

Digest

LE CAUSE DELLA LEUCEMIA NEL BAMBINO

THE CAUSES OF CHILDHOOD LEUKAEMIA

DICKINSON HO

BMJ 2005;330:1279-80

L'articolo che recensiamo, scelto anche per l'incisività del suo titolo, è in realtà, a sua volta, il commento editoriale a uno studio, comparso sullo stesso numero di *BMJ* sulle relazioni tra leucemia infantile e campi magnetici (Draper G, Vincent T, Kroll ME, Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ* 2005;330:1290). In quest'ultimo articolo viene data conferma all'unico dato semi-positivo uscito da una montagna di ricerche sui possibili effetti biopatologici dei campi elettromagnetici a bassa frequenza e alto voltaggio, in sostanza gli elettrodotti. Si tratta del problema fumoso dell'elettrosmog. È una ricerca caso-controllo che ha interessato 29.081 casi di malignità in bambini, di cui 9700 di leucemia. Solo per la leucemia, non per gli altri tumori, si è registrato un trend significativo tra la probabilità di malattia e la vicinanza a elettrodotti. I bambini, la cui abitazione dista meno di 200 metri da una fonte di campo elettromagnetico ad alto voltaggio, hanno un rischio relativo di leucemia pari a 1,69 e quelli nati tra 200 e 600 hanno un rischio relativo di 1,23 con un trend significativo ($p < 0,01$). Poiché circa il 4% dei bambini inglesi abitano o hanno abitato al momento della nascita a meno di 600 m da uno di questi campi elettromagnetici, si calcola che questo fattore di rischio possa incidere per 1% sul totale delle leucemie in Inghilterra. Trasferendo le indicazioni per l'Italia, potrebbero essere attribuite alla vicinanza con un elettrodotto circa 5 casi di leucemia pediatrica all'anno. Va sottolineato che questi dati riguardano esclusivamente la leucemia linfatica acuta (LLA) del bambino e nessun altro tipo di tumore, e che sono in stretto accordo con altri simili studi della letteratura: un precedente studio in UK dava un rischio relativo di 1,42 per residenze entro i 400 m; uno studio canadese dava un rischio relativo di 1,8 per le residenze con distanza inferiore a 100 m, e uno studio svedese dava un rischio relativo di 2,9 per distanze inferiori ai 50 m. C'è dunque un rapporto apparente dose-effetto.

Una prima causa ambientale di LLA era stata individuata negli anni '50: l'esposizione a un esame radiologico della madre durante la gravidanza aumenta il rischio del 50% circa: un riscontro rapidamente accettato, a cui è seguita una sostanziale proscrizione dell'indagine radiologica in gravidanza.

Un'altra correlazione è stata cercata tra leucemia ed esposizione alle infezioni. In questo senso, ci sono due serie di osservazioni, che sembrerebbero, e in realtà non sono, di segno opposto. Una prima serie di evidenze riguarda la maggiore incidenza di LLA nelle popolazioni a più alto indice di rimescolamento sociale recente: un'associazione attribuita all'esposizione non protetta da "hard immunity" nei riguardi di alcune infezioni virali specifiche che possono, sia pure raramente, avere uno sviluppo in patologia oncologica. A questo tipo di evento è stato attribuita un'importanza rilevante per

l'insorgenza di LLA nelle popolazioni rurali (McNally RJ, Eden TO. An infectious aetiology for childhood leukaemia: a review of the evidence. *Br J Haematol* 2004;127:243; Kinlen LJ. Infection, childhood leukemia and the Seascale cluster. *Radiol Prot Bull* 2000;226:9). Viceversa, un lavoro molto recente indica che una precoce esposizione alle infezioni (asilo nido e altre attività che producano un mescolamento sociale precoce) sia un fattore di protezione nei riguardi della LLA. Il rischio relativo di LLA è di 0,48 per i bambini che frequentano l'asilo nido, con un trend altamente significativo ($p < 0,001$). Qui, i risultati non sembrano limitati alla LLA, ma anche ad altri tipi di tumore.

Commento

È interessante notare che il momento della vita su cui si articola la ricerca sui campi magnetici è quello della nascita. Il rischio di LLA è stato legato non tanto o non soltanto all'abitare quanto specificamente all'essere nato in prossimità di un campo elettromagnetico a bassa frequenza. Questo complica in qualche modo le cose: infatti, almeno per una parte dei casi di LLA, si può affermare con ragionevole certezza che le cause sono da ricercare sia in una lesione prenatale (e preleucemica) del DNA che in un insulto post-natale. Un quarto circa dei bambini con LLA presenta una microtraslocazione cromosomica, di cui ci sono prove che è avvenuta in età prenatale (Greaves MF, Wiemels J. Origins of chromosomal translocations in childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2003;3:639). Peraltro, poiché solo una parte dei nati con questa microtraslocazione va incontro a LLA, si può anche concludere che un "secondo colpo" leucemogeno post-natale è necessario.

È ragionevolmente certo che l'aumentato rischio di LLA nei nati da madre esposta a radiologia diagnostica, così come la protezione esercitata dalla somministrazione di acido folico in gravidanza (Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet* 2001;358:1935), riguardi il primo tipo di danno (danno prenatale). Allo stesso modo, viceversa, è ragionevolmente certo che l'effetto protettivo delle infezioni (se c'è) riguardi il danno post-natale.

Anche il rischio da campi elettromagnetici sembrerebbe, ma non necessariamente, riguardare il danno prenatale. Ma bisogna aggiungere che non vi è sicurezza circa un rapporto di causalità diretta.

È poi molto incerto che sia proprio il campo elettromagnetico la causa diretta del danno preleucemico o del danno scatenante.

Già nel 2000 una metanalisi di tutti gli studi raccolti per riconoscere l'esistenza o meno di una correlazione tra esposizione a campi magnetici e LLA, arrivava alla conclusione che al di sotto dei 0,4 microtesla non c'è un rischio aumentato di LLA, mentre per valori $> 0,4$ microtesla il rischio è doppio rispetto alla popolazione generale (Ahlbom A, Day N, Feychting M, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000;83:692).

Ora, 0,4 microtesla è un valore molto basso, solo 1% del campo magnetico terrestre a cui siamo tutti sottoposti. Questo suggerisce che i campi a bassa frequenza (ELF) non siano causa di danno diretto ma solo indiretto, come modificatori macroambientali: caricando positivamente o negativamente le molecole dei inquinanti, ne aumenterebbero la probabilità di venire inalate e/o di fissarsi ai tessuti (Watts G. Science commentary: power to confuse. BMJ 2005;330:1293; Fews AP, Henshaw DL, Keitch PA, et al. Increased exposure to pollutant aerosols under high voltage power lines. Int J Radiat Biol 1999;75:1505). D'altra parte, nell'inquinamento ambientale si può riconoscere un'altra causa "certa" di leucemia, anche tra gli adulti: l'aumento delle leucemie da benzene dopo il passaggio alla benzina senza piombo: negli addetti ai distributori ma anche nei soggetti esposti al traffico urbano rappresenta un dato acquisito.

Pochi dubbi ci sono sul fatto che il mondo urbanizzato e industrializzato si stia pericolosamente inquinando. Il genoma umano si è rivelato molto più "plastico" di quanto si pensasse, e l'esposizione a un ambiente cittadino sempre più modificato (si tratti di elettrosmog o di altro genere di inquinazione) è un fatto a cui si è così abituati da darlo per scontato (e accettabile). Gli effetti sull'apparato respiratorio sono naturalmente al primo posto, ma quelli sul genoma e quelli sul clima non possono essere minimizzati. L'attenzione che viene posta sul fenomeno in generale e sui singoli aspetti del fenomeno, da parte della stampa d'informazione, da parte degli uomini politici, da parte degli organismi predisposti alla difesa dell'ambiente, è quanto mai ondivaga e parziale.

L'effetto specifico dell'elettrosmog, al quale sono stati dedicati anni di lavoro epidemiologico, tante interpellanze a tutte le Camere del Mondo, tante ipotesi di intervento in Sanità Pubblica, costituisce solo una parte minima del rischio ambientale (1% dei casi di una singola malattia curabile, che a sua volta colpisce solo uno per mille di tutti i nati); mentre altri rischi legati al traffico (la mortalità per incidente, almeno 1000 volte superiore, per la stessa fascia di età), la mortalità per malattie respiratorie da polveri sottili (dovuta a un effetto di accumulo che dura tutta la vita), e la mortalità per benzene, vengono come scotomizzati.

METANALISI SULL'USO DELLE CEFALOSPORINE VERSO LA PENICILLINA NEL TRATTAMENTO DELLA FARINGOTONSILLITE STREPTOCOCCICA NEL BAMBINO

META-ANALYSIS OF CEPHALOSPORINS VERSUS PENICILLIN TREATMENT OF GROUP A STREPTOCOCCAL TONSILLOPHARYNGITIS IN CHILDREN

CASEY JR, PICHICHERO ME

Pediatrics 2004;113(4):866-82

Viene presentato un adattamento di due commenti relativi allo stesso lavoro, pubblicati sui numeri 2 e 3 (rispettivamente aprile-maggio e giugno-luglio 2004) della "Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra". Si tratta di un esempio di come l'acquisizione di competenze per valutare

criticamente un articolo apparso in letteratura possa essere utile per non prendere cantonate e per non farsi "ingannare".

La revisione sistematica con metanalisi confronta l'efficacia, in termini sia di cura batteriologica che di guarigione clinica, del trattamento della faringotonsillite streptococcica con cefalosporine o con penicillina. Vengono analizzati 35 trial riguardanti 7125 pazienti. I risultati presentati dagli Autori stanno a favore di una maggiore efficacia delle cefalosporine, sia in termini di cura batteriologica (OR: 3,02; IC 95%: 2,49-3,67) sia in termini di guarigione clinica (OR: 2,33; IC 95%: 1,84-2,97). Gli Autori della revisione concludono quindi che le cefalosporine sono superiori rispetto alla penicillina e che dovrebbero essere il trattamento di prima scelta nella faringotonsillite streptococcica.

Commento

Nella loro analisi gli Autori hanno incluso anche trial clinici, per loro stessa ammissione, di scarsa qualità metodologica (in particolare studi in cui non era garantita la cecità). Si sa dalla letteratura che i trial controllati randomizzati (RCT) di scarsa qualità metodologica tendono a sovrastimare mediamente del 35% gli effetti degli interventi in studio (in questo caso le cefalosporine). Infatti, quando gli Autori (pagina 870 del lavoro) utilizzano per l'analisi solo i trial di alta qualità metodologica (10 RCT, 2301 pazienti), gli effetti rispetto alla guarigione clinica si attenuano ($p < 0,04$), e quando considerano solo gli studi in doppio cieco (6 RCT, 1432 pazienti), l'effetto a favore delle cefalosporine scompare ($p = 0,5$). Questo non succede invece per la cura batteriologica, dove gli effetti a favore delle cefalosporine si mantengono anche considerando solo gli studi di maggiore qualità metodologica. Se quindi siamo interessati all'eradicazione del germe, le cefalosporine sembrano superiori alla penicillina, mentre la cosa non sembra vera per la guarigione clinica. Le conclusioni degli Autori, che si spingevano a consigliare l'inserimento delle cefalosporine come prima scelta per il trattamento della faringotonsillite streptococcica, non sono condivisibili. Un articolo di commento pubblicato su *Pediatrics* il mese successivo rispetto alla revisione sistematica, giunge alle nostre stesse conclusioni (Shulman ST, Gerber MA. So what's wrong with penicillin for strep throat? *Pediatrics* 2004;113:1816-19). Nel caso della metanalisi in questione, su 35 studi analizzati solo 6 erano in doppio cieco, solo 9 garantivano la cecità dei valutatori, solo 3 riportavano la percentuale dei pazienti persi al follow-up. Secondo la valutazione fatta dagli stessi Autori della revisione più di 2/3 degli studi inclusi era di bassa qualità metodologica (presentavano cioè un punteggio < 2 alla scala di Jadad, uno strumento validato per valutare la qualità metodologica degli RCT).

È un esempio di come sia importante leggere criticamente i lavori pubblicati anche su riviste prestigiose. L'essere riusciti a identificare un problema metodologico "nascosto" dagli Autori ci sembra un segno dell'utilità del lavoro che stiamo svolgendo. L'indicazione pratica è in ogni caso rilevante. La penicillina (amoxicillina) rimane il trattamento di scelta nella faringotonsillite acuta streptococcica, tenendo conto del rapporto tra i costi del trattamento e i benefici.