

Digest

EFFETTO DELL'ESPOSIZIONE AL TRAFFICO AUTOSTRADALE SULLO SVILUPPO DEL POLMONE

EFFECT OF EXPOSURE TO TRAFFIC ON LUNG DEVELOPMENT FROM 10 TO 18 YEARS OF AGE: A COHORT STUDY

GAUDERMAN WJ, VORA H, MC CONNEL R, ET AL.
Lancet 2007;369:571-77

Obiettivo di questo studio di coorte prospettico, pubblicato su *Lancet*, è quello di verificare l'associazione tra esposizione al traffico di strade a grande percorrenza (autostrade) ed effetti sfavorevoli sulla crescita della funzione polmonare durante gli 8 anni di sviluppo rapido del polmone (tra 10 e 18 anni). Lo studio è parte del Children's Health Study, condotto in California su due coorti, reclutate nel 1993 e nel 1996 tra i bambini che frequentavano la 4a elementare (età media al reclutamento 10 anni); 3677 soggetti sono stati seguiti per 8 anni con misurazione annuale della funzione polmonare mediante spirometria. Per ciascun bambino sono stati identificati diversi indicatori di esposizione residenziale al traffico di strade a grande percorrenza. Con l'analisi multivariata gli Autori hanno valutato se lo sviluppo polmonare tra i 10 e i 18 anni era associato all'esposizione al traffico locale e se gli effetti locali del traffico erano indipendenti dalla qualità dell'aria nella zona di studio. I risultati hanno messo in evidenza che, anche dopo aver controllato per molti fattori confondenti, i bambini residenti entro un raggio di 500 metri da una strada a grande percorrenza presentano negli 8 anni di sviluppo rapido del polmone un sostanziale deficit di FEV1 rispetto a quelli residenti ad almeno 1500 metri di distanza (-81 ml, IC 95% da -143 a -18, p=0,01). L'esposizione locale al traffico e l'entità di polveri sottili nell'aria regionale hanno effetti dannosi e indipendenti sulla crescita del polmone. Il danno che ne deriva potrebbe risultare in un importante deficit della funzionalità polmonare attesa nelle età successive.

Commento

Lo studio conferma come l'inquinamento atmosferico abbia un effetto negativo cronico sullo sviluppo del polmone del bambino, come già sottolineato dai risultati di un precedente lavoro, anch'esso parte del Children Health's Study (Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, et al. *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med* 2004; 351:1057-67). La forza di questo studio è il follow-up prospettico, a lungo termine, con dati di esposizione e outcome robusti e con aggiustamento per diversi fattori, inclusi lo stato socioeconomico e l'esposizione a polveri sottili. Andrebbero valutati altri parametri (e servirebbe un follow-up ancora a più lungo termine) per capire se i dati ottenuti hanno anche una rilevanza clinica. Mancano inoltre informazioni sui persi al follow-up. Lo studio (come pure il precedente) è comunque rilevante in quanto misura e quantifica il danno polmonare dei bambini esposti all'inquinamento e fornisce dati che possono supportare misure di salute pubblica che affrontino efficacemente il problema. Ci preme sottolineare che i bambini reclutati nei due studi californiani non provenivano da aree di particolare rischio e che la concentrazione di inquinanti a cui erano esposti è quella

che ritroviamo anche nelle nostre realtà. Si tratta quindi di un problema che ci tocca da vicino. Anche per questo motivo il tema della salute ambientale è diventato oggetto di studio e formazione all'interno dell'Associazione Culturale Pediatri, con la costituzione del gruppo "Pediatri per un mondo possibile", avente come obiettivo lo studio delle correlazioni fra inquinamento e patologia del bambino. Al seguente indirizzo internet <http://pumpacp.blogspot.com> è possibile trovare informazioni sulle attività del gruppo, che svolge anche un'opera di sorveglianza della letteratura scientifica sui temi dell'ambiente.

Per maggiori informazioni sull'esposizione dei bambini italiani a inquinanti ambientali è possibile consultare il paragrafo 2.8 del "Rapporto sulla salute del bambino in Italia: problemi e priorità" (www.csbonlus.org/inc/ALLEGATI/Rapporto_salute_2005.pdf) e le pagine web dedicate al problema da Epicentro (www.epicentro.iss.it/temi/ambiente/ambiente-indice.asp), in particolare quelle relative agli studi MISA 1 e 2, realizzati in 8 città italiane (www.epicentro.iss.it/temi/ambiente/città.asp). La relazione tra inquinanti ambientali e malattie respiratorie è stata affrontata anche dagli studi SIDRIA (www.sidria.net/in-dex.htm) e da una rassegna pubblicata nel 2005 su "Medico e Bambino" (Battistini A, Marvasi R. *Inquinamento extradomiliare e malattie respiratorie del bambino. Medico e Bambino* 2005;24(4):240-5).

Tratto da: *Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra* 2007;4:36-7

UTILITÀ DEI CORTICOSTEROIDI NEL TRATTAMENTO INIZIALE DELLA MALATTIA DI KAWASAKI

RANDOMIZED TRIAL OF PULSED CORTICOSTEROID THERAPY FOR PRIMARY TREATMENT OF KAWASAKI DISEASE

NEWBURGER JW, SLEEPER LA, MCCRINDLE BW, ET AL.
N Engl J Med 2007;356:663-75

Lo studio vuole stabilire se l'aggiunta di metilprednisolone per via endovenosa alla terapia convenzionale della malattia di Kawasaki si associ a una riduzione del rischio di alterazioni coronariche. Condotta su un campione di pazienti reclutati dal dicembre 2002 al dicembre 2004 in 8 Centri del Nord America, si tratta di un trial controllato randomizzato, in doppio cieco verso placebo. Nei metodi non sono riportati dettagli rispetto a randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità. Sono stati arruolati soggetti che presentavano febbre da 4 a 10 giorni e 4 o più criteri clinici principali, oppure aumento dello z score delle coronarie, e 2 o 3 criteri clinici principali (a seconda dell'età < o > 6 mesi), oppure presenza di aneurisma delle coronarie e almeno 1 criterio clinico principale. I soggetti eleggibili sono stati randomizzati a ricevere il trattamento con metilprednisolone 30 mg/kg per via endovenosa in bolo unico verso placebo. Tutti i pazienti hanno ricevuto la terapia convenzionale con immunoglobuline per via endovenosa (2 g/kg in 10 ore) e con aspirina alla dose di 80-100 mg/kg/die fino a 48 ore dopo lo sfebbramento, e successivamente alla dose di 3-5 mg/kg/die. Le immunoglobuline venivano ripetute alla

Digest

stessa dose in caso di persistenza della febbre dopo 36 ore dal ciclo iniziale, e una terza volta se la febbre persisteva o se era presente una ripresa della malattia a 36 ore di distanza dalla seconda somministrazione. Outcome principale misurato era la dimensione delle coronarie a 5 settimane dalla randomizzazione, oltre all'andamento clinico, ai tempi di ospedalizzazione e alla variazione degli indici di flogosi (outcomes secondari). Di 313 soggetti eleggibili, 199 hanno avuto il consenso dei genitori e sono stati sottoposti a randomizzazione: 101 al gruppo che ha ricevuto steroide, 98 al gruppo placebo. I due gruppi erano simili per le principali caratteristiche di base considerate. Dopo 1 e 5 settimane non sono state messe in evidenza differenze nelle dimensioni delle coronarie tra i due gruppi. È stata invece rilevata una tendenza a un più breve periodo iniziale di ospedalizzazione, a una più bassa VES a 1 settimana e a valori inferiori di PCR nel gruppo trattato con steroide. L'analisi per sottogruppi ha mostrato un beneficio dello steroide rispetto al placebo sull'outcome coronarico nei bambini con febbre persistente che hanno ricevuto un ulteriore trattamento con immunoglobuline. Gli Autori concludono che i risultati ottenuti non supportano l'aggiunta del metilprednisolone in singola dose endovenosa alla terapia tradizionale con immunoglobuline per il trattamento di routine dei bambini con malattia di Kawasaki.

Commento

Questo studio statunitense non sembra supportare l'uso routinario dello steroide nella malattia di Kawasaki, giungendo a conclusioni apparentemente diverse rispetto a un precedente trial clinico, pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Inoue Y, et al. A multicentric prospective randomized trial of corticosteroids in primary therapy for Kawasaki disease: clinical course and coronary artery outcome. *J Pediatr* 2006;149:336-41), in cui il trattamento sperimentale con prednisone 2 mg/kg/die, somministrato fino a normalizzazione della PCR, è associato a un migliore outcome coronarico. I due trial sono comunque di difficile confronto in quanto sono stati realizzati su popolazioni differenti (statunitense vs giapponese), utilizzano un differente steroide (metilprednisolone in bolo vs prednisone fino a normalizzazione della PCR) e impiegano dosaggi e schemi diversi anche per le immunoglobuline (2 g/kg in unica dose vs 1 g/kg/die per 2 giorni). La qualità metodologica dello studio statunitense non può essere adeguatamente valutata per l'assenza nei metodi di qualsiasi informazione rispetto a randomizzazione e cecità. Un dato interessante che emerge da questo lavoro è la possibile utilità del metilprednisolone in bolo endovenoso in un sottogruppo di soggetti ad alto rischio per resistenza alle immunoglobuline. Questi soggetti possono essere identificati sulla base di alcuni criteri, definiti però per la popolazione giapponese e segnalati dalla letteratura in lavori di solito retrospettivi, che confrontano responders e non responders per caratteristiche cliniche e di laboratorio. In uno studio vengono indicati come possibili non responders i soggetti che presentano, prima di ricevere le immunoglobuline, almeno 2 tra i 3 seguenti: PCR >7,0 mg, bilirubina totale >0,9 mg, AST >200 UI/l (Sano T, et al. Prediction of non-responsiveness to standard high-dose gammaglobulin therapy in patients with acute Kawasaki disease before starting initial treatment. *Eur J Pediatr* 2007;166:131-7). Un secondo lavoro ha generato uno score di previsione assegnando 1 punto a età <6 mesi, <4 giorni di malattia, conta delle piastrine <300.000/mmc, PCR >8 mg/dl,

e 2 punti a ALT >80 UI/l: un punteggio di 3 o più identifica i soggetti resistenti alle immunoglobuline con una sensibilità del 78% e una specificità del 76% (Egami K, et al. Prediction of resistance to intravenous immunoglobulin treatment in patients with Kawasaki disease. *J Pediatr* 2006;149:237-40.). In un altro studio lo score di previsione viene calcolato in base all'assegnazione di 2 punti per sodio <133 mmol/L, < 4 giorni di malattia al momento del trattamento iniziale, AST >100 UI/L, neutrofili >80%, e di 1 punto per PCR >10, età <12 mesi, conta piastrinica < 300.000/mmc: uno score >4 identifica i soggetti ad alto rischio di resistenza (Kobayashi T, et al. Prediction of intravenous immunoglobulin unresponsiveness in patients with Kawasaki disease. *Circulation* 2006;113:2606-12). Infine, un quarto lavoro ha identificato come fattori predittivi indipendenti di resistenza alle immunoglobuline il sesso maschile, la ricorrenza, il dosaggio di immunoglobuline inferiore a 1 gr/die e la loro somministrazione nei primi 4 giorni di malattia (Muta H, et al. Risk factors associated with the need for additional intravenous gamma-globulin therapy for Kawasaki disease. *Acta Paediatr* 2006;95:189-93).

Sicuramente il ruolo degli steroidi nella malattia di Kawasaki, tema ancora molto dibattuto nella letteratura scientifica, sarà oggetto in futuro di ulteriori studi. Al momento ci sembra di poter riproporre la conclusione di un nostro precedente commento sulla questione (*Newsletter pediatrica* 2006;4:71): sono lontani i tempi in cui si diceva (sulla base di risultati di studi osservazionali su singoli casi) che il cortisone poteva determinare con maggiore frequenza la formazione di aneurismi coronarici. Come implicazione pratica, sembra essere al momento ragionevole, come la stessa analisi per sottogruppi del trial del *New England Journal of Medicine* e altri lavori sembrano dimostrare, prevedere l'uso dello steroide nei casi che non hanno risposto alla prima dose di immunoglobuline (in associazione con un bolo ripetuto delle stesse). Resta da definire se i bambini con condizioni di rischio per la comparsa di aneurismi possano avere un beneficio aggiuntivo dall'uso dello steroide (somministrato da subito), sempre in associazione alle immunoglobuline. Al momento questa ipotesi sembra essere ragionevole, ma ancora da dimostrare in futuri studi clinici controllati.

Tratto da: *Newsletter pediatrica*. La sorveglianza della letteratura per il pediatra 2007;4:41-3

La newsletter è prodotta da un gruppo di pediatri di famiglia, ospedalieri di primo livello, in formazione e con interesse in sanità pubblica ed epidemiologia clinica:

Redazione: T. Burmaz, S. Di Mario, M. Lorenzon, A. Macaluso, F. Marchetti, M.G. Pizzul, L. Ronfani, D. Rosenwirth, R. Servello, M. Spaccini, M. Stradi

Gruppo di lettura di Milano: E. Casiraghi, R. Cazzaniga, G. Del Bono, P. Elli, G. Lietti, G. Meregalli, A. Pirola, P. Rogari, M.T. Tartero, F. Zanetto

Gruppo di lettura di Vicenza: F. Andreotti, E. Benetti, F. Fusco, R. Gallo, V. Murgia, A. Pasinato, A. Penzo, B. Ruffato, D. Sambugaro, W. Spanevello, G. Ziglio

Gruppo di lettura di Verona: M. Agostani, F. Antoniazzi, M. Baldissera, M. Bolognini, P. Brutti, C. Chiamenti, M. Cipolli, M. Fornaro, M. Gaffuri, M. Gangemi, M.S. Leopardi, M. Maselli, M. Nardi, M. Previdi, F. Raimo, P. Santuz, M. Tommasi, F. Valletta, S. Zanini

Per informazioni: www.csbonlus.org (sezione "Risorse")