

Ondansetron (orale) nel vomito della gastroenterite: AAA (evidenze). In una metanalisi della rubrica "Archimedes" degli *Archives of Disease in Childhood* (Howard S. *Arch Dis Child* 2010;95:945-7) viene analizzato il grado delle evidenze scientifiche che supportano l'uso dell'ondansetron orale nel lattante e nel bambino con vomito associato alla gastroenterite e impossibilità di accettare la reidratazione orale. Le domande a cui gli Autori hanno cercato risposta nella letteratura sono state principalmente tre: la somministrazione orale di ondansetron riduce la frequenza del vomito? riduce la necessità di reidratazione parenterale? riduce il numero di ricoveri per gastroenterite? Dai quattro studi ritenuti degni di essere presi in considerazione (il più recente pubblicato nel 2010 - Yilmaz HL. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:82-91) si desume che la risposta è decisamente sì (con evidenza di grado A!) per tutte e tre le domande (la seconda e la terza a noi sembrano comunque molto... americane) con un NNT molto favorevole (variante fra 2 e 5). Il dosaggio medio si aggira intorno a 0,2 mg/kg/dose. Un effetto collaterale possibile sembra essere la diarrea (evidenza di grado B), ma... ulteriori studi sono necessari per documentare se sia proprio vero. Qualcuno ci sta già lavorando.

Prevenzione della trasmissione materno-fetale dell'HIV: luci e ombre.

La singola dose di nevirapina (un inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa) alla madre e al bambino è la terapia raccomandata dall'OMS per prevenire la trasmissione materno-fetale dell'HIV nei Paesi poveri. E in effetti si tratta di un intervento efficace e fattibile in quel contesto, sia per la sua semplicità che per il basso costo. Resta però il fatto che l'utilizzo occasionale della nevirapina favorisce la comparsa di resistenze virali e può risultare alla lunga deleterio nel caso il neonato o la sua mamma necessitino di terapia anti-HIV a distanza dal parto. Certo esistono altre terapie efficaci (inibitori delle proteasi), ma si tratta nei fatti di farmaci meno utilizzabili sia per costo che per difficoltà d'uso (specie per quanto riguarda il bambino). Due studi prospettici apparsi sul *New England Journal of Medicine* ci danno un'idea concreta del

problema, dimostrando come il 10-14% delle mamme e dei bambini trattati con singola dose al momento del parto sviluppi un'infezione da HIV resistente alla nevirapina e come questo evento determini nei fatti un rischio significativamente aumentato di insuccesso terapeutico (non risposta o morte) dell'ordine del 70-80% (Lockman S, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1499-509; Palombo P, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1510-20). Gli stessi studi dimostrano anche la migliore efficacia del trattamento basato sugli inibitori delle proteasi (ritonavir e lopinavir), farmaci il cui utilizzo nelle mamme e nei bambini che hanno ricevuto la nevirapina al momento del parto è ora tanto ufficialmente raccomandato dall'OMS quanto oggettivamente impensabile proprio in quei Paesi poveri in cui vive il 95% dei casi di AIDS del mondo. Come commentano gli editorialisti (Lallemant M, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1570-2) urge trovare nuove strategie di intervento, nuove associazioni di farmaci, per mantenere o riattivare l'efficacia della nevirapina dopo il monouso al parto. La soluzione sembra ancora lontana e per il momento le cose sembrano andar bene solo per le ditte che producono farmaci anti-HIV e che, per la cura dell'HIV, sottraggono ai Paesi più poveri investimenti decine di volte superiori a quelli che questi Paesi possono permettersi di dedicare alla cura e prevenzione di condizioni curabili (polmonite, meningite, gastroenterite) cui è associata una grande fetta della mortalità infantile.

Progressi significativi (finalmente!) nella terapia del neuroblastoma.

Il neuroblastoma è il tumore extracranico più frequente nel bambino. Il suo decorso clinico varia considerevolmente in ragione delle caratteristiche biologiche del tumore, con possibilità di regressione spontanea nelle forme precocissime 4s o con mortalità ancora elevatissima nei fenotipi cosiddetti ad alto rischio. Due studi pubblicati sul *New England Journal of Medicine* dal gruppo multicentrico di oncologi pediatri americani riportano di importanti risultati ottenuti sia nella terapia dei bambini con neuroblastoma a rischio intermedio che in quelli ad alto rischio. Nel primo studio (Baker D, et al. *N Engl*

J Med 2010;363:1313-23) viene data dimostrazione che, utilizzando una stratificazione del rischio basata su criteri clinici (età < o > 1 anno, estensione del tumore) e biologici (istopatologia ma anche amplificazione dell'oncogene MYCN e grado di ploidia delle cellule tumorali), è possibile definire una categoria di pazienti definiti a rischio intermedio, in cui un trattamento chemioterapico meno aggressivo e con meno effetti collaterali (meno farmaci per meno tempo) comporta comunque un successo terapeutico (sopravvivenza senza malattia a tre anni) superiore al 93%. Nel secondo studio viene data dimostrazione della significativa utilità di un farmaco biologico (anticorpo monoclonale contro il disialoganglioside G2, antigene espresso sulle cellule del neuroblastoma) nei casi ad alto rischio. In questi casi il trattamento convenzionale è basato su una chemioterapia intensiva che porta a mieloablazione e sul successivo trapianto di cellule staminali ematopoietiche, seguito da un trattamento a lungo termine con isotretinina. L'aggiunta a quest'ultima dell'anticorpo monoclonale anti-G2 (oltre che dell'IL-2 e del fattore di crescita dei fagociti GM-CSF) si è dimostrata talmente più efficace del trattamento standard che lo studio ha dovuto essere sospeso in anticipo (dopo due anni dall'inizio) quando la sopravvivenza libera da malattia risultava del 66% nel gruppo sperimentale e del 46% nel gruppo sottoposto a terapia convenzionale (Yu AL, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1324-34).

Uso del paracetamolo e rischio di asma: era una bufala (?).

Recenti studi, in particolare lo studio multicentrico dell'ISAAC (Beasley R, et al. *Lancet* 2008;372:1039-48), hanno suggerito che l'utilizzo del paracetamolo nelle prime epoche della vita sia associato a un aumento del rischio di asma e di allergie nel bambino di sei-sette anni. Questa ipotesi è giustificabile anche sul piano biologico per il fatto che il paracetamolo può aumentare la flogosi respiratoria attraverso il consumo di glutazione (e il conseguente peggioramento dello stress ossidativo) e sembra anche in grado di dirottare la risposta immunologica in senso TH2. Lo studio ISAAC, peraltro, come tutti gli altri

che hanno documentato una relazione tra uso di paracetamolo e successivo rischio di asma, ha le debolezze di ogni studio retrospettivo; non prende in considerazione il fatto che il paracetamolo è spesso utilizzato durante le infezioni respiratorie che possono di per sé essere associate a un rischio di asma e, in particolare, non valuta se esiste una relazione dose-effetto tra esposizione al paracetamolo e asma. In uno studio prospettico australiano (Lowe AJ, et al. *BMJ* 2010;341:c4616) in cui 652 bambini sono stati seguiti dalla nascita fino a sette anni e le cui famiglie sono state intervistate 18 volte nei primi due anni di vita del bambino relativamente all'utilizzo di paracetamolo e al contesto clinico in cui il farmaco era stato utilizzato, viene negato che l'utilizzo del paracetamolo nei primi due anni di vita costituisca un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di asma e malattie allergiche nel bambino. Infatti, l'aumento assoluto del rischio di asma che appare dall'analisi dei dati grezzi scompare quando il risultato viene aggiustato, tenendo conto della frequenza delle infezioni respiratorie. L'utilizzo del paracetamolo al di fuori delle infezioni respiratorie non appare correlato al rischio di asma e, anche all'interno del gruppo che ha assunto il paracetamolo per infezioni respiratorie, non è documentabile una relazione dose-dipendente tra assunzione di paracetamolo e sviluppo di asma. Liberi!

Distrofia muscolare di Duchenne: prove di terapia genica e autoimmunità. Gli effetti della terapia genica (iniezione nel muscolo deltoide di un vettore con circa il 40% del gene della distrofina capace di codificare per una *mini-distrofina* funzionalmente attiva) sono stati valutati in sei bambini affetti da distrofia muscolare di Duchenne. Il DNA del vettore iniettato è stato documentato nel muscolo sede dell'iniezione a distanza di 42 giorni (ma non dopo 3 mesi) in una quota variante da 0,01 a 2,56 copie per genoma diploide (buon successo sperimentale). L'espressione della *mini-distrofina* sui miociti è stata documentata in metà dei casi (altro buon successo sperimentale). In quattro dei sei casi si è sviluppata però (fosse evidente o no l'espressione della distrofina sui miociti) una

risposta immune anti-distrofina ed è stata rilevata la presenza di T linfociti *mini-distrofina* specifici (problema potenzialmente rilevante sia sul piano molecolare che su quello clinico). Il montare della risposta immune contro la *mini-distrofina* transgenica può spiegare l'esaurirsi nel tempo dell'espressione della proteina sui miociti e rimane ovviamente uno dei problemi aperti della terapia genica in generale. In due dei sei pazienti una risposta immune anti-distrofina e linfociti distrofina-specifici sono risultati presenti ancora prima della terapia genica. È un dato sorprendente che fa pensare alla complessità e variabilità molecolare delle malattie genetiche e all'importanza progressiva che può avere il montare di una risposta infiammatoria autoimmune nell'evoluzione maligna della distrofia di Duchenne e al perché la terapia corticosteroidica è in grado perlomeno di ritardarla (Mendell J, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1429-37; Moore MJ, Flotte TR. *N Engl J Med* 2010; 363:1473-4).

Bambini inglesi deceduti con l'H1N1. Durante l'epidemia, tra giugno 2009 e marzo 2010, in Inghilterra sono deceduti 70 bambini con infezione H1N1. La mortalità complessiva è stata di 6 per milione, di età < 18 anni, pari a quella rilevata in Olanda, la metà di quella riportata in Sud America, almeno tre volte quella stimata per l'influenza A. La mortalità è stata significativamente più elevata nel primo anno di vita (14 per milione) e si è concentrata in gruppi etnici particolari (nei bambini del Bangladesh e del Pakistan è stata rispettivamente di 47 e 36 per milione mentre nei bambini inglesi "bianchi" è stata di 4 per milione) e in bambini con patologia preesistente (64% di tutti i casi), in particolare nei bambini con paralisi cerebrale, è stata calcolata una mortalità dell'1,5%! (Schedina N, et al. *Lancet* on line oct 27, 2010). Una serie di evidenze che ci aiutano a selezionare i gruppi a rischio meritevoli di essere oggetto di una mirata e attenta campagna vaccinale, senza disperdere diversamente energie e denaro. Sarà per la prossima volta? In Friuli Venezia Giulia le cose sono andate comunque meglio che in Inghilterra. Dei 189 casi pediatrici di infezione H1N1 che sono stati documentati sierologicamente, nessuno

è deceduto, un solo caso è stato ricoverato con patologia grave (una coinfezione pneumococcica con empiema), sette casi sono sopravvenuti in soggetti a rischio (leucemia, tumore, fibrosi cistica) ma erano già guariti prima di conoscere l'esito dell'esame sierologico, cosa imprevista e molto interessante.

Artrite settica (dell'anca) nella pratica. L'approccio pratico al bambino con sospetta artrite settica viene proposto nella sezione "Prattice" del *BMJ* (Howard A, Wilson M. 2010; 341:c4407). L'artrite settica interessa l'anca in un terzo dei casi, il ginocchio in un altro terzo e un'altra articolazione nel rimanente terzo. Sono più colpiti il lattante e il bambino piccolo. Il problema della diagnosi differenziale si pone principalmente nel caso dell'artrite settica dell'anca rispetto alla sinovite transitoria (coxalgia benigna) nel bambino dell'età dell'asilo e dei primi anni delle elementari. Viene a questo proposito richiamato l'algoritmo di Kocher che prende in considerazione 4 criteri: il rifiuto di camminare, la febbre superiore a 38,5 °C, la VES superiore a 40, la leucocitosi superiore a 12.000/mm³: se nessuno di questi è presente, la probabilità di un'artrite settica è inferiore allo 0,5%; se un criterio è presente, la probabilità sale al 3%; ma se sono presenti 2, 3 o 4, la probabilità è significativamente più alta, rispettivamente del 40%, 96% e 99% (Koker MS. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:1662-70). A poco serve l'ecografia che indicherà semplicemente se c'è o no versamento articolare (possibile in entrambe le condizioni). La diagnosi di artrite settica dell'anca non va "persa" né va fatta tardivamente, pena l'esito infausto con la perdita del nucleo di ossificazione del femore. Nonostante molti ortopedici pediatri siano favorevoli alla semplice aspirazione, la raccomandazione ufficiale rimane quella di associare alla terapia antibiotica l'artrotomia in tutti i casi di artrite d'anca con versamento.

Casi Indimenticabili 2011. Non tardate a mandarci il vostro caso indimenticabile (ventura@burlo.trieste.it) per l'indimenticabile giornata di Vicenza (Casi Indimenticabili in Pediatria Ambulatoriale. Vicenza, 4 febbraio 2011).