agenti chimici capaci in vitro di potenziare la funzione del gene difettivo e di conseguenza la capacità dei canali del cloro di rimanere aperti. Bene. Uno di questi agenti (Ivacaftor-VX-770), somministrato per os due volte al dì per un anno, si è dimostrato significativamente più efficace del placebo nei soggetti fibrocistici portatori di mutazione G551D nel migliorare in maniera persistente il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1) (10,6 punti percentuali rispetto al placebo!!!) (Figura), di ridurre del 55% gli accessi per riacutizzazioni polmonari, di migliorare significativamente lo score di gravità di malattia, di migliorare significativamente lo stato nutrizionale con un aumento ponderale medio di 2,7 kg; il tutto accompagnato (a dimostrazione dell'effetto del farmaco a livello dei canali del cloro) da un miglioramento significativo (50%) del test del sudore, rientrato in tutti i pazienti trattati al limite superiore della norma. Non si sono registrati effetti collaterali rilevanti (Ramsey BV, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and G551D mutation. *N Engl J Med* 2011;365:1663-72). Lo studio (che ha coinvolto 167 fibrocistici con almeno una mutazione G551D, dell'età media di 25 anni) è il primo che documenta la pos-



Modificazioni assolute del FEV1 in fibrocistici trattati con Ivacaftor o placebo. Da *N Engl J Med* 2011;365:1663-72, modificato.

sibilità di intervenire efficacemente sul difetto di base della malattia. Come rimarca l'editorialista (Davis P, pagg. 1734-35), l'Ivacaftor potrebbe essere dovuta a un effetto più complesso di quello del potenziamento di funzione del gene G551D e di conseguenza merita di essere sperimentata anche sull'altro 95% dei fibrocistici. Considerato poi che un danno irreversibile tissutale (a livello pancreatico, dei dotti deferenti oltre che polmonare) è documentabile nei soggetti fibrocistici già nelle prime fasi della vita, certamente dovremo ora verificare quanto il farmaco sia efficace e ben tollerato già nelle prime fasi della vita. Così come sembra ragionevole che anche l'efficacia clinica di altri farmaci con azione analoga all'Ivacaftor sia oggetto di sperimentazione nel prossimo futuro. Per dirla alla Churchill, non siamo alla fine. Non siamo nemmeno all'inizio della fine. Siamo solo alla fine dell'inizio.



Distrofia muscolare: terapia genica "semplificata" (e non solo)

La distrofia muscolare di Duchenne è dovuta a una mutazione del gene della distrofina, che impedisce la trascrizione dell'intero gene e determina l'assenza della proteina. Una mutazione nello stesso gene, ma diversa e tale da permettere la trascrizione e la sintesi di una distrofina disfunzionale, è presente nella malattia di Becker, tipo di distrofia muscolare che notoriamente ha una evoluzione più lenta e meno grave. L'iniezione sottocutanea di oligonucleotidi antisense PRO051 (oligonucleotidi con una sequenza altamente specifica, capaci di resistere alla nucleasi e promuovere il legame con l'RNA messaggero permettendo il salto - *skipping* - dell'esone mutato durante la trascrizione del DNA) si è dimostrata efficace nel promuovere la sintesi di distrofina e nel determinarne l'espressione in una quota variabile dal 2% al 12% del normale nel 60-75% delle fibre muscolari in 12 soggetti affetti da distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra 5 e 16 anni. Non si sono registrati effetti collaterali importanti e, sul piano clinico, la maggior parte dei casi ha dimostrato un miglioramento (aumento del 10-80% della distanza coperta in 6 minuti di marcia) (Goermans NM, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med* 2011;364:1513-22). In pratica, sia per quanto riguarda l'espressione molecolare della proteina e l'andamento clinico, l'effetto della terapia con oligonucleotidi antisense è quello di trasformare la distrofia muscolare di Duchenne in una forma di distrofia più simile a quella di Becker (van Ommen GJ, et al. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10:140-9). Risultati analoghi sono stati ancor più di recente riprodotti in uno studio inglese su 19 soggetti con distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra 5 e 15 anni (Cirak S, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphoro-

diamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet* 2011;378:595-605). In questo studio, l'effetto positivo degli oligonucleotidi è risultato essere dose-dipendente ma molto variabile da soggetto a soggetto. In sette dei diciannove pazienti si è ottenuta una espressione della distrofina mediamente superiore al 15% del soggetto normale e in un soggetto le fibre distrofico-positive sono risultate, dopo il trattamento, pari al 55% del totale. Oltre all'aumento dell'espressione della distrofina sono stati anche registrati una diminuzione della flogosi muscolare e un aumento di tutte le proteine del complesso della distrofina (alfa-sarcoglicano, ossido nitrico sintetasi neuronale). Anche in questo studio non sono stati registrati effetti collaterali rilevanti. Si tratta senz'altro di un enorme passo avanti. Ed è certamente ipotizzabile che questo tipo di terapia genica "a buon mercato" possa essere significativamente più efficace se eseguita precocemente, prima che il danno delle fibre muscolari sia avanzato. Ma questa speranza non deve distrarci dall'attuazione delle altre terapie che si sono dimostrate utili a prolungare l'autonomia motoria e la durata della vita delle persone affette da distrofia muscolare congenita: la terapia steroidea (che rallenta il processo degenerativo riducendo gli effetti della flogosi secondaria) (Manzur AY, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23(1):CD003725) e i bifosfonati (che diminuiscono il rischio di fratture correlato all'uso dei corticosteroidi, ma che agiscono anche riducendo l'ingresso di calcio nella miocellula e l'attivazione delle proteasi che ne favoriscono la morte) (Gordon K, et al. *Pediatrics* 2011;127:e353-e358).



Malattia di Fabry: da conoscere e saper riconoscere

Il caso riportato sul *Lancet* e che richiama la nostra attenzione su come riconoscere (e su quanto sia importante saperlo fare) la malattia di Fabry riguarda un adolescente con una storia personale caratterizzata negli ultimi anni principalmente da pelle secca e intolleranza al caldo, parestesie e dolori alle estremità e recente comparsa di angiocheratoma e telangiectasie anche palmo-plantari. Uno zio materno aveva presentato lo stesso quadro ed era morto di un evento cardiovascolare acuto prima dei 40 anni. Il quadro clinico e anamnestico è stato riconosciuto dal medico curante come quello tipico della malattia di Fabry (malattia lisosomiale X-linked, caratterizzata dal difetto dell'enzima alfa-galattosidasi A e dal conseguente accumulo di alcuni glicosfingolipidi, in particolare nell'endotelio dei grandi e piccoli vasi). La diagnosi è stata confermata dal dosaggio enzimatico e il ragazzo ha iniziato la terapia enzimatica sostitutiva (Sethuraman G, et al. Fabry disease. *Lancet* 2011;378:1254). La malattia di Fabry, almeno nel maschio, si manifesta già in età pediatrica e può essere confusa con una sindrome reumatica (dolori) o con un problema addominale chirurgico (ancora dolori) e



può rimanere indagnosticata anche in presenza di sintomi molto tipici come le telangiectasie palmo-plantari, l'angiocheratoma e l'intolleranza al caldo (che è l'aspetto forse più tipico). Come è stato di recente riportato sulla Pagina gialla, alcuni casi sono stati diagnosticati prima dai genitori (cercando su *Google*) che dal pediatra (che presuntuosamente ridimensionava...) (Bouwman MG, et al. *Arch Dis Child* 2010; 95:642-5). In assenza di terapia la malattia evolve verso la grave insufficienza d'organo (cuore, rene, cervello) ed è per questo che il pediatra deve consapevolmente abbassare la soglia di allarme.

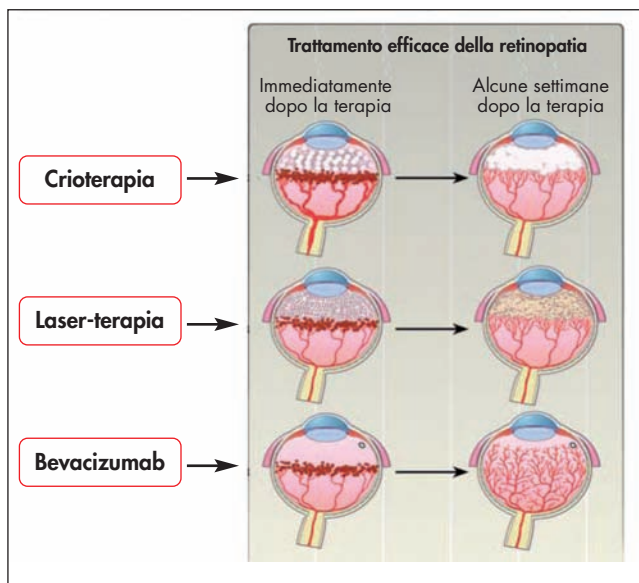
Telangiectasie e angiocheratoma palmare in un bambino con malattia di Fabry diagnosticata dalla mamma, prima che dal medico, attraverso consultazione di Google. Da Arch Dis Child 2010;95:642-5, modificato.

NEONATOLOGIA

Retinopatia del prematuro: arriva la terapia biologica



La retinopatia del prematuro è la principale causa di cecità nei Paesi industrializzati: consiste in una neovascolarizzazione retinica che porta al danno maculare irreversibile e al distacco di retina. Il meccanismo patogenetico è complesso e, come ben noto, la prematurità (intesa come nascita prima delle 31 settimane di gestazione) e l'alternarsi di fasi di iperossigenazione e ipossigenazione producono uno stimolo anomalo sul fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF). E proprio una terapia intravitreale con una piccola dose dell'anticorpo monoclonale contro il VEGF (*bevacizumab*) si è dimostrata più stabilmente efficace e sicura della terapia ablativa con laser che è quella attualmente più diffusamente adottata in uno studio randomizzato controllato su 150 pretermine con una retinopatia di grado 3 (proliferazione fibrovascolare extraretinica) (Mintz-Hittner HA, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med* 2011;364:603-15). In particolare, oltre a essere più efficace, alla terapia biologica non farebbero seguito né la cicatrice a tutto spessore (che tipicamente segue la crioterapia) né la cicatrice retinica (che segue alla laser-terapia) (*Figura*). La necessità di reinterventi prima dei 54 giorni di età calcolati dall'ultima mestruazione è molto bassa (4% col bevacizumab, più del 40% con l'ablazione laser). Il costo è basso (si bassissimo perché la dose è ovviamente molto piccola). Ma, ci richiama l'editorialista (Reynolds J, pag. 677), dovremmo avere la prova dell'effettiva assenza di tossicità in casistiche più ampie e soprattutto con follow up più lunghi. Ma anche lui... si dice ottimista.



Esito immediato e a distanza delle diverse terapie disponibili per la retinopatia del prematuro di grado severo (grado 3). La crioterapia produce un esito cicatriziale che coinvolge tutto lo spessore dell'occhio, la laser-terapia una cicatrice retinica e il bevacizumab una cicatrice puntiforme in sede di iniezione. Da N Engl J Med 2011;364:603-15, modificato.

Legatura tardiva del cordone ombelicale: effetti benefici che durano nel tempo



Nei primi due-tre minuti dopo la nascita il neonato può ricevere una vera e propria trasfusione di sangue dalla placenta con un aumento del 25-30% del proprio volume cir-

colante. Numerosi studi condotti in Paesi con basso tenore economico e con alta prevalenza di anemia sideropenica (India, Messico, Guatemala, Zambia) documentano nei fatti che il clampaggio tardivo (2-3 minuti) anziché precoce (10 secondi) del cordone ombelicale produce un significativo aumento della sideremia e della ferritina nei primi mesi di vita (McDonald SJ, et al. Effect of timing of umbilical cord clamping in term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD004074; Hutton EK, et al. Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA* 2007;297:1241-52). Nei Paesi più ricchi e con minor prevalenza di anemia sideropenica il problema è meno sentito; non sono fino a ora stati eseguiti studi che dimostrino il vantaggio o meno del clampaggio precoce del cordone ombelicale e, anche in ragione del timore di possibili effetti collaterali del clampaggio tardivo come il distress respiratorio, la policitemia con iperbilirubinemia e il bisogno di fototerapia, le pratiche a questo proposito differiscono da Paese a Paese e da centro a centro, prevalendo l'attitudine a un clampaggio precoce (Winter C, et al. Variations in policies for management of the third stage of labour and the immediate management of post partum hemorrhage in Europe. *BJOG* 2007;114:815-54). Potrebbe però trattarsi di una attitudine non conveniente, specie se consideriamo che la prevalenza dell'anemia sideropenica e della carenza di ferro è recentemente salita rispettivamente al 3-7% e al 26% dei bambini europei e che sia l'anemia sideropenica che il difetto di ferro isolato influiscono negativamente sullo sviluppo cognitivo e motorio del bambino (Thomas DG, et al. The role of iron in neurocognitive development. *Dev Neuropsychol* 2009;34:196-222; Lozoff B, et al. Long Lasting neural and behavioural effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006;64:S34-43; Sajewska H, et al. Effects of iron supplementation in non anemic pregnant women, infants and young children on the mental performance and psychomotor development in children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1664-90). Uno studio randomizzato controllato su 400 nati a termine presso il Dipartimento di Pediatria di Uppsala in Svezia dimostra come il clampaggio tardivo del cordone ombelicale si as-

soci a un significativo innalzamento della sideremia e della ferritinemia all'età di quattro mesi e a una significativa riduzione dell'anemia neonatale a due giorni di vita senza aumentato rischio di distress respiratorio o di iperbilirubinemia e necessità di fototerapia (Andersson O, et al. Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d7157). Gli Autori concludono che, per quanto questo sia l'unico studio randomizzato controllato condotto in un Paese ad alto tenore economico, stante la coerenza dei risultati con quelli ottenuti nei Paesi più poveri e l'aumento di prevalenza del difetto di ferro nei bambini europei, la pratica del clampaggio tardivo del cordone ombelicale nei neonati a termine dovrebbe diventare una pratica universale.



Sepsi nel neonato:

le gammaglobuline endovena NON servono

La sepsi è una importante causa di mortalità e di gravi complicanze nel neonato pretermine. Esistono evidenze contrastanti sull'efficacia delle immunoglobuline endovena sia nella prevenzione della mortalità che dei gravi esiti neurologici. L'effetto positivo delle immunoglobuline endovena non è stato comunque spiegato e si ritiene possa essere quello vicariante del difetto di anticorpi del neonato così come quello di modulatore della risposta flogistica e del danno tissutale indotto da citochine. Uno studio multicentrico che ha coinvolto 113 terapie intensive neonatali negli USA e in Europa e 3493 neonati di basso peso (< 1500 g) con diagnosi documentata (colture) di sepsi ha dimostrato che le gammaglobuline endovena NON hanno alcuna efficacia nel prevenire la mortalità e/o la disabilità grave a due anni (39% nel gruppo trattato e nel gruppo placebo). La terapia non previene nemmeno le sepsi secondarie né il danno neurologico meno grave a distanza. Niente di niente. E allora basta! Anche perché il messaggio viene da uno studio di grande qualità metodologica e numerosità. Irripetibile. Uno studio da *New England Journal of Medicine* (INIS Collaborative Group. Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011;365:1201-11).

NEUROPSICHIATRIA INFANTILE



Curare l'ADHD con la dieta di esclusione: se ne riparla sul "Lancet"

Tutto nasce con il dottor Feingold nel 1975 e dalla sua proposta (in realtà supportata da uno studio piuttosto debole sul piano metodologico) di trattare con la dieta priva di coloranti e additivi il bambino "ipercinetico" con disturbi dell'apprendimento (il modo antico per definire quello che oggi chiamiamo il bambino con ADHD) (Feingold BF. *Am J Nurs* 1975;75:797-803). Da allora, per una ventina d'anni, su riviste più o meno accreditate, si sono succedute conferme e smentite che l'ADHD, almeno in una parte dei casi, sia correlato a una qualche forma di allergia alimentare e che qualche tipo di dieta di esclusione (dieta senza coloranti e senza additivi, dieta di esclusione mirata sulla presenza di anticorpi IgE e IgG anti-alimento, dieta di esclusione empirica ed estrema basata sulla somministrazione di 4-6 alimenti) possa rappresentare un approccio terapeutico efficace al disturbo. Negli ultimi anni l'attenzione al problema dell'ADHD è stata centrata principalmente sul problema della diagnosi e della precisa definizione dei casi (ci deve essere il disturbo dell'attenzione, l'iperattività ma anche l'impulsività in assenza di un deficit cognitivo) e sull'importanza di mettere in atto un intervento terapeutico efficace (farmacologico o psico-comportamentale che sia), pena il rischio di insuccesso scolastico e di devianza sociale in età adulta. Ma all'improvviso, quando meno ce lo si aspettava, ecco che (su una rivista qualificata come il *Lancet*) ricompare uno studio controllato sull'efficacia della dieta di esclusione nell'ADHD (Pelsser L, et al. Effects of a restricted elimination diet on the behaviour of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:494-503). In questo studio, che ha coinvolto 100 bambini belgi e olandesi, reclutati tra l'altro attraverso annunci sui mass media (!), la dieta di esclusione ristretta a 4-6 alimenti (riso, pera, carne, patate, frutta, acqua) è risultata efficace nel 64% dei bambini con ADHD nel ridurre significativamente sia i segni di disattenzione, iperattività e impulsività (mediamente 20 punti della scala ARS - ADHD rating scale - e 12 punti della scala di Conners, abbreviata ACS), sia il comportamento oppositivo che spesso completa il quadro clinico. Il dosaggio degli anticorpi specifici anti-alimento non è apparso di alcuna utilità nell'individuare i bambini che rispondono alla dieta di esclusione né gli alimenti eventualmente in causa. Visti i risultati, gli Autori suggeriscono che una dieta empirica, ristretta a 4-6 alimenti, vada provata in tutti i bambini con diagnosi certa di ADHD e che, in caso di risposta positiva, si debba poi procedere alla rein-

roduzione separata dei singoli alimenti esclusi per poter ridefinire una dieta il più larga possibile. Le debolezze dello studio, rimarcate anche nell'editoriale (Ghuman JK, pagg. 446-8), stanno nel fatto che la valutazione di efficacia è stata fatta "per protocollo" (e che comunque il 16% aveva rifiutato di fare la dieta dall'inizio), nel fatto che le modalità di conduzione dello studio hanno in realtà impedito che i valutatori di efficacia fossero realmente "in cieco" rispetto al trattamento in atto, nel fatto infine che, anche qualora fosse efficace, la dieta rappresenta un trattamento difficile da fare e da proseguire nel tempo e non scevra da rischi prima di tutto (mal)nutrizionali. Insomma, uno studio che in realtà non ci dà motivo di rinnovare interesse ed entusiasmo sull'ipotesi di affrontare l'ADHD con la dieta di eliminazione: solo un po' di fumo prodotto, con una energica mescolata, dal fondo di un minestrone ormai inesorabilmente freddo.



I farmaci per l'ADHD non fanno "male al cuore"

Il problema della possibile tossicità cardiovascolare nel lungo periodo dei farmaci utilizzati per i bambini con ADHD (metilfenidato, atomoxetina, pemolina) se lo sono posti in maniera molto seria negli USA, dove si calcola che ogni anno vengano trattati per questo problema circa due milioni e mezzo di bambini. L'allarme era stato dato da alcune segnalazioni di casi di infarto miocardico, morte improvvisa e *stroke*, potenzialmente correlati al trattamento farmacologico dell'ADHD (Nissen SE. *N Engl J Med* 2006;354:1445-8). Uno studio retrospettivo su una coorte di 1.200.000 (un milione duecentomila) bambini e giovani adulti seguiti mediamente per più di due anni (duemilioni e seicentomila anni/persona in totale) ha riscontrato un'incidenza globale di eventi cardiovascolari acuti di 3 per 100.000 senza differenze statisticamente significative tra utilizzatori dei farmaci anti-ADHD (almeno 1 anno) e i controlli. Questo indipendentemente dal fatto che gli utilizzatori avessero assunto i farmaci nel passato o stessero ancora assumendoli al momento di entrare nello studio. Gli Autori rimarcano correttamente che, nonostante le differenze non siano statisticamente significative, il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% è tale che non si può escludere un raddoppio del rischio in chi è stato un utilizzatore dei farmaci anti-ADHD. Raddoppio che peraltro sarebbe irrilevante in termini di numeri assoluti (Cooper W, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011;365:1896-904).



Tutto quello che un pediatra deve sapere sull'autismo

È uscita sul *British Medical Journal* una review sull'autismo: bella, facile da leggere, molto pragmatica (Blenner S, et al. *Diagnosis and management of autism in childhood. BMJ* 2011;343:d6238). Provo a sintetizzarla in un decalogo e una *Tabella*.

1. Lo spettro dei disordini autistici (così verrà definito il problema nel nuovo DSM V che uscirà nel 2013) è clinicamente caratterizzato da una triade: la scarsa o assente interazione (*reciprocity*) sociale, il difetto di comunicazione verbale, la ripetitività del comportamento e degli interessi.
2. I disordini autistici del comportamento (che comprendono situazioni cliniche in cui ognuno dei tre tratti caratterizzanti può essere diversamente espresso) hanno una prevalenza elevata: l'1%. Questo vuol dire che il pediatra deve sospettare di sé se tra i suoi assistiti non ha almeno un caso (o anche di più).
3. I segni dell'autismo sono di regola già presenti nel primo/secondo anno di vita ma possono non essere giustamente valorizzati fino ai tre anni o più.
4. I genitori portano il bambino al pediatra perlopiù perché ha un ritardo del linguaggio (non solo sordità!) o non risponde quando chiamato col suo nome, o ha un comportamento strano con caratteristiche che saranno quelle che il pediatra dovrà attivamente indagare e valorizzare quando sia sfiorato dal sospetto: assenza del contatto visivo e del sorriso sociale, non indica le cose e gli accadimenti col dito né segue gli eventi con gli occhi, non mostra interesse verso alcun accadimento ambientale, non fa giochi di imitazione o di simulazione, ripete gesti automatici all'infinito.
5. Un quarto dei bambini autistici ha una regressione psicomotoria e perde le abilità sociali o di linguaggio precedentemente raggiunte.
6. C'è una lista di domande che il pediatra può fare ai geni-

DOMANDE CHE IL PEDIATRA POTREBBE FARE AI GENITORI DI UN BAMBINO NEI CONFRONTI DEL QUALE SOSPETTA UN DISTURBO AUTISTICO

Bambini < 4 anni

- Come comunica con voi il bambino?
- Capita mai che il bambino indichi un oggetto con il dito indice?
- Cosa fa il bambino se vede un cane o un aeroplano o qualcosa che di solito suscita l'interesse di un bambino?
- Il bambino si gira verso di voi se lo chiamate per nome?
- C'è qualcosa che il bambino non fa più e che aveva imparato a fare?

Bambini > 4 anni

- Il bambino ha amici? Ditemi qualcosa sul suo giro di amici.
- Che cosa il bambino preferisce fare se lasciato libero?
- Sapreste darmi un esempio di una recente conversazione che avete avuto col bambino?
- Come reagisce il bambino ai cambiamenti. Raccontatemi come ha reagito di recente a qualcosa che è cambiato.

tori (differenti per età), utili per la definizione diagnostica (*Tabella*).

7. L'autismo è in larga misura una condizione genetica, come dimostrato dalla ricorrenza quasi assoluta nei gemelli monocoriali (88%) e dall'alto rischio di ricorrenza nei fratelli (4-7%). Inoltre, in alcune sindromi genetiche (X fragile, sclerosi tuberosa) il rischio di disturbo autistico è significativamente aumentato.
8. Le ipotesi che correlavano l'autismo alle vaccinazioni (specie quella anti-morbillo) o all'effetto di particolari proteine alimentari (caseina, glutine) sono state smentite su larghi studi.
9. Non si può affermare che ci siano trattamenti efficaci. Peraltro un approccio integrato precoce di tipo educativo e comportamentale di tipo funzionale (ad esempio individuare ed eliminare i fattori ambientali che scatenano crisi distruttive o di chiusura dall'ambiente), protratto nel tempo, meglio se con l'aiuto di scolari coetanei, sembra di qualche efficacia nei casi meno gravi.
10. Solo una esigua minoranza dei casi vive autonomamente e lavora senza supporti nell'età adulta. Per quelli che all'età di 5 anni hanno un difetto assoluto del linguaggio la prognosi è sempre severa rispetto al raggiungimento di qualsiasi grado di autonomia e interazione sociale in adolescenza.



Autismo acuto, tardivo: pensa "autoimmune"

Il caso riportato sul *Lancet* (Creten C, et al. *Late onset autism and anti-NMDA-receptor encephalitis. Lancet* 2011; 378:98) è quello di un bambino di 9 anni, fino ad allora in ottima salute e prestante sul piano sociale e scolastico, che aveva sviluppato, dopo una crisi convulsiva generalizzata "a ciel sereno", un complesso di manifestazioni di tipo psichiatrico caratterizzate principalmente da catatonìa, mutismo e negativismo (stato "robotico"). Nel liquor erano presenti bande oligoclonali ma la RMN risultò ripetutamente negativa. Fu posta inizialmente una diagnosi di autismo tardivo (condizione comunque associata ad altri segni neurologici che compare in un bambino precedentemente sano, di regola associata a danno cerebrale). Ma uno specializzando molto bravo fece dosare nel siero e nel liquor gli anticorpi contro il recettore N-metil D-aspartato (NMDA), anticorpi che risultarono fortemente positivi. Venne quindi posta diagnosi di encefalite autoimmune da autoanticorpi anti-recettore NMDA e il ragazzo venne trattato con successo con rituximab (anticorpo monoclonale diretto contro i linfociti B). Il recettore NMDA è presente ad alta densità nel sistema limbico, e questo spiega il perché della grave alterazione del comportamento e dello stato psichico (catatonìa, disturbo del linguaggio, ansia, aggressività, insonnia, allucinazioni) che caratterizza questo tipo di encefalite autoimmune in aggiunta ai possibili segni neurologici (convulsioni, distonie, discinesie). Si potrà pensare che si tratti di un

caso poco istruttivo perché molto raro, ma gli Autori stessi dell'articolo e una bella review pubblicata ancor più di recente (Beaudonnet F, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis: An underestimated cause of acute psychiatric syndrome in children and young adults. *Presse Med* 2011 Oct 15. Epub ahead of print) ci ricordano come nella maggioranza dei casi di encefalite correlata ad autoanticorpi anti-NMDA la diagnosi sfugga, anche se più di un'evidenza suggerisce che questa condizione sia tra quelle che più frequentemente sottendono le sindromi psichiatriche acute in bambini precedentemente sani. E questo è grave perché si tratta di una condizione suscettibile di trattamento (plasmaferesi, ciclofosfamide, rituximab ecc.) o, come accade più spesso nei soggetti adulti, si tratta di una condizione paraneoplastica e, una volta diagnosticata, impone di cercare il tumore (in genere un teratoma ovarico).

Varicella e stroke in età pediatrica

THE LANCET

Lo *stroke*, occlusione o rottura di vasi cerebrali, è certamente un evento raro in età pediatrica (3-10/100.000/anno) (ma comunque più frequente della meningite batterica). Fattori predisponenti/scatenanti sono notoriamente le cardiopatie congenite, le vasculiti (immunologiche e infettive), i difetti dell'emostasi e le condizioni protrombotiche, oltre che condizioni ematologiche come l'anemia falciforme. Un terzo dei casi rimane di regola non spiegato (vedi anche Franzoni E. *Medico e Bambino* 2009;28:566-71). Il caso riportato sul *Lancet* (Neuteboom R, et al. Lumbar puncture in paediatric stroke. *Lancet* 2011;378:848) richiama l'attenzione sul fatto che lo *stroke* a insorgenza pediatrica può conseguire anche a una arterite da virus della varicella anche a distanza di 10-12 mesi dalla malattia esantematica. Nel caso in questione si trattava di un bambino di due anni che ha presentato emiparesi sinistra acuta in cui erano state escluse tutte le condizioni trombofiliche, ematologiche e cardiologiche predisponenti, con un quadro RMN di ischemia corticale pre- e post-insulare destro, accompagnato dall'evidenza di una stenosi concentrica dell'arteria cerebrale

media compatibile con una arteriopatía infiammatoria. Fu eseguita una rachicentesi e l'esame liquorale mostrò una positività della PCR per il virus della varicella zoster in assenza di ogni altra alterazione. Il bambino fu trattato, da protocollo, con aciclovir e corticosteroidi. Gli Autori sottolineano come la diagnosi di arteriopatía da varicella nel bambino con *stroke* possa sfuggire sia perché l'evento acuto può sopraggiungere a distanza dall'infezione, sia perché nello *stroke* si tende a evitare la rachicentesi, esame che invece può fornire le prove della presenza del virus (PCR, IgM/IgG). È importante pensarci anche per la ricaduta terapeutica specifica di questa diagnosi.

BMJ

Chi può aiutare l'adolescente che non si vuole bene?

I comportamenti autolesionistici non sono rari durante l'adolescenza e rappresentano senz'altro un campanello d'allarme rispetto a uno stato depressivo e al rischio di sviluppare un disadattamento psicosociale e un disordine della personalità. In circa la metà dei casi un comportamento autolesionistico durante l'adolescenza si ripete nel giro di due anni con un rischio di suicidio dello 0,1%. Tutte buone ragioni per occuparsi del problema e per cercare di prevenirlo. 366 adolescenti inglesi che avevano manifestato atteggiamenti autolesionistici in almeno due occasioni sono stati randomizzati a ricevere un supporto psicologico generico o a entrare in un progetto di psicoterapia di gruppo. La ricorrenza degli episodi di autolesionismo nell'anno seguente è stata la stessa (mediamente sei episodi a caso!) nei due gruppi (Green JM. Group therapy for adolescents with repeated self harm: randomised controlled trial with economic evaluation. *BMJ* 2011;342:d682). L'editorialista (ibid: d592) suggerisce che l'insuccesso dell'approccio psicologico individuale e di quello di gruppo dimostra quanto sarebbe più importante occuparsi del contesto piuttosto che del ragazzo. E rimarca, in ogni caso, che il tipo di approccio sperimentato venga abbandonato anche perché comporta un aumento dei costi senza reale beneficio.

OFTALMOLOGIA

Correzione della miopia: i cinesi fanno da soli

BMJ

Il difetto di rifrazione (perlopiù la miopia) non riconosciuto o inadeguatamente corretto è una delle più importanti cause di emarginazione scolastica e sociale nei Paesi in via di sviluppo. In Cina, ad esempio, è stato calcolato che il 60%

dei bambini della scuola secondaria avrebbe bisogno degli occhiali per un difetto di rifrazione, ma che solo per un terzo di questi è possibile un'adeguata correzione del loro difetto (He M, et al. *Ophthalmol* 2007;114:374-82; Congdon N, et al. *Arch Ophthalmol* 2008;49:2888-94). Diverse sono le ragioni per cui larga parte dei bambini con difetto rifrattivo dei Paesi in via di sviluppo non si giova di una adeguata corre-

zione del difetto stesso: certamente l'inadeguata comprensione dei vantaggi del portare gli occhiali (anche da parte di genitori e insegnanti), certamente la "vergogna" di portare gli occhiali o il loro costo, ma certamente prima e di più ancora la difficoltà ad accedere ai servizi con le strumentazioni diagnostiche necessarie per una corretta diagnosi e terapia (Zhang M, et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:2011-7; *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15:410-7; *Arch Ophthalmol* 2010;128:759-65) e la mancanza di risorse sufficienti per attuare uno screening di massa (Ramke J, et al. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36:339-47). Nei fatti anche i sistemi di diagnosi "automatica" hanno il limite del costo, della necessità di operatori esperti e comunque della cicloplegia per ottimizzare l'accuratezza del difetto di rifrazione. Uno studio condotto su 1613 adolescenti (14-16 anni) in sei scuole della regione rurale del Chaosan ha dimostrato che la soluzione al problema c'è e può essere ottenuta distribuendo agli scolari dei particolari occhiali adatti all'autodiagnosi e alla correzione stabile del difetto, il cui utilizzo può essere facilmente spiegato da parte degli insegnanti. Le lenti di questi occhiali sono deformabili iniettando o aspirando piccole quantità di liquido al loro interno (Zhang M, et al. Self correction of refractive error among young people in rural China: results of cross sectional investigation. *BMJ* 2011;343:d4767) (Figura). Il ragazzo, in pratica, non dovrà far altro



Occhiali con lenti modificabili utilizzati per l'autodiagnosi e l'autocorrezione della miopia. Da *BMJ* 2011;343:d4767, modificato.

che modificare da solo la curvatura di ogni lente fino al punto in cui giudica di vedere meglio. In concreto, lo studio cinese (che tra l'altro documenta una prevalenza del 56% di miopia con acuità visiva < 6/12 in almeno un occhio tra gli adolescenti cinesi) dimostra che l'autocorrezione ottenuta con l'uso degli occhiali con lenti deformabili è almeno di pari qualità di quella ottenuta con i due metodi classici (quello automatico senza cicloplegia e quello della retinoscopia con cicloplegia), ma ovviamente più "fattibile" e meno costosa: la quota di ragazzi che hanno raggiunto una acuità visiva > 6/7,5 nell'occhio meglio vedente è risultata del 30,2% in quelli che avevano già gli occhiali al momento dello studio, del 96,9% in quelli che avevano eseguito l'autocorrezione utilizzando le lenti deformabili, del 98,4% in quelli che si erano sottoposti alla diagnosi automatica senza cicloplegia e del 99,1% in quelli che avevano eseguito una visita oculistica con uno specialista.

ORL

Paesi Bassi

BMJ

Di sicuro non lo avreste mai detto, ma in Olanda (lo stesso Paese da cui è stato lanciato il messaggio che nelle "otiti" si può fare a meno dell'antibiotico...) un bambino su sei viene sottoposto ad adenoidectomia prima dei 4 anni, "semplicemente" sulla base di una storia di infezioni respiratorie ricorrenti, con o senza otite (CBS. Statline. 2011. <http://statline.cbs.nl/statweb>; van den Aardweg MT, et al. *B-ENT* 2010;6:15-8). Si tratta di una prassi non supportata da alcuna evidenza scientifica (van den Aardweg MT, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD008282) e che è rimasta costante nell'ultimo decennio. È evidentemente sulla base di questi dati che qualcuno in Olanda ha ritenuto di dover mettere in piedi uno studio di cui, forse, la comunità scientifica non sentiva la necessità: uno studio randomizzato in aperto, finalizzato a verificare l'efficacia dell'adenoidectomia in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti. Hanno partecipato 11 centri di ORL pediatrica olandesi che hanno reclutato 111 bambini con infezioni respiratorie ricorrenti, di età compresa tra 1 e 6 anni, già inviati all'otorino per essere sottoposti all'adenoidectomia. Come tutti noi avremo previsto, l'adenoidectomia non ha mostrato alcuna effi-

cacia nel ridurre il numero di infezioni respiratorie ricorrenti (che nei due anni successivi alla randomizzazione sono state mediamente otto nel gruppo sottoposto all'adenoidectomia come nel gruppo "seguito con attenzione" e basta). L'intervento non ha avuto alcuna efficacia nemmeno sul numero di episodi febbrili, sul numero di otiti medie, sul numero totale di giorni con la febbre (van den Aardweg MT, et al. Effectiveness of adenoidectomy in children with recurrent upper respiratory tract infections: open randomised controlled trial. *BMJ* 2011;343:d5154). Il numero di infezioni respiratorie/anno si è ridotto progressivamente nel tempo in entrambi i gruppi. E anche questo non può certo meravigliare. Il problema delle infezioni respiratorie ricorrenti sembra a chi scrive un problema che di certo è rimasto immutato per frequenza. Ma mi sembra altrettanto certo che il suo impatto emotivo e di preoccupazione sulle famiglie e sul pediatra stesso sia andato svanendo per effetto del sapere condiviso e del parlarsi di più e meglio, proprio tra le famiglie e il loro pediatra. Mi verrebbe da dire, per una volta, *Viva l'Italia*. Ma, un po' per scaramanzia, un po' perché non so bene come stanno veramente le cose, un po' perché penso... a tutti gli aerosol che vengono prescritti... mi trattengo.

ORTOPEDIA

BMJ

La malattia di Osgood-Schlatter: una consulenza “in dieci minuti” sul “BMJ”

Il problema della malattia di Osgood-Schlatter è clinicamente quello di un ragazzino di 10-14 anni che vi viene portato per un dolore al ginocchio, particolarmente esacerbato dall'attività sportiva. Il dolore sarà esacerbato dalla pressione sull'apofisi tibiale anteriore, sede di inserzione del legamento del muscolo quadricipite. Di cosa si tratta? Nessuno lo sa bene ma, secondo l'esperto del *BMJ*, lo sviluppo della forza muscolare del quadricipite alla pubertà, e la sollecitazione dell'inserzione dello stesso sulla tibia, che avviene in particolare nei ragazzi che fanno sport, producono ripetute microfratture e avulsioni dell'apofisi tibiale. Non è un problema difficile da diagnosticare ma è di più un problema difficile da gestire, visto che nella maggior parte dei casi si tratta di ragazzini (ma anche ragazzine) affezionati all'attività sportiva. Cosa deve sapere e dovrebbe dire il pediatra al ra-

gazzo e alla famiglia, una volta escluse altre diagnosi (non c'è febbre, non ci sono segni di malattia sistemica o di interessamento di altre articolazioni, non c'è storia di trauma, non ci sono elementi anamnestici e obiettivi oltre a quelli che caratterizzano la malattia): che il riposo farà bene ma che l'attività sportiva non va necessariamente sospesa del tutto, graduandola invece in maniera tale da contenere il dolore in limiti accettabili; che “con il completamento dello sviluppo” il problema ha grande probabilità di scomparire; che i FANS possono essere utili a contenere il dolore, così come può essere utile la semplice applicazione di ghiaccio dopo l'attività fisica; che solo in casi eccezionalmente rari il problema è di difficile gestione, necessita dello specialista e potrà giovare dell'iniezione topica di corticosteroidi o addirittura dell'escissione chirurgica. Sapevate già tutto? Sì, credo di sì. Ma riletto sul *BMJ* (in meno dei 10 minuti indicati) ... fa piacere (Weller R, et al. 10-Minute Consultation. Osgood-Schlatter disease. *BMJ* 2011;343: d4534).

PERINATOLOGIA

THE LANCET

“Natimorti” (ma erano stati vivi?)

Forse non ci abbiamo fatto mai troppo caso. Ma la morte del bambino nel terzo trimestre di gravidanza (*stillbirth* nella definizione anglosassone), dopo che la madre lo ha sentito crescere in utero e ha imparato a riconoscerne i segnali di vita per almeno sei mesi, è un evento tanto drammatico quanto sottovalutato sia per quel che riguarda le implicazioni personali e affettive (la perdita, la delusione) che i bambini *natimorti* comportano per le loro madri, sia per quel che riguarda il significato che questi bambini hanno come indicatore della qualità delle cure perinatologiche. I *natimorti* nel mondo sono almeno tre milioni all'anno. Milioni di morti che, nei fatti, non vengono contati come tali. Morti che, proprio dove sono più numerosi, spesso producono la stigmatizzazione, l'emarginazione e il disprezzo sociale della madre. Morti non rispettati, sepolti di regola senza il giusto rito, senza nemmeno essere stati prima tenuti in braccio e vestiti dalla madre. Morti considerati inevitabili, nella natura delle cose (anzi della natura stessa). Morti che invece, se fossero oggetto dell'attenzione che non hanno, sarebbero probabilmente suscettibili di un intervento preventivo (Foen JF, et al. Stillbirths: why they matter. *Lancet* 2011;

377:1353-66). Il numero dei *natimorti* continua a essere elevato anche nei Paesi con alto tenore economico, dove non si è registrata alcuna riduzione negli ultimi 20 anni e dove costituiscono ancora l'esito di una gravidanza su 200 (Flenady D, et al. *Lancet* 2011, online april 14; doi: 10.1016/S0140-6736(11)60064-0). In molti casi si tratta di feti “a termine”, morti poco prima del parto, per una disfunzione placentare acuta o cronica, ma certamente molti casi rimangono ancora inspiegati. In una metanalisi di novantasei studi condotti in tredici Paesi ad alto tenore economico (USA, Svezia, Australia, Canada, Regno Unito, Danimarca, Belgio, Norvegia, Italia, Germania, Scozia, Nuova Zelanda e Spagna) sono stati identificati quattro fattori di rischio maggiore, indipendenti e modificabili, di *nascere morti*: il sovrappeso ($BMI > 25$) e l'obesità ($BMI > 30$) materna (cui può venire attribuita una quota di *natimorti* variante tra l'8% e il 18% dei casi), l'età materna avanzata (> 35 anni) (principale fattore nel 10% dei casi), e il fumo materno (7%). Considerando separatamente i fattori di rischio ostetrico, fino al 23% dei *natimorti* sono attribuibili a cattiva funzione placentare (feto piccolo per l'età gestazionale, distacco di placenta). Il dramma dei *natimorti* sembrerebbe quindi suscettibile di intervento preventivo (informazione, educazione sanitaria, con-

trollo "mirato" della gravidanza) (Flenady V, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review. *Lancet* 2011;377:1331-40).

Nella Cina che cresce, aumentano i parti in ospedale e si abbatte la mortalità neonatale



La mortalità neonatale costituisce una fetta rilevante della mortalità infantile anche nei Paesi in via di sviluppo. Anche se i fattori che intervengono al momento del parto giocano un ruolo determinante nel mettere a rischio la sopravvivenza del neonato e che il miglioramento delle cure a questo livello costituisce un intervento efficace nel prevenire molte morti neonatali (Darmstadt GL, et al. Evidence-based, cost-effective interventions: how many newborn babies can we save? *Lancet* 2005;365:977-88; Friberg IK, et al. Sub Saharian Africa mothers, newborns, and children: how many lives could be saved with targeted health interventions? *PLoS Med* 2010;7:e1000295), investire sulle qualità dell'assistenza al parto in ospedale potrebbe non essere l'intervento conveniente nei Paesi più poveri. Ma si sa, la Cina è tutt'altro che povera, cresce in tutto e appare (circa) come l'unico posto al mondo dove tutto può essere pensato e agito in termini di sviluppo. Dal 2000 è attivo in Cina un progetto che incentiva la nascita in ospedale, con interventi sostanziali in termini strutturali, di formazione del personale

sanitario e anche educativo. Sta di fatto che, mentre nel 1988 meno della metà delle donne cinesi partorivano in ospedale, solo venti anni più tardi la quasi totalità partorisce in ospedale, tranne che per quelle che risiedono nelle zone rurali più povere e periferiche (*Bull World Health Org* 2011; 89:432-41). Questa politica ha portato a una riduzione significativa della mortalità materna (*Bull World Health Org* 2009;87:913-20) e, come brillantemente dimostrato dallo studio di recente pubblicato sul *Lancet* (Feng XL. 2011; 378:1493-500) anche della mortalità neonatale. La riduzione della mortalità neonatale ottenuta grazie alla ospedalizzazione del parto tra il 1996 e il 2008 è stata mediamente superiore al 50% (variando dal 48% nel caso dei nati nelle aree rurali più arretrate al 70% dei nati nelle città) e passando globalmente dal 24 per mille del 1988 al 9,3 per mille del 2008. Nonostante un bambino che nasca in un ospedale delle aree rurali più povere abbia comunque un rischio di morire tre volte superiore a quello che nasce in un ospedale di città, va rimarcato come nelle aree urbane e in quelle rurali più attrezzate (dove il parto in ospedale è la regola) la mortalità neonatale rientri in quote di tipo europeo (5,5-7,5 per mille). Tutto questo muove qualche pensiero, forse fin troppo ovvio. Che essere ricchi e investire su se stessi fa bene, che, nonostante tutto quello che abbiamo sempre detto, l'ospedale aiuta a star meglio e che, forse, la disponibilità di strutture efficienti ed efficaci fa di per sé cultura e spinge le persone al loro (giusto) utilizzo.

VACCINAZIONI

Vaccino HPV: ragazze e ragazzi



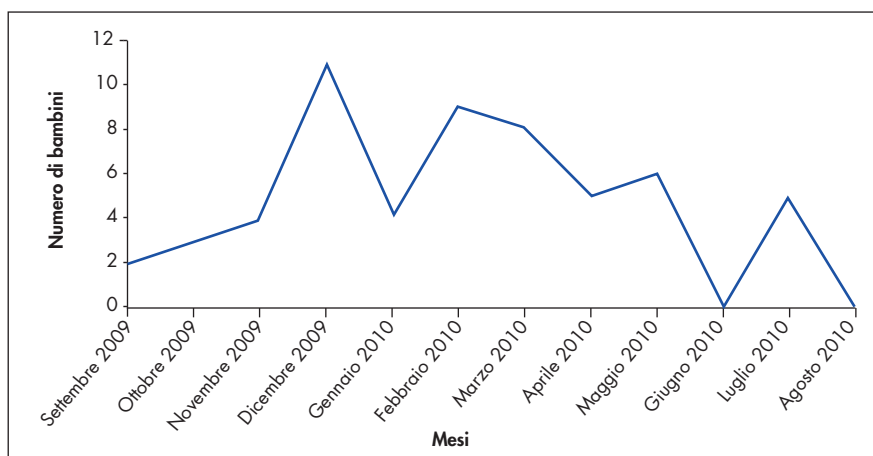
Uno studio multicentrico condotto in diciotto Paesi su un totale di 4065 maschi sani (adolescenti e giovani adulti di età compresa tra 16 e 26 anni) ha dimostrato l'utilità della vaccinazione anti-HPV quadrivalente (*Gardasil*) nel prevenire l'infezione da HPV e la comparsa di lesioni precancerose correlate (lesioni ano-genitali esterne) (Giuliano AR, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011;364:401-11). L'efficacia è dell'ordine del 90% nell'analisi dei dati per protocollo (quando vengono selezionati soggetti sessualmente attivi e certamente non infetti) e del 60% quando la popolazione oggetto dello studio viene analizzata nel suo complesso, senza fare distinguo tra soggetti non infetti e soggetti già infetti. Circa il 25% delle neoplasie correlate all'infezione da HPV insorgono nel sesso maschile (cancro anorettale, cancro orofaringeo, cancro del pene) e sono attribuibili a ceppi contenuti nel vaccino quadrivalente (ceppo 16 e 18). La *Food*

and Drug Administration ha approvato la vaccinazione quadrivalente anti-HPV per i giovani maschi già dal 2009. Nel bell'editoriale che accompagna l'articolo vengono rimarcati i vantaggi di una politica vaccinale anti-HPV estesa ai giovani di sesso maschile (riduzione della trasmissione intersessuale dell'infezione), il potenziamento dell'efficacia della vaccinazione anche per le donne, la possibilità di prevenire la diffusione dell'infezione tra omosessuali (popolazione a maggior rischio di tumori HPV correlati), il probabile miglioramento della copertura vaccinale anche nelle donne (se si diffonde un'attitudine universale al vaccino), ma viene anche fatta qualche sottolineatura critica: nel caso dei maschi si sa troppo poco sulla storia naturale dei tumori HPV correlati, sul costo-benefici della vaccinazione e sull'età ideale per farla. E non va dimenticato che, almeno al momento attuale, il costo del vaccino HPV è così alto che i soldi potrebbero essere meglio spesi investendo nel miglioramento della compliance allo screening citologico e in terapie più efficaci e meno tossiche (Kim J, pagg. 393-5).

Vaccinazione H1N1: almeno non ha fatto male (alla salute)

In Svezia, come in tanti altri Paesi del mondo, a partire dall'ottobre 2009 è partita una campagna vaccinale per l'H1N1. Nei primi mesi la vaccinazione è stata proposta ai soggetti considerati a maggior rischio (in particolare gli obesi, i bambini con malattia cronica, le donne in gravidanza, i soggetti con insufficienza cardiaca, renale, epatica e/o con malattie respiratorie croniche, i diabetici) e successivamente a tutta la popolazione. Nella contea di Stoccolma sono state vaccinate circa un milione di persone (la metà della popolazione totale) ed è stato condotto uno studio per valutare se la vaccinazione antinfluenzale sia effettivamente correlata a un aumentato rischio di insorgenza di malattie autoimmuni e neurologiche come alcune segnalazioni lasciavano intendere (Lasky T, et al. *N Engl J Med* 1998;339:1797-802). La risposta è sostanzialmente no (o quasi): nessun aumentato rischio per la Guillain-Barré, per la sclerosi multipla, per l'artrite reumatoide e per il diabete di tipo 1. Solo il rischio di insorgenza della paralisi di Bell, delle parestesie e delle MICI è risultato significativamente (ma moderatamente) aumentato, ma soltanto nei soggetti vaccinati nella prima fase della campagna vaccinale: quelli appunto che, appartenendo alle categorie a rischio, erano più malati in partenza. E non può meravigliare che in questa stessa popolazione, stando a un secondo risultato dello studio, l'effetto positivo della vaccinazione nella prevenzione della mortalità correlata all'influenza sia stato meno evidente che nella popolazione non a rischio (Bardage C, et al. *Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine:*

population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ* 2011;343:d5956). Notizie rassicuranti sui possibili effetti negativi della vaccinazione anti-H1N1 nei bambini vengono anche dal Regno Unito dove, dal settembre 2009 all'agosto 2010, è stata messa in atto una sorveglianza di tutti i casi di sindrome di Guillain-Barré (SGB) in età pediatrica (< 17 anni). Dei 57 casi registrati solo uno ha potuto essere messo in correlazione temporale con la vaccinazione anti-H1N1 e, considerato che i bambini vaccinati nello stesso periodo sono stati 855.378, questo caso rappresenta quanto poteva essere atteso per caso. Va notato invece che 9 casi di SGB sono esorditi in stretta correlazione con la sindrome influenzale (con conferma diagnostica di laboratorio in sei), dato che suggerisce che l'influenza suina sia di per sé correlata a un aumentato rischio di SGB (Verity C, et al. *Guillain-Barré syndrome and H1N1 influenza vaccine in UK children. Lancet* 2011;378:1545-6). A questo proposito gli Autori rimarcano anche il fatto che durante la seconda ondata dell'epidemia influenzale, nel novembre-dicembre 2009, si è effettivamente assistito a un picco di casi di SGB nei bambini inglesi (Figura).



Casi di sindrome di Guillain-Barré in bambini inglesi registrati durante l'epidemia influenzale H1N1. Il picco di casi in novembre e dicembre accompagna la seconda ondata epidemica. Da *Lancet* 2011;378:1545-6, modificato.

VITAMINE

BMJ

Prevenire la mortalità infantile con le vitamine: meglio (molto meglio) A di D

L'ipovitaminosi D è una condizione molto comune nelle donne e nei bambini indiani (Goswami, et al. *Am J Clin Nutr* 2000;72:472-5; Agarwal, et al. *Arch Dis Child* 2002;87:111-3) e può essere un fattore che favorisce l'elevata mortalità per infezione. Mille e trentanove neonati indiani a termine ma di basso peso (peso alla nascita 1800-2500 g, 48 ore di vita l'età del reclutamento) sono stati randomizzati a ricevere 200 U/die di vitamina D o placebo per sei mesi. Basandosi sulla premessa dell'effetto favorevole della vitamina D sullo sviluppo del sistema immunitario, si è ipotizzato che la supplementazione con questa vitamina potesse essere efficace nel ridurre la mortalità nel primo anno di vita. Questo risultato, purtroppo, non c'è stato: nei primi sei mesi sono morti il 10% dei neonati indipendentemente dall'aver ricevuto la supplementazione o no. È stato invece documentato un significativo effetto favorevole della supplementazione con vitamina D sullo sviluppo osseo: la crescita lineare, infatti, è stata significativamente maggiore nei lattanti supplementati (Kumar G, et al. Effect of weekly vitamin D supplements on mortality, morbidity, and growth of low birthweight term infants in India up to age 6 months: randomised controlled trial. *BMJ* 2011;342:d2975). Storia e certezze diverse invece per la vitamina A, vitamina implicata nella ottimizzazione di molte funzioni vitali quali la risposta immunitaria, la crescita cellulare, l'eritropoiesi, la riproduzione e il sistema visivo. L'ipovitaminosi A è molto frequente nei bambini dei Paesi in via di sviluppo e, oltre a favorire la cecità per xerofthalmia, aumenta la vulnerabilità a una larga serie di malattie che, come il morbillo, la diarrea, le infezioni respiratorie, rappresentano una larga fetta delle cause di mortalità infantile. Una metanalisi che ha compreso 43 studi condotti in Paesi di livello economico medio-basso dimostra che la supplementazione con vitamina A (sia come singola dose, sia ripetuta ogni 4-6 mesi, sia più frequente) riduce del 24% la mortalità per qualsiasi causa dei bambini sotto i 5 anni (e del 28% quella per diarrea). La stessa supplementazione dimezza sostanzialmente l'incidenza di morbillo e xerofthalmia. Estrapolando i risultati a un ipotetico intervento di supplementazione con vitamina A a tutti i bambini poveri del mondo, il numero totale di morti prevenute in bambini prima dei 5 anni sarebbe dell'ordine di 600.000 (Mayo-Wilson E, et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:

d5094). Come concludono gli Autori, la supplementazione con vitamina A deve rimanere tra gli interventi prioritari del *Millenium Development Goals* (Bhutta ZA, et al. Countdown to 2015 decade report (2000-10): tacking stoc, maternal, newborn, and child survival. *Lancet* 2010;375:2032-44) e, comunque, ogni altro studio che venisse proposto per valutare l'efficacia della supplementazione con vitamina A contro placebo dovrebbe essere considerato non etico.

NEJM

Acido folico periconcezionale e... bambini di buone parole

Larghi studi controllati hanno dimostrato nel recente passato che la supplementazione periconcezionale con acido folico riduce significativamente il rischio di difetti del tubo neurale nel bambino (Czeizel AE, et al. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5; Berry RJ, et al. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90). Altri studi su piccole casistiche lasciano peraltro ipotizzare che la supplementazione con acido folico nelle prime settimane di gravidanza possa influenzare positivamente anche lo sviluppo neurocognitivo del bambino, riducendo il rischio di difficoltà di apprendimento e di comportamento (Julvez J, et al. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:199-206; Roza SL, et al. *Brit J Nutr* 2010;103:445-52). Salta ora alla ribalta un bellissimo studio prospettico norvegese che ha coinvolto circa quarantamila donne in gravidanza a partire dal 1999 (*Norwegian Mother and Child Cohort Study*) e che dimostra come la supplementazione periconcezionale (da quattro settimane prima a otto settimane dopo il concepimento) dimezzi il rischio di ritardo grave del linguaggio (inteso come assenza completa o capacità di pronunciare solo una parola e suoni non comprensibili) nel bambino di tre anni (Roth C. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA* 2011;306:1566-73). L'effetto favorevole della supplementazione con acido folico è risultato indipendente da molte possibili variabili confondenti, in primo luogo dallo stato socio-economico e culturale della madre. È interessante notare come l'effetto favorevole della supplementazione di acido folico sia stato registrato unicamente sullo sviluppo del linguaggio e non sulla maturazione neuromotoria del bambino, evidenza che fa pensare a un'azione specifica su questa funzione dell'acido folico stesso. È inutile dire che di tutto questo dovremo ricordarci. O meglio, che tutto questo dovrebbe far parte di quello che tutti sanno e che il pediatra può contribuire a non far dimenticare.

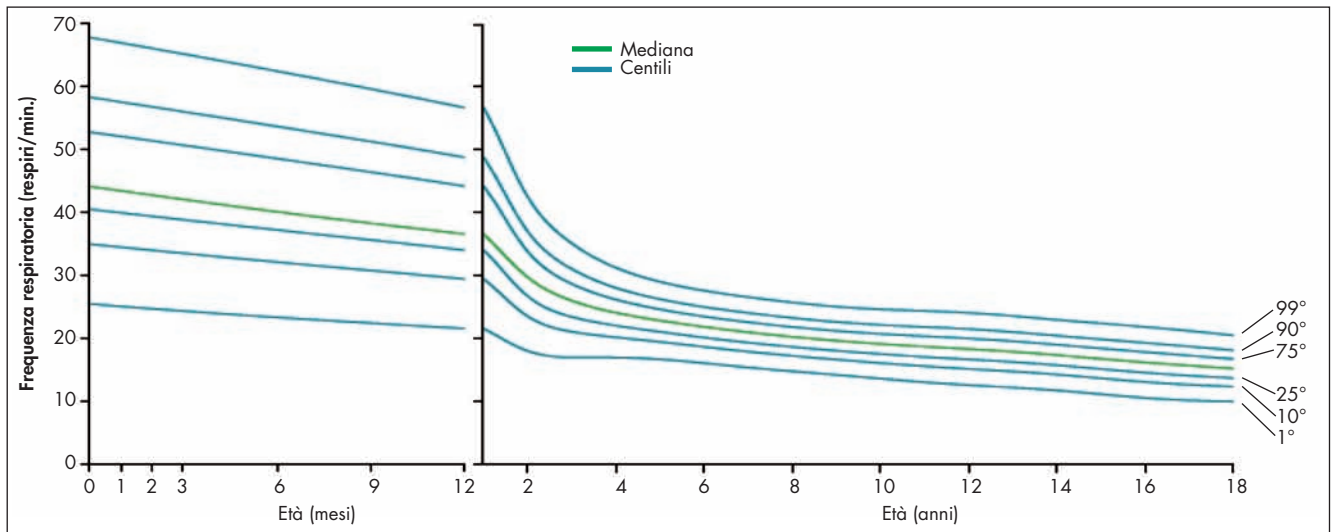
VARIE

Frequenza cardiaca e respiratoria: percentili sul "Lancet"

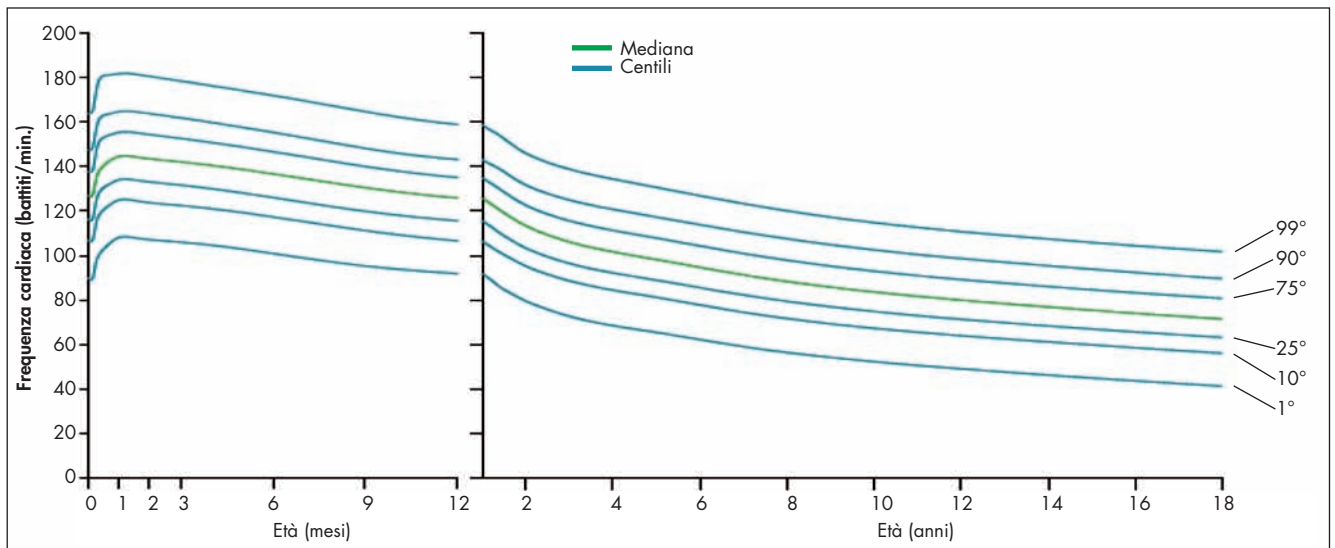
THE LANCET

Li hanno ricavati sostanzialmente mettendo insieme 69 studi (circa 147mila bambini in totale) riguardanti la distribuzione della frequenza cardiaca e respiratoria nel bambino 0-18. Magari potete stamparveli (Fleming S, et al. Normal ranges of heart rate and respiratory rate in children from birth to 18 years of age: a systematic review of observational studies. *Lancet* 2011;377:1011-8).

Qualche anticipazione: il 50° percentile della frequenza respiratoria del neonato è 44 e cala a 26 a due anni. Quello della frequenza cardiaca è 127 alla nascita, sale a 145 a un mese e cala a 113 a due anni. Nella pratica i percentili della frequenza respiratoria e cardiaca possono peraltro essere più frequentemente utili quando si tratta di interpretare un dato che sta agli estremi (tachi o bradi che sia) in un bambino per il resto sano e che, senza l'aiuto dei percentili, faremmo un po' di fatica a dire che è proprio sano.



Centili della frequenza respiratoria in bambini sani, dalla nascita a 18 anni. Da *Lancet* 2011;377:1011-8, modificato.



Centili della frequenza cardiaca in bambini sani, dalla nascita a 18 anni. Da *Lancet* 2011;377:1011-8, modificato.