

Tamiflu e Relenza: possiamo farne a meno? La pandemia in atto da virus influenzale H1N1 (tanto "buono" quanto contagioso) ha riaperto l'attenzione sui farmaci inibitori delle neuroaminidasi (oseltamivir - *Tamiflu* - e zanamivir - *Relenza* -) e sulla loro possibile efficacia nel ridurre la gravità e la diffusione dell'influenza nell'adulto e nel bambino. Una meta-analisi appena pubblicata sul *BMJ* (Shun-Shin M, et al. 2009;339:b3172), riguardante l'efficacia degli inibitori delle neuroaminidasi sia nel trattamento (4 studi, 1766 bambini arruolati) che nella profilassi post-esposizione (3 studi, 863 bambini arruolati) dell'influenza A, porta però a conclusioni piuttosto deludenti. Infatti, per quanto il trattamento precoce abbia una certa efficacia nel ridurre la durata dei sintomi e nell'accelerare il ritorno alla "vita normale" (frequenza scolastica), questo guadagno è mediamente valutabile intorno a un solo giorno (0,5-1,5). Inoltre, nessun vantaggio viene documentato nel ridurre l'incidenza di otite o di esacerbazioni dell'asma nei bambini asmatici o nel ridurre il ricorso a terapia antibiotica. Infine, l'utilizzo sistematico degli inibitori delle neuroaminidasi nei bambini esposti al contagio previene la comparsa della malattia soltanto nell'8% dei casi (il che vuol dire che occorre trattare 13 bambini esposti per prevenire un caso sintomatico). Prendendo atto della scarsa efficacia dei due farmaci e anche degli effetti collaterali (vomito) significativamente associati all'utilizzo di oseltamivir, gli Autori si domandano (e ci domandano) se sia proprio il caso di continuare a consigliare il loro uso per il trattamento e la profilassi post-esposizione dell'influenza H1N1. Tanto più se consideriamo che, a oggi, non vi è alcuna dimostrazione di efficacia degli inibitori delle neuroaminidasi specifica per questo virus "mutante" (ma non per questo, poi, così tanto cattivo). Tutto questo rappresenta un ulteriore esempio di come l'acquisizione delle novità vada sempre accompagnata da una rilettura critica dei luoghi comuni e delle "verità" date per scontate. Un esercizio che vorremmo fare assieme a tutti voi lettori di *Medico e Bambino*, passando in rassegna "tutta la Pediatria" ai prossimi Confronti (Pediatria facile e difficile. Cose da dimenticare,

re, cose da imparare. Confronti in Pediatria, Trieste 4-5 dicembre 2009). Non perdetevi l'occasione!

Influenza nel lattante e (basso) rischio di complicazioni batteriche. È stato scritto che l'infezione da virus influenzale predispone significativamente alle sovrainfezioni batteriche gravi, specie da pneumococco (McCullers JA, et al. *J Infect Dis* 2003; 187:1000-9; Ampofo K, et al. *Pediatrics* 2008;122:229-37). Uno studio prospettico condotto dall'*American Academy of Pediatrics* durante tre stagioni influenzali consecutive (Krief W, et al. *Pediatrics* 2009;124:30-9) e che ha coinvolto 1091 lattanti (< 60 gg) ricoverati per febbre sembra invece ridimensionare il problema almeno in questo gruppo di pazienti. Infatti, i lattanti febbrili in cui era risultato positivo il test rapido per l'influenza (14,3% del totale dei ricoverati per febbre) sono risultati significativamente meno affetti da batteriemia, meningite, infezione urinaria ed enterocolite batterica dei lattanti febbrili risultati negativi al test (2,5% vs 13% in totale).

Gestione del bambino asmatico: abbasso le indicazioni "prestampate". Ancora una volta tocca dirlo: Giorgio Longo ha sempre ragione! In questo caso stiamo parlando dell'utilità o inutilità (e/o della potenziale dannosità) di dare al paziente con asma cronico ricorrente e alla sua famiglia indicazioni prestampate per l'autogestione della malattia. Nel caso dell'adulto la letteratura ci direbbe che la cosa "funziona" (Beasley R, et al. *Thorax* 1989;44:200-4; Burgess C. *J Allergy Clin Immunol* 1997;97:1085-92). Ma è lecito pensare che l'utilizzo acritico delle istruzioni prestampate finisca, come dice Giorgio Longo, per deresponsabilizzare il medico e impedisca quella personalizzazione del messaggio terapeutico che ne garantisce il successo. Bene! Una piccola meta-analisi pubblicata nella rubrica Archimedes degli *Archives of Disease in Childhood* (Burrill R, et al. 2009;94:742-3) conclude che non vi è alcuna dimostrazione che la consegna di un piano terapeutico scritto al paziente e alla sua famiglia abbia alcun vantaggio nel controllo dell'asma del bambino, ma che anzi questa pratica sembrerebbe portare a

aumento dei ricoveri (prova indiretta, ma difficile da confutare, di una peggiore interazione col curante). Ancora un esempio di "una cosa da dimenticare". Ancora un'occasione per farvi immaginare i Confronti in Pediatria di quest'anno.

Tutti i Kawasaki d'America e Inghilterra. A distanza di pochi mesi uno dall'altro sono usciti due articoli di revisione sulla sindrome di Kawasaki basati su casistiche analizzate retrospettivamente, ma estremamente numerose e rappresentative di diverse realtà nazionali. Il primo studio (Harnden A, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:21-4) riguarda tutti i 1704 casi di malattia di Kawasaki a esordio pediatrico ricoverati negli ospedali inglesi tra il 1998 e il 2003. Il secondo riguarda invece tutti i 4811 bambini con malattia di Kawasaki ricoverati tra il 2001 e il 2006 in 27 ospedali pediatrici sparsi sul territorio USA (Son MBF, et al. *Pediatrics* 2009;124:1-8). I due studi rappresentano una realtà sostanzialmente omogenea. L'incidenza della malattia tende a crescere nel tempo in maniera lineare e nell'esperienza inglese è stato possibile definire un'incidenza media di 8,4 x 100.000 bambini < 5 anni/anno. Circa il 75% dei casi sopravvengono prima dei 5 anni con due code, una prima dell'anno (15%) e una dopo i 10 anni (3-5%), fasce di età che rappresentano la popolazione a maggior rischio di complicanze coronariche. La quota di complicanze coronariche (che si desume solo dallo studio americano) nell'era della terapia con *IgVena* è bassa (3%). Nel 15% dei casi è comunque necessario eseguire almeno una seconda infusione di immunoglobuline e.v. per ottenere la remissione completa della febbre, e lo studio americano mette chiaramente in luce come negli ultimi tre-quattro anni nei casi resistenti alla prima dose sia sempre più frequente il ricorso ai corticosteroidi e all'*infliximab* (utilizzati rispettivamente nel 10% e nel 2,5% di tutti i casi ricoverati nel 2006, ultimo anno dello studio). La malattia è più frequente nell'etnia cinese (studio inglese) ed è più grave negli ispanici (studio americano), dati entrambi coerenti con l'assunto che le classi svantaggiate siano tali anche per quanto riguarda la malattia di Kawasaki. Sapevamo tutto? Proba-

bilmente sì. Ma sulla base di questi numeri possiamo sentirci ora più sicuri del nostro sapere.

Infezione urinaria: meno dannosa sotto l'anno?

L'infezione urinaria e il rischio a questa conseguente di danno parenchimale renale ("scar") rappresentano un argomento che da sempre appassiona i pediatri e che ancora non può ritenersi completamente chiarito. Un bello studio dei nostri amici udinesi (Pecile P, et al. *Pediatrics* 2009;124:23-9), basato su 316 casi di prima infezione urinaria raccolti prospetticamente dal 1999 al 2002 e sottoposti tutti in prima battuta a scintigrafia (DMSA), dimostra che il danno parenchimale è significativamente più frequente col crescere dell'età: 49% se la prima infezione avviene sotto l'anno, 73% tra 1 e 4 anni, 81% oltre i 5 anni. Anche la probabilità che il danno sia permanente (presenza di "scar" alla scintigrafia di controllo dopo almeno sei mesi) segue lo stesso andamento età-correlato: 28% nei casi con prima infezione sotto l'anno, 37% in quelli con primo episodio tra 1 e 4 anni, 53% quando l'infezione è sopravvenuta oltre i 5 anni. L'incidenza di danno parenchimale (in acuzie e come esito) non è risultata invece correlata alla presenza o meno di reflusso vescico-ureterale. Gli Autori rimarcano come la minor incidenza di danno renale nel corso di infezione urinaria del bambino piccolo possa essere spiegata da una minor efficienza della risposta infiammatoria. Un'interpretazione alternativa potrebbe essere che più avanzata è l'età in cui è diagnosticata una prima infezione urinaria, più elevata è la possibilità che ce ne sia stata un'altra prima che, sfuggita alla diagnosi (un antibiotico dato per una febbre senza fare l'esame delle urine...), ha lasciato "un segno". Ma questa è solo un'illusione e, come giustamente concludono gli stessi Autori, abbiamo bisogno di altri studi e conferme.

Misurate il bambino dopo "una botta in testa".

L'evenienza di un ipopituitarismo dopo un trauma cranico medio-grave non è rara (10-60%) e può portare a un significativo disturbo della crescita (Poomthavorn P, et al. *Arch Dis Child* 2008;93:133-7; Einaudi S, et al. *J Pediatr Endocrinol*

Metab 2006;19:691-703). Nonostante tutto questo sia ben noto ai pediatri, dallo studio recentemente pubblicato su *Arch Dis Child* (Moon RJ. 2009;94:699-701) risulta che solo per il 17% dei bambini sopravvissuti sono disponibili le carte di crescita accuratamente compilate e che comunque nessun approfondimento è stato fatto anche se, mediamente, questa coorte di casi dimostra un significativo rallentamento della crescita. Certo è che l'esecuzione di routine delle indagini di funzionalità ipofisaria, specie per quanto riguarda l'ormone della crescita, dopo trauma cranico sembrerebbe una pratica quantomeno discutibile. Altrettanto certo, concludono gli Autori, è che questi bambini meritino di essere seguiti strettamente rispetto alla velocità di crescita staturale e vadano sottoposti ad accertamenti endocrinologici tempestivamente nel caso si registri una deflessione significativa.

Stanchezza e affaticamento cronico (sindrome?) dopo mononucleosi: chi, quanto, perché.

La sindrome da tensione e stanchezza cronica è caratterizzata da grave affaticamento e disabilità muscolare e cognitiva. Nonostante siano stati definiti dei criteri diagnostici precisi (Fukuda K, et al. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9) molti dubbi (mi) rimangono sulla reale esistenza della sindrome come malattia organica. D'altro canto l'astenìa e la spossatezza, anche estreme, nel decorso della mononucleosi infettiva sono evenienza non rara e circa tre quarti degli adolescenti cui viene appioppata la diagnosi di sindrome da tensione e stanchezza cronica riportano nell'anamnesi un recente episodio di mononucleosi infettiva o di malattia simile (Smith MS, et al. *Pediatrics* 1991;88:195-202). Uno studio condotto negli USA ha valutato la prevalenza di sintomi compatibili con la sindrome da stanchezza cronica in 301 adolescenti con diagnosi di mononucleosi seguiti per due anni. Dopo 6, 12 e 24 mesi dalla diagnosi di mononucleosi infettiva un quadro clinico compatibile con la diagnosi di sindrome da tensione e stanchezza cronica era presente rispettivamente nel 13%, 7% e 4% dei casi. La persistenza del disturbo è risultata correlata alla gravità dello stesso all'esordio e al

nesso femminile (13/13 dei casi persistenti dopo 24 mesi erano femmine), ma è risultato indipendente dalla terapia steroidea, in passato imputata di essere un fattore di rischio maggiore.

Pneumococchi che se la ridono (della vaccinazione).

Uno studio svolto su bambini di età compresa tra 3 mesi e 7 anni in sedici comunità del Massachusetts dimostra come la diffusione della vaccinazione anti-pneumococcica con vaccino polisaccaridico 7-valente abbia di fatto portato, tra il 2001 e il 2007, alla scomparsa dei ceppi vaccinali. Contemporaneamente c'è stato invece un incremento lineare della quota dei bambini portatori di ceppi di pneumococco non contenuti nel vaccino (29%) e resistenti alla penicillina (in particolare il ceppo 19A,35B,23A), senza che la vaccinazione abbia modificato i fattori di rischio della colonizzazione (frequenza della collettività, numero di fratelli, infezioni delle prime vie aeree) (Huang SS, et al. *Pediatrics* 2009;124:e12-7). Il vaccino esteso ai ceppi neo-emersi dovrebbe essere pronto. Così come è presumibile che siano pronti a lasciare... la panchina altri ceppi ancora.

Lattanti e morbillo nell'era della vaccinazione di massa.

Si ritiene che il lattante di età inferiore a sei mesi sia efficacemente protetto dal morbillo per la presenza di un titolo significativo di anticorpi materni specifici e, d'altro canto, la vaccinazione antimorbillo è sconsigliata prima dei 9 mesi perché si ritiene che la presenza di anticorpi materni possa interferire con l'efficacia del vaccino. Anche questo è un dogma che forse dovremmo dimenticare. In una popolazione ad alta diffusione vaccinale come quella inglese, il titolo di anticorpi materni nei lattanti è significativamente ridotto e risulta protettivo in non più del 28-45% dei casi, mentre la vaccinazione "anticipata" a prima dei 9 mesi produce una risposta anticorpale efficace in circa l'80% dei casi. Non so cosa si debba fare, ma certamente tutto questo va perlomeno tenuto in conto nel ridefinire la pianificazione della profilassi e della vaccinazione antimorbillo (Manikkavasagan G, et al. *Arch Dis Child* 2009;94:681-5).