

## La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

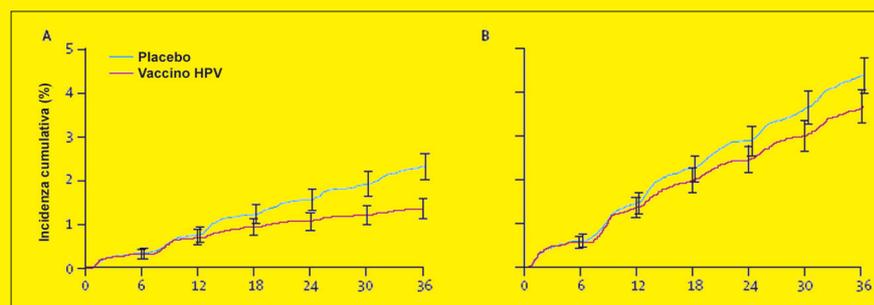
**Vaccinazione anti-Papillomavirus umano in 10 "pezzi" sul New England e il Lancet.** In queste ultime settimane se ne è parlato un sacco, ma ci sembra doveroso ribadirlo: il cancro della cervice uterina colpisce mezzo milione di donne all'anno e ne uccide la metà tra notevoli sofferenze. La cosa riguarda per l'80% i Paesi in via di sviluppo, dove, tra l'altro, le misure di screening (PAP test) molto efficaci a identificare stadi precoci e ben curabili di malattia sono poco o nulla praticabili. Il Papillomavirus umano (HPV) è in causa praticamente nella totalità dei casi, e nel 70% si tratta di due ceppi (HPV 16 e HPV 18). Anche il cancro orofaringeo del maschio è correlato all'infezione da HPV 16. Altri ceppi di HPV (6 e 11) sono in causa nel cancro anogenitale. Alla luce di tutto questo una strategia vaccinale che utilizzi i ceppi di HPV 16, 18, 6, 11 sembra la più logica risposta preventiva. Il numero del 10 maggio 2007 del *New England Journal of Medicine* e quello dell'8 giugno 2007 del *Lancet* riportano nel complesso, tra studi originali ed editoriali, dieci articoli riguardanti la vaccinazione anti-Papillomavirus umano nella prevenzione degli eventi precancerosi della cervice uterina e delle malattie ano-genitali correlate all'HPV. La parte del leone la fanno gli studi prospettici randomizzati controllati, condotti su una casistica complessiva di oltre 20.000 donne di età compresa tra 15 e 26 anni nei progetti FUTURE (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical disease) I e II (The Future Study Group II, *N Engl J Med* 2007;356:1915-27; *Lancet* 2007;369:1861-8, vedi Figura; Garland S, et al. for The Future Study Group I; *N Engl J Med* 2007;356:1928-43). È stato utilizzato un vaccino tetravalente contenente i ceppi HPV 16, HPV 18, HPV 6

e HPV 11, somministrato in tre dosi nel giro di 6 mesi e l'efficacia del vaccino è stata valutata, in un follow-up di tre anni, in base alla capacità di prevenire lesioni precancerose (neoplasia intraepiteliale di grado 2 e 3 e cancro in situ della cervice) oltre al cancro ano-genitale e ai condilomi. In ipersintesi l'insieme degli studi dimostra una efficacia tra il 98% e il 100% per la prevenzione di lesioni precancerose correlate ai ceppi virali contenuti nel vaccino, se si considerano soltanto le donne che al momento della vaccinazione non risultavano già infette. Quando i risultati vengono analizzati col criterio dell'*intention to treat* (ITT) in maniera da comprendere anche le donne risultate già infette al momento della prima vaccinazione, l'efficacia scende al 40%; se si valuta invece sempre in un'analisi per ITT, la capacità del vaccino di prevenire qualsiasi tipo di lesione precancerosa della cervice indipendentemente dal tipo di HPV in causa, l'efficacia scende a circa il 20%. Traducendo tutto nel fatidico NTT (*number needed to treat*), occorre vaccinare 129 donne tra i 15 e i 26 anni per prevenire una lesione precancerosa della cervice uterina. Gli splendidi editoriali che accompagnano gli articoli originali (Baden RL, *N Engl J Med* 2007;356:1990-1; Sawaya GF, et al. *N Engl J Med* 2007;356:1991-3; *Lancet* 2007;369:1837-9) ribadiscono un po' le stesse cose: che si tratta del primo vaccino nella storia indirizzato primariamente alla prevenzione di un tumore; che il vaccino è efficace solo nelle donne che non sono infette (e quindi non hanno avuto rapporti sessuali) e che pertanto l'età della prima dose dovrebbe essere abbassata sotto i 12 anni; che in ogni caso l'efficacia che gli studi dimostrano vale "soltanto" (e non poteva certo

essere diversamente) per le lesioni precancerose e non per il cancro e per la mortalità correlata rispetto ai quali parametri dovremmo stare a vedere molto più a lungo; che i costi del vaccino (356 dollari per l'intero schema vaccinale) lo rendono impraticabile proprio dove servirebbe (mentre sarà diffuso laddove la prevenzione è già molto buona con la "sola" applicazione dello screening); che bisogna verificare se un numero di dosi di vaccino inferiore potrebbe essere altrettanto efficace; che rimane da verificare nel lungo periodo se la vaccinazione non farà emergere altri ceppi capaci di indurre il tumore; che non bisogna abbassare la guardia rispetto allo screening anche perché i ceppi vaccinali non coprono tutti i casi di cancro della cervice; che occorre verificare la durata dell'immunità indotta dal vaccino (che comunque è probabilmente potenziata nel tempo dal moltiplicarsi dell'esposizione con i rapporti sessuali); che potrebbe essere una buona politica quella di vaccinare anche i maschi (così preveniamo il cancro dell'orofaringe), ma che questa politica potrebbe ridurre l'effetto booster per le donne. Insomma, ci sembrava tutto risolto ma, come titola un editoriale del *New England*, "le risposte che fino ad ora abbiamo avuto non hanno fatto altro che moltiplicare le domande". Intanto, come sapete, noi vacciniamo.

### Vaccinazione antinfluenzale nel bambino asmatico: evidenze no, raccomandazioni sì.

Nella solita rubrica Archimedes degli *Archives of Disease of Children* ci si pone questa volta la domanda su quali sono le evidenze a sostegno delle linee guida del Dipartimento della Salute britannico che raccomandano di vaccinare per l'influenza i bambini con "asma che richiede continuo o ripetuto trattamento con cortisonici inalatori o sistemici o con precedenti di ricovero per asma" (Carroll W, *Arch Dis Child* 2007;92:644-49). Dei 117 studi rintracciati in letteratura sull'argomento solo quattro vengono giudicati accettabili sul piano metodologico. Uno solo di questi è uno studio randomizzato controllato (Bueving HJ, *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:488-93) e nega ogni vantaggio della vaccinazione sulla recrudescenza di episodi asmatici nella sta-



Incidenza cumulativa delle lesioni precancerose (neoplasia intraepiteliale di grado 2 e 3 e cancro in situ della cervice) correlate ai ceppi HPV 16 e 18 contenuti nel vaccino (A) e a qualsiasi tipo di HPV (B) (da: *Lancet* 2007;369:1861-8, modificata).

## La pagina gialla

gione successiva (anzi c'è un certo svantaggio, pur senza significatività statistica, per i vaccinati). Alle stesse conclusioni giungono altri due studi retrospettivi (Kramarz P, et al. *J Pediatr* 2001;138:306-10; Christy C, et al. *Arch Dis Child* 2004;89:734-5), mentre un solo studio, sempre retrospettivo, mostrerebbe un certo vantaggio della vaccinazione antinfluenzale sul numero di episodi acuti di asma, limitatamente ai bambini asmatici di età inferiore ai sei anni (Smits AJ, et al. *Epidemiol Infect* 2002;128:205-11). Più no che sì dunque. Ma (cominciate anche voi ad avere questa sensazione?) ognuno si appella alla EBM solo quando gli fa comodo.

**Curiosità: i virus delle convulsioni febbrili.** In uno studio prospettico portato a termine in un Pronto Soccorso pediatrico di Hong Kong (Chung B, Wong V, *Arch Dis Child* 2007;92:589-93) è stata valutata la relazione tra 5 infezioni virali (influenza, parainfluenza, Adenovirus, virus respiratorio sinciziale-RSV, Rotavirus) e le convulsioni febbrili. Dei 923 bambini con convulsioni febbrili entrati nello studio (565 al primo episodio) il 17% aveva una infezione da virus influenzale, il 7% da Adenovirus, il 6% da virus parainfluenzale, il 2,7% da RSV e solo l'1% da Rotavirus. Guardando le cose dalla parte opposta (quanti dei bambini ricoverati per ciascuna delle cinque diverse infezioni virali ha sviluppato un episodio di convulsione febbrile?) l'infezione da virus influenzale si conferma la più a rischio a pari merito con quella da virus parainfluenzale e da Adenovirus (il 20% circa dei bambini ricoverati con ognuna di queste tre infezioni ha sviluppato convulsioni febbrili) mentre molto meno a rischio (probabilmente per l'età più precoce) risultano l'infezione da RSV e Rotavirus (5% dei casi sviluppano convulsioni febbrili).

**Bambini e sclerosi multipla.** Per quanto la sclerosi multipla possa esordire prima dei 16 anni di età (0,5-4% dei casi) si tratta di un problema che noi pediatri tendiamo a scotomizzare. Ci riporta alla realtà un grandioso studio appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (Renoux C, et al. 2007;356:2603-13), che analizza le caratteristiche cliniche e la storia naturale di 394 casi di sclerosi multipla esordita

prima dei 16 anni, diagnosticati nei centri europei che contribuiscono al data base europeo sulla sclerosi multipla. I casi a esordio pediatrico costituiscono il 2,2% di tutti i casi (17.934). Circa il 20% di questi erano esorditi prima dei 12 anni. La neurite ottica è la modalità d'esordio in un quarto dei casi, mentre un quadro di tipo encefalitico (disordine della coscienza, convulsioni, vomito, cefalea) è presente in meno del 10%. In confronto al gruppo dei soggetti con sclerosi multipla esorditi in età adulta, i casi a esordio pediatrico sono più frequentemente femmine (3/1 vs 2/1), hanno più frequentemente un andamento iniziale del tipo ricadute/remissioni piuttosto che progressivo d'emblée, ci mettono mediamente dieci anni di più prima di raggiungere la progressione secondaria (mediamente 28 vs 38 anni) ma, nel complesso, a causa dell'insorgenza precoce, raggiungono con 10 anni di anticipo rispetto ai pazienti a esordio adulto lo stato di invalidità grave (mediamente a 41 anni).

**Malattie di moda: esofagite eosinofila e dintorni.** Una buona regola da ricordare è che una disfagia acuta per solidi in un bambino normale è una esofagite eosinofila fino a prova contraria. Cosa sia l'esofagite eosinofila, in realtà, un po' si è capito e un po' no: si sa che si tratta di una flogosi di tutto l'esofago e che l'infiltrazione eosinofila massiva la caratterizza sul piano istologico; si sa che è spesso (ma non sempre) associata a costituzione atopica; si sa che può essere causa di disfagia per solidi come di rifiuto del cibo o di impatto esofageo; si sa, infine, che può essere curata con gli steroidi topici (budesonide ad esempio). Non se ne conosce invece la reale epidemiologia e storia naturale: molti casi che rispondono ai criteri della diagnosi istologica sono asintomatici (Ronkainen J, *GUT* 2007;56:615-20) e, di converso, in molti casi giunti a osservazione medica perché sintomatici, il trattamento corticosteroidico risolve la sintomatologia clinica, pur lasciando immutato il quadro endoscopico. E resta così aperto il dubbio su chi debba essere curato e per quanto tempo. E non si è capito bene nemmeno quale sia il ruolo eziologico realmente giocato dagli allergeni inalanti e alimentari cui il

paziente risulta allergico. Infine, ciliagina sulla torta, si aggiunge ora l'osservazione (appena pubblicata dai "triestini" ma che sappiamo appartenere anche all'esperienza di altri centri) che, sia pur in una piccola minoranza di casi (asintomatici sul piano esofageo), l'esofagite eosinofila è in qualche modo correlata alla celiachia (Verzegnassi F, et al. *GUT* 2007;56:1029-30).

**Usi (sempre più) nuovi per... nuovi farmaci.** L'*Anakirna* appartiene alla famiglia dei cosiddetti farmaci biologici. Si tratta di un anticorpo diretto contro il recettore dell'interleukina 1b che si è dimostrato particolarmente efficace nella CINCA, una rara malattia auto-infiammatoria prima d'ora assolutamente intrattabile, caratterizzata da febbre persistente, orticaria a esordio nei primi giorni di vita, artrite con deformazione articolare, sordità neurologica (Caroli F, *Reumatology* 2007;46:473-8). L'*Anakirna* rappresenta, nel caso della CINCA, una vera e propria terapia patogenetica, perché l'alterazione genetica che sta alla base della malattia comporta una bassa soglia di attivazione di una proteina di controllo dell'infiammazione (criopirina) con conseguente continua produzione di IL-1. Subito dopo che nella rarissima sindrome CINCA, il farmaco è stato sperimentato e ha dimostrato di poter rappresentare una terapia efficace anche in altre condizioni come l'artrite reumatoide resistente alla terapia convenzionale e recentissimamente ("orgoglio triestino") in due diversi tipi di febbre periodica: quella correlata a difetto della mevalonatokinasi (meglio nota come sindrome da iper-IgD) (Nevyel M, et al. *Pediatrics* 2007;119:e523-7) e nella febbre familiare mediterranea resistente alla terapia con colchicina (Calligaris L, et al. *Eur J Pediatr* 2007,e-pub june 2007). Certamente si tratta di casi rari, ma sono indiscutibilmente anche esperienze cliniche di grande significato concettuale e che aiutano a comprendere meglio le malattie. Un po' il gioco che vorremmo realizzare ai Confronti di quest'anno, cercando di capire meglio le malattie pediatriche attraverso i farmaci che usiamo per curarle (Confronti in Pediatria, Trieste 30 novembre-1 dicembre 2007; vedi programma a pag. 357).