

Paesi Bassi. Di sicuro non lo avreste mai detto, ma in Olanda (lo stesso Paese da cui è stato lanciato il messaggio che nelle "otiti" si può fare a meno dell'antibiotico...) un bambino su sei viene sottoposto ad adenoidectomia prima dei 4 anni, "semplicemente" sulla base di una storia di infezioni respiratorie ricorrenti, con o senza otite (CBS StatLine 2011. <http://statline.cbs.nl/statweb/>; van den Aardweg MT, et al. *B-ENT* 2010;6: 15-8). Si tratta di una prassi non supportata da alcuna evidenza scientifica (van den Aardweg MT, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD008282) e che ciononostante è rimasta costante nell'ultimo decennio. È evidentemente, sulla base di questi dati, che qualcuno in Olanda ha ritenuto di dover mettere in piedi uno studio di cui, forse, la comunità scientifica non sentiva la necessità: uno studio randomizzato in aperto, finalizzato a verificare l'efficacia dell'adenoidectomia in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti. Hanno partecipato 11 centri di ORL pediatrica olandesi che hanno reclutato 111 bambini con infezioni respiratorie ricorrenti, di età compresa tra 1 e 6 anni, già inviati all'otorino per essere sottoposti all'adenoidectomia. Come tutti noi avremmo previsto, l'adenoidectomia non ha mostrato alcuna efficacia nel ridurre il numero di infezioni respiratorie ricorrenti (che nei due anni successivi alla randomizzazione sono state mediamente otto sia nel gruppo sottoposto all'adenoidectomia come nel gruppo "seguito con attenzione" e basta). L'intervento non ha avuto alcuna efficacia nemmeno sul numero di episodi febbrili, sul numero di otiti medie, sul numero totale di giorni con la febbre (van der Aardweg MT, et al. *BMJ* 2011;343:d5154). Il numero di infezioni respiratorie/anno si è ridotto progressivamente nel tempo in entrambi i gruppi. E anche questo non può certo meravigliare. Il problema delle infezioni respiratorie ricorrenti sembra, a chi scrive, un problema che di certo è rimasto immutato per frequenza. Ma mi sembra altrettanto certo che il suo impatto emotivo e di preoccupazione sulle famiglie e sul pediatra stesso sia andato svanendo per effetto del sapere condiviso e del parlarsi di più e meglio, proprio tra le famiglie e il loro pediatra. Mi verrebbe da dire, per

una volta, *Viva l'Italia!* Ma, un po' per scaramanzia, un po' perché non so bene come stanno veramente le cose, un po' perché penso... a tutti gli aerosol che vengono prescritti... mi trattengo.

Ti piace vincere facile? Ovvero: propranololo contro placebo nell'emangiomasosi. È vero che viviamo (meno male!) nell'epoca della medicina delle evidenze. È vero che l'efficacia di ogni farmaco va misurata in studi randomizzati controllati, prima di tutto contro placebo. Ma è altrettanto vero che non ci meraviglia neanche un po' (alla luce delle ormai "infinite" casistiche pubblicate e anche della nostra personale esperienza) che il propranololo sia risultato più efficace del placebo (e in particolar modo a partire dalla quarta settimana di somministrazione) nel ridurre congestione e dimensioni degli emangiomi nello studio randomizzato controllato su 40 bambini australiani (età compresa tra 2 mesi e 5 anni) affetti da emangiomasosi clinicamente rilevante (emangiomi con componente profonda e/o mutilanti la funzione d'organo per tipo di localizzazione e/o che non avevano risposto ai corticosteroidi e/o significativamente sfiguranti sul piano estetico). Lo studio (che è il primo e unico RCT sull'argomento), oltre all'efficacia del propranololo (utilizzato per sei mesi alla dose di 2-3 mg/kg), conferma l'ottima tollerabilità del farmaco, senza che alcun episodio di ipoglicemia, ipotensione o bradicardia sia stato rilevato (Hogeling M, et al. *Pediatrics* 2011;128:e259-66). In termini assoluti una risposta ottimale al propranololo si è verificata nel 90% dei casi. Indirettamente, lo studio indica che il propranololo è di fatto efficace anche nei bambini più grandi, anche cioè dopo la fase di rapida crescita dell'emangioma. Nulla ci può dire questo studio sulla quota di recidiva dopo la sospensione del trattamento (eventualità che ben conosciamo) né ovviamente sull'efficacia comparata del propranololo rispetto ai corticosteroidi, farmaci storicamente utilizzati per l'emangiomasosi e che avrebbero forse dovuto avere il posto del placebo nella sperimentazione. Farmaci che oggi, peraltro (anche

per gli effetti collaterali noti), non ci sembra più opportuno (e nemmeno etico) proporre per una sperimentazione comparata col propranololo nel trattamento dell'emangiomasosi infantile.

Infezioni della pelle: quale antibiotico? Lo stafilococco meticillino-resistente sta diventando il principale agente eziologico delle infezioni cutanee e dei tessuti molli (*Skin and Soft Tissue Infections - SSTI*) anche quando acquisite in comunità. Almeno così ci dicono gli Americani (Kaplan SL, et al. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1785-91; Fridkin SK, et al. *N Engl J Med* 2005;352:1436-44). Questi stafilococchi sono invariabilmente resistenti all'amoxicillina-acido clavulanico, antibiotico che peraltro rimane quello che viene utilizzato più frequentemente in prima battuta. Uno studio retrospettivo su 47.501 (!) ragazzi americani (Tennessee) curati tra il 2004 e il 2007 per una SSTI, superficiale (piodermite) o profonda (ascesso, cellulite), con o senza drenaggio chirurgico, ha comparato l'efficacia sul campo dell'amoxicillina-acido clavulanico (utilizzata nel 61,9% dei casi), del cotrimoxazolo (utilizzato nel 22,3%) e della clindamicina (utilizzata nel rimanente 15,7%). La durata della terapia antibiotica è stata comparabile nei tre gruppi e, mediamente, di dieci giorni. La probabilità di insuccesso o di ricaduta a distanza è risultata significativamente più alta (il doppio nei casi sottoposti anche a drenaggio chirurgico) nei casi trattati con amoxicillina-acido clavulanico o con cotrimoxazolo rispetto a quelli trattati con clindamicina (Williams D, et al. *Pediatrics* 2011;128:e479-e487). L'evidenza raccolta da questo studio ci dà conferma indiretta del peso che ha assunto lo stafilococco meticillino-resistente (di regola sensibile alla clindamicina) nelle infezioni cutanee anche quando acquisite in comunità. E ci fornisce naturalmente anche una precisa indicazione operativa. Anche se, a dirla tutta, mancano dati conclusivi sul ruolo dello stafilococco meticillino-resistente nelle infezioni cutanee acquisite in comunità in Italia.

Quando anche ai bambini viene "un colpo". Lo *stroke* (occlusione o rottura di vasi cerebrali) in età pe-

diatrice è un problema raro in assoluto (3 casi su 10-100 mila bambini/anno), anche se, di fatto, più frequente della meningite batterica. Si tratta di una condizione che sopravviene prevalentemente in bambini diversamente predisposti a eventi ischemici (cardiopatie congenite, coagulopatie protrombotiche, vasculiti, anemia falciforme) e che è stata magistralmente portata all'attenzione dei lettori di *Medico e Bambino* dal bellissimo articolo di Franzoni e coll. (*Medico e Bambino* 2009;28:566-71). Uno studio retrospettivo su una casistica di 60 bambini con *stroke* ischemico (Abend NS, et al. *J Pediatr* 2011;159:479-83) sottolinea come in circa un quarto di tutti i casi (ma nella totalità di quelli di età inferiore a 3 anni) lo *stroke* si sia presentato come crisi convulsiva. In tutti questi casi le convulsioni sono state seguite da emiparesi e da un deficit neurologico focale coerente con la sede della lesione ischemica cerebrale. Gli Autori sottolineano come, davanti a un bambino piccolo con convulsioni "inaspettate", l'ipotesi di *stroke* vada sempre posta e vada eseguita una RMN per poter, al caso, mettere in atto tempestivamente la terapia antiaggregante. D'altro canto lo stesso studio dimostra anche come crisi epilettiche non convulsive, documentate attraverso il monitoraggio EEG continuo, possano comparire comunque durante il decorso clinico e come quindi, in ogni caso di *stroke* a esordio pediatrico, questo monitoraggio sia sempre opportuno per trattare tempestivamente le crisi anche quando non clinicamente evidenti.

Rischio di ricorrenza dell'autismo.

L'incidenza dei disturbi pervasivi dello sviluppo (autismo e disturbi di spettro autistico) è stata stimata negli USA come in Inghilterra intorno all'1%. Che si tratti di una patologia genetica ce lo dicono l'altissima concordanza nei gemelli (superiore al 90%) (Bailey A, et al. *Psychol Med* 1995;25:63-77) e anche l'osservazione di alterazioni genomiche (*copy number variations*) in alcuni geni implicati nella regolazione della funzione sinaptica (Pinto D, et al. *Nature* 2010;466:368-72). Ciononostante non disponevamo finora di studi che ci dicessero con certezza il

rischio di ricorrenza della malattia nella prole. Uno studio prospettico multicentrico condotto da un gruppo di lavoro americano, su 684 neonati seguiti fino a 36 mesi di età, aventi un fratello più anziano affetto da autismo o da disturbo dello spettro autistico, ha dimostrato che, globalmente, il rischio di ricorrenza della malattia è del 18,7%, e che lo stesso rischio è tre volte superiore nel caso il nuovo nato sia maschio o nel caso sia già presente nella famiglia più di un caso affetto (Ozonoff S, et al. *Pediatrics* 2011;128:e488-e495). Il rischio di ricorrenza che viene individuato in questo studio (di grande valore per numerosità della casistica e rigore metodologico) è molto superiore a quello stimato in precedenti studi che non tenevano in conto il fenomeno dello *stoppage* (la tendenza dei genitori a non procreare più dopo la nascita di un bambino con grave malattia), interferenza che gli Autori hanno annullato prendendo in considerazione solo i fratelli nati successivamente e non quelli nati in precedenza al caso indice. È utile sapere tutto questo? Secondo gli Autori del lavoro sì, soprattutto per dare ai genitori la giusta consulenza genetica.

Cortisone nella pielonefrite acuta: un affare cinese.

È stato detto (un po' di tempo fa, per la verità) che anche nella pielonefrite, così come nella meningite, il rischio di danno parenchimale è dato prevalentemente dalla risposta flogistica piuttosto che dai microrganismi agenti eziologici dell'infezione (Glauser MP. *Pediatr Nephrol* 1987;1:615-22). Perché allora non somministrare in fase acuta un po' di *cortisone* assieme all'antibiotico? Tanto più che, anche se nei fatti la realtà che ci sta davanti ora ci sembra molto migliorata, la quota di infezioni urinarie alte che lasciano come esito una cicatrice (*scar*) viene ancora riferita come superiore al 25% (Faust WC. *J Urol* 2009;181:290-7) e che a questi *scar* possono di certo far seguito complicanze come l'ipertensione e l'insufficienza renale (specie in gravidanza). Uno studio cinese su 84 bambini con infezione urinaria alta (19 trattati con 1,6 mg/kg di metilprednisolone per tre giorni e 65 trattati con placebo per lo stesso perio-

do in aggiunta alla terapia antibiotica) ha dimostrato l'efficacia della terapia corticosteroidica nel ridurre la prevalenza di *scar* (DMSA) a distanza di sei mesi dall'infezione (33,3% vs 60%) (Huang YY, et al. *Pediatrics* 2011;128:e496-e504). Ci andrei cauto nell'acquistare il messaggio come definitivo, sia perché le percentuali di *scar* riportate dagli Autori sono molto elevate rispetto ad altre esperienze, sia perché la numerosità della casistica non è di certo significativa, sia ancora perché, nonostante tutto, la Cina... non è ancora così vicina. Ma, poiché il rationale biologico della proposta è difficile da negare, rimaniamo tutti in vigile attesa di conferme o smentite.

Celiachia (siamo ancora nei Paesi Bassi e non solo).

La presenza degli anticorpi anti-endomisio (EMA) e anti-transglutaminasi (anti-tTG) e la loro scomparsa dopo l'inizio della dieta senza glutine rappresentano un riferimento importante per la diagnosi di malattia celiaca. Peraltro non è a tutt'oggi chiaro in che tempi, dall'inizio di una dieta senza glutine correttamente eseguita, ci si debba aspettare che il dosaggio degli EMA e degli anti-tTG dia risultato negativo. Prova a dircelo uno studio multicentrico olandese in cui solo 129 bambini celiaci diagnosticati tra il 2009 e il 2011 sono stati seguiti per almeno due anni con ripetuti dosaggi dei due autoanticorpi. Nonostante nell'80% dei bambini il livello sierico degli anti-tTG sia già significativamente ridotto dopo soli tre mesi di dieta, la completa negativizzazione di anti-tTG ed EMA è più lenta: 30-35% dopo sei mesi, 55-60% dopo un anno, 64-74% dopo 18 mesi e 78-87% dopo due anni (Hogen Esch CE, et al. *Pediatrics* 2011;128:547-52). Tutto quanto ci viene detto non è poi molto diverso da quello che sapevamo già, con l'aggravante che lo studio non ha di certo una numerosità importante e che l'impostazione metodologica non permette di comprendere quanto pesi la buona o la cattiva compliance alla dieta nell'influenzare i risultati. Ma di certo si tratta di dati che potremmo utilmente tenere presenti nel follow-up dei nostri pazienti celiaci per un orientamento generale.