



STORIA NATURALE DELLA SCLEROSI MULTIPLA A ESORDIO PEDIATRICO

È stata confrontata la storia naturale di un gruppo di 394 soggetti adulti con esordio della sclerosi multipla prima dei 16 anni e di 1775 soggetti con esordio in età successive. La storia del primo gruppo di pazienti è un po' più benigna, nel senso che la malattia ci mette 10 anni in più prima di convertirsi in una forma progressiva, e un po' più maligna, nel senso che comunque questa conversione, così come il raggiungimento di una disabilità irreversibile, si verifica a un'età più precoce, mediamente 10 anni prima¹.

MEVALONATO-KINASI E PATOLOGIA AUTOINFIAMMATORIA

Esistono due malattie relativamente ben distinte, entrambe dovute a deficit di mevalonato-kinasi: una forma più lieve, che corrisponde alla cosiddetta sindrome da iper-IgD, e che è una tipica malattia autoinfiammatoria, con febbri ricorrenti, e una forma molto più severa, che associa alle manifestazioni autoinfiammatorie, con artralgia, rash, ipertermie ricorrenti, retinopatia e cataratta, con manifestazioni presenti già alla nascita o comunque a insorgenza precoce (dismorfismi, ritardo di crescita, atrofia cerebellare, atassia, miopatia, epato-splenomegalia da eritropoiesi eterotopica). La differenza molecolare tra le due condizioni, che sono entrambe dovute a una mutazione del gene MVK sul cromosoma 12q24, risiede semplicemente in una diversa gravità del deficit enzimatico^{2,3}.

L'acido mevalonico è il primo intermedio nella sintesi dei dolici, che si comporta da carrier nell'assemblaggio delle catene glucidiche delle glicoproteine.

La causa degli episodi autoinfiammatori non è chiara, ma nella malattia si registra un aumento di Th2, aumento delle IL-4, 5, 6, TNF-alfa, IgD e IgE. Nessun protocollo terapeutico, solo tentativi con risultati palliativi o parziali sono stati sinora utilizzati.

Tra le terapie, corticosteroidi, statine, l'inibitore del TNF-alfa Etanercept, l'inibitore dell'interleukina 1 Anakinara.

Un trapianto di midollo, in una forma a gravità intermedia, si è rivelato efficace sia sulla sindrome autoinfiammatoria che sull'epatosplenomegalia⁴.

LEUCEMIA DEL BAMBINO: TRAPIANTO DI CELLULE CORDONALI

Il trapianto di cellule cordonali è indicato per il trattamento delle leucemie ad alto rischio o in ricaduta, quando manca la possibilità di reperire un donatore HLA-compatibile. La validità della tecnica è stata largamente sperimentata (più di 10.000 trapianti sinora effettuati). Un confronto rispetto al trapianto tradizionale (su 503 pazienti che hanno ricevuto sangue cordonale mismatched, contro 282 sottoposti a trapianto tradizionale HLA-compatibile) ha dimostrato una efficacia sostanzialmente sovrapponibile per le due tecniche, con una minore frequenza di ricadute e una maggiore frequenza di rigetto per le cellule di cordone mismatched rispetto al trapianto HLA-compatibile.

KAWASAKI: TERAPIA, FENOTIPO Capitolo chiuso?

Uno studio multicentrico in doppio cieco contro placebo che ha confrontato la storia clinica di 101 pazienti con sindrome di Kawasaki che ricevevano, in aggiunta alla tradizionale terapia con IgG endovena 2 g/kg + aspirina 100 mg/kg, una singola dose "pulse" di metilprednisolone 30 mg/kg, non ha dimostrato alcun vantaggio per l'aggiunta dello steroide⁵. Questa "non risposta", o comunque mal definita risposta della malattia ai corticosteroidi (considerati, addirittura, per molto tempo, controindicati), fa della Kawasaki un caso un po' a parte tra le vasculiti. E per quel che riguarda lo specifico del danno coronarico, sembra che anche i soggetti, la grande maggioranza, che escono dalla malattia senza un danno coronarico riconoscibile, siano più al rischio, in età adulta, di coronaropatia, vuoi per un micro-danno legato alla malattia, vuoi per qualche peculiarità disfunzionale dell'endotelio (Burns JC et al. *Lancet* 2004;364:1633). Per questo motivo, l'*American Heart Association* raccomanda

un lungo follow-up per questi soggetti⁶.

Nel fenotipo "Kawasaki incompleto", con 4 o 3 dei 5 segni "richiesti" per la diagnosi (febbre protratta, rash, congiuntivite, eritema oro-mucosale, linfadenopatia laterocervicale), il segno più spesso "mancante", specie nel bambino sotto i 2 anni, è costituito dalla linfadenopatia. Dei sintomi "presenti", quello più importante e più strettamente correlato con la complicità coronaria è la durata della febbre. Questa lunga durata è dovuta o comunque associata a resistenza alle immunoglobuline: altri fattori di rischio per coronaropatia sono l'iposodiemia, la iper-iper-neutrofilia, il valore molto elevato della CRP, il basso numero delle piastrine (come la iper-iper-piastrinosi), la tenera età⁹.

ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE E BIFOSFONATI

L'utilità della somministrazione sistemica di fosfonati per fronteggiare l'osteoporosi nelle forme più croniche e severe di artrite reumatoide dell'adulto è bene documentata. Riferiamo qui di uno studio di metanalisi sulla sua applicabilità, utilità e sicurezza nelle diverse forme di artrite reumatoide del bambino (19 lavori sull'efficacia, 59 sulla sicurezza). Sì, i bifosfonati servono, marginalmente ma misurabilmente (recupero della densità ossea dal 4,5% al 19,1%), e sono sicuri, specificamente sul versante della crescita, che non ne viene limitata, anche se possono dare disturbi vaghi di tipo influenzale, controllati dal paracetamolo¹⁰.

Bibliografia

1. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med* 2007;356:2603-13.
2. Mandey SH, Sneider MS, Krastel H, et al. Mutational spectrum and genotype-phenotype correlations in mevalonate kinase deficiency. *Hum Mutat* 2006;27:796-802.
3. Haas D, Hoffmann GF. Mevalonate kinase deficiency and autoinflammatory disorders. *N Engl J Med* 2007;356:2671-3.
4. Neven B, Valayannopoulos V, Quartier P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in mevalonic aciduria. *N Engl J Med* 2007;356: 2700-3.
5. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. *Lancet* 2007; 369:1947-54.

6. Rocha V, Gluckman E. Outcomes of transplantation in children with acute leukaemia. *Lancet* 2007; 369:1906-7.
 7. Newburger JW, Sleeper LA, McCrindle BW, et al. Randomized trial of pulsed corticosteroid therapy for primary treatment of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:663-75.

8. Burns JC. The riddle of Kawasaki disease. *N Engl J Med* 2007;356:659-11.
 9. Yeung RSM. Phenotype and coronary outcome in Kawasaki's disease. *Lancet* 2007;369:85-7.
 10. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of

low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2006; 91:753-61.



INFEZIONE

Questo capitolo è tra i più affollati; ma la maggior parte delle notizie contenute non sono vere novità, e riguardano, in larga maggioranza, il tema generale delle vaccinazioni.

CHIKUNGUNYA IN ITALIA

Un'epidemia di Chikungunya è stata descritta in Italia, con più di 190 casi osservati. Si tratta di una malattia virale simile al Dengue, una febbre che dura una settimana, spesso accompagnata da un rash, trasmessa dalla zanzara tigre, un insetto le cui uova sopportano il secco e vengono facilmente trasportate da turisti ignari, in qualsivoglia contenitore. Per conto suo, il virus viaggia nel sangue dei turisti, pronti a farsi pungere all'arrivo dalla zanzara, ormai felice ospite del nostro Paese. Effetti secondari della ricchezza, comunque dei viaggi d'avventura e di piacere¹.

RESISTENZE

Cresce in Europa il numero delle segnalazioni di stafilococchi meticillino-resistenti nelle sepsi (cala solo in Francia e in Slovenia) assieme a quello degli enterococchi vancomicina-resistenti e delle *Klebsiellae* e *Pseudomonas* multiresistenti. Questo vale sia per la patologia di comunità, ma specialmente per la patologia ospedaliera, nelle terapie inten-

sive neonatali, nei reparti sinora risparmiati di ostetricia, nelle pediatrie. Molti di questi stafilococchi meticillino-resistenti sono Panteon-Valentine leucocidina (PVL) positivi, e dunque dotati di un supplemento di patogenicità^{2,3}.

Studi longitudinali mostrano un consistente aumento degli episodi di batteriemia da stafilococchi meticillino-resistenti (MRSA) dal 1997 al 2003, con una mortalità del 30%, una volta e mezzo superiore a quella della batteriemia da stafilococchi meticillino-sensibili (MSSA)^{4,5}.

Allo stesso modo, e a partire dal 2005, è stato isolato, in Sud-Africa, in numerosi pazienti con AIDS un nuovo stipe di MTB non solo multi-resistente (MDR), ma dotato di una multi-resistenza estesa ai fluorochinoloni e agli aminoglicosidi, considerato un pericolo potenziale per la salute pubblica globale⁶.

STAFILOCOCCO: PEMFIGO DEI NEONATI VERSUS PEMFIGO VOLGARE

Il pemfigo volgare è una malattia autoimmune relativamente comune, il pemfigo dei neonati è una malattia da stafilococco; entrambe però hanno in comune il bersaglio. Il pemfigo volgare, come il pemfigo fogliaceo, ha come bersaglio i desmosomi dei cheratinociti, e specificamente una proteina, la desmogleina (desmogleina 1 per il pemfigo fogliaceo, desmogleina 3 per il pemfigo volgare). Bene, anche la tossina dello stafilococco, che è responsabile sia del pemfigo dei neonati (azione localizzata) sia della sindrome della pelle scottata (effetto sistemico), è attiva specificamente su una desmogleina⁷ (desmogleina 4).

SEPSI: PROCALCITONINA, STATINE, CORTICOSTEROIDI, PROTEINA C ATTIVATA RICOMBINANTE

Prima notizia, negativa: la totipotente procalcitonina non è in grado di discri-

minare la sepsi e altre cause di *Systemic Inflammatory Response Syndrome* di varia natura, comprendente il trauma, la chirurgia, la patologia ipossica, patologia autoimmune (rassegna sistematica + metanalisi)⁸.

Seconda notizia, dubitativa: viene presa in considerazione la razionalità o meno di utilizzare gli steroidi nello shock, quanto meno negli stati di shock con insufficienza corticosurrenale. In effetti, i bambini con shock settico che muoiono mostrano, nelle prime 8 ore dal ricovero, di avere un rapporto cortisolo/ACTH molto più basso rispetto ai bambini che sopravvivono. L'idea di un trattamento con dosi moderate (5 mg/kg) di idrocortisone x 7 gg sembra sostenuta da un razionale convincente, ma una volta di più si raccomanda la prudenza, e ulteriori studi nell'adulto anche solo prima di iniziare una sperimentazione controllata⁹.

Terza notizia, molto possibilista: dopo la proteina C attivata ricombinante, farmaco che nell'adulto si era dimostrato efficace e sicuro (*N Engl J Med* 2001; 344:699), dato, come vedremo, non confermato nel bambino, le statine si presentano ora come farmaci candidati per la terapia dello shock settico, sulla base di premesse teoriche solide. Queste derivano dalle diverse capacità di questi farmaci a modulare la risposta infiammatoria, agendo su differenti livelli (segnali intracellulari, produzione di citokine, di proteina C-reattiva, di chemokine, di sintasi dell'acido nitrico, cascata coagulativa, movimento leucocitario, attivazione dell'eme-ossigenasi, interferenza sull'interazione linfociti-endotelio, inibizione dell'espressione di MCH-II). Sinora l'efficacia era stata dimostrata nell'animale da esperimento e in studi osservazionali anche molto larghi, ma non in studi prospettici randomizzati¹⁰. Uno studio randomizzato, multicentrico SimSepT, con la simvastatina, mirato a dimostrare gli effetti del farmaco sia sui marker dell'infiam-

mazione, procalcitonina, proteina C-reattiva, IL-6, sia sulle molecole di adesione CAM e selectine, sia, naturalmente, sul risultato finale nel soggetto con sepsi¹¹.

Quarta notizia, disarmante^{12,13}: una sperimentazione controllata, multicentrica, su larga scala (477 pazienti, 144 ospedali), su bambini con shock settico, con proteina C attivata, ricombinante (drotocogin-alfa), RESOLVE, non ha affatto risolto, anzi rimesso in questione i risultati molto soddisfacenti del precedente studio randomizzato sull'adulto (PROWESS). Nessunissimo vantaggio nei soggetti trattati. Come mai?

DEPRESSIONE, STRESS, NKT E INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Una significativa associazione è stata riconosciuta tra depressione in uno dei genitori e frequenza di infezioni respiratorie nei figli (OR 3,7)¹⁴. Qualcosa di simile lo abbiamo visto succedere per la diarrea acuta (vedi nel capitolo di gastroenterologia)¹⁵. Una spiegazione? Nei bambini di genitori stressati si ritrova un'aumentata attività delle cellule NKT. Una disfunzione genitoriale sembra essere un importante fattore di stress nei figli, con un effetto biologico ben misurabile sul loro sistema immunitario.

Almeno nel 20% dei casi il medico ordina un antibiotico nelle infezioni respiratorie viral-like, perché credono di percepirne la richiesta da parte dei familiari: la percezione è generalmente errata¹⁶.

VACCINO ANTIPNEUMOCOCCICO: PUÒ INCIDERE SIGNIFICATIVAMENTE SULLA SALUTE PUBBLICA?



Pare di sì. Non tanto perché abbia ridotto la patologia invasiva da pneumococco (pochi numeri, riguardanti piuttosto il laboratorio - emocoltura - che non la clinica - meningiti -) quanto perché, a posteriori, sembra aver ridotto significativamente (-41.000 unità, pari al 35,6%), negli Stati Uniti, il numero dei ricoveri per polmonite nella popolazione sotto i 2 anni, "universalmente vaccinata"¹⁷, ma anche, per un fenomeno di *herd immunisation*, il numero dei ricoveri per polmonite tra gli adulti (non vaccinati) di 18-39 anni (-25.000 unità)^{18,19}.

Questo dato è un buon auspicio per il progetto GAVI, riguardante l'applicazione di quel vaccino nei Paesi poveri, dove

la polmonite non è soltanto causa di ricovero, ma è anche una delle principali cause di morte nel bambino²⁰.

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE DEL BAMBINO: RICERCA DELLA VERITÀ O PERSUASIONE OCCULTA?

Lo scorso anno, su questa rubrica, e a proposito del vaccino per l'influenza, avevamo richiamato, maliziosamente, l'attenzione dei nostri lettori sulla non neutralità della stampa, con un titolo simile a questo. Ce ne eravamo dimenticati: ma quest'anno ci ritroviamo a titolare sempre allo stesso modo questo confuso, forzato e deformato argomento, di grande interesse per la sanità pubblica e di enorme interesse per le Case. Chiediamo perdono. Ma veramente, leggendo dal "vivo" gli articoli, colpisce (e offende) l'evidente ipocrisia della stampa statunitense più prestigiosa. Ci limiteremo, tuttavia, a essere pratici e forse un po' sbrigativi. E siccome, di pratico, in tutto questa palude, c'è molto poco (e però, l'argomento non può essere dimenticato dal pediatra che lavora sul campo), cercheremo di essere stringati e useremo il corpo piccolo per occupare meno spazio.

Un contributo sull'effetto sull'adulto della vaccinazione effettuata nei bambini ha dato, per l'influenza, risultati molto deboli: tra i familiari dei bambini delle scuole in cui è stata fatta una vaccinazione sistematica, durante le settimane di osservazione, i casi di malattia influenza-like sono stati significativamente (ma solo di poco) meno numerosi, ma i ricoveri "per qualunque causa" sono stati significativamente più numerosi. Il lavoro, "naturalmente" si chiude con la conclusione che la vaccinazione dei bambini è molto utile²¹.

La stessa conclusione, necessità di allargare la pratica della immunizzazione contro l'influenza nel bambino, viene suggerita da criteri più strettamente economici. Uno studio retrospettivo ha trovato che il ricovero per influenza nei bambini piccoli (il 7% dei ricoverati ha avuto bisogno di respirazione assistita) comporta una spesa consistente, valutabile, per tutti gli Stati Uniti, a 55 milioni di dollari/anno²².

Ma quale vaccino sarà meglio usare? Il vaccino attenuato intra-nasale o quello ucciso, iniettivo?

Uno studio in doppio cieco sull'adulto ci dice che il vaccino ucciso attenuato è altrettanto efficace del vaccino attenuato contro i tipi "antigenically drifted" dell'influenza A (74% ma meno efficace (40% contro 80%) per l'influenza B. Quindi il vaccino ucciso sarebbe il migliore²³. Un altro studio nel bambino di 6-59 mesi ci dice che invece i risultati, sull'influenza accertata, sono molto migliori col vaccino attenuato, 153 malati contro 338, su 8475 bambini. Gli Autori sono entusiasti. Però, tra i vaccinati con virus attenuato, ci sono molte più ospedalizzazioni (p<0,002) e molti più episodi asmatici²⁴. Allora, quale è

veramente meglio? Ed è vero che il vaccino, o almeno quello attenuato, è controindicato per l'asma? E, se sì, dove riposa la nostra sicurezza sulla innocuità e sulla efficacia di (entrambi) i vaccini? E tuttavia, una lamento-sa ricerca formale viene dedicata allo studio di quante volte "si trascura" di vaccinare per l'influenza i bambini asmatici²⁵.

Giudizi opposti sulla opportunità/vaccinare i bambini sono dati dagli editorialisti del *N Engl J Med*²⁶ e del *BMJ*²⁷.

Le conclusioni PRATICHE che si possono trarre sinora sono: a) il vaccino antinfluenzale è protettivo per chi lo fa (ci mancherebbe altro che non lo fosse); b) non ci sono indicazioni accettabili sull'utilità sociale di una vaccinazione universale nel bambino, meno che meno nel bambino dei primi 2 anni; c) l'indicazione alla vaccinazione antinfluenzale nei bambini asmatici non è sostenuta da nessuna prova; esistono semmai indicazioni, non categoriche, per una possibile controindicazione.

Quanto alla ("prevista") prossima pandemia influenzale, la cosiddetta "aviaria", su cui tante attenzioni-speculazioni concettuali, politiche e finanziarie si accentrano, essa darà luogo a una mortalità (teorica) che interesserà per il 96% il Mondo povero, al quale certamente non si pensa quando si parla di vaccinazione^{28,29}.

L'INFEZIONE VIRALE COME FATTORE DI PROTEZIONE

Nel topo, l'infezione sperimentale da herpesvirus murini (gammaherpesvirus 68 e/o citomegalovirus, agenti infettivi che, come gli herpesvirus umani, colonizzano "per sempre" i linfociti e convivono dunque indefinitamente con l'ospite) produce una risposta T molto vivace e protratta nel tempo, con una attivazione macrofagica secondaria che risulta così protettiva, per tutta la vita, nei riguardi di infezioni diverse, come quelle da *Listeria monocytogenes* o da *Yersinia pestis*. Sia che questa attivazione persistente sia dovuta a mini-episodi di riattivazione, sia che si tratti di una risposta continuativa agli antigeni virali presenti nei linfociti colonizzati, resta il fatto che l'attivazione macrofagica, così come la cross-protezione, si perpetuano. Le cellule T vengono attivate dai macrofagi presentanti l'antigene e producono gamma-interferone che a sua volta, e reciprocamente, attiva i macrofagi. L'osservazione riproduce quanto già si sapeva per il micobatterio TB, egualmen-

te intracellulare, che induce una risposta macrofagica persistente, altamente (e specificamente) battericida. Ecco forse, per i vaccino-fili all'ultimo sangue, un argomento su cui riflettere^{30,31}.

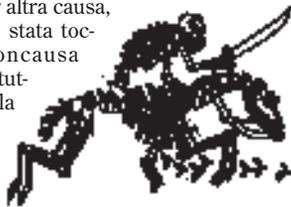
UN'OCCHIATA SUPERFICIALE AI GRANDI PROBLEMI DEL TERZO MONDO: HIV, MALARIA, TB, MORBILLI, POLIO

Anche questo è un paragrafo per sua natura NON PRATICO che, per motivi di spazio, affronteremo in corpo piccolo.

DND vuol dire *Drugs for Neglected Diseases*. E con questo nome agisce una partnership di centri di ricerca, prevalentemente attivi nei Paesi poveri, specialmente in Africa. Le principali "malattie dimenticate" sono la malattia del sonno, la leishmaniosi, la malaria. Tra queste, la malaria, che in verità non è una malattia dimenticata, anche se lontana da noi, e che è anche quella che ha ottenuto i maggiori riconoscimenti e successi, a cominciare dalla preparazione e dalla dimostrazione di efficacia di alcune scelte terapeutiche (il FACT, *Fixed-dose Artesunate Combination Therapies*³²); oppure le nuove associazioni accettabili per vecchi farmaci (come l'amodiachina + sulfadoxina-pirimetamina per la profilassi alla donna in gravidanza³³); e a continuare con le sperimentazioni sempre più promettenti, anche se non conclusive, nella Roadmap (per ora più parole che fatti, o meglio, per ora più sperimentazioni che applicazioni) sul vaccino antimalarico, un vaccino "impossibile", per il numero di molecole sensibili implicate, differenti per i differenti stadi di sviluppo del parassita malarico, e tuttavia un vaccino sul quale si lavora molto, nel mondo^{34,35}. Per quanto riguarda l'infezione da HIV, che non è solo, per l'Africa, un flagello naturale, ma anche una spada di guerra, usata, attraverso lo stupro, per ferire ulteriormente i vinti nelle guerre di potere che sconvolgono quel continente³⁶, il problema più rovente, per la pediatria, è quello del controllo della trasmissione verticale, un problema da noi "universalmente" superato, ma che in Africa cerca ancora disperatamente soluzioni praticabili³⁷.

Infine, due problemi correnti. Il primo problema è quello della poliomielite, per il controllo della quale si sta registrando, sempre nei Paesi poveri, un salto indietro, attribuito all'immenso reservoir indiano, e si cercano nuove strategie (vaccinali) basate piuttosto su un controllo accettabile che sulla reale speranza di eradicazione³⁸. Il secondo problema è quello della mortalità da morbillo: un problema che solo in teoria sembrava di poter risolvere col vaccino, e probabilmente si potrebbe risolvere se il primo problema non fosse proprio quello di raggiungere, col vaccino, una fascia sufficiente della popolazione. In realtà, è solo da pochi anni, anche per l'intervento della *Global Alliance on Vaccination and Immunisation* (GAVI),

economicamente sostenuta in larga misura dall'associazione di Bill Gates (ne abbiamo già parlato a proposito del vaccino anti-pneumo), che il 77% della popolazione pediatrica nel Mondo riceve almeno una dose di vaccino anti-morbillo, il che ha comportato una riduzione del 60% della mortalità da morbillo nel 2005 (1,5 milioni di morti risparmiati tra il 1999 e il 2005)³⁹. A sua volta, la copertura vaccinale dipende dall'affermarsi di quella strategia, supportata dal WHO-OMS, che prende il nome di IMCI (*Integrated Management of Childhood Illness*) e che si basa su una diffusione territoriale delle cure pediatriche. È allo sviluppo di questa strategia che si affida in larga misura la speranza di raggiungere l'improbabile obiettivo n 4 del Millennium Project, cioè la riduzione di 2/3 della mortalità pediatrica (<5 anni) entro il 2015⁴⁰. Unica obiezione. Non è detto che molti di quei bambini risparmiati dal morbillo siano poi morti per altra causa, non essendo stata toccata la concausa maggiore di tutte le morti, la cattiva nutrizione.



Bibliografia

Chikungunya, Stafilococco e resistenze

1. Watson R. Chikungunya fever is transmitted locally in Europe for the first time. *BMJ* 2007;335:532.
2. Bonn Antimicrobial resistant rising in Europe. *Lancet Infect Dis* 2007;7:86.
3. Otter JA, French GL. Nosocomial transmission of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an emerging threat. *Lancet Infect Dis* 2006;6:753-5.
4. Paul J. Surveillance and management of all types of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *BMJ* 2006;333:269-71.
5. Wyllie DH, Crook DW, Peto TEA. Mortality after *Staphylococcus aureus* bacteremia in two acute hospitals in Oxfordshire, 1997-2003; cohort study. *BMJ* 2006;333:281-70.
6. Raviglione M, Smith IM. XRD tuberculosis-implications for global public health. *N Engl J Med* 2007;356:656-9.
7. Stanley JR, Amagai M. Pemphigus, bullous impetigo, and the staphylococcal scalded-skin syndrome. *N Engl J Med* 2006;355:1800-10.

Sepsis

8. Tang B, Eslick G, Craig JC, McLean AS. Accuracy of calcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:210-7.
9. Aneja A, Carrillo JA. Wath is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007;92:165-9.
10. Terblanche M, Almog Y, Rosenson R, et al. Statins and sepsis. Multiple modification at multiple levels. *Lancet Infect Dis* 2007;7:358-68.
11. Drage SM, Barber VS, Young JD. Statins and sepsis: panacea or Pandora's box? *Lancet Infect Dis* 2007;7:80.
12. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis.

A multicentric phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:836-43.

13. Opal SM. Can we RESOLVE the treatment of sepsis? *Lancet* 2007;369:803-4.

Infettivologia relazionale quotidiana

14. Goodwin RD, Wickramarane P, Nomura Y, Weissman MM. Familial depression and respiratory illness in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:487-94.
15. Wyman PA, Moynihan J, Eberly S, et al. Association of Family stress with natural killer activity and the frequency of illnesses in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:228-34.
16. Mangione R, Elliott MN, Stivers T, et al. Ruling out the need for antibiotics. *Acta Pediatr Adolesc Med* 2006;160:945-52.

Vaccini

17. Levine OS, Cutts F. Pneumococcal vaccine and public health. *Lancet* 2007;7:1144-5.
18. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast GP, et al. Decline pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugated vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369:1179-86.
19. Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, et al. Cost-effectiveness from the first 5 years of use in the United States incorporating herd effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:494-501.
20. Sinha A, Levine O, Knoll M, Muhib F, Lieu TA. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in the prevention of child mortality: an international economic analysis. *Lancet* 2007;369:389-96.
21. King JC, jr, Stoddard JJ, Gaglani MJ, et al. Effectiveness of school-based influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006;355:2523-32.
22. Ampofo K, Gesteland PH, Bender J et al. Epidemiology, complications, and cost of hospitalization in children with laboratory-confirmed influenza infection. *Pediatrics* 2006;118:2409
23. Ohmit SE, Victor JC, Rotthof JR, et al. Prevention of antigenically drifted influenza by inactivated and live attenuated vaccines. *N Engl J Med* 2006;355:2513-22.
24. Belghe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med* 2007;356:685-96.
25. Dombrowski KJ, Davis MM, Cohn LM, Clark SJ. Effect of missed opportunities on influenza vaccination rates among children with asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:966-71.
26. Fukuda K, Kieny MP. Different approaches to influenza vaccination. *N Engl J Med* 2006;355:2586-7.
27. Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. *BMJ* 2006;333:912-5.
28. Ferguson N. Poverty, death, and a future influenza pandemic. *Lancet* 2006;368:2187-8.
29. Murray QL, Lopez AD, Chin B, et al. Estimation of potential global pandemic influenza mortality, on the basis of vital registry data from the 1918-20 pandemic: a quantitative analysis. *Lancet* 2006;368:2211-18.
30. Barton ES, White DW, Cathelyn JS, et al. Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 2007;447:326.
31. Unanue ER. Viral infections and nonspecific protection-good or bad? *N Engl J Med* 2007;357:1345.

Terzo Mondo

32. Wakabi W. Promising results from neglected diseases meeting in Africa. *Lancet Infect Dis* 2006;6:688.
33. Tagbor H, Bruce J, Browne E, et al. Efficacy, safety, and tolerability of amodiaquine plus sulphadoxine-pyrimetamine used alone or in combination for malaria treatment in pregnancy: a randomised trial. *Lancet* 2006;68:1349-56.
34. Brown H. New optimism over malaria vaccine research. *Lancet Infect Dis* 2007;7:84.

35. (No authors listed). Developing country trialists are key for malaria vaccine goals. *Lancet* 2006;368: 2185.
 36. Mills EJ, Nachega JB. HIV infection as a weapon of war. *Lancet Infect Dis* 2006;6:752.
 37. Kourtis AP, Lee FK, Abrams EJ, et al. Mother-to-child transmission of HIV-1: timing and implications

for prevention. *Lancet Infect Dis* 2006;6:726-32.
 38. Pallansch MA, Sandhu HS. The eradication of polio-progress and challenges. *N Engl J Med* 2006; 355:2508-11.
 39. Elliman D, Bedford H. Achieving the goal for global measles mortality. *Lancet* 2007; 369:165-6.

40. Wolfson LJ, Strebel PM, Gacic-Dobo M, et al. Has the 2005 measles mortality reduction goal been achieved? A natural history modelling study. *Lancet* 2007;369:191-201.



NEFRO-UROLOGIA

INFEZIONE URINARIA: TERAPIA ORALE A TUTTE LE ETÀ Capitolo chiuso?

Alcune raccomandazioni ufficiali suggeriscono ancora che il trattamento dell'infezione urinaria sia iniziato per via venosa e mantenuto poi per via orale, oppure che la via parenterale sia privilegiata almeno nel bambino sotto i 3 mesi. D'altronde, ricerche sul campo ci dicono che in Italia il 50% delle infezioni urinarie vengono curate per via parenterale. Perché? Mistero, visto che poi la concentrazione nelle urine della maggior parte degli antibiotici usati è comunque molto alta.

BMJ pubblica le linee-guida NICE per la diagnosi e il trattamento delle infezioni urinarie.

La principale raccomandazione è che il sospetto di UTI sia preso in considerazione in ogni bambino febbrile senza causa ovvia. L'esame ideale consiste nella conta diretta dei leucociti e dei batteri sull'urina fresca. Il trattamento è indicato per 10 gg se l'infezione è presumibilmente alta (febbre), per os quando non ci siano difficoltà obiettive, come il vomito (dunque in almeno il 90% dei casi), per tempi più brevi (3 gg) quando ci sia l'evidenza di una localizzazione esclusivamente bassa (assenza di febbre, disuria, sesso femminile). L'indicazione a un approfondimento per imaging (ecografia, cisto-uretrografia) va ristretta ai casi con significativa ricorrenza o comunque atipici^{1,2}.

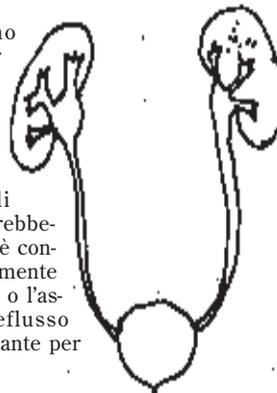
Una recente ricerca (italiana, ma pubblicata sul *British Medical Journal*)³,

policentrica, su circa 500 casi di infezione urinaria febbrile, dimostra che i risultati, sia sullo sfebbramento sia sulla normalizzazione delle urine sia sulla numerosità delle lesioni parenchimali residue, sono identici, a qualunque età (>1<81 mesi), tanto con amoxicillina+clavulanato per os, quanto con cefalosporina per vena. Ma d'ora in avanti voi credete che la percentuale del 50% dei bambini che vengono messi in terapia parenterale si ridurrà per questo? Qualcosa ci dice di no.

POSSIAMO SOSPETTARE CLINICAMENTE IL REFLUSSO? MA CI SERVE?

Uno studio del 2000 (Oostenbrink R, et al. *Acta Paediatr* 2000;89:806) aveva ritenuto di poter affermare che il reflusso vescico-ureterale poteva essere escluso con quasi certezza di fronte a un basso score che consideri sesso, età, storia familiare, reperto ecografico, e livello della PCR. Il punteggio avrebbe dimostrato una elevata sensibilità, ma una bassa specificità (il 17% dei bambini senza reflusso hanno un punteggio sospetto). Uno studio di convalida ha concluso che sia la sensibilità (89%) che la specificità (13%) dello score sono alquanto inferiori a quanto riportato nella ricerca².

NB. Riportiamo questi lavori per dovere, ma anche un poco per sottolineare che le cose camminano più lentamente di quello che dovrebbero. In realtà, si è concluso attendibilmente che la presenza o l'assenza di un reflusso non è determinante per



le scelte terapeutiche, e che non lo è nemmeno la presenza di scar. Che comunque un'ecografia renale è ragionevole in ogni bambino che abbia avuto una infezione urinaria febbrile, e che l'ecografia è sufficiente per darci tutte le indicazioni utili, al di là di calcoli probabilistici (evidenza di scar, evidenza di dilatazione, evidenza probabile di un reflusso importante), e che la pronta ripresa della terapia antibiotica a ogni possibile ricaduta è l'unica strada utile da seguire, reflusso o non reflusso.

UNA INFEZIONE URINARIA SOSTENUTA DA UN GERME DIVERSO DALL'E. COLI HA UN SUO PECULIARE PROFILO CLINICO?

La ricerca vorrebbe dire che forse sì; in realtà è una ricerca che non ci dice più di quel che potevamo immaginarci⁵. La caratteristica principale di una infezione urinaria da non-*E. coli* è quella di aver ricevuto già altri trattamenti antibiotici. Altre caratteristiche sono l'età, tendenzialmente più bassa, e la presenza di reflusso o di altre malformazioni, reperto alquanto più comune nelle infezioni da non-*E. coli* che non in quelle da *E. coli*. Alla fine, la cosa più semplice è quella di fare comunque una coltura, che non si nega a nessuno.

ERITROPOIETINA: EFFETTO DI PROTEZIONE E DI DANNO A CARICO DEL SNC

L'eritropoietina, prodotta dal rene in funzione diretta del grado di ipossia relativa e dell'integrità dell'organo, ha un ruolo critico nel regolare l'eritropoiesi, ma possiede anche altri effetti indipendenti, in particolare un effetto neuroprotettivo sperimentale nei confronti di differenti tipi di neurolesione⁶. Tuttavia, a fronte di numerose, consistenti dimostrazioni sperimentali (specialmente su colture in vitro) di questo effetto, le dimostrazioni cliniche ne sono molto scarse e nell'insieme deludenti. Al con-