

Età del menarca nelle ragazze italiane. Diversi fattori genetici e ambientali (principalmente di tipo socio-economico e nutrizionale) vengono ritenuti importanti nell'influenzare l'età del menarca e sono stati chiamati in causa per spiegare le modificazioni che questa ha subito nell'ultimo secolo, passando mediamente dai 16 ai 13 anni (Anderson SE. *Pediatrics* 2003;111:844-50; Parent AS. *Endocr Rev* 2003;24:688-93). Una significativa attenuazione del fenomeno è stata registrata peraltro in alcune parti del mondo (Bau AM, et al. *Eur J Endocrinol* 2009;160:107-13) e mancavano fino a ora precisi dati riguardanti la situazione italiana. Un colossale studio multicentrico italiano (Rigon F, et al. *J Adolesc Health* 2009;1-7), che ha coinvolto i centri di endocrinologia pediatrica di 13 città e 3783 ragazze, ha potuto stabilire che l'età del menarca nelle ragazze italiane è attualmente di 12,4 anni, verificando in pratica che anche in Italia il trend di anticipazione è significativamente rallentato e si attesta ora su 0,1 anni per decade rispetto allo 0,3 degli ultimi decenni. A differenza che in passato, all'analisi multivariata dei dati, l'età al menarca non è risultata influenzata da fattori socio-economici. Una più precoce comparsa del menarca è risultata invece correlata a fattori genetici (avere uno o entrambi i genitori del Sud indipendentemente dal risiedere al Nord o al Sud) e allo stato nutrizionale (BMI).

H1N1: uno sguardo sul mondo attraverso il *New England Journal of Medicine*. Il primo grande studio era uscito alla fine di giugno (Chovell G, et al. *N Engl J Med* 2009;361:674-9) e riguardava 2155 casi (100 morti = 5%) ricoverati per polmonite grave negli ospedali del Messico nei mesi di marzo e aprile 2009, proprio mentre veniva registrata la diffusione epidemica del nuovo virus influenzale H1N1. A differenza che nelle quattro precedenti epidemie di influenza stagionale (2005-'08), i casi di polmonite grave e quelli deceduti per questa patologia si concentrano nell'età di mezzo (picco massimo tra i 20 e i 50 anni), risparmiando gli anziani, dato questo che farebbe pensare tra l'altro che chi è stato esposto da bambino all'influenza "asiatica" (1957) possa godere di una certa protezio-

ne. Due altri studi sono usciti sul sito della rivista (*NEJM.org*) all'inizio di ottobre, riguardanti altre due casistiche di pazienti affetti da influenza A(H1N1), ricoverati rispettivamente negli USA (Jain S, et al. *N Engl J Med* 2009, 8 ottobre) e in Australia e Nuova Zelanda (The ANZIC influenza investigators. *N Engl J Med*, 8 ottobre). Se ne possono trarre senz'altro informazioni utili sia per definire la gravità della malattia che per prevedere l'impatto che l'epidemia potrebbe avere anche sul sistema sanitario italiano. Lo studio americano è centrato su 272 soggetti ospedalizzati per almeno 24 ore e risultati positivi al test specifico: 68 (25%) sono stati ricoverati in terapia intensiva, 19 (7%) sono morti. Il 45% dei casi aveva un'età inferiore a 18 anni e solo il 5% (analogoamente a quanto lasciava prevedere lo studio messicano) superiore ai 65. Il 73% dei casi erano di etnia "colorata" (ispanici, asiatici, africani ecc.). Il 75% dei casi aveva una patologia di base (prevalentemente asma, disturbi neuromotori e obesità patologica), quota questa significativamente superiore, almeno per l'età pediatrica, a quella registrata nelle precedenti epidemie stagionali (Ampofo K, et al. *Pediatrics* 2006;118:2409-17) e che suggerirebbe una minor aggressività del virus dell'influenza A(H1N1) rispetto ad altri virus influenzali. Il 7% dei casi erano donne in gravidanza (contro l'1% dell'atteso). Gli inibitori delle neuroaminidasi sono apparsi più efficaci se somministrati entro 48 ore dall'esordio dei sintomi. Lo studio australiano-neozelandese, che riguarda tutti i 722 pazienti ricoverati in terapia intensiva da agosto 2009 con documentata infezione H1N1, indica una mortalità del 14% e conferma la significativa associazione (tre quarti dei casi) con situazioni sottostanti come le immunodeficienze, la fibrosi cistica, la patologia neuro-muscolare ma anche, come nello studio americano, con l'obesità patologica (28% dei casi avevano un BMI superiore a 35, contro il 5% dell'atteso), l'etnia (gli aborigeni e i Maori rappresentavano nel complesso il 35% dei casi contro il 15% dell'atteso), l'asma (32% dei casi contro il 5,3% dell'atteso) e la gravidanza (9% contro 1% dell'atteso). Soprattutto, però, lo studio australiano ci dà precise indicazioni sul carico assistenziale specifico che l'e-

pidemia ha prodotto: nella loro esperienza ci sono stati 70 ricoveri in terapia intensiva per milione di bambini sotto l'anno di età e 40 per milione di soggetti tra 25 e 64 anni. Nel complesso, traducendo in numeri assoluti, in tre mesi ci sono stati all'incirca 30 ricoveri di bambini sotto l'anno, 30 di soggetti tra 1 e 24 anni, 600 di adulti tra 25 e 64 anni e 50 di adulti oltre i 65. In due terzi dei casi c'è stato bisogno di ventilazione meccanica, con un picco massimo di occupazione specifica di letti di terapia intensiva pari a 10 per milione di abitanti. Anche tenendo presente che in Italia siamo il doppio di loro, la nostra rete ospedaliera sembra sufficientemente attrezzata per affrontare il problema senza troppe difficoltà. Attraverso il sito del *N Engl J Med* ci arrivano infine dalla Cina le prime indicazioni sull'efficacia e la sicurezza della vaccinazione anti-H1N1. In un RCT che ha coinvolto circa 4000 cinesi di età compresa tra 3 e 77 anni, una singola dose di vaccino contenente 15 microgrammi di emoagglutinina virale senza adiuvante è stata sufficiente a produrre un titolo anticorpale teoricamente protettivo in più del 97% dei soggetti di età compresa tra 11 e 61 anni, ma solo nel 75-80% dei più giovani e dei più vecchi. Mentre una seconda dose dello stesso vaccino è stata necessaria per raggiungere un titolo anticorpale ottimale anche nella (quasi) totalità (97%) di questi due gruppi. Il vaccino senza adiuvante si è dimostrato più efficace di quello con adiuvante. Effetti collaterali attribuibili al vaccino sono comparsi nel 5-15% dei casi ma sono stati classificati come "minori" (reazioni locali, febbre). Lo studio è stato sponsorizzato dalla ditta che aveva prodotto il vaccino (*Hualan Biological Bacterin Company*), ma nella sezione "metodi" gli Autori dichiarano di aver avuto piena libertà di accesso ai dati e piena autonomia nella loro elaborazione e nella stesura del lavoro (Zhu FC, et al. *N Engl J Med* 2009, 21 ottobre).

Tre volte fibrosi cistica sul *Journal of Pediatrics*. Il primo dei tre articoli viene dal Colorado e rimarca la sensibilità e la specificità praticamente assolute di un algoritmo di screening neonatale della fibrosi cistica, che si basa sul riscontro di valori molto ele-

vati (> 97° centile) della tripsina immunoreattiva in due dosaggi consecutivi su goccia di sangue per selezionare i casi da richiamare per il test genetico e quindi per eseguire il test del sudore (Sontag M, et al. *J Pediatr* 2009;155:618-22). Uno studio che in qualche modo riaccende il dibattito eternamente aperto se a fare questo screening si modifichi realmente la storia naturale della malattia nel lungo periodo. Sta di fatto comunque che un altro studio, ... a poche pagine di distanza..., mette in evidenza come, nei fatti, i bambini diagnosticati attraverso lo screening neonatale sviluppino comunque, con una frequenza inaspettatamente elevata, alterazioni polmonari gravi (bronchiectasie). Lo studio ha coinvolto 96 bambini diagnosticati in Australia negli ultimi sei anni grazie allo screening neonatale. Tutti sono stati sottoposti a TAC polmonare ad alta risoluzione e ad analisi del broncoaspirato (BAL). Nel complesso, bronchiectasie accompagnate da ispessimento bronchiale e *air trapping* erano presenti nel 22% dei casi (8,5% se di età inferiore a un anno, 28% nel terzo anno, 36% nel quarto, 63% nel quinto, 42% nel sesto), nonostante un apparente stato di benessere e una situazione nutrizionale ottimale. Con gli attuali protocolli di intervento, concludono gli Autori, lo screening neonatale non produce nei fatti un reale vantaggio nella prevenzione del danno polmonare grave (Stick S, et al. *J Pediatr* 2009;155:623-8). C'è anche un terzo lavoro che viene dall'Olanda e che riguarda tra l'altro la relazione tra fibrosi cistica, reflusso gastroesofageo e funzionalità respiratoria (Van der Doef H, et al. *J Pediatr* 2009;155:629-33). Gli Autori rimarcano, tra l'altro, che la presenza di reflusso gastroesofageo correla con un maggiore declino della funzione respiratoria e concludono quindi che la diagnosi e il trattamento del RGE vanno fortemente perseguiti in tutti i fibrocistici. In realtà non vi è nessuna prova che le cose stiano proprio così e potrebbe essere che, come nel caso dell'asma, sia vera la causalità opposta. Che sia cioè la gravità della patologia respiratoria a favorire la comparsa del reflusso.

Kawasaki: anche i francesi dicono la loro. Si tratta di un bello studio. Per-

ché prospettico (un anno) e perché ha coinvolto tutti i reparti pediatrici della Francia. Sono stati registrati tutti i casi ricoverati sotto i 18 anni per febbre prolungata e non spiegata e/o per sospetta Kawasaki. In 39 casi (su 77 inizialmente reclutati) è stata alla fine posta la diagnosi di Kawasaki in base ai dati clinici (32 casi) o in base alla risposta immediata alle *Ig-Vena* (6 casi). A conferma di quello che si sapeva già il 77% dei casi aveva una età inferiore a 5 anni ed è stato possibile calcolare una incidenza della malattia dell'ordine di 1:100.000 bambini/anno (dato pienamente assonante con quello rilevato recentemente in Inghilterra e riportato nella gialla di ottobre). Ventisei casi (67%) rispondevano ai classici requisiti diagnostici, mentre 7 (18%) presentavano un quadro incompleto: in 6/7 di questi il riscontro di alterazioni ecocardiografiche (minime dilatazioni coronariche) ha permesso di porre la diagnosi e di intervenire efficacemente con le immunoglobuline. Nel complesso le stesse alterazioni ecocardiografiche sono state riscontrate nel 48% dei casi. Gli Autori concludono che la incidenza della sindrome di Kawasaki è in aumento, probabilmente anche perché vengono riconosciute le forme incomplete che sfuggivano in passato. L'incidenza di alterazioni coronariche minime è verosimilmente più elevata di quanto fino a ora si ritenesse e la loro documentazione può aiutare a porre la diagnosi nei casi dubbi (Heuclin T, et al. *J Pediatr* 2009;155:695-9).

Kawasaki e rischio di arteriosclerosi: ce ne dobbiamo occupare? L'Accademia americana di Cardiologia, nelle sue linee guida sul follow-up della malattia di Kawasaki (*Circulation* 2004;114:1708-33), rimarca la necessità di controlli ripetuti (ogni 5 anni!) a lungo termine di tutti i casi in ragione di un rischio a distanza, non ancora ben calcolato, di malattia ischemica del miocardio. Inoltre, più di qualche studio mette in allarme sulla possibilità che chi ha avuto la Kawasaki mantenga nel tempo una "reattività" endoteliale patologica e sia esposto a un maggior rischio di dislipidemia, vasculite subclinica e cardiopatia ischemica (Miltani Y, et al. *Circulation* 1997;96:454-61; Newburger JW, et al. *Circulation* 1991;84:

625-31). Lo studio caso-controllo appena pubblicato su *J Pediatrics* (Gupta-Maholtra M, et al. 2009;155:572-7) sembra tranquillizzarci: nessuna differenza per marcatori di aterosclerosi quali l'HDL, la pressione, la circonferenza addominale, il BMI, la rigidità della parete arteriosa, la glicemia, l'insulinemia, l'omocisteina, le citochine infiammatorie e la PCR, è stata infatti riscontrata tra 27 giovani adulti che avevano avuto la Kawasaki e 27 controlli. Noi siamo tranquilli e vorremmo suggerire di... mollare la presa (lasciarli andare per la loro strada senza tanti controlli). Ma gli Autori del lavoro hanno trovato anche qualche differenza per quanto riguarda il colesterolo totale e l'apolipoproteina B e suggeriscono... altri studi. Non si sa dove andremo a finire.

Frenulo linguale corto ("tongue tie"): tagliare o non tagliare? Il possibile effetto negativo del frenulo linguale corto sulla suzione al seno e l'utilità dell'intervento di recisione sono discussi da sempre e vedono la maggior parte dei pediatri assolutamente scettici. Sulla rubrica Archimedes dell'ultimo numero degli *Archives of Disease in Childhood* viene eseguita un'analisi degli studi esistenti sull'argomento (un solo RCT su 60 casi, tre studi prospettici non controllati per un totale di circa 600 casi e tre case report per un totale di 52 casi). Sembra proprio che si debba dare una risposta favorevole all'intervento. Anche perché, dopo l'intervento chirurgico, oltre al miglioramento della qualità della suzione, viene inequivocabilmente riscontrato un miglioramento della crescita ponderale (Algar V. *Arch Dis Child* 2009; 94:911-2). Del resto, in questo senso si era pronunciato anche il documento NICE del 2005. Eppoi, concludono gli Autori, visto che l'intervento non comporta reali rischi e che le mamme riferiscono sempre che è servito, perché mai dobbiamo intestarci a contraddirle?

Non dimenticate. Non dimenticate di annotare l'appuntamento dei *Casi indimenticabili in pediatria ambulatoriale* del 5 febbraio 2010 a Vicenza. E, se vi fa piacere, di segnalare un vostro caso (una paginetta sintetica, con la "morale della favola") a ventura@burlo.trieste.it.