



## 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 prima<sup>1</sup>.

## 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<sup>2,3</sup>.

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'epatosplenomegalia<sup>4</sup>.

## 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 steroide<sup>5</sup>. 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 soggetti<sup>6</sup>.

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 età<sup>9</sup>.

## ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE E BIFOSFONATI

L'utilità della somministrazione sistematica 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 paracetamolo<sup>10</sup>.

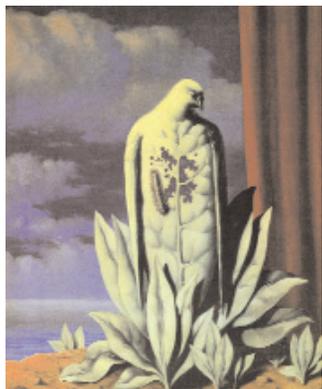
## Bibliografia

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 piacere<sup>1</sup>.

### 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<sup>2,3</sup>.

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)<sup>4,5</sup>.

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 globale<sup>6</sup>.

### 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 desmogleina<sup>7</sup> (desmogleina 4).

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

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

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)<sup>8</sup>.

*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 controllata<sup>9</sup>.

*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 randomizzati<sup>10</sup>. 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 sepsi<sup>11</sup>.

**Quarta notizia**, disarmante<sup>12,13</sup>: 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)<sup>14</sup>. Qualcosa di simile lo abbiamo visto succedere per la diarrea acuta (*vedi* nel capitolo di gastroenterologia)<sup>15</sup>. 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 errata<sup>16</sup>.

### ■ 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"<sup>17</sup>, 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)<sup>18,19</sup>.

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 bambino<sup>20</sup>.

### ■ 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 utile<sup>21</sup>.

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/anno<sup>22</sup>.

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 migliore<sup>23</sup>. 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 asmatici<sup>24</sup>. 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 asmatici<sup>25</sup>.

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

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<sup>28,29</sup>.

### 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<sup>30,31</sup>.

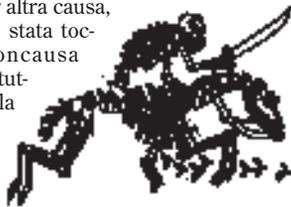
**UN'OCCHIATA SUPERFICIALE AI GRANDI PROBLEMI DEL TERZO MONDO: HIV, MALARIA, TB, MORBILLI, POLIO**

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*<sup>32</sup>); oppure le nuove associazioni accettabili per vecchi farmaci (come l'amodiachina + sulfadoxina-pirimetamina per la profilassi alla donna in gravidanza<sup>33</sup>); 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<sup>34,35</sup>. 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 continente<sup>36</sup>, 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 praticabili<sup>37</sup>.

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 eradicazione<sup>38</sup>. 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)<sup>39</sup>. 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 2015<sup>40</sup>. 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<sup>1,2</sup>.

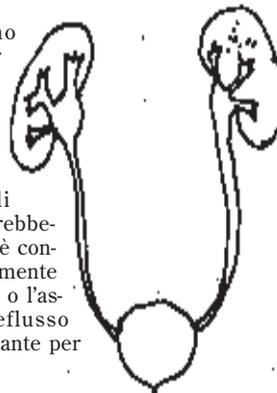
Una recente ricerca (italiana, ma pubblicata sul *British Medical Journal*)<sup>3</sup>,

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 ricerca<sup>2</sup>.

*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 immaginarci<sup>5</sup>. 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 neurolesione<sup>6</sup>. 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-

trario, nei soggetti dializzati e nei malati oncologici, è stata dimostrata una relazione diretta tra le dosi ricevute di eritropoietina ricombinante, rhEpo, e la mortalità.

In particolare, per quel che riguarda l'applicazione nel pretermine, si è osservato che, mentre la somministrazione di rhEpo funziona egregiamente nel ridurre il fabbisogno trasfusionale, aggrava però il rischio di retinopatia e non riduce le complicanze neurologiche.

Sembra ragionevole attribuire questi non-effetti, o questi effetti svantaggiosi, al fatto che la somministrazione di rhEpo, migliorando l'ematosi, e quindi riducendo l'ipossia, inibisce i meccanismi naturali di autoprotezione cellulare (tra cui vi è anche la produzione di Epo endogeno) che una moderata ipossia, normalmente, mette in atto, e che prende il

nome di "precondizionamento ischemico" (IP). Una serie di dati sperimentali indica infatti che l'effetto protettivo dell'Epo si snoda lungo una curva di Bell, e che a un effetto protettivo ai bassi dosaggi faccia riscontro un effetto di danno agli alti dosaggi, quali si raggiungono usando l'Epo per migliorare l'ematosi.

I termini molecolari e cellulari della questione sono complessi: da una parte c'è la faccenda dei recettori per l'Epo, dall'altra quella della barriera ematoencefalica. In breve, i neuroni e le cellule del miocardio rispondono all'Epo mediante due tipi di recettori: a bassa affinità, protettivi e up-regolati dalla ipossia, e ad alta affinità, non protettivi. D'altra parte, anche la barriera emato-encefalica, che usualmente impedisce il passaggio dell'Epo, cade drammaticamente in presenza di ipossia grave. La complessità e la difficoltà di prevedere l'entità di questi fenomeni ostacola l'utilizzazione in clinica delle potenziali qualità neuroprotettive dell'Epo<sup>7</sup>.

#### Bibliografia

1. Mori R, Lakhmanpaul M, Terrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. *BMJ* 2007 doi:10.1136/bmj.39286.700891.AD.
2. Watson AR. Management of urinary tract infection in children. *BMJ* 2007;335:356.
3. Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, et al. Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* online, 4 July 2007.
4. Leroy S, Marc E, Adomsbaum C, et al. Prediction of vesicoureteral reflux after a first febrile urinary tract infection in children: validation of a clinical decision rule. *Arch Dis Child* 2006;91:241-4.
5. Friedman S, Reif S, Assia A, Levi J. Clinical and laboratory characteristics of non-*E. coli* urinary tract infections. *Arch Dis Child* 2006;91:845-6.
6. Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants: Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD004863.
7. Buhner C, Felderhoff-Mueeser U, Wellmann S. Erythropoietin and ischemic conditioning-why good things may be bad. *Acta Paediatr* 2007;96:978-9.



## NEUROPSICHIATRIA

### OSSERVAZIONE BREVE O TAC PER IL TRAUMA CRANICO "MILD" O "MINOR"?

Il trauma di cui si parla, per quanto lieve, per essere preso in considerazione, deve essere stato seguito da una perdita di coscienza, almeno presunta. Con questa premessa, e basandosi sulla osservazione di 2602 casi consecutivi, trattati a caso nell'una o nell'altra maniera, al Karolinska Hospital, si può giungere alla conclusione che la scelta di fare a tutti una TAC non è né migliore né peggiore, in termini di utilità pratica, rispetto all'osservazione clinica (il 10% dei bambini di entrambi i "bracci" presenta qualche esito a distanza di 3 mesi); ma il costo economico del ricovero è più alto (in Svezia) di quello della TAC<sup>1,2</sup>.

### TERAPIA OTTIMALE DELL'EPILESSIA PARZIALE: STUDIO SANAD

Uno studio randomizzato sulla efficacia della carbamazepina, considerato sinora il farmaco di prima scelta nell'epilessia parziale, condotto su 1721 pazienti, confrontando la carbamazepina con la gabapentina, lamotrigina, topiramato e oxcarbamazepina. Il farmaco migliore è risultato la lamotrigina, che rap-

presenta un'ottima alternativa, anche in termini di costo/efficacia, al trattamento standard<sup>3</sup>.

### AUTOANTICORPI ANTI-GANGLIOSIDI NELLA SINDROME DI GUILLAIN-BARRÉ

In una modesta frazione di bambini con sindrome di Guillain-Barré si possono ritrovare nel siero autoanticorpi di classe IgG contro i gangliosidi. Come nell'adulto, questo avviene specialmente nei casi insorti dopo infezione da *Campylobacter jejuni*<sup>4</sup>.

### È SUFFICIENTE IL CORTISONE PER LA PARALISI DI BELL? Capitolo chiuso?

È sufficiente (e anzi, almeno nell'80% dei casi è superfluo). Di fatto, uno studio controllato su 486 pazienti trova che l'associazione con aciclovir non aggiunge niente (85% di guarigioni complete con placebo, 96% col solo prednisone, 78% con aciclovir, 92% con aciclovir+ prednisone)<sup>5,6</sup>.

*Anche per questa parte, pure abbastanza ricca di voci bibliografiche, le Novità sono poche e poco pratiche. Molto poco sulla patologia organica, salvo forse qualche notizia di genetica comportamentale applicata all'autismo; poco sul versante della salute mentale, salvo forse alcune valutazioni epidemiologiche sul tema della fragilità affettiva del bambino e dell'adolescente dei nostri tempi; un po' di più, sempre però più sul versante teorico, sul tema dello sviluppo mentale (rapporto madre-figlio, allattamento al seno, crescita del cervello sociale). Certo, alcune probabili implicazioni dell'allattamento al seno sullo sviluppo psicosociale meritano un'attenta lettura.*

## INFEZIONE DA ENTEROVIRUS 71 (MANI, PIEDI, BOCCA) ED ESITI NEUROLOGICI

Il follow-up di 142 bambini con infezione da enterovirus 71 con interessamento del CNS (61 meningiti asettiche, 53 encefaliti e 28 insufficienze cardio-circolatorie secondarie a localizzazione neurale) ha dimostrato, essenzialmente in quest'ultimo gruppo, un'elevata incidenza di esiti a carico dello sviluppo neuromotorio e delle capacità cognitive<sup>7</sup>.

## AUTISMO: FATTORI DI RISCHIO

Una serie di fattori di rischio di danno rispettivamente pre- e post-concezionale aiutano a capire il ruolo di fattori epigenetici nella patogenesi dell'autismo. Valutando la distribuzione del quoziente autistico, AQ (*vedi* Novità 2006), si conferma una ereditabilità relativamente elevata (57%) dei tratti autistici, mentre non si conferma l'ipotesi di un "assortative mating" tra consorti<sup>8</sup>. I fratelli minori dei bambini autistici hanno delle performance mediamente scadenti sia sul piano cognitivo che comunicativo<sup>9</sup>. Sia l'età avanzata della madre (RR 1,31) sia quella del padre (RR 1,28) sono fattori di rischio indipendenti per il disturbo autistico (AD)<sup>10</sup>. Fattori di rischio sono anche il basso peso alla nascita, la durata della gravidanza, l'ipossia neonatale<sup>11</sup>. Infine, è un fattore di rischio la presenza nella madre dell'aplotipo P1 della glutatione-S-transferasi (GSTP1), un gene candidato di suscettibilità per la sua distribuzione nei tessuti e per il suo ruolo nello stress ossidativo, nel metabolismo xenobiotico<sup>12</sup>. In conclusione, i dati riferiti sembrano confermare che l'AD è l'effetto di una sommatoria di geni QTL (*Quantitative Trait Loci*), sulla espressività dei quali deve intervenire un fattore epigenetico correlato alla presenza di alleli di suscettibilità, all'età dello spermatozoo e/o dell'ovocellula, con la gravidanza e con il parto.

## PENSIERO SUICIDARIO: OVVERO L'EPIDEMIA DELLO STUDENTE



Nel 2005 i *Centers for Disease Control and Prevention* hanno calcolato che il 16,9% degli studenti di scuola superiore negli Stati Uniti hanno considerato seriamente l'ipotesi di suicidio, e che l'8,4% lo ha

effettivamente tentato. Possiamo dire che l'aggressione impulsiva costituisce la chiave di questo comportamento, che è associato a un basso livello del metabolita della serotonina, l'acido 5-idrossi-indolacetico (5-HIAA), e a un'alterazione nel numero e nella funzione dei recettori della serotonina nella corteccia pre-frontale coinvolta nel controllo delle emozioni e dei fenomeni inibitori. A queste anomalie si associano misurabili deficit nelle funzioni esecutive, nella memoria di lavoro, nella elasticità mentale, nella capacità di valutare i rischi e i benefici delle decisioni. Eventi precoci (abuso, neglect) possono pre-condizionare queste anomalie del metabolismo della serotonina e del comportamento. La depressione e la dipendenza da alcol sono fattori altamente facilitanti. Il suicidio di parenti o amici può costituire un *trigger* imitativo. In conclusione, non è irragionevole pensare a uno screening in età adolescenziale, come quello su cui riferisce il lavoro qui recensito<sup>13</sup> per evidenziare i fattori di rischio comuni e individuabili, per questa che, negli Stati Uniti, è la terza causa di morte in età adolescenziale.

## DISTURBI MENTALI NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI: RAZIONALE PER UN INTERVENTO UNIVERSALE DI PREVENZIONE

Non molto lontano dallo spirito di questa proposta di screening ci porta uno studio di popolazione mediante questionario, condotto in Australia su 733 madri di bambini di 6 anni di età, dal quale si evince che il 39% (!) di quei bambini è a rischio di andare incontro a problemi di salute mentale, un rischio che colpisce praticamente tutte le classi sociali (42% il livello basso, 40% il livello medio, 35% il livello alto). Da qui la proposta di un programma preventivo "evidence based", a livello di cure primarie, offerto a tutti<sup>14</sup>.

## È PENSABILE UNA PREVENZIONE DI QUESTE OCCULTE EPIDEMIE?

Queste rubriche non presume di poter né raccogliere tutta la letteratura significativa, né tanto meno di poter condensare in un centinaio di titoli e nelle poche pagine a sua disposizione. Una speranza del compilatore è che qualche volta si vada a leggere l'articolo originale e non ci si limiti alle poche, riassuntive righe nelle quali viene compresso un argomento.

L'articolo che proponiamo è uno studio longitudinale sul campo, su 100 famiglie giamaicane di un'area depressa. Un intervento orientato a stimolare l'interazione madre-figlio mediante il gioco (un'ora alla settimana, per 2 anni) ha ridotto significativamente, nella tarda adolescenza, il rischio di comportamento antisociale, disturbi emozionali e della condotta, abuso di sostanze, delinquenza, gravidanza indesiderata, e migliorato le capacità cognitive, l'attenzione e il benessere emotivo. Allora è vero che qualcosa si può fare, è vero che un intervento di rinforzo alla genitorialità serve concretamente, è vero che i legami bilaterali che si costruiscono nei primi anni di vita hanno un effetto nel tempo lungo. Allora è vero che qualcosa la pediatria di comunità e la pediatria di base potrebbero proporsi di fare, oltre all'aerosol per la bronchite, al paracetamolo per la febbre, e alla vitamina D per prevenire un rachitismo che non sarebbe comunque mai arrivato. È un problema di scelta, anche di dedizione, e prima di tutto di autoinformazione e di formazione<sup>15,16</sup>.



## PREVENIRE I DISTURBI DELLA CONDOTTA

Meno significativo, perché valutato nel tempo medio-breve, ma più vicino alla fattibilità domestica (perché anche il tempo dell'intervento, 12 settimane, è assai più breve che nell'esperienza giamaicana) è il risultato di un intervento/ ricerca effettuato nel Galles su 116 bambini viventi in aree svantaggiate, individuati come a rischio di sviluppare disturbo della condotta, a cui è stato offerto un programma basilico di sostegno alla genitorialità (*parenting program*) dallo strano nome di *Incredible Years*.

Il disturbo della condotta è un problema sociale importante, il più comune disturbo psico-sociale dei bambini, con una prevalenza (in aumento) del 5%, caratterizzato da temper tantum, aggressività verbale e fisica, bugie, furti, violazione dei diritti, a esordio, in genere, prima dei 7 anni, sicché i risultati si possono vedere anche in tempi brevi. In effetti, nell'esperienza gallese i risultati, misurati col punteggio di Webster-Stretton, ci sono stati, al costo, per ogni bambino ri-

condotto entro un punteggio normale, da 1900 a 3000 dollari per bambino, un costo calcolato 10 volte inferiore a quello medio dei danni alla società di un adolescente con disturbo della condotta. Forse quest'ultima valutazione è fatta con un ottimismo un po' a spanne, ma tutto sommato, da questa e dalla precedente esperienza, si debbono trarre conclusioni positive per la possibilità reale, misurabile, di interventi educativi, e per lo spazio che i servizi possono occupare in quest'area problematica<sup>17-19</sup>.

**DEPRESSIONE NELL'ADOLESCENTE: SSRI O SSRI + CBT?**

Un 3-5% degli adolescenti va incontro a episodi depressivi maggiori (di cui lo sbocco in suicidio rappresenta un'evoluzione significativa); questi episodi di solito regrediscono entro 7-9 mesi, con ricadute a distanza nel 40% dei casi.

Una sperimentazione controllata (ADAPT) su 208 adolescenti con depressione di gravità moderato-severa (non risposta a un primo intervento psico-sociale) ha confrontato l'efficacia degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) da soli, o associati a terapia cognitivo-comportamentale (CBT), e non ha potuto mettere in evidenza differenze tra i due tipi di trattamento (che è risultato efficace, a 12 mesi, nel 40% dei pazienti, e a 28 mesi nel 60% e che, per inciso, ha ridotto anche i pensieri suicidari).

Nell'insieme (e in parziale contrasto con le linee guida NICE e con altre sperimentazioni controllate) la ricerca porterebbe a concludere che un trattamento con soli SSRI, senza il sostegno di una psicoterapia formale, sembra ragionevole nella maggior parte dei casi di depressione adolescenziale<sup>20,21</sup>.

**EFFETTO DELLE AVVERSITÀ PRECOCI SULLA SALUTE FISICA DEL BAMBINO**

Uno studio di coorte su più di 1000 bambini a rischio sociale ha messo in evidenza: a) che due terzi di questi bambini erano stati effettivamente esposti a eventi avversi (abusi fisici, psicologici, o sessuali, comportamento criminale dei familiari, violenza su uno dei familiari, depressione genitoriale); b) che l'esposizione a uno di questi tipi di *stressor* raddoppiava il rischio di cattiva salute (fisica); c) che, se effettivamente

questi *stressor* erano quattro, tale rischio era raddoppiato<sup>22</sup>. Di tutto questo è probabilmente responsabile il sistema diencefalo-ipofisario-cortico-surrenalico dello stress, e il conseguente disequilibrio immunitario, come testimoniato dall'ipercortisolemia dei bambini esposti e dalla ipocortisolemia (*down regulation*) post-esposizione cronica. L'interruzione della situazione stressante effettivamente corregge sia lo squilibrio neurovegetativo che il suo effetto organico<sup>23</sup>.

**SALUTE MENTALE DELLA MADRE E DOLORI ADDOMINALI DEL BAMBINO**

Questo sembra un altro esempio di interazioni complesse tra adulti e bambini e tra psiche e soma: le madri di bambini con dolori addominali ricorrenti (DAR) presentano significative differenze rispetto alle madri dei bambini senza DAR, sia nella storia personale di intestino irritabile (OR 3,9) che per la presenza di disturbo ansioso (OR 4,8) che di disturbo depressivo (OR 4,9) che di disturbo somatoforme (OR 16,1). Il DAR potrebbe essere meglio concettualizzato come disturbo emozionale che come disordine delle funzioni gastrointestinali<sup>24</sup>.

**SVILUPPO PSICHICO, IPERATTIVITÀ E ALLATTAMENTO AL SENO, CERVELLO SOCIALE E RICONOSCIMENTO DEI VISI**

La durata dell'allattamento al seno (<20 settimane) è inversamente correlata allo sviluppo di scadenti competenze sociali e di deficit dell'attenzione con iperattività, e direttamente correlata alla acquisizione di funzioni esecutive, cognitive e comportamentali. Questo non appare legato, come si era supposto, all'effetto confondente del livello socioculturale mediamente superiore nelle madri che decidono di allattare, anzi è più evidente nelle situazioni socio-economiche depresse di cui l'allattamento al seno sembra rappresentare un correttivo<sup>25</sup>. In qualche modo questi dati confermano le osservazioni sul rapporto tra allattamento al seno e intelligenza, non solo nel pretermine, ma anche nel nato a termine (Der G, et al. *BMJ* 2006;333:945; Mortensen EL, et al. *JAMA* 2002;287:2365; Anderson JW, et al. *Am J Clin Nutr* 1999;70:525).

Lo sviluppo del cervello sociale è strettamente correlato a una funzione specifica, il riconoscimento delle facce, che a sua volta è correlato alla complessa interattività tra madre e figlio, anche durante il pasto. Il neonato dimostra già una spiccata preferenza visiva per semplici *pattern face-like*, verso i quali (come peraltro anche l'adulto) orienta la sua attenzione.

Un elemento, chiamato N170, del potenziale evocato "event-related" risulta essere una risposta strettamente selettiva per il processo dei visi: questo elemento è già presente a tre mesi di vita e col passare dei mesi appare più strettamente correlato al viso umano, e assume una lateralizzazione sempre più netta, e sempre più strettamente localizzata a una piccola "area fusiforme" della corteccia iperspecializzata nel riconoscimento dei visi e delle espressioni<sup>26</sup>.

**ALLATTAMENTO AL SENO E SVILUPPO DELL'INTELLIGENZA**

Uno studio su 5475 bambini, nati da 3161 madri, e comprendenti 332 gemelli discordanti per l'allattamento al seno, conclude come segue: il QI delle madri è il fattore più altamente predittivo di quella che sarà la scelta di allattare o meno il figlio. Una deviazione standard in più raddoppia la probabilità di allattamento materno. L'allattamento al seno è associato a un vantaggio medio di 4 punti di QI, ma questo vantaggio si riduce a un non significativo 0,5 se si corregge per il fattore confondente del QI materno.

Il confronto tra gemelli discordanti e uno studio di metanalisi su 12 ricerche in cui il QI materno veniva preso in considerazione confermano la conclusione che il latte materno per sé non abbia effetto sull'intelligenza del bambino e che tutto sia da attribuire all'intelligenza (e alla sensibilità?) della madre che sceglie di allattare<sup>27,28</sup>.

**FUMO MATERNO PRENATALE E PATOLOGIA PSICHIATRICA IN ADOLESCENZA**

Sono stati studiati e seguiti prospetticamente 84 quattordicenni, di 32 dei quali la madre fumava durante la gravidanza. Questi ultimi presentavano un numero significativamente maggiore di comportamenti aggressivi e di disturbi della condotta ed externalizzanti (ma anche internalizzanti), più frequenti sintomi di ADHD, più alti indici di punteggio autistico<sup>29</sup>.

**DISTURBO DEL SONNO  
E SALUTE DEI GENITORI**

Abbiamo visto (Capitolo Infezione) che la salute psichica dei genitori influisce sulla salute fisica dei bambini. Accade anche l'inverso: i disturbi del sonno nei bambini (17% nei lattanti, 14% nei bambini in età prescolare) sono alla base di una salute non buona dei genitori (entrambi, se l'insonne è un lattante, la sola madre se l'insonne è più grandicello). Ancora una volta, è lo stress mentale che si scarica sul sistema immunitario<sup>30</sup>.

**THIMEROSAL: ASSOLTO  
Capitolo chiuso?**

Uno studio su 1047 bambini non ha trovato che minimi e non significativi rapporti, qualcuno appena in meglio e qualcuno appena in peggio, su 42 outcome neuropsicologici, tra lo sviluppo e l'esposizione al Thimerosal, vuoi alla nascita, vuoi nei mesi successivi. I ricercatori considerano assolto il Thimerosal per insufficienza di prove<sup>31</sup>.

**Bibliografia**

*Organicità: neuro e autismo*

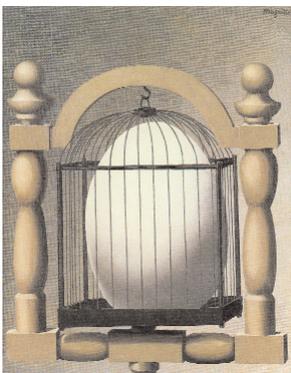
1. af Geijerstam JL, Oredsson S, Britton M, and OC-TOPUS Study. Medical outcome after immediate computed tomography or admission for observation in patients with mild head injury: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:465-8.  
2. Norlund A, Marke LA, af Geijerstam JL. Cost comparison of immediate computed tomography or admission for observation after mild head injury: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:469-71.

3. Marson AG, Al Karhusi AM, Alwaidh M, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-15.  
4. Schessl J, Koga M, Funakoshi K, et al. Prospective study on anti-ganglioside antibodies in childhood Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:48-52.  
5. Sullivan FM, Swan IR, Donnan PT, et al. Early treatment with prednisolone or acyclovir in Bell's palsy. *N Engl J Med* 2007;357:1598-607.  
6. Gilden DH, Tyler KI. Bell's palsy-is glucocorticoid treatment enough? *N Engl J Med* 2007; 357: 1653  
7. Chang L-Y, Huang L-M, Gau S-S-F. Neurodevelopment and cognition in children after enterovirus 71 infection. *N Engl J Med* 2007;356:1226.  
8. Hoekstra RA, Bartels M, Verweij CJ, Boomsma DI. Heritability of autistic traits in the general population. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:372-7.  
9. Stone WL, McMahon CR, Yoder PJ, Walden TA. Early social-communicative and cognitive development of younger siblings of children with autistic spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:384-90.  
10. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, Grether JK. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161:334-40.  
11. Kolevzon A, Gross R, Reichenberg A. Prenatal and perinatal risk factors for autism. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:326-33.  
12. Williams TA, Mars AE, Buyske SG, et al. Risk of autistic disorder in affected offspring of mothers with a glutathione S-transferase P1 apolotype. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:356-61.

*Salute mentale*

13. Friedman RA. Uncovering an epidemic - Screening for mental illness in teens. *N Engl J Med* 2006; 355:2717-23.  
14. Bayer JK, Hiscock BH, Morton-Allen E, et al. Prevention of mental health problems: rationale for a universal approach. *Arch Dis Child* 2007;92:34-8.  
15. Walker SP, Chang SM, Powell CA, et al. Effects of psychosocial stimulation and dietary supplementation in early childhood on psychosocial functioning in late adolescence: follow-up of randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:472.  
16. Dosani S. Prevention of psychosocial problems in adolescence. *BMJ* 2006;333:460.

17. Martin J, Hiscock H, Hardy P, et al. Adverse association of infant and child sleep problems and parent health: an Australian population study. *Pediatrics* 2007;119:947.  
18. Edwards RT, Ceilleachair A, Bywater T, et al. Parenting programme for parents of children at risk of developing conduct disorder: cost effectiveness analysis. *BMJ* 2007;334:682.  
19. Hutchings J, Gardner F, Bywater T, et al. Parenting intervention in Sure Start services for children at risk of developing conduct disorder: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2007;334(7595): 678.  
20. Goodyer I, Dubicka B, Wilkinson P et al. Selective serotonin uptake inhibitors (SSRI) and routine specialist care with and without cognitive behaviour therapy in adolescent with major depression: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:142, doi:10.1136/bmj.39224.494340.55  
21. Hazell P. Depression in adolescent *BMJ* 2007; 333:106.  
22. Flaherty EG, Thompson R, Litownik AJ, et al. Effect of early childhood adversity on child health. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1232-8.  
23. Dozier M, Peloso E. The role of early stressors in child health and mental health outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:1300-1.  
24. Julvez J, Ribas-Fito N, Fornis M, et al. Attention behaviour and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatr* 2007;96:842-7.  
25. Mortensen EL. Neurodevelopmental effects of breastfeeding. *Acta Paediatr* 2007;96:796-7.  
26. Johnson MH. Developing a social brain. *Acta Paediatr* 2007;96:3-5.  
27. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006; 333:945.  
28. Jacobson SW, Jacobson JL. Breast-feeding and intelligence in children. *BMJ* 2006;333:929-30.  
29. Indredavik MS, Brubakk AM, Romundstad P, Vik T. Prenatal smoking exposure and psychiatric symptoms in adolescence. *Acta Paediatr* 2007;96: 377-82.  
30. Scott S. Conduct disorders in children. *BMJ* 2007;334:646.  
31. Thompson WW, Price C, Goodson B, et al. Early Thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007;357: 1281.



**NUTRIZIONE**

*spetto agli anni scorsi. L'attenzione si concentra su deficit relativi di minerali (calcio) e vitamine (B12, acido folico) nella popolazione generale e in popolazioni a rischio; inoltre, sulla malnutrizione, una piaga dei Paesi poveri di cui si prende sempre maggiore consapevolezza.*

**GENETICA: DI NUOVO LA LEPTINA**

C'è stato un breve tempo in cui sembrava che la leptina e i suoi recettori fossero la chiave di volta della genetica dell'obesità; poi le cose si sono complicate

e la leptina è rimasta importante, ma solo in una famiglia di obesi è stato evidenziato un difetto recettoriale per la leptina. Ora uno studio sistematico delle sequenze per il gene LEPR su 300 famiglie ha trovato 8 casi (3%) di omozigosi per una mutazione dissenso o non-senso<sup>1</sup>.

**OBESITÀ E DIABETE NEL MONDO  
POVERO: UNA MINACCIA IMMINENTE**

Anche qualcosa più che una minaccia. Negli ultimi 20 anni la prevalenza

*L'epidemia di obesità non si ferma, e interessa anche i Paesi poveri; tuttavia la letteratura sull'argomento si fa, naturalmente, alquanto più povera di novità ri-*