

Queste pagine rappresentano la finestra su "Medico e Bambino" cartaceo dei contributi originali delle pagine elettroniche. I testi in estenso sono pubblicati on line.

VACCINAZIONE ANTI-ROTA VIRUS: INTERVENTO LODEVOLLE MA... FA RISPARMIARE IL SISTEMA SANITARIO NAZIONALE? L'esperienza del Brasile

C. Centenari¹, G. Maggiore¹, R.Q. Gurgel^{2,3}, L.E. Cueva^{3,4}

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Pisa; ²Post-Graduate Nucleus of Medicine, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brasile;

³Liverpool School of Tropical Medicine, Pembroke Place, L3 5QA, Liverpool, Regno Unito; ⁴Current address: UNICEF/UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases

Indirizzo per corrispondenza: c.centenari@tin.it

ROTA VIRUS VACCINATION: A PRAISABLE INTERVENTION BUT... DOES IT ENABLE THE NATIONAL HEALTH SYSTEM TO SAVE MONEY?

Key words Vaccine, Rotavirus, Diarrhoea, Cost

Summary The present "budget impact" study assessed the family and health system costs due to diarrhoea in children < 2 years old, before/after the introduction of a rotavirus vaccine in Brazil in 2006. This kind of evaluations plays a crucial role in the assessment of a health intervention and may help reimbursement decision. This is important especially in Countries with low children's diarrhoea mortality and high morbidity. In these settings the vaccine is mainly introduced to contain the health and economic burden more than to reduce deaths. The study was made possible by an international collaboration involving the University of Pisa (Italy), the Liverpool School of Tropical Medicine (UK) and the Federal University of Sergipe (Brazil). Information on diarrhoea health care costs and morbidity was obtained from the primary health care system, the National Public Health database (2004-2008) and care-givers. Diarrhoea ambulatory consultations and hospitalisations had a declining trend during the entire period, with additional steeper reductions after vaccine introduction. Therefore, the vaccine was associated with reduced diarrhoea consultations and hospitalization costs and families' out-of-pocket expenses. Despite these gains, the overall health system costs have increased.

Introduzione - La diarrea è la terza causa di morte nei bambini dei Paesi in via di sviluppo e la seconda causa di ricovero ospedaliero e visite ambulatoriali nei Paesi sviluppati. Il rotavirus è il patogeno più frequentemente responsabile degli episodi di diarrea severa sotto i 5 anni di età.

Raccomandazioni internazionali riguardo all'uso della vaccinazione anti-rotavirus (anti-RV) ne consigliano l'introduzione in Paesi con mortalità per diarrea infantile >10%. Nei Paesi a medio ed elevato reddito economico, l'introduzione della vaccinazione ha invece come obiettivo non tanto la riduzione dei decessi quanto il contenimento delle spese sanitarie. Il Brasile è classificato come Paese a reddito medio-elevato, caratterizzato da notevoli disparità economiche regionali.

Nel marzo 2006 il Brasile ha introdotto la vaccinazione anti-RV nel Piano Nazionale di immunizzazione. Il presente studio di "impatto economico" si propone di valutare l'effetto della vaccinazione sul costo di gestione della diarrea in bambini sotto i 2 anni. Il risultato di questa analisi risulta un importante strumento di valutazione econo-

mica da integrare agli studi di "costo-efficacia" per supportare decisioni di politica sanitaria.

Materiali e metodi - La morbilità per diarrea e il relativo costo di gestione sono stati ottenuti tramite il sistema di assistenza territoriale primaria, il database sanitario pubblico nazionale e intervistando le famiglie dei pazienti. L'analisi ha riguardato i 25 mesi precedenti e successivi all'introduzione del vaccino. La spesa sanitaria per visite e ricoveri è stata calcolata in base agli standard di rimborso del Sistema Sanitario brasiliano per i fornitori di servizi pubblici.

I trend di incidenza lineare dei 25 mesi precedenti e successivi alla vaccinazione sono stati sottoposti ad analisi di regressione lineare (SPSS 16,0). I coefficienti di regressione lineare (β) e il rispettivo 95% di intervallo di confidenza (IC 95%) sono stati utilizzati per descrivere le linee di tendenza, la significatività e per comparare il trend prima e dopo la vaccinazione. La copertura vaccinale è definita come numero di bambini > 1 anno riceventi 2 dosi di vaccino rispetto al numero dei presunti vaccinabili.

Risultati - La copertura vaccinale anti-RV ha raggiunto il 50% in Aracaju e il 62% in Sergipe dopo due mesi dall'introduzione del vaccino, e ha superato l'85% nel 2007. L'incidenza delle visite per diarrea in Santa Maria, Aracaju e Sergipe (per 1000 bambini < 2 anni di età) e delle ospedalizzazioni in Aracaju e Sergipe (per 10.000 bambini < 2 anni di età) mostrano una tendenza in riduzione durante l'intero periodo di studio con l'eccezione delle consulenze ambulatoriali in Santa Maria. Anche il trend delle ospedalizzazioni prima e dopo l'introduzione della vaccinazione mostra un andamento simile a quello delle visite ambulatoriali. Il cambiamento della linea di tendenza prima e dopo la vaccinazione è comunque non significativo. Dopo l'introduzione del vaccino i costi delle consulenze ambulatoriali per diarrea hanno subito una riduzione del 24%, 9% e 11% in Santa Maria, Aracaju e Sergipe. Il costo di ospedalizzazione si è invece ridotto rispettivamente del 25% e 24% in Aracaju e Sergipe. Nonostante la riduzione progressiva delle ospedalizzazioni per diarrea e il decremento più marcato riscontrato nel periodo successivo alla vaccinazione, il costo complessivo di gestione degli episodi di diarrea è aumentato del 63% in Santa Maria (differenza 18.509,62 US\$); 57% in Aracaju (differenza 226.592,82 US\$); e 90% in Sergipe (differenza 1.171.084,20 US\$). Tutti gli aumenti sono dovuti al costo dell'immunizzazione anti-RV che non è stato compensato dalla riduzione del costo di visite e ricoveri per diarrea.

Conclusioni - L'analisi dei primi dati successivi all'introduzione del vaccino anti-RV in un Paese come il Brasile dimostra che gli effetti del programma di immunizzazione non sono stati per ora in grado di compensare il costo di gestione delle gastroenteriti in bambini entro i due anni di vita. Il costo del programma di immunizzazione da solo è stato maggiore del costo complessivo di gestione della diarrea a livello statale (1.285.707,28 US\$ versus 1.195.912,54 US\$). Per quanto riguarda la spesa sociale invece si è verificata una riduzione di costi per le famiglie, specialmente le più povere. Ulteriori vantaggi economici per la società sono ipotizzabili prendendo in analisi contesti a reddito superiore e includendo i costi correlati a episodi di diarrea severa.

I vaccini anti-RV sono stati raccomandati universalmente e considerati uno strumento per migliorare la salute della popolazione pediatrica e raggiungere i *Millennium Development Goal*. Futuri studi post-vaccinali sono necessari per dimostrare il reale impatto economico nei Paesi che decidono di introdurre la vaccinazione anti-RV all'interno del Piano di Immunizzazione Nazionale.

LA PICNOCITOSI INFANTILE: UNA CAUSA RARA MA NON INFREQUENTE DI ANEMIA EMOLITICA NEONATALE SEVERA

A.M. Aurino, R. Di Concilio, G. d'Urzo, M. Amendolara, C. Romano, G. Attianese, S. Mauriello, C. Di Filippo, G. Amendola
Unità Operativa Complessa di Pediatria - TIN, Ospedale "Umberto I",
Nocera Inferiore, Salerno

Indirizzo per corrispondenza: aurinoanna@hotmail.com

INFANTILE PYKNOCYTOSIS: A RARE BUT NOT INFREQUENT CAUSE OF SEVERE NEONATAL HAEMOLYTIC ANAEMIA

Key words Infantile pyknocytosis, Erythropoiesis,
Flow cytometry, Erythropoietin, Haemolytic anaemia

Summary The diagnosis and treatment of six patients with infantile pyknocytosis are reported. The clinical course and the diagnostic work-up are shown. All the patients necessitated therapy: phototherapy in five patients and one red blood cell transfusion in all of them; in two patients, because of the persistence of haemolysis and pyknocytosis with inadequate erythropoiesis, a brief course of erythropoietin treatment was undertaken with an excellent response and no side effects. Infantile pyknocytosis is a rare but not infrequent disease: physicians caring for a neonate with haemolytic anaemia should not forget this disease in the differential diagnosis.

Introduzione - Scopo del nostro lavoro è quello di ricordare al neonatologo/pediatra che, tra le cause di anemia emolitica dei primi mesi di vita, non bisogna dimenticare la *picnociotisi infantile*. È caratterizzata da un'anemia emolitica transitoria dei primi mesi di vita, associata a un'aumentata presenza, all'osservazione dello striscio periferico, di eritrociti con diametro ridotto, colorazione intensa e alterazioni strutturali di membrana (proiezioni simili a processi spinosi) e da loro denominati "picnociti": nei neonati a termine normali il numero dei picnociti all'osservazione dello striscio periferico nei primi giorni di vita non supera il 3%; una percentuale leggermente superiore, fino al 5%, si può osservare nei neonati pretermine, ma solo nei primi giorni di vita.

Casi clinici - In un periodo compreso tra il 2005 e il 2009, abbiamo posto diagnosi di picnociotisi infantile in sei neonati giunti alla loro osservazione per pallore cutaneo, ittero accentuato e anemia emolitica. L'anamnesi familiare era negativa per malattie ematologiche: non vi era consanguineità tra genitori, il cui fenotipo ematologico era del tutto normale; in particolare non venivano segnalati ittero e anemia neonatale nei genitori o in altri fratelli dei pazienti. Era esclusa una incompatibilità materno-fetale. Nell'anamnesi era da segnalare l'insorgenza di ittero precoce, entro la terza giornata di vita, in due pazienti, con valori medi di bilirubinemia totale (BT) di 17,3 mg/dl, e tardivo, tra l'ottavo e il quindicesimo giorno di vita, negli altri con BT di 19,05 mg/dl. Cinque pazienti hanno praticato almeno un ciclo di

fototerapia, con progressiva normalizzazione della iperbilirubinemia. Tra il dodicesimo e il quindicesimo giorno di vita si è verificata in tutti i pazienti una progressiva anemizzazione fino a valori di Hb compresi tra 6 e 7,2 mg/dl. In tutti i pazienti risultavano normali le indagini virologiche, le resistenze osmotiche, gli enzimi eritrocitari, l'elettroforesi dell'emoglobina e lo studio delle proteine di membrana del globulo rosso. Diagnostico era invece lo striscio di sangue periferico che mostrava, in tutti i pazienti, un'aumentata presenza (35-40%) di picnociti (Figura). Lo studio mediante citometria a flusso degli eritrociti e dei reticolociti dei pazienti mostrava un aspetto del tutto peculiare e caratteristico: un'aumentata percentuale di emazie iperdense (concentrazione di Hb > 41 g/dl), un'abnorme asimmetria della curva di distribuzione della concentrazione dell'Hb eritrocitaria e una normale simmetria della curva di distribuzione dell'Hb reticolocitaria. In due pazienti, dopo la trasfusione, non si è verificato un miglioramento dell'emolisi e della picnociotisi, ma una progressiva riduzione dei livelli di Hb con una reticolocitosi non adeguata. Per tale motivo fu iniziata terapia con eritropoietina ricombinante (rHu-Epo) alla dose di 1000 UI/kg/ settimana associata a supplementazione marziale, così come segnalato in letteratura per neonati affetti da sferocitosi ereditaria severa. In entrambi i pazienti si sono verificati una progressiva ripresa dei valori di Hb e un incremento della conta reticolocitaria fino alla completa normalizzazione.

Discussione - L'ipotesi patogenetica della picnociotisi potrebbe essere ricondotta alla possibile presenza di un fattore transitorio extracellulare, di natura sconosciuta, che interagendo con la membrana eritrocitaria ne determinerebbe le modificazioni descritte e la precoce distruzione. Nella maggioranza dei casi la diagnosi è abbastanza agevole, tenendo conto della mancanza di ereditarietà, del decorso clinico, dell'osservazione attenta dello striscio periferico, dello studio mediante citometria a flusso degli indici eritrocitari e reticolocitari. Solo nei casi dubbi saranno necessari ulteriori indagini (elettroforesi dell'Hb, dosaggio degli enzimi eritrocitari, dosaggio della vitamina E, studio delle proteine della membrana eritrocitaria ecc.), tenendo conto delle altre cause di anemia emolitica neonatale.

In conclusione, la picnociotisi infantile è una affezione morbosa grave, che richiede quasi sempre terapia: fototerapia, trasfusioni di emazie concentrate e/o exanguinotrasfusioni, e va sempre tenuta presente, nella diagnostica differenziale, quando ci si confronta con un neonato affetto da ittero tardivo e successiva progressiva anemizzazione.

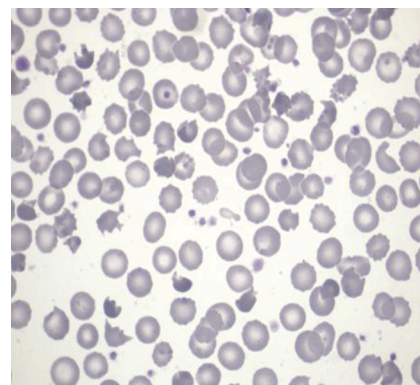


Figura. Striscio periferico di neonato affetto da picnociotisi ereditaria: presenza di numerosi eritrociti abnormi, ipercromici con proiezioni spinose.

Le **pagine elettroniche (pagine verdi)** riportano la sintesi di alcuni dei contributi che compaiono per esteso sul **sito web** della rivista (www.medicoebambino.com). Il sommario delle pagine elettroniche è riportato a pag. 141. Da non perdere la lettura per esteso della **Ricerca** sull'efficacia della vaccinazione anti-rotavirus nella popolazione brasiliana. La valutazione degli interventi vaccinali deve essere sempre più rivolta a definire non solo la loro efficacia, ma anche il rapporto costo/beneficio. I **Casi indimenticabili** di questo mese sono ancora una volta molto interessanti: quali sono le possibili cause che stanno dietro a un bambino o a un adolescente con mal di schiena? La diagnosi di quella condizione clinica con febbre ricorrente che si chiama PFAPA viene sempre più riconosciuta dal pediatra (ma non ancora abbastanza). Ora i risultati di uno studio clinico controllato ci danno un'ulteriore conferma che, nei casi che lo richiedono, la tonsillectomia è un intervento altamente efficace per la guarigione: se ne parla nella **Newsletter pediatrica**. Nella rubrica **Power Point**, in una presentazione tratta dal Congresso di Tabiano, si parla di come aiutare i genitori a essere esperti dei loro bambini. I **Quiz di M&B** di questo mese parlano di Nutrizione, ORL e Pneumologia.