

Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra.

Bollettino bimestrale
Newsletter pediatrica 2007; n° 20 (Volume 4): pag. 51-67

Su questo numero

Presentazione	pag. 52
Letteratura primaria	
Vaccinazione antipapillomavirus e prevenzione di lesioni precancerose vaginali e vulvari	pag. 53
Un caso di tetano in un bambino piemontese non vaccinato	pag. 55
Efficacia del Trimetropim/Sulfametoxazolo in bambini con otite cronica attiva	pag. 56
Utilità di una dose doppia di amoxicillina nella polmonite non severa	pag. 57
Presentazione clinica e trattamento ospedaliero delle broncopolmoniti	pag. 58
La depressione bipolare in età pediatrica	pag. 60
Età all'orchidopessi per testicolo non disceso e successivo rischio di cancro	pag. 60
Efficacia della monoterapia rispetto a terapia con tre farmaci nell'appendicite perforata	pag. 61
Fattori genetici e ambientali associati all'autismo	pag. 62
Identificazione e trattamento della sindrome di Munchausen by proxy	pag. 63
Adenotonsillectomia ed esiti neurocomportamentali nelle OSAS	pag. 64
In breve	pag. 66
Cochrane Database of Systematic Review	
Il 3° aggiornamento del 2007	pag. 67

La distribuzione della newsletter è limitata ai soci ACP e al personale dell'IRCCS Burlo Garofolo ed avviene per posta elettronica. Per riceverla è necessario iscriversi al servizio inviando una e-mail all'indirizzo newsletter@csbonlus.org con oggetto "Conferma newsletter" e specificando:

- 1) Nome, cognome, città e professione (pediatra di famiglia, ospedaliero, ecc)
- 2) Il numero/i della newsletter ricevuto/i e se interessano gli eventuali arretrati.

Tale e-mail va inviata **una volta sola** in occasione della prima iscrizione al servizio. La newsletter sarà successivamente inviata in automatico agli iscritti.

Gli arretrati sono disponibili sul sito www.csbonlus.org, nella sezione Risorse (**vedi**).

Per corrispondenza:

Luca Ronfani, e-mail: ronfani@burlo.trieste.it, tel. e fax 040 3785401

Anna Macaluso, e-mail: newsletter@csbonlus.org, tel: 040 3220447, fax : 040 3224842

Allegato. Miglioramento del consenso informato: suggerimenti da parte dei genitori di bambini con leucemia.

A cura del gruppo di lettura di Verona.

Obiettivo	Raccogliere suggerimenti da parte dei genitori di bambini affetti da leucemia per migliorare i processi di consenso informato per la partecipazione ad un trial clinico.
Setting	Sono stati utilizzati dati derivati da uno studio precedente (Informed Consent in the Children's Cancer Group) che esaminava il consenso informato di RCT in casi di leucemia pediatrica. Sono stati reclutati genitori che afferivano a 6 istituzioni statunitensi.
Disegno	Studio longitudinale della durata di quattro anni
Pazienti/Patologia	Hanno partecipato allo studio genitori di bambini affetti da leucemia.
Metodi	Informazioni dai genitori sono state raccolte in 4 diversi momenti: 1) una prima intervista è stata realizzata entro 72 ore dalla comunicazione di diagnosi e dalla presentazione ai genitori del consenso informato per l'ingresso del figlio in un trial clinico. 2) un'intervista simile è stata realizzata dopo 6-8 mesi. 3) nel terzo anno dello studio sono stati realizzati focus group. 4) un rappresentante per ogni focus group ha partecipato al PAGIC (Parent Advisory Group on Informed Consent), un gruppo di 9 genitori che, nel corso di un meeting di 2 giorni, ha elaborato i dati raccolti durante le fasi precedenti e ha prodotto raccomandazioni.
Principali risultati	Sono stati raccolti da 132 genitori 177 suggerimenti per migliorare il processo di consenso informato. In particolare i genitori hanno richiesto: <ol style="list-style-type: none">1. maggiore disponibilità di tempo per prendere le decisioni;2. maggiore attenzione alla quantità di informazioni fornite (da alcuni ritenute eccessive, da altri insufficienti);3. informazioni più dettagliate sul trial clinico;4. ripetizioni e suddivisione del colloquio informativo in almeno due momenti5. disponibilità di materiale di consultazione relativo al trial6. maggiore attenzione allo stile comunicativo del medico7. maggiore supporto durante il processo decisionale con la possibilità di parlare con altri genitori di bambini con leucemia già coinvolti nel processo decisionale di partecipazione al trial8. traduzione adeguata del materiale e possibilità di avere a disposizione un interprete per i genitori di lingua non inglese Il gruppo PAGIC ha suggerito un modello di consenso informato che: <ul style="list-style-type: none">• garantisca più tempo ai genitori per la decisione• segua una sequenza logica che aiuti la comprensione• approfondisca gli argomenti seguendo una checklist predefinita• verifichi la comprensione dell'informazione prima di affrontare nuovi argomenti• sottolinei adeguatamente alla fine di ciascuna discussione contenuto e tempi della successiva e le decisioni che ci saranno da prendere in futuro• sottolinei l'importanza dei trial controllati randomizzati per il progresso delle cure mediche nel tempo• sottolinei adeguatamente la natura volontaria della partecipazione.
Conclusioni degli autori	L'acquisizione del punto di vista dei genitori permette di farli diventare partner e consulenti per i ricercatori.

Perché abbiamo segnalato lo studio?
Quello dell'acquisizione del consenso informato nell'ambito degli studi di ricerca clinica rappresenta un momento critico che spesso viene affrontato in modo non adeguato. La tendenza attuale, in particolare per quel che riguarda studi sponsorizzati da industrie farmaceutiche, è di fornire modelli scritti di consenso molto complessi ed esaustivi, ma spesso di difficile comprensione per l'uso di terminologia tecnica e di difficile lettura proprio per la mole di informazioni che vengono fornite. Lo scopo di questi modelli sembra più quello di tutelare lo sponsor della ricerca che quello di informare il soggetto partecipante. Raccogliere le opinioni di genitori di bambini coinvolti in studi di ricerca e il tentativo di proporre un modello di consenso informato "condiviso" sembra un utile metodo di superare le difficoltà relative a questo tema.

Referenza

Eder ML, Yamokoski AD, Wittmann PW, Kodish ED. Improving Informed Consent: Suggestion from Parents of Children With Leukemia. *Pediatrics* 2007;119:e849-e859
È disponibile il testo completo ([vedi](#))

Cos'è la newsletter

- La newsletter nasce nel febbraio 2004 come strumento di aggiornamento per il pediatra di famiglia o ospedaliero generalista all'interno di una convenzione stipulata tra l'Associazione Culturale Pediatri (ACP) e il Centro per la Salute del Bambino (CSB).
- Dal febbraio 2005 partecipa alla sua produzione anche il Servizio di Epidemiologia e Biostatistica dell'IRCCS Burlo Garofolo di Trieste.
- Vengono sorvegliate in maniera sistematica da un gruppo di pediatri di famiglia e ospedalieri le seguenti riviste:
 - Lancet
 - British Medical Journal (BMJ)
 - Journal of American Medical Association (JAMA)
 - New England Journal of Medicine
 - Archives of Diseases in Childhood (ADC)
 - Paediatrics
 - Journal of Pediatrics
 - Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine.
- Viene analizzata periodicamente la Cochrane Library per identificare revisioni sistematiche di possibile interesse per il pediatra.
- Ogni 2 mesi viene prodotto un bollettino distribuito via e-mail agli iscritti al servizio.

Istruzioni per l'uso

La newsletter è stata pensata per un utilizzo elettronico (direttamente da PC). Gli articoli selezionati vengono presentati con un riassunto dei principali risultati e con un breve commento; è presente un collegamento ipertestuale all'abstract e, dove possibile, al testo completo dell'articolo citato (la cui referenza viene comunque riportata alla fine di ciascun paragrafo). Cliccando sulle parti blu (CTRL + click in caso di Windows XP) dopo essersi collegati ad Internet si può dunque visualizzare abstract o testo completo.

[Torna all'indice](#)

Letteratura primaria

Vaccinazione antipapillomavirus e prevenzione di lesioni precancerose vaginali e vulvari.

Segnaliamo questo lavoro pubblicato su Lancet ([vedi abstract](#)) che si inserisce nel dibattito sulla vaccinazione anti papillomavirus (anti HPV).

Obiettivo	Valutare l'efficacia del vaccino tetravalente anti HPV in una popolazione di giovani donne nella prevenzione delle neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN2-3) e vaginale (VaIN2-3) ad alto grado, associate ad HPV.
Disegno	Analisi combinata di 3 trial controllati randomizzati in doppio cieco precedentemente pubblicati (2 sul New England J Medicine e 1 su Lancet Oncology). Vengono riportati solo alcuni dettagli sulla metodologia dei 3 trial originali. La randomizzazione sembra adeguata, ma sarebbe necessario recuperare i singoli lavori per avere più dettagli su nascondimento della sequenza e cecità. L'analisi principale viene realizzata per protocollo, in condizioni ottimali, includendo solo le donne che hanno completato il ciclo vaccinale di 3 dosi in 12 mesi, senza violazioni rispetto al protocollo, negative per DNA virale all'inizio dello studio e che lo erano ancora dopo la terza dose di vaccino. Gli autori presentano comunque anche un'analisi in una popolazione meno selezionata (donne HPV16 o 18 DNA negative al giorno 1 e con violazioni del protocollo) e un'analisi per intention to treat, che include tutte le donne reclutate indipendentemente dalla situazione sierologica dell'HPV o dall'evidenza di malattia anogenitale HPV correlata al momento dell'arruolamento.
Setting	Il reclutamento è avvenuto in 157 siti in 24 paesi delle Americhe, dell'Europa e dell'Asia. La maggior parte delle donne sono state reclutate in strutture universitarie e in cliniche urbane.
Pazienti/Patologia	Sono state arruolate donne di età compresa tra 16 e 26 anni, non in gravidanza, con non più di 4 partners sessuali riferiti nel periodo precedente l'inizio dello studio. Veniva chiesto alle partecipanti di usare sistemi contraccettivi sicuri per tutta la durata dello schema vaccinale e di non sottoporsi ad altri vaccini 14 giorni prima o dopo ogni dose del vaccino HPV.
Intervento	Le donne reclutate sono state randomizzate a ricevere vaccino tetravalente HPV o placebo in 3 somministrazioni (giorno 1, mese 2 e mese 6).
Outcomes misurati	L'outcome primario dello studio era l'incidenza combinata di neoplasia intraepiteliale vulvare (VIN2-3) e di neoplasia intraepiteliale vaginale (VaIN2-3) ad alto grado, associate ad HPV 16 o 18. All'arruolamento le donne erano sottoposte a esame obiettivo della regione anogenitale (area perianale, vulvare, vaginale). Quando necessario veniva eseguita una colposcopia. Venivano inoltre effettuati il Pap test cervicale per screening citologico e un tampone anogenitale e cervicale per ricerca del DNA HPV. Esame obiettivo, Pap test e HPV DNA venivano ripetuti alle visite di follow-up. L'infezione da HPV6/11/16/18 veniva determinata con la PCR e la sierologia. Le lesioni sospette venivano biopsiate e lette da un panel di 4 anatomo-patologi in cieco rispetto alle diagnosi effettuate dal laboratorio o clinicamente, al gruppo cui era stato somministrato il vaccino e allo stato HPV. Outcome secondario era la valutazione degli effetti collaterali legati al vaccino.
Follow up	Le donne venivano valutate all'arruolamento, 1 mese dopo la terza dose e successivamente ad intervalli di 6-12 mesi fino a 48 mesi. Il tempo medio di follow up è stato di 3 anni.
Principali risultati	Di 18174 donne arruolate, 18150 hanno ricevuto almeno una dose di vaccino o di placebo. L'efficacia del vaccino all'analisi per protocollo (15596 donne) era del 100% (IC 95% 72-100), all'analisi per intention to treat (18174 donne) era del 71% (IC 95% 37-88). Il vaccino ha presentato un'efficacia complessiva del 49% (IC 95% 18-69) contro tutte le neoplasie intraepiteliali vaginali (VaIN2-3) e vulvari (VIN2-3), indipendentemente dalla rilevazione di HPV DNA nelle lesioni. Gli effetti collaterali più comuni, valutati 14 giorni dopo ogni iniezione, sono stati reazioni locali e febbre.
Conclusioni degli autori	Il vaccino tetravalente anti HPV si è dimostrato efficace nel prevenire le lesioni precancerose vaginali e vulvari ad alto grado in donne giovani che non presentavano tali lesioni al momento della vaccinazione. Quest'ultima potrebbe quindi portare ad una ridotta frequenza di cancro vulvari e vaginali legati ad HPV.

Il papillomavirus umano (HPV) infetta comunemente il tratto genitale femminile. L'outcome dell'infezione dipende dal genotipo virale (che può essere a basso o ad alto rischio di sviluppo tumorale) e dalla sede (la giunzione cervicale è più suscettibile all'infezione). L'HPV carcinogenico può causare cancro cervicali, anali, vulvari e vaginali. Il carcinoma della cervice uterina è il settimo tumore maligno per incidenza e mortalità nella popolazione femminile in Europa. Come riportato in

un recente approfondimento sull'argomento pubblicato su Quaderni ACP, "dei 500.000 casi stimati ogni anno dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'80% si verifica nei paesi poveri dove rappresenta la prima causa di morte delle donne. In Italia risultano circa 3500 nuovi casi ogni anno (1998-2002) con un'incidenza di 10 x 100.000 donne ed una letalità dello 0,8%, che appaiono entrambe in costante calo". I carcinomi vulvari e vaginali sono meno frequenti rispetto a quelli della cervice. Cardine della prevenzione del carcinoma cervicale è lo screening con test di Papanicolaou (Pap test). Non esistono invece programmi di screening per i tumori vulvari e vaginali. Recentemente è stato messo a punto un vaccino contro l'HPV. Una sintesi delle informazioni relative a infezioni da HPV, cervicocarcinoma, screening e vaccino può essere consultata sul sito del Centro di Documentazione per la Salute Perinatale e Riproduttiva, SaPeRiDoc, disponibile all'URL: http://www.saperidoc.it/doc_116.html. Le evidenze disponibili sull'efficacia del vaccino si riferiscono in gran parte al tumore della cervice uterina e mostrano un'efficacia protettiva rispetto alle displasie di basso grado causate da HPV praticamente del 100% nell'analisi per protocollo. L'efficacia appare invece ridursi sia nell'analisi intention to treat, sia in particolare quando vengano considerate le lesioni displasiche di alto grado (CIN 3), che possono essere un proxy migliore per la neoplasia cervicale rispetto ai CIN 1 e CIN 2 (lesioni precancerose destinate nella maggior parte dei casi a risolversi spontaneamente senza terapia). Va inoltre considerato che il tumore della cervice ha il suo picco di incidenza attorno ai 45 anni mentre gli studi sull'efficacia del vaccino sono stati condotti su giovani donne di età inferiore ai 26 anni ed il tempo massimo di osservazione è stato di 5 anni. Al momento è quindi difficile trarre conclusioni sull'efficacia del vaccino nella prevenzione del cervicocarcinoma, anche se la speranza è ovviamente che questa possa essere dimostrata. Rispetto alla sicurezza del vaccino, i dati sul breve termine sono tranquillizzanti mentre mancano quelli relativi a possibili effetti teratogeni nelle donne vaccinate durante la gravidanza, alla durata della protezione e all'eventuale impatto sull'epidemiologia dei tipi virali circolanti. Lo studio recensito, sponsorizzato dalla casa produttrice del vaccino tetravalente, realizza un'analisi combinata di 3 trial controllati randomizzati in doppio cieco e evidenzia l'efficacia del vaccino anche su lesioni precancerose vulvari e vaginali. Vista la relativa rarità del cancro vulvare e vaginale nella fascia di età considerata, non è stato possibile dimostrare l'efficacia del vaccino direttamente su tale condizione, ma solo su outcomes sostitutivi (le lesioni precancerose). Il follow-up breve non permette inoltre di valutare la durata dell'efficacia vaccinale e la necessità di dosi di richiamo. Lo studio si inserisce comunque all'interno del dibattito sull'opportunità di vaccinare su ampia scala contro l'HPV. Quale sia la migliore politica da adottare è ancora motivo di incertezza e ne è la dimostrazione il fatto che paesi diversi abbiano adottato strategie diverse. L'Italia è per il momento l'unico paese che ha optato per l'offerta attiva gratuita del vaccino. La Finlandia ha invece intrapreso una politica diversa: riconoscendo la potenziale utilità del vaccino e la sostanziale carenza di dati di efficacia ha deciso di arruolare oltre 20.000 adolescenti in un trial. Le adolescenti in questione, opportunamente informate e dopo aver dato il loro consenso, vengono sottoposte o a vaccinazione anti HPV, o a vaccinazione anti HAV o a placebo. Solo nel 2020, dicono i ricercatori finlandesi, si avranno i dati per poter decidere in maniera informata se e come implementare la vaccinazione anti HPV nel paese. Oltre a questo aspetto vanno considerati altri punti critici: 1) l'età più opportuna per la vaccinazione non è ancora chiaramente definita. La fascia di età dovrebbe essere quella che precede l'inizio dei rapporti sessuali ma le proposte sono diverse (età prescolare, 9 anni, 11-12 anni); a questo proposito, non sapendo quanto dura l'efficacia della vaccinazione, potrebbe verificarsi il caso che, proprio una volta raggiunta l'età in cui è massimo il rischio di contrarre l'infezione (fra i 20-25 anni) la protezione conferita dalla vaccinazione sia già ridotta o annullata; 2) non ci sono studi sull'opportunità di vaccinare anche i maschi; 3) si teme che, una volta introdotta la vaccinazione anti HPV, le donne sviluppino un senso di falsa sicurezza e riducano l'adesione allo screening citologico con Pap-test, unica prevenzione che al momento ha mostrato di essere veramente efficace contro il tumore della cervice uterina; 4) il problema delle infezioni da HPV è drammatico soprattutto nei paesi poveri e nelle fasce sociali più fragili delle società benestanti. Il potenziale vantaggio della vaccinazione dipenderà dalla capacità di

raggiungere i gruppi e le popolazioni più vulnerabili; 5) i costi sono ingenti, specie per i paesi poveri, ma il dato è preoccupante anche “da noi”, visto che la spesa nazionale prevista per l’Italia è di 75 milioni di euro: in pratica, una regione come l’Emilia-Romagna spenderà, per il solo costo vivo dell’acquisto delle fiale del vaccino per vaccinare la coorte di 12enni, una cifra pari ad un terzo dei fondi necessari a tutte le vaccinazioni per l’infanzia attualmente offerte. In Basilicata, dove sembra che la regione abbia optato per la vaccinazione di 4 coorti di ragazze, la spesa pura, non considerando quindi il personale, le strutture, etc, supererà largamente il costo di tutte le vaccinazioni attualmente offerte; 6) andrebbe adeguatamente studiata l’integrazione con gli altri programmi di vaccinazione e di prevenzione. Per maggiori dettagli su questo tema vi rimandiamo:

- ai due approfondimenti pubblicati nel 2006 ([vedi](#)) e nel 2007 ([vedi](#)) su Quaderni acp
- ad un aggiornamento sull’efficacia del vaccino pubblicato sul Bollettino di informazione sui farmaci dell’AIFA ([vedi](#)) e ripreso anche sulle pagine elettroniche di Medico e Bambino ([vedi](#));
- ad un recente editoriale pubblicato su Medico e Bambino ([vedi](#)).
- alle già citate pagine web di SaPeRiDoc.

Referenze

Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6,11,16,18) L1 virus-like particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-1702.

Grandori L. Vaccinare contro il papillomavirus: dove, quando, come. *Quaderni acp* 2006; 13(5)225.

Grandori L. Il vaccino contro il papillomavirus arriva a primavera; intanto laviamoci le mani. *Quaderni acp* 2007; 14(2): 85.

Il vaccino anti-HPV. *Bif* 2007; 14(1):12-16.

Di Mario S, Basevi V, Magrini N. Vaccinazione anti-HPV: alcuni interrogativi per il pediatra. *Medico e Bambino* 2007; 26(5):279-280.

[Torna all'indice](#)

Un caso di tetano in un bambino piemontese non vaccinato.

Su Epicentro, il portale di Epidemiologia dell’Istituto Superiore di Sanità, è possibile trovare la traduzione di una segnalazione pubblicata su Eurosurveillance e relativa ad un caso di tetano presentatosi in Piemonte in un bambino i cui genitori avevano rifiutato la vaccinazione ([vedi la traduzione italiana](#)). Di seguito ne proponiamo una sintesi. A due mesi di età il bambino ha ricevuto la prima dose di un vaccino esavalente difterite-tetano-pertosse acellulare-epatite B-virus polio inattivato-*Haemophilus influenzae* B. Nei giorni successivi era più irritabile del solito e al settimo giorno ha sviluppato una dermatite atopica. I genitori si sono convinti che la dermatite fosse dovuta alla vaccinazione e che la somministrazione di ulteriori dosi di vaccino avrebbe rappresentato una minaccia per la salute del bambino. L’azienda sanitaria locale ha applicato la procedura standard per superare il loro rifiuto alla vaccinazione, ma i genitori non hanno cambiato idea ed hanno firmato una dichiarazione di “rifiuto della vaccinazione”. All’età di 34 mesi il bambino si è ferito su una porta di ferro con lieve lacerazione superficiale al pollice sinistro, che è stata pulita e bendata da un medico senza bisogno di ricovero. Secondo le raccomandazioni nazionali sulla gestione delle ferite a rischio di tetano, le persone non vaccinate o non completamente vaccinate in questi casi devono ricevere simultaneamente immunoglobuline per il tetano e una dose di vaccino. Tuttavia i genitori non hanno indicato lo stato vaccinale del bambino, che perciò non ha ricevuto nessuna profilassi post esposizione. Due settimane dopo la ferita, il bambino è stato ricoverato in ospedale per disfagia, rigidità muscolare, opistotono e trisma. Gli esami di laboratorio, le indagini neuroradiologiche e un’elettromiografia hanno confermato la diagnosi di tetano. Il paziente è stato quindi trattato con immunoglobuline per il tetano, ceftriaxone, metronidazolo, midazolam, promazina, solfato di magnesio e fenobarbitale. È guarito ed è stato dimesso dopo 15 giorni di ricovero. Le vaccinazioni previste dal calendario nazionale, iniziate durante il ricovero in ospedale, sono state completate dopo la dimissione, senza alcun effetto avverso. Nella discussione gli autori sottolineano come, nei Paesi sviluppati, il rifiuto della vaccinazione sia il principale fattore di rischio per tetano fra i bambini. L’opera dei gruppi antivaccinali e lo spazio riservato dai media a persone e gruppi che si oppongono alle vaccinazioni ha portato ad un aumento delle preoccupazioni dei genitori riguardo alla sicurezza dei vaccini. Allo stesso tempo, dal momento che la vaccinazione

universale ha prodotto un calo vertiginoso nell'incidenza delle malattie prevenibili con i vaccini, i genitori non sono a conoscenza degli effetti devastanti di poliomielite, difterite, tetano, morbillo e delle altre malattie prevenibili con i vaccini, e possono non essere in grado di valutare i veri rischi e benefici della vaccinazione. Gli autori concludono che è importante che i professionisti sanitari informino correttamente i genitori su rischi e benefici dei vaccini, mettendo in evidenza che molte credenze sui rischi non sono basate su prove scientifiche e che evitare o rimandare la vaccinazione a causa di controindicazioni sbagliate può avere serie conseguenze. Il caso segnalato ne è la dimostrazione più evidente. Su Epicentro è disponibile un nuovo approfondimento dedicato al tetano ([vedi](#)).

Referenze

Giovanetti F, Pellegrino A. A case of tetanus in a child whose parents refused immunisation – Piedmont Region, Italy, 2006. Eurosurveillance Weekly 2007;12 (6): E070621.2.

[Torna all'indice](#)

Efficacia del Trimetropim/Sulfametoxazolo in bambini con otite cronica attiva.

Si tratta di un trial controllato randomizzato pubblicato su Pediatrics ([vedi abstract](#)).

Obiettivo	Determinare l'efficacia clinica di un trattamento ambulatoriale prolungato con Trimetropim/Sulfametoxazolo (TMP-SMX) in soggetti con otite media cronica attiva.
Setting	Un dipartimento Universitario di Otorinolaringoiatria (Utrecht, Olanda) a cui sono stati riferiti bambini affetti dalla condizione in studio da tutta l'Olanda.
Disegno	RCT di buona qualità metodologica. Randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità sono adeguate e ben descritte nei metodi. Analisi per intention to treat.
Pazienti/Patologia	Sono stati arruolati bambini di età compresa tra 1 e 12 anni, con storia documentata di otorrea continua da più di 3 mesi (attraverso timpanostomia o membrana timpanica perforata), con fallimento dei trattamenti convenzionali (terapia breve con antibiotici sistemici e/o terapia topica). Sono stati esclusi i bambini con colesteatoma, Sindrome di Down, fibrosi cistica, immunodeficienza, discinesia ciliare, allergia al farmaco studiato, uso continuato di antibiotici per più di 6 settimane nei 6 mesi precedenti.
Intervento	Somministrazione di TMP-SMX (18 mg/kg/die) o di placebo per bocca 2 volte al giorno per 6-12 settimane. Indipendentemente dall'esito, a 12 settimane il trattamento veniva sospeso e in caso di persistenza di otorrea veniva raccomandato un trattamento con azitromicina per il gruppo TMP-SMX e con TMP-SMX per il gruppo placebo. All'ingresso nello studio e se l'otorrea era presente ai controlli a 6 e 12 settimane veniva prescritto in entrambi i gruppi un farmaco topico (gocce otologiche contenenti steroide e antibiotico) per 10-12 giorni. Nelle prime 12 settimane era consentito ai curanti la prescrizione di altri farmaci ad eccezione di TMP-SMX.
Outcomes misurati	Outcome primario dello studio era la presenza di segni otomicroscopici di otorrea in caso di tubi timpanostomici o la perforazione della membrana timpanica alle visite a 6 e 12 settimane e a 1 anno. Outcomes secondari dello studio erano l'uso di altri farmaci per la malattia dell'orecchio, gli effetti avversi al farmaco in studio, eventuali interventi chirurgici a orecchio/naso/gola, la qualità della vita legata alla salute, l'audiometria e i reperti colturali su campioni di essudato.
Follow up	Erano previste visite di controllo all'arruolamento, dopo 6 e 12 settimane e dopo 1 anno. La perdita al follow up è stata contenuta (9%).
Principali risultati	Sono stati randomizzati 101 pazienti, 50 al gruppo TMP-SMX e 51 al gruppo placebo. A 6 settimane il 28% dei bambini con TMP-SMX e il 53% del gruppo placebo presentava segni otomicroscopici di otorrea. A 12 settimane questi valori erano di 32% e 47% rispettivamente. A 1 anno il numero di bambini con otorrea era simile nei 2 gruppi (25% vs 20% rispettivamente). Nel gruppo TMP-SMX 1 bambino ha presentato rash cutaneo; vomito e diarrea sono stati riferiti nel 9% dei casi nel gruppo TMP-SMX vs 2% nel gruppo placebo. Audiometria e qualità di vita sono migliorati durante il periodo di follow-up senza differenza tra i 2 gruppi. Lo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> è stato il batterio più frequentemente isolato nei 2 gruppi (34% dei casi). Si tratta probabilmente di un microrganismo secondario e non di quello responsabile dell'otorrea (lo <i>pseudomonas</i> non risponde infatti al TMP-SMX e il suo isolamento non si è modificato nel corso dello studio).
Conclusioni degli autori	Nei bambini con otite media cronica attiva una terapia con alte dosi di TPM-SMX somministrata per 6-12 settimane è benefica. L'effetto del trattamento è più evidente nel breve termine.

Abbiamo segnalato lo studio in quanto si tratta di un RCT di buona qualità metodologica che suggerisce l'utilità di un trattamento semplice, per bocca e con un farmaco poco costoso per una condizione rara ma rilevante da un punto di vista clinico ed assistenziale per i pazienti e le famiglie. Riprendiamo alcune delle considerazioni fatte dagli autori in discussione sulla trasferibilità del lavoro e dei suoi risultati. Innanzitutto questi sono applicabili a soggetti con otorrea persistente (più di 3 mesi) e non responsiva ai trattamenti convenzionali (il 99% dei soggetti reclutati aveva ricevuto prima dell'arruolamento un trattamento topico con gocce otologiche, più del 90% un trattamento con antibiotico sistemico non meglio definito, il 90% era stato sottoposto a timpanostomia, più del 60% ad adenotonsillectomia e/o tonsillectomia). Gli autori sottolineano che la maggior parte delle otorree viste nell'ambulatorio del pediatra risponde invece bene al trattamento convenzionale. Va ancora considerato che nello studio al momento dell'arruolamento e in caso di persistenza dell'otorrea a 6 e 12 settimane, oltre al TMP-SMX veniva somministrato un farmaco topico (gocce otologiche contenenti steroide e antibiotico). Questo rende più complessa la valutazione dei risultati e della loro reale trasferibilità in ambiti di non utilizzo dei farmaci topici.

Referenze

van der Veen EL, Rovers MM, Albers FWJ, et al. Effectiveness of trimetoprim/sulfamethoxazole for children with chronic active otitis media: a randomized placebo-controlled trial. *Pediatrics* 2007;119:897-904.

[Torna all'indice](#)

Utilità di una dose doppia di amoxicillina nella polmonite non severa.

Un trial clinico realizzato in Pakistan e pubblicato su *ADC* ([vedi abstract](#)) affronta un argomento di attualità che riguarda sia la pediatria ospedaliera che ambulatoriale.

Obiettivo	Valutare se una dose doppia di amoxicillina può migliorare l'esito clinico in bambini con polmonite non severa.
Setting	Dipartimento ambulatoriale di 4 grandi ospedali in Pakistan
Disegno	RCT in doppio cieco. Randomizzazione, nascondimento della sequenza e cecità sono adeguate. L'analisi dell'outcome principale dello studio è stata realizzata per intention to treat.
Pazienti/Patologia	Erano arruolabili bambini di età compresa tra 2 e 59 mesi, con tosse e difficoltà respiratoria, che rientrassero nella categoria di polmonite non severa definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (frequenza respiratoria >50 nei bambini tra 2 e 11 mesi e >40 nei bambini tra 12 e 59 mesi; assenza di rientramenti sottocostali). Sono stati esclusi bambini con malattia cronica, con storia di 3 o più episodi di "fischio" o di asma acuta, o che avevano ricevuto antibiotici nelle 48 ore precedenti l'arruolamento.
Intervento	I bambini reclutati sono stati randomizzati a ricevere la dose standard di amoxicillina (45 mg/kg/die) o una dose doppia (90 mg/kg/die), in 3 somministrazioni/die. Il trattamento veniva realizzato a domicilio. Salbutamolo e paracetamolo per bocca potevano essere somministrati al bisogno.
Outcomes misurati	Outcome principale dello studio era il fallimento del trattamento al giorno 5, definito dalla persistenza o dal peggioramento dei sintomi.
Follow up	I bambini sono stati valutati al momento dell'arruolamento e dopo 3, 5 e 14 giorni. La perdita al follow up è stata molto contenuta (2,7%).
Principali risultati	Lo studio è stato completato da 876 bambini di 900 complessivamente randomizzati, 437 allocati al trattamento standard e 439 alla dose doppia. Hanno presentato un fallimento terapeutico al 5° giorno 20 bambini (4,5%) nel gruppo standard vs 25 (5,7%) nel gruppo a dose doppia. Includendo anche le ricadute, al giorno 14 ci sono stati in tutto 26 fallimenti terapeutici (5,9%) nel gruppo standard vs 35 (7,9%) nel gruppo a dose doppia. Nessuna di queste differenze era statisticamente significativa.
Conclusioni degli autori	L'outcome clinico nei bambini tra 2 e 59 mesi con polmonite non severa è lo stesso utilizzando la dose standard di amoxicillina rispetto ad una dose doppia. La polmonite non severa può quindi venire trattata in maniera adeguata con un trattamento di 3 giorni a dosaggio standard.

Lo studio nasce dal rilievo in Pakistan di un'umentata percentuale di fallimento terapeutico (dal 12 al 19% dal 1990 al 2000) nel trattamento delle polmoniti con amoxicillina. Trend simili sono stati dimostrati in altri paesi asiatici. L'umentata resistenza all'antibiotico, dimostrata in vitro, è stata

proposta come possibile causa e l'aumento della dose di amoxicillina poteva portare ad una maggiore eradicazione dei batteri grazie al raggiungimento di più alte concentrazioni minime inibenti. Si tratta del primo trial realizzato in comunità su questo tema nelle polmoniti e i risultati evidenziano che non ci sono differenze tra i due regimi terapeutici. Lo studio, pur metodologicamente ben realizzato, presenta un problema di interpretazione dei risultati legato ai criteri di inclusione scelti. La diagnosi di polmonite non severa secondo i criteri OMS prevede la presenza di un'aumentata frequenza respiratoria in assenza di rientramenti sottocostali. È chiaro che in questo modo sono stati inclusi soggetti con polmoniti virali e con wheezing, condizioni che non si giovano del trattamento antibiotico. Questo potrebbe aver portato ad una valutazione errata dell'efficacia dell'antibiotico e dei diversi dosaggi. Colpisce ad esempio, all'analisi della tabella 3 del lavoro, il dato della temperatura media dei bambini arruolati, che è di 37,2° C, con deviazione standard di 0,5. Sempre nella stessa tabella è possibile notare che il 40% dei bambini arruolati presentava wheezing. Questi dati potrebbero indicare che una parte (forse consistente) dei bambini arruolati non aveva in realtà una polmonite. La trasferibilità dei risultati in un contesto di diagnosi più accurata è quindi limitata. Va ancora sottolineato che la percentuale di fallimento terapeutico è risultata più bassa di quella attesa (5 vs 19%) e questo suggerisce che, al di fuori di un ambito sperimentale quale di fatto è quello del trial clinico, vi siano motivi diversi dalle aumentate resistenze che possono spiegare il fallimento terapeutico (ad esempio la bassa compliance al trattamento). In discussione viene citato un unico altro trial ([vedi abstract](#)) che ha studiato la possibile utilità di una dose doppia di amoxicillina vs dose standard e realizzato nella Repubblica Dominicana. Questo studio mostrava una riduzione della prevalenza di pneumococco resistente con la doppia dose (RR 0,77, IC 95% 0,6-0,97 dopo 28 giorni dall'inizio del trattamento), ma purtroppo non riportava informazioni sugli esiti clinici. A nostra conoscenza non sono stati pubblicati altri RCT sull'argomento. Se quindi l'ipotesi di un possibile beneficio legato al raddoppiamento della dose di amoxicillina nel trattamento delle polmoniti ha una sua base razionale manca l'evidenza dell'efficacia clinica, che andrebbe valutata non solo nelle polmoniti non severe ma anche e soprattutto in quelle severe. Ricordiamo per concludere che le linee guida per il trattamento della polmonite di comunità pubblicate su Thorax nel 2002 raccomandano una dose convenzionale di amoxicillina.

Referenze

- Hazir T, Qazi SA, Bin Nisar Y, et al. Comparison of standard versus double dose of amoxicillin in the treatment of non-severe pneumonia in children aged 2-59 months: a multi-centre, double blind, randomised controlled trial in Pakistan. *Arch Dis Child* 2007;92:291-7.
- Schrag SJ, Pena C, Fernandez J, et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. *JAMA* 2001;286(1):49-56.
- British Thoracic Society of Standards of Care Committee. British Thoracic Society Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Childhood. *Thorax* 2002;57(Suppl 1): i1-i24.

[Torna all'indice](#)

Presentazione clinica e trattamento ospedaliero delle broncopolmoniti.

Obiettivo di questo studio prospettico osservazionale pubblicato su ADC ([vedi abstract](#)) era quello di descrivere caratteristiche cliniche e trattamento delle polmoniti acquisite in comunità e ricoverate in ospedale. Lo studio è stato condotto in 13 ospedali del Nord-Est dell'Inghilterra tra agosto 2001 e luglio 2002. Sono stati arruolati soggetti di età compresa tra 0 e 15 anni riferiti all'ospedale con sintomi e segni suggestivi di infezione delle basse vie respiratorie (febbre, tachipnea, dispnea, tosse e distress respiratorio) e con radiografia del torace compatibile con polmonite. Sono stati esclusi i soggetti con diagnosi clinica di bronchiolite, quelli ospedalizzati nelle tre settimane precedenti e i non residenti. Ogni caso è stato trattato secondo i protocolli locali. Le informazioni, raccolte in modo standardizzato, riguardavano i dati demografici, la storia clinica, l'obiettività al momento del ricovero, gli accertamenti eseguiti, i trattamenti, gli antibiotici, gli eventuali ricoveri in terapia intensiva, la durata della degenza, le complicazioni osservate e i germi isolati. In base alle alterazioni radiologiche le polmoniti sono state classificate in lobari, interstiziali o con infiltrato perillare. Quanto ai criteri di gravità, sono state suddivise in lievi, moderate e gravi, sulla base delle

linee guida della British Thoracic Society (BTS, vedi tabella). La relazione tra segni, sintomi, trattamento realizzato e severità della polmonite è stata studiata con l'analisi multivariata. Sono stati identificati 792 bambini di cui 81 (10%) sono stati esclusi a posteriori quasi sempre per la normalità della radiografia. Dei 711 bambini con diagnosi radiologica di polmonite, il 57% erano maschi, il 37% avevano età inferiore a 2 anni, il 55% inferiore ai 3 anni e l'80% inferiore ai 5 anni. Il 30% dei bambini aveva ricevuto un trattamento antibiotico prima del ricovero. L'89% dei bambini sono stati ricoverati, il 4% in terapia intensiva (con maggiore frequenza sotto l'anno di vita). Radiologicamente, al 20% dei soggetti è stata diagnosticata una polmonite lobare, al 62% interstiziale e al 18% periilare. Nel 9% dei casi è stato riscontrato un versamento pleurico e nel 3% un empiema. La frequenza respiratoria, la saturazione di O₂, le alterazioni lobari alla radiografia e la febbre sono risultate significativamente ed indipendentemente associate al ricovero dei bambini con età >1 anno. La polmonite è stata classificata come lieve nel 22% dei casi, moderata nel 19% e severa nel 59% dei casi. Né la febbre >38°, né la PCR né il quadro lobare sono risultati associati con la severità. Nei bambini con età >1 anno le alterazioni di tipo periilare sono risultate essere maggiormente associate a forme cliniche più severe (p<0.001). Nei bambini di età <1 anno nessun tipo di alterazione radiologica è risultata associata a una maggiore gravità della polmonite. Il 96% dei bambini ricoverati ha ricevuto trattamento antibiotico; il 70% per via endovenosa. Il trattamento endovenoso iniziale è risultato essere associato con la presenza di un quadro radiologico lobare in tutta la popolazione e con la presenza di dispnea, febbre e versamento pleurico nei soggetti con più di 1 anno. Dei 102 casi ricoverati e classificati come lievi, ben 61 (60%) hanno ricevuto una terapia antibiotica per via endovenosa. L'antibiotico più utilizzato per via endovenosa è stato il cefuroxime (61% dei casi). Gli antibiotici utilizzati per bocca includono l'amoxicillina (46% dei casi), un macrolide (34%) e una cefalosporina (21%). La durata del ricovero era maggiore nei bambini con malattia severa, versamento, polmonite lobare. Gli autori concludono che c'è una alta frequenza di somministrazione di antibiotico per via endovenosa nei soggetti ricoverati per polmonite nell'area dello studio. Nonostante le linee guida della BTS suggeriscano come indicatori di gravità delle polmoniti e quindi della conseguente necessità del ricovero la tachipnea, la saturazione di O₂ <92%, la dispnea, la difficoltà di assunzione dei liquidi e le motivazioni sociali, dallo studio emerge che la decisione di ricoverare è influenzata anche dalla febbre e dal riscontro radiologico di una forma lobare, fattori che non sono risultati essere significativamente associati con le forme più severe. Oltre a ricoveri inappropriati questo fatto comporta anche un eccesso di terapie antibiotiche endovenose. I dati di questo lavoro ci hanno fatto riflettere su una serie di questioni legate alla gestione della broncopolmonite: la non appropriatezza di parte dei ricoveri (in alcuni casi il trattamento poteva essere realizzato a domicilio); l'eccessivo utilizzo dell'indagine radiologica (la radiografia non modifica l'outcome nelle forme moderate non complicate); l'eccessivo utilizzo di terapie endovenose. Ci sembra che alcune di queste considerazioni siano trasferibili alla realtà italiana. Citiamo ad esempio le principali conclusioni di uno studio realizzato in Italia su 103 ospedali e molto simile a quello inglese, pubblicato su *Medico e Bambino* nel 1999. Gli autori scrivevano: "Dall'indagine emerge che troppi ricoveri per broncopolmonite non filtrati né sul territorio né nel PS accedono alla corsia pediatrica dove fanno troppi esami non diagnostici e radiografie di controllo, e soggiornano per troppo tempo. La quasi totalità assume antibiotici (cui spesso sono associati uno o più farmaci non essenziali) e lo fa troppo a lungo, se rapportato alla contenuta gravità della sintomatologia; nella maggioranza dei casi la via di somministrazione utilizzata è quella parenterale." Sarebbe interessante ripetere lo studio oggi, a quasi 10 anni di distanza, per documentare eventuali cambiamenti.

Table 1 Definitions of severity

Severity	Criteria
Severe (any of given criteria)	Tachypnoea (RR>70 for infants ≤1 year old, >50 for children >1 year old) Dyspnoea SaO ₂ <93% Oxygen given NG feeds Intravenous fluid infusion Septicaemia Empyema HDU or ITU care
Mild (any of given criteria)	Immediate home discharge Hospital stay <3 days and no oxygen, no intravenous or NG feeds
Moderate	None of the above

HDU, high dependency unit; ITU, intensive care unit; NG, nasogastric; RR, respiratory rate.

Referenze

Clark JE, Hammal D, Spencer D, et al. Children with pneumonia: how do they present and how are they managed? Arch Dis Child 2007;92:394-398

Boschi G, Marchetti F, Mercuri B, La Gamba G. La broncopneumonia. Medico e Bambino 1999; 4:236-241.

[Torna all'indice](#)

La depressione bipolare in età pediatrica.

La depressione bipolare è una malattia mentale molto seria che colpisce circa il 3-7% della popolazione. Spesso la patologia inizia già durante l'infanzia e l'adolescenza e in questi casi è frequente un ritardo di diagnosi e trattamento. L'esordio in età pediatrica (e una conseguente malattia più lunga) e la ricorrenza degli episodi sembrano peggiorare il decorso della malattia, come conferma un lavoro pubblicato su J Pediatr ([vedi abstract](#)). Si tratta di uno studio retrospettivo, associato a un breve studio prospettico, che aveva l'obiettivo di valutare se l'età di inizio della depressione bipolare fosse associata ad un peggior decorso della patologia. In 480 pazienti adulti con diagnosi di disordine bipolare (età media 42,5 anni) è stato analizzato il rapporto tra età di inizio della malattia, età in cui è stata avviata la terapia farmacologica e successivo decorso della malattia, valutato anche in maniera prospettica per un anno. I risultati hanno messo in evidenza che nel 14% dei pazienti la malattia era iniziata nell'infanzia (12 anni o meno), nel 36% durante l'adolescenza (tra 13 e 18 anni), nel 32% in età adulta precoce (tra 19 e 29 anni), e nel 19% in età adulta più tardiva (dopo i 30 anni). Un inizio precoce della malattia bipolare era associato con lunghi ritardi nell'inizio della prima terapia, che in media superavano i 16 mesi. I pazienti con malattia iniziata durante l'infanzia o l'adolescenza hanno riportato più episodi di malattia, maggior co-morbidità e cicli rapidi (predittivi di outcome peggiore). Nella componente prospettica dello studio questi soggetti hanno presentato episodi più gravi di mania, di depressione e meno giorni di benessere. Gli autori concludono che l'inizio del disturbo bipolare durante l'infanzia è comune ed è associato con una maggior latenza nel trattamento. La diagnosi nel bambino è meno standardizzata in quanto le caratteristiche di inizio della patologia sono diverse da quelle degli adulti. Gli estremi dell'attivazione (impulsività, irritabilità e rabbia) possono essere inoltre confusi con i sintomi dell'ADHD. Vi può essere poi una resistenza da parte dei medici a porre una diagnosi così pesante per il bambino/adolescente. Va ancora sottolineato che, ad eccezione del litio, la terapia farmacologica non né stata studiata nei bambini. Abbiamo deciso di segnalare questo lavoro in quanto il disturbo bipolare sembra iniziare in età pediatrica in circa la metà dei casi ed è quindi possibile per il pediatra sospettare la presenza. La diagnosi non è semplice in quanto molte volte i pazienti vengono riferiti ai medici per la componente depressiva mentre viene trascurata quella maniacale. Senza domande dirette e precise, la componente maniacale può rimanere "nascosta" al medico per anni. La diagnosi corretta e precoce della condizione è fondamentale, come abbiamo visto, per avviare un trattamento adeguato e forse migliorare gli outcomes avversi di tale patologia. Per chi volesse approfondire l'argomento segnaliamo che sono disponibili on-line in testo completo le linee guida sul trattamento prodotte dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Sistema Sanitario inglese che contengono (pagina 94 e allegato 19 del documento completo) anche i criteri diagnostici per il bambino e l'adolescente ([vedi](#)). Segnaliamo ancora le linee guida del Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, che riportano i criteri diagnostici definiti dal DMS-IV ([vedi](#)).

Referenze

Leverich GS, Post RM, Keck PE Jr, et al. The poor prognosis of childhood-onset bipolar disorder. J Pediatr 2007; 150:485-90.

[Torna all'indice](#)

Età all'orchidopessi per testicolo non disceso e successivo rischio di cancro.

Uno studio di coorte realizzato in Svezia e pubblicato sul NEJM ([vedi abstract](#)) ha analizzato la relazione tra età al momento della chirurgia per testicolo non disceso e rischio di sviluppare successivamente cancro ai testicoli. Sono stati selezionati tramite un registro (Swedish Hospital Discharge Registry) tutti in maschi che fra il 1964 e il 1999 sono stati sottoposti a orchidopessi per

criptorchidismo prima dei 20 anni di età. Grazie ad un secondo registro (Swedish Cancer Registry) è stato possibile valutare quanti tra i soggetti così identificati fossero andati incontro a carcinoma testicolare negli anni successivi. È stato valutato il rischio di tale patologia rispetto alla popolazione generale e la modificazione del rischio in funzione dell'età di intervento. Sono stati identificati 16.983 soggetti trattati chirurgicamente per testicolo non disceso e seguiti per un totale di 209.984 anni/persona. L'età media all'orchidopessi era di 8,6 anni (DS 5 anni). Sono stati identificati 56 casi di cancro testicolare durante il follow up. Il rischio relativo per cancro tra i soggetti sottoposti a orchidopessi prima dei 13 anni era di 2,23 (IC 95% 1,58-3,06) rispetto alla popolazione generale svedese; per i soggetti trattati dopo i 13 anni il rischio relativo era di 5,40 (IC 95% 3,20-8,53). Gli autori concludono che il trattamento chirurgico per criptorchidismo realizzato prima della pubertà riduce il rischio di cancro testicolare. Inoltre, la posizione ectopica del testicolo sembra essere un fattore favorente il carcinoma testicolare. Anche se si ritiene che il rischio della presenza di cellule carcinogenetiche nel testicolo sia largamente determinato durante la vita intrauterina, i risultati permettono di affermare che la pubertà, il cui inizio gli autori hanno fatto coincidere arbitrariamente con i 13 anni, rappresenta un altro fattore cruciale nel favorire la carcinogenesi. Abbiamo deciso di segnalare questo studio perché il criptorchidismo è una patologia di relativamente frequente riscontro nella nostra pratica ambulatoriale. Questo lavoro sottolinea l'appropriatezza della tempistica d'intervento ormai da tempo acquisita e messa in atto dalla nostra chirurgia.

Referenze

Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1835-41.

[Torna all'indice](#)

Efficacia della monoterapia rispetto a terapia con tre farmaci nell'appendicite perforata.

Obiettivo di questo studio di coorte retrospettivo realizzato negli USA e pubblicato su *Pediatrics* ([vedi abstract](#)) era quello di confrontare l'efficacia della terapia antibiotica con tre farmaci rispetto alla monoterapia nel trattamento dell'appendicite perforata in bambini e adolescenti. È stato utilizzato un database che raccoglie informazioni da 32 ospedali pediatrici statunitensi (Pediatric Health Information System). Sono state individuate 5 categorie di pazienti in base al tipo di trattamento antibiotico intrapreso nella prima giornata post-intervento: 1) terapia triplice con aminoglicoside, beta lattamico e antianaerobi (ABT); 2) Piperacillina/tazobactam; 3) Meropenem; 4) Cefoxitin; 5) Ceftriaxone. L'analisi è stata condotta confrontando i pazienti trattati con ABT (regime classico) rispetto a ciascun gruppo di pazienti trattati con monoterapia antibiotica. Outcome primario dello studio era la riammissione ospedaliera legata a complicanze precoci o tardive (peritonite, appendicite o ascesso appendicolare, infezione della ferita chirurgica, infezione da C. Difficile, complicazioni post-chirurgiche, ostruzioni intestinali/aderenze, dolore addominale). Outcomes secondari erano la durata della degenza post-intervento, le spese per i farmaci e quelle di degenza durante il ricovero. Sono stati complessivamente analizzati i dati di 8545 pazienti pediatrici dimessi dal marzo 1999 al settembre 2004 con diagnosi di appendicite perforata e trattati con appendicectomia. I risultati hanno messo in evidenza che il 58% dei soggetti studiati ha ricevuto in prima giornata ABT; il più comune antibiotico utilizzato in monoterapia è stato una cefalosporina di II generazione (cefoxitina), usata nel 17% dei casi. Nel periodo studiato c'è stata una riduzione dell'utilizzo dell'ABT dal 69% del 1999 al 52% del 2004, accompagnata da un incremento nell'utilizzo di monoterapie. I pazienti che hanno ricevuto ABT rispetto a quelli trattati con monoterapia avevano un'età media lievemente inferiore (8,45 vs 9 anni), una minore frequenza di trattamento laparoscopico (27% vs 57%), una maggiore diagnosi iniziale di ascesso (30% vs 25%) e una degenza più lunga (6,83 vs 5,77 giorni). Non sono state messe in evidenza differenze significative nella probabilità di riammissione a 30 giorni, ad eccezione del gruppo che ha ricevuto ceftriaxone che presentava una probabilità ridotta (OR 0,56; IC 95% 0,34-0,91). I gruppi piperacillina/tazobactam e cefoxitina hanno mostrato rispetto a quello ABT una riduzione significativa della durata del ricovero (-0,90 e -1,89 giorni rispettivamente) e dei costi totali di degenza. Il gruppo cefoxitina presentava anche una minore spesa farmaceutica. Questi risultati sono

stati ottenuti con l'analisi multivariata che controllava per potenziali fattori di confusione. Gli autori concludono che il trattamento dell'appendicite perforata con un solo antibiotico viene utilizzato con sempre maggiore frequenza e che sembra essere altrettanto efficace rispetto al trattamento tradizionale con 3 farmaci. La possibilità di monoterapia in una evenienza abbastanza frequente come la perforazione dell'appendice (15-36% delle appendiciti) rappresenta una semplificazione terapeutica a nostro avviso importante dal punto di vista della razionalizzazione del trattamento e del contenimento dei costi. Il limite principale dello studio è quello di essere retrospettivo e basato su dati di un registro. È quindi possibile che i risultati ottenuti non siano legati all'equivalenza tra i diversi regimi ma a fattori di confusione esterni per i quali i ricercatori non hanno potuto controllare nelle analisi multivariate. Per avere reali certezze sull'efficacia della monoterapia rispetto al trattamento con 3 farmaci sarebbe necessario disporre di un trial controllato randomizzato di numerosità adeguata. Il presente lavoro quindi fornisce una interessante ipotesi di studio.

Referenze

Goldin AB, Sawin RS, Garrison MM, et al. Aminoglycoside-Based Triple-Antibiotic Therapy Versus Monotherapy for Children With Ruptured Appendicitis. *Pediatrics* 2007; 119: 905-911.

[Torna all'indice](#)

Fattori genetici e ambientali associati all'autismo.

Il numero di aprile 2007 di APAM ([vedi indice](#)) è dedicato all'autismo, il grave disordine cronico del neurosviluppo caratterizzato da alterazioni della socialità, del linguaggio e da pattern comportamentali stereotipati e ripetitivi. La prevalenza della condizione è di 5 x 10.000, ma includendo i disordini dello spettro autistico si arriva a 3,4-6,7 x 1.000. Nel numero di APAM vengono affrontati diversi aspetti dal problema: i costi per la società ([vedi abstract](#)) e per il sistema sanitario ([vedi abstract](#)); il ruolo avuto dai genitori nel migliorare le conoscenze sulla condizione ([vedi abstract](#)); i fattori di rischio prenatali e perinatali ([vedi abstract](#)); le questioni legate all'ereditarietà del tratto autistico nella popolazione generale ([vedi abstract](#)); i problemi socio-comunicativi e cognitivi dei fratelli minori del bambino autistico ([vedi abstract](#)); il possibile ruolo della mancata risposta al nome a 12 mesi di vita come strumento di screening ([vedi abstract](#)). I lavori più interessanti ci sono sembrati essere quelli focalizzati sul rischio genetico e ambientale. Le teorie più plausibili sulla genesi dell'autismo si focalizzano sui fattori genetici; il rischio genetico si estenderebbe anche a varianti più lievi dell'autismo che vengono denominate come "fenotipo autistico allargato" (broader autism phenotype). Vi sarebbero infatti alte percentuali di alterazioni della socialità, del linguaggio e della comunicazione anche nei fratelli di bambini autistici (Stone WL. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:384-390, [vedi abstract](#)). Tuttavia meno del 70% di gemelli monozigoti sono concordanti per autismo e questo suggerisce la presenza di condizioni di rischio pre e peri-natali, teoria supportata da alcuni studi che hanno mostrato una associazione fra autismo e complicanze ostetriche, utilizzo di farmaci in epoca prenatale o intrapartum, e esposizione preconcezionale a agenti chimici. Nel numero di APAM è presente una revisione sistematica della letteratura ([vedi abstract](#)) che si è posta l'obiettivo di valutare quali caratteristiche dei genitori e quali fattori pre/peri-natali siano significativamente correlati con un aumento del rischio di autismo e di disordini dello spettro autistico (ASD). La ricerca della letteratura rilevante, limitata alla lingua inglese, è stata realizzata su Medline, nelle referenze dei lavori identificati e in un elenco di riviste maggiori identificate in base alla probabilità di pubblicazione di lavori epidemiologici su questo tema. Le parole chiave utilizzate sono riportate nel testo ma la strategia di ricerca sembra eccessivamente semplificata e sono state escluse anche dati che avrebbero potuto forse consentire di recuperare lavori rilevanti (EMBASE ad esempio o banche dati specialistiche). Sono stati identificati 7 lavori epidemiologici (4 studi di coorte e 3 caso-controllo). I lavori sono riassunti in 2 tabelle. Non è stata realizzata alcuna valutazione della loro qualità metodologica. Gli autori hanno deciso di prendere in considerazione solo fattori di rischio trovati significativi in almeno 2 studi e associati con un aumento del rischio di autismo di almeno il 50% (cioè con un rischio relativo di 1,5 o più). Sono state identificate tre caratteristiche dei genitori e due condizioni ostetriche potenzialmente associate ad un aumentato rischio di autismo e ASD. Le caratteristiche

dei genitori sono: 1) età paterna più avanzata, esaminata in 4 studi e risultata associata all'esito in 3 di questi anche all'analisi multivariata (quindi dopo controllo per possibili variabili confondenti); 2) età materna più avanzata, analizzata in tutti i 7 studi e risultata essere associata all'esito anche all'analisi multivariata in 3 studi; 3) nascita della madre al di fuori dell'Europa o degli USA, risultata associata all'esito in 2 studi nordeuropei (Svezia e Danimarca). I due fattori ostetrici identificati sono: 1) il peso alla nascita più basso (essere piccoli per l'età gestazionale o con peso alla nascita <2500 grammi) o la più bassa età gestazionale (essere nati prima della 35^a settimana di età gestazionale); 2) l'ipossia intrapartum. I livelli di evidenza dei fattori ostetrici sono molto variabili nei diversi studi. I fattori identificati sembrano comunque mantenere la loro associazione con l'autismo anche all'analisi multivariata. Gli autori concludono che vi sono evidenze crescenti sulla possibile associazione tra alcune caratteristiche dei genitori o ostetriche e il rischio di autismo. Dato che la genetica dell'autismo è ancora poco conosciuta, gli autori sottolineano la necessità di studi approfonditi in questo campo, possibilmente prospettici di coorte con valutazione precisa dell'esposizione e dei potenziali fattori di confusione, in modo da poter chiarire l'interazione tra suscettibilità genetica all'autismo e condizioni prenatali e perinatali potenzialmente prevenibili.

Referenze

Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism. Arch Pediatr Adolesc Med 2007; 161: 326-333.

[Torna all'indice](#)

Identificazione e trattamento della sindrome di Munchausen by proxy.

La condizione conosciuta come Sindrome di Munchausen “per procura” (by proxy) include l'abuso fisico e la trascuratezza ed è anche una forma di maltrattamento psicologico. Anche se è una forma rara di abuso, i medici devono pensarci quando si trovano di fronte a fatti (racconti, sintomi, esami) o fallimenti terapeutici inesplicabili. La costruzione di una malattia pediatrica da parte di un adulto è una forma di abuso e non semplicemente un disordine mentale e la prognosi può essere pessima se il bambino viene lasciato in famiglia. Un lavoro pubblicato su Pediatrics ([vedi abstract](#)) cerca di identificare i fattori che possono aiutare il medico a riconoscere la condizione. Il termine Sindrome di Munchausen si applica ad una serie di pazienti i cui disturbi sono costruiti ad arte in maniera così convincente da portare a ospedalizzazioni inutili o comunque a trattamenti ed accertamenti non necessari. Nel 1977 vengono per la prima volta descritti casi in cui i sintomi vengono proiettati su un bambino e viene coniato il termine di S. di Munchausen “per procura”. Le modalità con cui tale sindrome si esplica sono estremamente variabili spaziando da una semplice alterazione nel riportare i sintomi, esagerandoli, fino a provocare vere e proprie lesioni al bambino allo scopo di attirare l'attenzione medica. Sono proprio queste le caratteristiche della sindrome: che si svolge in un ambiente medico e che in una certa misura il medico può esserne corresponsabile, ricercando elementi atti a confermare una diagnosi che invece si fa sempre più sfuggente. Alcuni dei casi descritti includono diete ipocaloriche tali da affamare il bambino con la motivazione che soffre di allergie multiple, omicidi per soffocamento del bambino durante una ospedalizzazione per “apnea”, sospetto di malattie ematologiche in bambini che sono stati ripetutamente feriti dalla madre. Tre sono le domande cui il medico deve rispondere per tentare di diagnosticare la sindrome:

- 1) Sono credibili la storia, i segni e i sintomi della malattia?
- 2) Il bambino sta ricevendo cure non necessarie o potenzialmente dannose?
- 3) Se è così, chi sta promuovendo il trattamento e gli accertamenti?

La diagnosi può non essere semplice perché i segni possono non essere rilevabili (quando vengono esagerati o immaginati) oppure essere inconsistenti (quando vengono provocati). Oppure può capitare che una volta effettuata una diagnosi il trattamento non funzioni portando il medico ad eseguire accertamenti o trattamenti sempre più pesanti. Una volta posto il sospetto è importante che il medico raccolga tutte le possibili informazioni con la collaborazione dello staff ospedaliero (anche attraverso l'uso di riprese video) e che venga istruito il caso con altri operatori e servizi (come in altre forme di maltrattamento). Anche il trattamento deve essere fatto applicando gli stessi principi di base utilizzati in ogni altro tipo di abuso (è importante che in una prima fase scattino

provvedimenti per la protezione del minore). Gli autori concludono l'articolo con una serie di consigli per il medico che si dovesse trovare ad affrontare una simile situazione. In Italia vige l'obbligo per il medico che sospetti un abuso di segnalarlo al tribunale dei minori.

Referenze

Stirling JJ, and the Committee on Child Abuse and Neglect. Beyond Munchausen Syndrome by Proxy: Identification and Treatment of Child Abuse in a Medical Setting. *Pediatrics* 2007; 119: 1026-1030.

[Torna all'indice](#)

Adenotonsillectomia ed esiti neurocomportamentali nelle OSAS.

Nella newsletter 18 avevamo segnalato un lavoro sulle OSAS che metteva in evidenza come non sempre l'intervento di adenotonsillectomia fosse efficace nel ridurre le apnee notturne nei soggetti con ipertrofia adenotonsillare. Uno studio di coorte retrospettivo pubblicato su *J Pediatr* ([vedi abstract](#)) si è posto l'obiettivo di acquisire il punto di vista dei genitori sui cambiamenti del sonno, della respirazione, della qualità della vita (QOL) e dei parametri neurocomportamentali dopo adenotonsillectomia. Lo studio è stato realizzato dai Dipartimenti di Pediatria e Psichiatria di Montreal e dal Dipartimento di Medicina respiratoria e del sonno di Melbourne. Sono stati identificati bambini tra 2 e 17 anni altrimenti sani esaminati per OSAS tra il 1993 e il 2001 ed è stato realizzato un confronto tra quelli che sono stati sottoposti ad adenotonsillectomia e quelli che invece non hanno realizzato l'intervento. Le informazioni sulla QOL e sulle modificazioni cliniche e comportamentali sono state raccolte grazie ad un questionario di follow up che è stato spedito nella primavera del 2002 ai genitori di 473 bambini di età superiore ai 2 anni. Le modificazioni comportamentali sono state valutate con la scala di Conners modificata (CPRS-R). Per 94 bambini con più di 3 anni i cambiamenti comportamentali sono stati valutati in 3 differenti periodi: prima dell'intervento/prima della polisonnografia, dopo l'intervento/dopo la polisonnografia, e di recente. Su 473 questionari inviati, 166 (35%) sono stati restituiti di cui 138 erano completi e corredati del consenso informato scritto. Complessivamente quindi lo studio ha avuto una perdita al follow up molto alta (71%). Gli autori riferiscono, senza peraltro riportare dati a supporto, che i persi al follow up presentavano caratteristiche demografiche e polisonnografiche simili alla popolazione arruolata. Dei 138 soggetti reclutati, 75 presentavano OSAS (l'87% è stato sottoposto a adenotonsillectomia) e 63 non presentavano OSAS (il 33% è stato sottoposto a adenotonsillectomia). Complessivamente sono stati quindi studiati 86 bambini sottoposti ad intervento e 52 non sottoposti. Non c'erano differenze tra i due gruppi per età al momento della polisonnografia, sesso, punteggio OSAS, indice di apnea/ipopnea mista ostruttiva e saturazione media o picco minimo di saturazione durante il sonno. I risultati hanno messo in evidenza che i genitori dei bambini adenotonsillectomizzati rispetto a quelli non sottoposti ad intervento riportavano più frequentemente un miglioramento del sonno, del respiro diurno e notturno, della QOL e del russamento. Per i parametri neurocomportamentali (concentrazione, performance scolastica o intellettuale, progressi nello sviluppo) non veniva invece riportato negli operati un miglioramento superiore. Sonno, respiro e QOL dopo adenotonsillectomia sono stati riferiti in miglioramento anche nei pazienti che non avevano un'OSAS di base. La severità dell'OSAS (indice di apnea/ipopnea mista ostruttiva) non influenzava la probabilità di miglioramento, né alcun parametro medico o neurocomportamentale. Gli autori concludono che, dal punto di vista dei genitori, l'adenotonsillectomia migliora frequentemente il sonno, il respiro e la QOL ma non gli esiti neurocomportamentali. Il messaggio pratico fornito dagli autori di questo lavoro riguarda la comunicazione ai genitori e le informazioni che vengono loro trasmesse sui possibili benefici dell'intervento chirurgico. Se è probabile che l'adenotonsillectomia possa migliorare i parametri clinici dei figli, non dovrebbero essere create false aspettative su quelli comportamentali. Va comunque sottolineato che i risultati ottenuti si discostano da quelli di altri lavori e che la scarsa risposta ai questionari può aver sicuramente influenzato i risultati, introducendo un bias di selezione che rende le conclusioni poco utili e di difficile interpretazione. Per un approfondimento generale delle OSAS rimandiamo all'allegato della newsletter 14 e ad un lavoro recentemente pubblicato su *Medico e Bambino*.

Referenze

Constantin E, Kermack A, Nixon GM, et al. Adenotonsillectomy improves sleep, breathing, and quality of life but not behaviour. *J Pediatrics* 2007;150:540-6.
Battistini A, Marvasi R. I disturbi respiratori ostruttivi nel sonno. *Medico e Bambino* 2005;10:645-652.

[Torna all'indice](#)

In breve

- In Allegato il gruppo di Verona presenta la scheda di un lavoro pubblicato su Pediatrics che riguarda il miglioramento del consenso informato per la partecipazione ai trial clinici. Lo studio ha coinvolto genitori di bambini affetti da leucemia.
- ADC pubblica un aggiornamento sulle recenti novità per la diagnosi della tubercolosi in età pediatrica. Tre sono le principali novità: 1) approccio basato sui sintomi, sia per lo screening dei bambini esposti, sia per la diagnosi di malattia attiva; 2) nuovi test immunologici, tra cui l'analisi dei linfociti T e nuovi test basati sugli antigeni; 3) metodi molecolari e batteriologici più rapidi e meno costosi rispetto alle tecniche di coltura tradizionali. [Marais BJ. Arch Dis Child 2007;92:446-452](#)
- ADC pubblica una rassegna su Sindrome di Marfan e problemi cardiaci (diagnosi e trattamento). [Stuart AG. Arch Dis Child 2007;92:351-6.](#)
- Sulle pagine elettroniche di Pediatrics è disponibile il testo completo di una revisione sistematica sulla riduzione del dolore durante le vaccinazioni con una serie di raccomandazioni. [Schechter NL. Pediatrics 2007;119:e1184-98.](#)
Come al solito segnaliamo che novità e materiali sulle vaccinazioni sono disponibili sulla rubrica VaccinAcipì di Quaderni acp e sul sito dell'ACP nell'Area Vaccinazioni ([vedi](#)) e nell'area News ([vedi](#)).

[Torna all'indice](#)

Collaborano alla newsletter un gruppo di pediatri di famiglia, ospedalieri di primo livello, in formazione e con interesse in sanità pubblica ed epidemiologia clinica:

Redazione: T. Burmaz, S. Di Mario, M. Lorenzon, A. Macaluso, F. Marchetti, M. G. Pizzul, L. Ronfani, D. Rosenwirth, R. Servello, M. Spaccini.

Milano: E. Casiraghi, R. Cazzaniga, L. Crespi, G. Del Bono, G. Doro, P. Elli, G. Lietti, G. Meregalli, A. Pirola, P. Rogari, M.T. Tartero, F. Zanetto.

Vicenza: F. Andreotti, E. Benetti, F. Fusco, R. Gallo, V. Murgia, A. Pasinato, A. Penzo, B. Ruffato, D. Sambugaro, W. Spanevello, G. Ziglio.

Verona: M. Agostini, F. Antoniazzi, M. Baldissera, M. Bolognani, P. Brutti, C. Chiamenti, M. Cipolli, M. Fornaro, M. Gaffuri, M. Gangemi, M. S. Lonardi, M. Maselli, M. Nardi, M. Previdi, F. Raimo, P. Santuz, M. Tommasi, F. Valletta, S. Zanini.

Cochrane Database of Systematic Review (CDSR). Il 3° aggiornamento del 2007.

Il CDSR è il database della Cochrane Library che contiene le revisioni sistematiche (RS) originali prodotte dalla Cochrane Collaboration. L'accesso a questa banca dati è a pagamento per il full text, gratuito per gli abstracts (www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/mrwhome/106568753/HOME, con motore di ricerca). Il CDSR viene aggiornato ogni 3 mesi, con l'inserimento di nuove RS e con l'aggiornamento di altre. L'elenco completo delle nuove RS e di quelle aggiornate è disponibile su internet (vedi nella pagina web già segnalata).

L'ultimo aggiornamento del CDSR disponibile è il 3° del 2007, contenente 103 RS nuove, di cui 22 di possibile interesse per il pediatra, e 65 aggiornate, di cui 18 di interesse per il pediatra. Di seguito è riportato l'elenco delle revisioni di area pediatrica. La selezione è stata realizzata dalla redazione della newsletter. Cliccando sulla revisione (CTRL+click se Windows XP) dopo essersi collegati ad Internet si può visualizzare l'abstract.

1. Nuove revisioni sistematiche di area pediatrica

- Antipsychotic medication for childhood-onset schizophrenia
- Coblation versus other surgical techniques for tonsillectomy
- Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease
- Home-based support for disadvantaged teenage mothers
- Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis
- Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction
- Lidocaine for pain relief in burn injured patients
- Magnesium sulfate for persistent pulmonary hypertension of the newborn
- Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis
- Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis
- Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis
- Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia
- Orthodontic treatment for prominent upper front teeth in children
- Patient isolation measures for infants with candida colonization or infection for preventing or reducing transmission of candida in neonatal units
- Pharmaceutical policies: effects of financial incentives for prescribers
- Psychological and educational interventions for atopic eczema in children
- School-based education programmes for the prevention of child sexual abuse
- Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents
- Sildenafil for pulmonary hypertension in neonates
- Topical negative pressure (TNP) for partial thickness burns
- Vaccines for preventing Japanese encephalitis
- Vaccines for preventing smallpox

2. Revisioni sistematiche di area pediatrica aggiornate

- Antibiotics for whooping cough (pertussis)
- Anticonvulsants for preventing mortality and morbidity in full term newborns with perinatal asphyxia
- Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants
- Continuous support for women during childbirth
- Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma
- Delayed antibiotics for respiratory infections
- Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants
- Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants
- Individual or group antenatal education for childbirth or parenthood, or both
- Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants
- Interventions for primary vesicoureteric reflux
- Interventions for treating scabies
- Long-acting beta2-agonists versus theophylline for maintenance treatment of asthma
- Percutaneous central venous catheters versus peripheral cannulae for delivery of parenteral nutrition in neonates
- Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents
- Surfactant for meconium aspiration syndrome in full term/near term infants
- Transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants
- Vitamin C for preventing and treating the common cold

[Torna all'indice](#)