

Lettere

Le lettere sono sempre gradite, e vengono sempre pubblicate. Si prega solo una ragionevole concisione, cercando di non superare le 3000 battute. Qualche taglio editoriale e qualche intervento di editing che non alteri il senso della lettera saranno, a volte, inevitabili.

Infezione streptococcica e NNT

Riprendo l'argomento della necessità o meno di trattare con antibiotici la tonsillite streptococcica, facendo riferimento alla risposta del prof. Panizon, il quale mi proponeva di scrivere un contributo personale su questo tema, con particolare riguardo alle differenze nel NNT tra il 1950 e oggi. Ne sono lusingato, ma credo che tutto quel che mi è possibile aggiungere a ciò che avevo già scritto sia mettere in maggiore risalto alcune caratteristiche rilevanti della revisione sistematica *Cochrane* più volte citata (*Antibiotics for sore throat Cochrane Review* Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2005), che nel frattempo ho potuto analizzare in full-text. Gli Autori hanno operato una rigorosa selezione tra i lavori della letteratura a partire dal 1945 includendo, nella metanalisi relativa all'esito "malattia reumatica", soltanto i 16 studi ritenuti metodologicamente più validi; per ciascuno di questi è stata indicata anche la Riduzione Assoluta del Rischio (RAR) e il Numero Necessario da Trattare, per ottenere lo scopo o NNT.

La semplice analisi dei risultati porta a due considerazioni di fondo:

1. La riduzione assoluta del rischio oscilla

tra valori del 3% (Wannamaker, 1951) e valori di 0,33% (Siegel, 1961), con NNT rispettivamente di 33 e 300. Si tratta di valori che indicano una efficacia relativamente scarsa dell'intervento terapeutico allo studio, cioè la terapia antibiotica.

2. A partire dal lavoro del 1961 di Siegel nessun caso di malattia reumatica è stato documentato, e questo dato evidenzia la forte riduzione di questa patologia, anche tenendo conto dell'esigua popolazione compresa negli studi selezionati dal 1961 in poi (2484 pazienti: 1448 trattati, 1036 non trattati).

Un'analisi più dettagliata delle caratteristiche intrinseche degli studi inseriti nella metanalisi sull'esito "malattia reumatica", conduce ad alcune considerazioni che limitano l'applicabilità odierna dei risultati di questa metanalisi. Nella maggior parte di questi lavori (ormai antichi) l'infezione streptococcica era solo presunta sulla base di criteri clinici ma non sull'accertamento batteriologico. Solo in due contributi era stato fatto rigorosamente il tampone. In uno di questi (Catanzaro, 1954) la terapia è stata fatta solo per 5 giorni con penicillina im o con sulfamidici; in questi (giovani adulti) la RAR risulta di 1,45%, oggettivamente bassa, e il NNT di 69, intuitivamente piuttosto alto. Nell'altra (Pichichero, 1987) la numerosità è bassa e

sia la RAR che il NNT non sono calcolabili perché non c'è nessun caso di reumatismo, sebbene il trattamento sia consistito in una sola giornata di penicillina orale (*sic!*).

Implicazioni per la pratica. Gli antibiotici hanno un effetto positivo nel ridurre sia le complicanze suppurative che i sintomi. L'effetto è piccolo e i clinici possono giudicare caso per caso se l'impiego degli antibiotici per ottenere questi effetti è clinicamente giustificabile.

La malattia reumatica acuta è comune tra le popolazioni che vivono in condizioni socio-economiche deprivate (Aborigeni australiani, Indiani del Messico, Egiziani) e gli antibiotici sarebbero doverosi (ma non sempre disponibili) per evitare la complicazione reumatica.

Da noi, il problema sembra non porsi: la malattia reumatica ha un'incidenza tra 1 e 5/100.000 e nelle ricerche disponibili non si verifica né nei trattati né nei non trattati (0 casi su 2484 pazienti).

Marcello Bergamini
Pediatra di libera scelta, Ferrara

Mi sembra che con questa lettera e con questi dati, che con tanta gentilezza e modestia Lei ci fornisce, Lei abbia dato alla Rivista un esempio di "democrazia dell'informazione" (alla quale in verità ho sempre creduto) e, insieme, un contributo prezioso, fornendo, a tutti, dei numeri certi sui quali confrontarsi. Mi scuso se ho dovuto fare qualche taglio alla Sua lettera (vedi le raccomandazioni in testa alla rubrica).

Da un'analisi anche molto naïf dei dati della parte inferiore della tabella risulta molto chiaro che al principio degli anni '60 si è verificato qualcosa, non dovuto all'uso appropriato dell'antibiotico, ma quasi sicuramente solo alle mutate condizioni socio-economiche, per cui la malattia reumatica è quasi scomparsa, indipendentemente dal trattamento specifico, azzerando la differenza misurabile tra trattati e non trattati. Questo comporta, oggi, un NNT forse non valutabile ma certo molto molto più alto rispetto a cinquant'anni fa, vagamente orientato all'infinito. Le conclusioni del dottor Bergamini sono condivisibili. Molte, molte grazie, a nome mio e di tutti.

Franco Panizon

Autore (anno)	Eventi nei trattati	Eventi nei non trattati	RAR (%)	NNT
Denny (1950)	2/798	17/804	-1,86	54
Bennike (1951)	0/238	0/268	0.00	
Brink (1951)	2/277	5/198	-1,80	55
Wannamaker (1951)	5/978	35/996	-3,0	33
Denny (1953)	2/157	1/50	-0,73	138
Catanzaro (1954)	26/650	12/220	-1,45	69
Chamovitz (1954)	0/257	2/109	-1,83	55
Chapple (1956)	0/186	0/97	0.00	
Brumfitt (1956)	0/62	0/59	0.00	
Siegel (1961)	0/605	2/608	-0,33	300
Pichichero (1987)	0/59	0/58	0.00	
De Meyere (1992)	0/87	0/94	0.00	
Dagnelie (1996)	0/121	0/118	0.00	
Little (1997)	0/454	0/216	0.00	
Leelarasamee (1999)	0/369	0/386	0.00	
Zwart (2000)	0/358	0/164	0.00	

Tabella 1

Autismo

Rispondo alle osservazioni con le quali il prof. Panizon ha risposto alla mia lettera su autismo e diete. La domanda che mi ponevo in sintesi era se il criterio "terapia popolare" era sufficiente per meritare che tale "terapia" diventi oggetto di indagini (rigorose). Forse sì, vista l'estensione del fenomeno (lo studio sull'omeopatia recentemente pubblicato, credo, da *Science* insegna); forse no se è legittimo lo scetticismo verso le "cure alternative", e i dubbi sull'onestà intellettuale e sul rigore di chi le pratica (io mi metto fra i dubbiosi).

Gli argomenti proposti dal prof. Panizon circa l'origine genetica dell'autismo sono noti e diffusi anche nei corsi di formazione aziendale.

Poi però capita di leggere altro, come nel libro da cui è partita l'ispirazione per la lettera precedente: l'esperienza clinica di medici, con formazione e approccio psicodinamico, nella gestione di bambini con segni autistici. Leggendo, l'impressione che ne ho, superficiale e da profano, è che mi sembrano "credibili". In questi contesti l'intervento del personale coinvolto si rivolge necessariamente alla soggettività; dunque non è "riproducibile in laboratorio", cioè non è "quantificabile" in una ricerca che voglia applicarle i criteri dell'EBM. Però è valutabile nella misura della crescita affettiva (e cognitiva) del bambino, che nei casi più "fortunati" sembra riuscire a superare le difese più arcaiche dell'evitamento e poi dell'isolamento.

Talvolta la diagnosi (quasi uno screening) è potuta avvenire molto precocemente; per esempio, con l'approfondimento psicodinamico di quanto accadeva nella mente di una madre e, ipoteticamente, in quella del suo bambino, è stato possibile, in un lattante, ripristinare il flusso empatico fra madre e figlio, che cominciava a presentare "intoppi", espressi da condotte di evitamento da parte del bimbo. L'Autore non può concludere ovviamente di avere prevenuto l'autismo in questo come in altri bambini trattati, ma mette in evidenza possibili relazioni fra vissuti materni (di quella mamma) e reazioni (difensive?) messe in atto da quel bambino in epoche molto precoci.

Inoltre, le asserite prove sull'origine solo genetica dell'autismo mi sembrano deboli e comunque non conclusive: la concordanza/discordanza dovrebbe valere, se ricordo bene, soltanto o quasi per i gemelli cresciuti in ambiente diverso. Inoltre, una concordanza inferiore al 100% nei gemelli monozigoti suggerisce una componente ambientale.

E inoltre, di quali coppie di gemelli si tratta? Cioè sono bambini con forme sindromiche con nome e cognome (X-fragile,

sclerosi tuberosa, Rett, Asperger?) o appartengono a quella banda dello spettro (30%) per i quali si parla di autismo idiopatico?

E in merito alle variazioni biochimiche citate nell'articolo "Autismo e spettro autistico" (*Medico e Bambino*, novembre 2004), mi chiedo se le modifiche in neurotransmettitori o in concentrazioni di serotonina nei globuli rossi, "fotografate" a una certa epoca di vita, rappresentano la causa dell'autismo o l'effetto, un'ulteriore manifestazione fenotipica, di quanto accaduto in precedenza a quel bambino che oggi diciamo autistico.

Mi sembra, in conclusione, che le "prove" dell'origine esclusivamente genetica non siano a tutt'oggi forti, se si esce dai quadri francamente sindromici o comunque nosograficamente individuati, i quali però non rappresentano affatto la totalità dei bambini autistici.

Circa l'*ipse dixit* del "Nelson" (che peraltro non è la voce della verità, e che su qualche campo, come la profilassi delle nefropatie da reflusso, pare a volte perdere qualche colpo), mi chiedo se non ci sia anche il bisogno di etichettare degli americani (e del loro sistema assicurativo), all'origine dell'equiparazione autismo = malattia genetica.

È probabile che dentro questo vasto arcipelago, etichettato come autismo, ci siano in realtà forme cliniche ed eziopatogenetiche molto diverse; recentemente in un elenco di malattie che "forse non esistono" (mi si perdoni l'approssimazione, ma è una cosa pubblicata, credo, sul *BMJ* e riportata sulle pagine scientifiche di alcuni quotidiani), figurava il disturbo "iperattività con difetto di attenzione", nel cui calderone la medicina d'oltre oceano, probabilmente pressata dal peso sociale crescente del fenomeno, ha inserito bambini con problemi psicologici e di disadattamento sociale, verosimilmente anche molto diversi fra loro.

Io penso che "le etichette" possano aiutare per capirsi fra tecnici, ma rischiano, se prese tanto sul serio, di sbarrare la strada per la comprensione dei singoli pazienti e per la ricerca di soluzioni. Mi chiedo: è razionale pensare che in un neonato "geneticamente vulnerabile" con alleli che si associano a elevato rischio di autismo, l'ambiente nel quale viene allevato sia indifferente alle successive manifestazioni fenotipiche dell'autismo e al loro grado di espressività? E se invece l'ambiente fosse importante? (questo fra l'altro aprirebbe possibilità d'intervento precoce, e di modifica della prognosi a distanza).

È veramente utile che pediatri e neuropsichiatri infantili ignorino (o neghino) l'altra faccia della medaglia, ovvero la posizione di chi non si ferma a una interpre-

tazione organicistica dell'intero spettro autistico ("da un'estremità all'altra")?

Alberto Neri

Pediatra di libera scelta, Cento (Ferrara)

Trovo la Sua lettera (a differenza, mi perdoni, della precedente) ponderata e quasi condivisibile (resto fermo nella mia convinzione che le basi genetiche e organiche dell'autismo abbiamo basi solidissime e che le suggestioni sulla componente psicodinamica restino solo suggestioni). Mi perdoni anzi se ho dovuto tagliarne un buon terzo, spero senza averne modificato lo spirito e la sostanza. Forse anche la mia risposta è stata allora un po' dogmatica.

Certo: la concordanza tra gemelli omozigoti non è del 100%, come dovrebbe assolutamente essere per una malattia solo genetica. Certo: questo vuol dire che qualcosa si è inserito tra il programma genetico e la sua realizzazione (gli indizi suggeriscono che questo avvenga in epoca prenatale, ma non si sa). Certo: un trattamento educativo (o familiare, o psicodinamico) può (e dovrebbe) aiutare il bambino e la famiglia a una vita vivibile e quanto più possibile autonoma, fino a infrangere - può succedere - la barriera tra il "normale" e il "non normale". Certo: il disturbo autistico non è una cosa sola, è "uno spettro" ed è considerato (mi sembra giustamente) una condizione oligofattoriale. Certo: l'autismo si rivela spesso in ritardo, e non è escluso che (come la schizofrenia, altra malattia su base genetica, con insorgenza tardiva) qualcosa, anche un evento o una condizione di vita, possa concorrere, qualche volta, a provocarla. Certo: la strada per individuare le componenti post-concezionali della patogenesi (che ci sono, ma che sembrano, in base alle evidenze, molto più probabilmente biologiche che esistenziali) va percorsa. Certo: non bisogna restare inchiodati sull'ultima (apparente) conquista della scienza, che per sua natura non è mai definitiva e che tuttavia resta quella a cui bisogna dare il maggior credito. Dunque c'è ancora del cammino da fare, concordo con Lei.

Franco Panizon

Il limite delle cure a 22 o a 23 settimane di età gestazionale?

Su *la Repubblica* del 2 febbraio leggo che a Firenze "la comunità scientifica italiana" e "tutti gli organismi italiani rappresentativi del settore" hanno stabilito all'unanimità di non rianimare i neonati a 22-23 settimane di gravidanza. È vero che nel mondo (tranne che in Giappone) vi è accordo sul non rianimare neonati di 22 settimane, essendo eccezionale e ad altissi-

Lettere

mo rischio la loro sopravvivenza. A 22 settimane, è giusto che il neonatologo vada in sala parto per un controllo clinico e per prestare solo una "comfort care".

Ma è da mettere in seria discussione il non intervento a 23 settimane, un'età in cui nei centri migliori la sopravvivenza può arrivare al 40-50%, sia pur con esiti gravi (grave paralisi cerebrale o ritardo mentale, cecità, ...) nel 20-30% dei casi.

In Italia si era già discusso su questo argomento in un primo convegno che si tenne a Varese nel 1997. In quell'occasione si confrontarono tra loro i primi reparti italiani che consideravano accettabile il limite di intervento a 23 settimane. Già nel 1992 la Neonatologia di Trento aveva proposto (convegno di Trapani) una "zona griglia" per cui i nati di 23 settimane venivano rianimati sì, ma solo se manifestavano qualche segno vitale alla nascita e se miglioravano con le prime manovre di rianimazione. Se avessimo adottato il criterio della non rianimazione a 23 settimane, non sarebbero vive e sane tre "nostre" bambine.

In realtà nell'ultimo decennio la linea del "fronte" non si è spostata di molto. Il limite di 23 settimane è stato ribadito anche recentemente in un importante convegno tenutosi sull'argomento a Padova (13-14 ottobre), con ampio dibattito dal punto di vista clinico, etico, giuridico. Anche a Padova si è convenuto che il limite non

deve essere netto. Un neonato di 23 settimane, se presenta qualche segno vitale, si intuba e dopo pochi minuti si fa una valutazione: se non migliora, si sospende ogni intervento e, come per le 22 settimane, si attua solo una "comfort care".

Diversi centri hanno dimostrato come stia nettamente diminuendo il tasso di paralisi cerebrale per i nati sotto i 1000 g. E vi sono lavori che dimostrano come vi siano migliori risultati di sopravvivenza e qualità di vita proprio dove vi è meno accanimento terapeutico e più cure individualizzate.

Non vi sono precisi criteri clinico-statistici per stabilire nei primi minuti di vita se un neonato molto prematuro sopravviverà e come. È facile ragionare in modo freddo come in Olanda, dove si vogliono avere le migliori garanzie di qualità del prodotto, eliminando anche i neonati di 24 e 25 settimane. È lo stesso freddo criterio per cui a Groningen si pratica l'eutanasia ai neonati malformati.

Un recente lavoro su *JAMA* ha evidenziato come il 60% dei neonatologi olandesi non inizierebbe a rianimare un nato di 24 settimane, contrariamente alla grande maggioranza dei neonatologi di altri Paesi europei; se però le condizioni peggiorano con comparsa di grave emorragia cerebrale, la maggioranza è d'accordo di sospendere la terapia intensiva. Mi pare giusto evitare l'accanimento terapeutico e pro-

lungare artificialmente la vita in caso di danni cerebrali molto gravi e irreversibili.

Altra possibilità da considerare: se non assisto un neonato in condizioni di dubbie possibilità di sopravvivenza e questo neonato - come può accadere - dopo 10-20 minuti continua a respirare e migliora spontaneamente le sue condizioni, se compaiono danni neurologici, può essere considerata la responsabilità di chi ha ritardato l'intervento.

È comunque pericoloso anche dal punto di vista giuridico fissare linee guida che impongano di non rianimare i nati di 23 settimane, per poter "lavorare con più serenità". Se al neonato vogliamo dare pari opportunità e se curiamo un grave neonato cardiopatico anche se ha un 10-20% di probabilità di sopravvivere sano, perché non diamo le stesse opportunità ai nati di 23 settimane che rischiano sì di morire al 50%, ma che hanno poi molte probabilità di crescere sani?

Dino Pedrotti
Neonatologo, Trento

Pubblichiamo, col permesso del dott. Pedrotti, questa lettera, da lui inviata ad amici, prevalentemente neonatologi, per aprire un dibattito bioetico che ci sembra di grande rilevanza in questo momento.

Se posso anticipare un pensiero un po' grossolano, le esitazioni alla rianimazione



ACP
UMBRIA

LE NUOVE GIORNATE PERUGINE DI PEDIATRIA

Perugia, 22-23 settembre 2006

Venerdì 22 settembre

- 15.00-16.00 **Highlights in Allergologia** (I. Berti)
con il caso dello specialista e discussione
- 16.00-16.20 **Il caso del dott. S. Bianchi**
commentato dall'esperto
- 16.20-16.40 **Il caso della dott.ssa L. Sebastiani**
commentato dall'esperto
- 16.40-17.15 **Farmaci ai raggi X: la pediatria vista attraverso i farmaci del dolore** (E. Barbi)
- 17.45-19.00 GRUPPI DI LAVORO
Con l'allergologo (I. Berti)
Con il dermatologo (M. Cutrone - F. Arcangeli)
Con l'epatologo (G. Maggiore)
Con un pediatra "speciale" (E. Barbi)
Con il podologo: chi era costui? (M. Maggiore)

Sabato 23 settembre

- 09.00-09.40 **La parola al super-esperto** (S. Guandalini)
Le ricadute pratiche della ricerca in gastroenterologia pediatrica

- 09.40-10.20 **Highlights in Reumatologia pediatrica** (L. Lepore)
con il caso dello specialista e discussione
- 10.20-10.40 **Il caso del dott. L. Basile** commentato dall'esperto
- 10.40-11.00 **Il caso del dott. R. Cavallo** commentato dall'esperto
- 11.20-11.50 **Ultime novità dalla Società Europea di Endocrinologia** (M. Maghnie)
- 11.50-13.00 GRUPPI DI LAVORO
Con il gastroenterologo (A. Ventura)
Con l'endocrinologo (M. Maghnie)
Con il cardiologo pediatra (F. Picchio)
Con il chirurgo pediatra (J. Schleaf)
- 15.00-16.00 **Highlights in Chirurgia pediatrica** (J. Schleaf)
(a cominciare dall'appendicite...)
- 16.00-16.20 **Il caso del dott. S. Castelli**
commentato dall'esperto
- 16.20-16.40 **Il caso della dott.ssa G. Festuccia**
commentato dall'esperto
- 17.15-18.45 **Una ora e mezza (o anche di più...) di novità e discussione con il prof. Panizon**
Come sempre finiamo alla grande

SEGRETERIA SCIENTIFICA: E. Barbi, S. Bianchi, F. Panizon,
F. Passalacqua, L. Sebastiani, G. Troianello, A. Ventura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline sas

via S. Caterina da Siena 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040 773737-363586; Fax 040 7606590;
e-mail: congressi@quickline.it; http://www.quickline.it

non derivano dall'alta mortalità ma dall'altissimo rischio di danno neuropsichico che alcune casistiche danno per quasi inevitabile, e che va molto al di là delle paralisi cerebrali, costituendone una frazione minoritaria. Poiché il danno è in larga misura addebitabile alla malnutrizione postnatale, è mia opinione che si dovrebbe permettere di rianimare solo in quei centri che riescono a eliminare questo fattore di rischio mediante tecniche di nutrizione intensiva.

Il problema muove le coscienze ma, io penso, spinge anche a migliorare l'assistenza. Speriamo di raccogliere su questo tema opinioni più professionali, più accreditate e più approfondite.

Franco Panizon

Immunomodulanti?

A proposito dei farmaci immunostimolanti, l'agenzia francese di sicurezza sanitaria dei prodotti medicinali ha deciso di ritirare dal commercio questi farmaci. Secondo la suddetta agenzia, l'efficacia scientifica di questi farmaci non è affatto dimostrata. Nel bambino, affetto spesso da infezioni di origine virale, può essere sufficiente ricorrere a farmaci sintomatici (antifebbrili, antitosse, sedativi della tosse). Per quanto riguarda l'adulto, penso sia importante far leva sui fattori di prevenzione (allergie, fumo attivo e passivo ecc.). Voi, cosa ne pensate dell'utilità degli immunostimolanti? Le stesse indagini effettuate in Francia per valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci non potrebbero essere effettuate anche in Italia?

Franco Alibrandi
Pediatra di famiglia, Feltre

Nella rubrica ABC di questo numero, a pag. 183, pubblichiamo un articolo sulle infezioni ricorrenti, dove troverà alcune risposte alle Sue domande. È difficile avere un'opinione propria. La letteratura (vedi ABC), probabilmente criticabile per un motivo o per l'altro, non è completamente negativa. Un recente lavoro francese di farmacoeconomia (Pessey JJ, et al. Pharmacoeconomics 2003;21:1053) calcola che, usando un estratto batterico, si risparmierebbero 67,83 euro per bambino (tra 6,28 e 303,64). Certo, ci manca un lavoro esente da ogni sospetto; i pediatri italiani ne hanno fatto uno nel 1988 e forse potrebbero rifarlo. Ma io non sono tanto sicuro (vedi ancora ABC) che ne valga davvero la pena.

Franco Panizon

P