

Pandemia H1N1, OMS e conflitto di interessi: chi sono i cospiratori?

È passato giusto un anno da quando Margaret Chan, direttore generale dell'OMS, ha annunciato ai *media* che, stando alle evidenze e alle interpretazioni che di queste davano gli esperti di infettivologia, di virologia e di medicina pubblica della stessa OMS, il mondo si trovava davanti all'inizio di una pandemia influenzale (H1N1). Quello che l'OMS non ha mai reso pubblico durante l'anno che è seguito a questa dichiarazione (anno durante il quale i governi di tutto il mondo, seguendo le indicazioni dell'OMS stessa, si sono svenati per acquistare il vaccino e i farmaci antivirali, rimasti per lo più inutilizzati) è che gli scienziati esperti dell'OMS che avevano dichiarato la pandemia e dato le indicazioni su come affrontarla erano stati in precedenza pagati per vari tipi di attività dalle ditte farmaceutiche (produttrici dei vaccini e degli antivirali) che avrebbero tratto vantaggio proprio dalle loro stesse indicazioni. A fronte di queste pesanti accuse (peraltro documentatissime e dettagliate nel rapporto appena uscito sul *British Medical Journal* a firma di Deborah Cohen e Phillip Carter: *BMJ* 2010;340:c2912), l'OMS ha parlato di "teorie cospiratrici" (risposta che a noi italiani ricorda sicuramente qualcuno...) ma non ha convinto nessuno. Leggetelo, questo rapporto: è pieno di notizie, dati, commenti di esperti. Un vero esempio di grande giornalismo (scientifico ma non solo) e di quanto possa valere la libertà di stampa agita da grandi professionisti. Leggetelo e non sbalorditevi troppo quando scoprirete che il primo imbroglio è stato addirittura quello di cambiare per l'occasione la definizione di pandemia, eliminando dalla definizione stessa la caratterizzazione di gravità che richiedeva per una pandemia la previsione di un enorme, straordinario numero di malati e di morti. Non c'era tra l'altro alcuna base scientifica per stimare, come fu fatto nel giugno scorso, il numero di quelli che sarebbero morti per l'infezione H1N1 come superiore a 2 milioni di persone, e ancora più grave fu non modificare questa previsione (continuando invece a mandare messaggi allarmanti e a dare indicazioni su vaccinazione e farmaci) dopo che alla

fine della stagione invernale in Australia e Nuova Zelanda (nell'agosto 2009) risultava chiaro che si trattava di una epidemia influenzale "moderata" con uno/due casi infetti per mille. Nessuno nega la difficoltà di comunicare le incertezze in sanità pubblica, dice Gerd Gigerenzer del *Max Planck* tedesco, ma il problema (il misfatto) è stato proprio quello che in questo caso non è stata comunicata alcuna incertezza! Se l'OMS non saprà affrontare in maniera credibile il problema del conflitto di interessi al suo interno, concludono gli Autori del rapporto, la vittima principale dell'epidemia da H1N1 sarà proprio la credibilità dell'OMS stessa.

Contagio, diffusione e morbilità comparata dell'influenza stagionale e dell'H1N1: zero a zero.

La circolazione contemporanea del virus dell'influenza stagionale (H3N2) e dell'H1N1 ha permesso di comparare in tempo reale la diffusione delle due infezioni e la loro gravità tra i familiari di persone affette. Lo studio, nel quale l'infezione è stata documentata con test molecolari e sierologici, è stato condotto a Hong Kong tra luglio e agosto del 2009 e ha coinvolto 45 soggetti risultati affetti da influenza stagionale e 54 soggetti con infezione H1N1 (e, rispettivamente, 130 e 154 loro conviventi). Il tasso di attacco secondario delle due infezioni è stato moderato e sovrapponibile (rispettivamente 8% e 9%) ed è risultato in entrambi i casi significativamente maggiore nei soggetti giovani, di età inferiore a 15 anni. Nei contagiati l'infezione è stata documentata mediamente dopo 3 giorni e mezzo in entrambi i casi. Le manifestazioni cliniche sono state sovrapponibili, perlopiù lievi e caratterizzate da manifestazioni respiratorie indifferenziate di durata massima di 10 giorni, con almeno un terzo di casi che sono rimasti asintomatici (Bowling BJ, et al. *N Engl J Med* 2010;362:2175-84). Olè!

Tosse cronica e reflusso gastroesofageo: basta, basta, basta!

La tosse cronica e il reflusso gastroesofageo spesso coesistono, ma le evidenze fino a ora disponibili suggerirebbero che i due eventi non siano correlati in maniera causale o che, casomai, sia la tosse a facilitare il reflusso e

non viceversa (Ferrari M, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:557-61; Yapici O, et al. *Nucl Med Commun* 2009;30:440-4). Ciononostante... ciononostante non se ne può più e il numero di bambini, di qualsiasi età, con qualsiasi tipo di tosse più o meno persistente che vengono inviati per eseguire la pH-metria o la manometria o l'impedenzometria esofagea e/o che vengono messi "empiricamente" in trattamento con anti-H2 o PPI continua a crescere. Un bellissimo studio su 20 bambini di età inferiore a 14 anni con tosse cronica, condotto utilizzando uno strumento capace di registrare tutti gli accessi di tosse assieme alla pH-metria, ha dimostrato che, laddove tosse e reflusso coesistono nello stesso bambino, non vi è una relazione causale tra i due fenomeni. In particolare, l'84% dei 5628 episodi di tosse registrati sono avvenuti indipendentemente da un episodio di reflusso gastroesofageo. Di converso, la maggior parte degli episodi di reflusso non è stata seguita da episodi di tosse (Chang AB, et al. *Arch Dis Child* 2010;doi:10.1136/adc.2009.17-7733). Questo lavoro va a completamento del più volte citato studio della Orenstein che riguardava lattanti con tosse cronica (*J Pediatr* 2009;154:514-20) e in cui si dimostrava che l'uso dei PPI non solo era inefficace, ma aumentava il rischio di infezioni, anche respiratorie.

Malformazioni congenite e acido valproico nel primo trimestre di gravidanza.

Non è una novità che l'esposizione in utero all'acido valproico durante il primo trimestre di gravidanza possa causare malformazioni. Il complesso degli studi fino a ora apparsi in letteratura ne indica in particolare 14, senza peraltro consentire delle conclusioni definitive a riguardo. Uno studio appena pubblicato sul *N Engl J Med* (Jentink J, et al. 2010;362:2185-93), e che ha coinvolto più di 98 mila nati vivi o nati morti o abortiti per malformazioni congenite su 3,8 milioni di nati in 14 Paesi europei, permette ora di concludere che l'utilizzo di acido valproico da parte della gestante nei primi tre mesi di gravidanza è associato con certezza a un aumentato rischio di sei malformazioni tra le 14 in precedenza sospettate: spina bifida (OR 12,7), craniostenosi (OR 6,8), pa-

latoschisi (OR 5,2), ipospadia (OR 4,8), difetto interatriale (OR 2,5), polidattilia (OR 2,2). Ed è certo che anche un pediatra è meglio che lo sappia.

Reumatismo articolare acuto: è tempo di aggiornare i criteri di Jones?

Il reumatismo articolare acuto non smette di essere di moda. Prima perché era scomparso, ora perché "riemerge", comunque perché nei Paesi in via di sviluppo e in alcune aree del mondo come l'Australia e la Nuova Zelanda la sua incidenza è ancora elevata (specie nella popolazione aborigena) (Carapetis JR. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-94). È proprio in questa popolazione ad alta incidenza che i criteri di Jones potrebbero essere troppo restrittivi e portare a una sottostima del problema, con mancata diagnosi in una quota rilevante di casi ed esiti invalidanti (Carapetis JR. *Arch Dis Child* 2001;85:223-7). Lo confermerebbe anche uno studio retrospettivo riguardante i 98 casi diagnosticati tra il 1997 e il 2007 in 2 centri pediatrici australiani (Cann MP, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:455-7). Applicando rigorosamente i "semplici" criteri di Jones, sarebbero state perse 28/98 diagnosi mentre, introducendo tra i criteri maggiori la cardite subclinica (solo ecografica) e la monoartrite e tra i criteri minori la febbre di basso grado, sarebbe stato correttamente identificato il 92% dei casi. In particolare, sottolineano gli Autori, dei 17 soggetti in cui al momento della diagnosi era presente una cardite subclinica (ecografica) e che non erano stati persi al follow-up, cinque hanno poi sviluppato lesioni valvolari "auscultabili", otto hanno continuato nel tempo a presentare le lesioni ecografiche e solo quattro sono andati a risoluzione del problema. La nostra esperienza triestina ci dice che il reumatismo articolare c'è ancora, forse è in aumento negli ultimi 10 anni, cambia faccia (più monoartriti, più coree -sempre associate a carditi-, alta incidenza di cardite silente o sintomatica) e, tutto sommato, darebbe ragione ai colleghi australiani (Benettoni A, et al. *Cardiol Young* 2009;19:419-20). Sta di fatto però che solo uno studio prospettico ci potrebbe chiarire il reale valore predittivo positivo di una cardite silente (ecografica) ri-

spetto all'evoluzione in una vera e propria cardiopatia reumatica.

Basta un po' di zucchero... L'efficacia analgesica (endorfine?) della somministrazione di soluzione zuccherina ai neonati sottoposti a manovre diagnostiche dolorose (ad es. venopuntura) poggia su una serie di evidenze consolidate e di alta qualità. Più dibattuta rimane invece l'efficacia analgesica della somministrazione di sostanze dolci ai bambini più grandicelli, dopo l'età neonatale. Una metanalisi di 14 studi randomizzati controllati mostra che la somministrazione di soluzioni zuccherate, al momento della somministrazione dei vaccini per via intramuscolare in lattanti fino a 12 mesi di età, ha un moderato effetto analgesico riducendo significativamente (20%) il numero di lattanti che piangono e la durata del pianto (10%) (Harrison D, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:406-13). Come dire: ricordiamoci di farlo, come sapete anche che probabilmente si tratta di una prassi più "dolce" che efficace.

I mitocondri: cavalli di Troia che accendono la flogosi?

È un titolo che ho ripreso da un pezzo del *N Engl J Med* che vi invito a leggere semplicemente perché è semplicemente bello e altrettanto semplicemente ci aiuta a capire cose complesse (Manfredi A, Rovere Quercini P. *N Engl J Med* 2010;362:2132-34). A tutti è noto che a fronte di un danno infettivo l'organismo mette in atto una risposta infiammatoria caratterizzata ad esempio dal reclutamento di leucociti e dalla produzione di citochine che amplificano la risposta stessa e agiscono sulla perfusione tissutale e ingaggiano la risposta immune specifica. Questa risposta, tanto pronta quanto aspecifica, è ingaggiata da molecole altamente conservate in natura (componenti della parete e del DNA batterico = PAMP = *Pathogen-Associated Molecular Pattern*) ed è certamente determinante nel favorire la guarigione da un'infezione ma, qualora persista, è essa stessa causa di danno ai tessuti. Perché questa risposta sfavorevole possa persistere una volta debellata l'infezione (ma anche perché questa risposta possa essere ingaggiata in assenza di patogeni, come nel caso di danno trauma-

tico o ischemico dei tessuti) non era stato fino a ora ben chiarito. Una brillante spiegazione ci viene da uno studio recentemente pubblicato su *Nature* (Zhang Q, et al. 2010; 464:104-6) che identifica nei mitocondri che si liberano dal tessuto danneggiato una causa di attivazione o di anomala persistenza dell'infiammazione. Di fatto i mitocondri non sono altro che degli organelli presenti in quasi tutte le cellule eucariotiche, evoluti da un proteobatterio un tempo endosimbiote. I mitocondri hanno, come tutti sanno, il loro DNA, e di fatto, una volta esposti alle cellule immunocompetenti a seguito di un danno tissutale, possono legarsi, al pari del DNA di batteri infettanti, ad alcuni recettori intracellulari (i cosiddetti *Toll-Like Receptor*) di neutrofili, macrofagi e cellule dendritiche che, una volta attivati, inducono la produzione di citochine e chemochine capaci di attivare e amplificare la risposta infiammatoria. Forse saperlo non serve molto nella pratica. Forse anche sì, se ci aiuta a tener presente che un'infezione può attivare una risposta infiammatoria cronica o facilitare attraverso la persistenza della flogosi l'ingaggio di una reazione autoimmune. O, ancora, se non ci fa dimenticare che un trauma (grave) o un evento ischemico (pensate ad esempio a una NEC in un neonato) può essere seguito da una sindrome infiammatoria che mette a rischio la vita del paziente più di quanto abbia fatto il trauma stesso o l'ischemia e ci aiuta a definire strategie terapeutiche adeguate e mirate.

Confronti 2010. E i trucchi del mestiere...

Qual è il vostro trucco del mestiere? Quello che custodite un po' segretamente e che vi è servito di più nella vostra attività professionale. In broncopneumologia come in oculistica, o in endocrinologia, o in pediatria d'urgenza. Ci farebbe molto piacere che ce lo mandaste (magari anche più di uno, se lo ritenete) per arricciare i Confronti in Pediatria di quest'anno (Trucchi del mestiere in... quelli nuovi e quelli "sempre buoni", Trieste 3-4 dicembre) e per discuterli tutti assieme al momento del consueto *Pediablo* finale. Aspettiamo la vostra mail (ventura@burlo.trieste.it - longog@burlo.trieste.it).