

NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 2007-2008

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Il compilatore di questa rubrica annuale si dichiara ancora una volta, l'ultima, insoddisfatto di questa sua annuale fatica. Ultima volta, non perché si sia deciso di chiudere questo aggiornamento periodico, che resterà, con tutta la sua utilità (quanto meno di traccia del cammino di una onorata branca della medicina, la pediatria, che in questi anni si è fatta sempre più ricca di difficoltà e di cultura, ma forse anche più povera di varietà clinica e di problemi pratici irrisolti), anche nelle prossime annate di "Medico e Bambino", ma perché è ora di cambiare compilatore, e forse anche titolo. Queste "Novità in Pediatria pratica" si stanno sempre più allontanando da quello che il titolo avrebbe voluto suggerire, la pratica, appunto, e conviene che vi si ri-avvicinino; ma per questo conviene anche che chi scrive sia più dentro alla pediatria viva di quanto non lo possa essere il compilatore attuale (cioè precedente, cioè in uscita). Sarà il prof. Alessandro Ventura il nuovo compilatore, e qui basta la parola, cioè il nome.

Per quest'anno, le cose sono andate un po' peggio degli anni scorsi. Il numero dei titoli letti e degli articoli scelti è sempre lo stesso; il numero delle novità ritenute utili al lavoro quotidiano, quelle da portare a casa nel proprio ambulatorio, quelle segnate dal bollino rosso, è sceso sotto le venti. Un bilancio, anche relativamente alla numerosità della letteratura consultata e anche a quella degli articoli scelti da recensire, deludente, almeno per chi cerca concretezza.

L'anno scorso le novità col bollino rosso erano solo di poco più numerose rispetto a quest'anno: ma in compenso vi si trovavano indicati nove argomenti rilevanti, per ciascuno dei quali il compilatore riteneva di poter segnalare: "capitolo chiuso". Quest'anno non ce n'è, o non si è stati capaci di individuarli; forse perché quasi tutti i capitoli della patologia corrente sono ormai, se non chiusi, in chiusura; o forse in via di venire, semplicemente, dimenticati; cose che sembravano importanti e non lo sono più: broncopolmonite, bronchiolite, tonsillite, convulsioni febbrili, reumatismo acuto, ora anche la diarrea acuta (ecco, forse, un argomento che si sta per chiudere).

Buon segno, in un certo senso. Vuol dire che si è fatta, comunque, della bella strada. Assieme.



Resta uno dei capitoli più ricchi, ma sono più le novità che negano le novità precedenti che non le novità nuove.

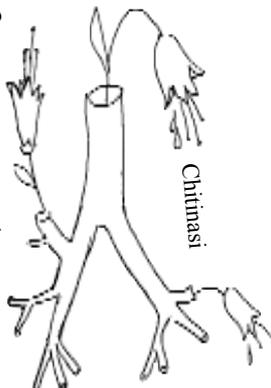
CHITINASI, CHITINASE-LIKE PROTEIN, E ASMA

La chitinasi è un importante enzima dello stress nelle piante, ed è considerata potenzialmente responsabile di poli-

ALLERGIA E ASMA

sensibilità a vegetali; inoltre è stato supposto che sostanze della famiglia delle chitinasi siano coinvolte nei processi flogistici, asma in particolare, anche nei mammiferi e nell'uomo.

In effetti, una proteina della famiglia delle chitinasi, YKL-40, ovvero chitinasi 3-like1, ovvero glicoproteina umana della cartilagine 39, misurata in tre coorti di pazienti con asma (Parigi, Wisconsin, Yale), è risultata aumentata (nel



sangue e nei polmoni) nei soggetti asmatici, positivamente correlata con la gravità dell'asma, col consumo di farmaci e con l'ispessimento della parete bronchiale, e negativamente correlata con il FEV1¹.

In conclusione, l'aumento della YKL-40 caratterizzerebbe un sottogruppo di pazienti con asma severo, nei quali ricoprirebbe un probabile ruolo causale.

Una ricerca *genome-wide* in un gruppo etnico di ascendenza europea, gli Hutteriti, ha dimostrato un'associazione tra un *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) sul gene CHI3L1, codificante per YKL-40, e la presenza di alti livelli ematici di questa proteina. La presenza di questo SNP, così come il livello di YKL-40 alla nascita, risultano buoni predittori di asma in una ricerca caso-controllo².

ASMA: STORIA NATURALE E CRITERI PREDITTIVI

Una coorte di 621 bambini è stata seguita da prima dei 5 anni, per altri 6 anni successivi: le caratteristiche clinico-anamnestiche che consentono di prevedere il passaggio da un wheezing a un asma persistente sono sostanzialmente due: una storia di atopia e un asma da sforzo. In presenza di entrambi questi criteri la probabilità di passare a un asma persistente è del 53,2%; in presenza di uno solo è del 17,2%; se nessuno dei due criteri è presente, la probabilità di andare incontro ad asma persistente scende al 10,9%³.

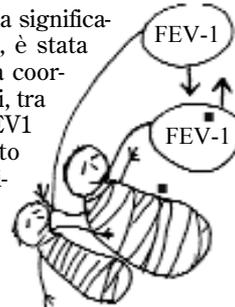
Altri fattori di rischio, complementari a questi, sono messi in evidenza dal controllo nel tempo della coorte di Tucson, seguita dal gruppo di Martinez ormai da più di vent'anni⁴. Il rischio di un asma persistente in età adulta è più basso nel maschio (che ha più asma nell'età pediatrica ma che più facilmente va incontro a guarigione spontanea), mentre la femmina ha una maggior probabilità di asma ad esordio in età adulta, senza prodromi pediatrici. Altri fattori di rischio sono la comparsa dell'asma dopo i 6 anni; la presenza, già a questa età, di una riduzione del FEV1, la presenza di una sensibilizzazione ad *Alternaria alternata* e infine la presenza di rinite allergica, anche contratta dopo la pubertà, che moltiplica per quattro il rischio di asma allergico, persistente, nell'adulto⁵.

Un ulteriore, in parte sorprendente, fattore di rischio, peraltro già messo in evidenza negli anni scorsi, sostenuto e confermato da numerose, differenti osservazioni, anche molto pesanti (come numero di bambini seguiti oppure come rigore della ricerca), è rappresentato dall'esposizione al paracetamolo: già in utero, ma specialmente nella prima e nella seconda infanzia, e anche nell'età

adulta. Si tratta di un effetto specifico (non legato alla numerosità delle infezioni, che anzi risulta essere un fattore protettivo) proprio della molecola, che comporta, in base a uno studio randomizzato controllato non recente, un rischio doppio per il paracetamolo rispetto all'ibuprofene (Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109:e20). Lo studio più recente⁶ (numericamente enorme ma anche certamente meno rigoroso e forse meno attendibile) riguarda 20.548 bambini di 6-7 anni, seguiti in 73 centri partecipanti alla terza fase dello studio ISAACS, che mostra un rapporto lineare dose-effetto tra la quantità di paracetamolo assunto nel primo anno di vita e il rischio di sviluppare non soltanto asma, ma anche rinite allergica e dermatite atopica.

PESO ALLA NASCITA E FUNZIONE POLMONARE DA ADULTO

Una piccola, ma significativa associazione, è stata dimostrata su una coorte di 5947 soggetti, tra statura seduta, FEV1 e FVC. Il rapporto tra peso alla nascita e FEV1 comporta un incremento di 30 ml per 1 DS⁷.



ASMA: ABITUDINI TERAPEUTICHE IN AUSTRALIA E NUOVA ZELANDA, E IN UK

Niente, niente di nuovo: anche lì, nei dipartimenti di emergenza in Australia e Nuova Zelanda, c'è una consistente disparità di cura della crisi d'asma nei bambini: non tanto per la crisi moderata (salbutamolo allo spray dosato e spaziatore, più prednisone per os) quanto per la crisi severa (il 79% dei medici preferiscono il nebulizzatore per il salbutamolo spray dosato; molte diversità si registrano anche per la terapia intravenosa: aminofilina ev, 55%; magnesio ev, 87%; salbutamolo ev, con 39 differenti dosaggi)⁸.

Anche in UK ci sono notevoli differenze di trattamento da ospedale a ospedale; ma ci si sta avviando verso comportamenti tendenzialmente virtuosi: tutti sono trattati con broncodilatatori e il 90% riceve steroidi sistemici. La somministrazione di broncodilatatori mediante spaziatore è cresciuta da 24% a 41% dal 1998 al 2005; la proporzione di bambini dimessi con un programma scritto è salita dal 24% al 41%.

MENO CONTROLLI = MENO STEROIDI = EGUALE EFFICACIA

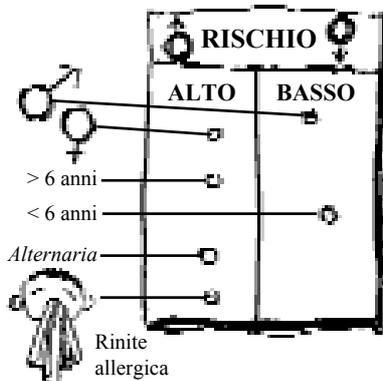
Una sperimentazione clinica controllata che ha messo in paragone l'efficacia di un protocollo basato sulle linee guida del NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*) e di un altro protocollo che alle linee guida aggiunge il controllo sistematico dell'ossido nitrico espirato, considerato indice accurato di flogosi respiratoria e dunque di asma attivo, dimostra che quest'ultima raffinatezza non è utile, dunque è disturbante: i ragazzi sottoposti ai due regimi (780 in tutto) per 46 settimane ebbero lo stesso numero di giorni con manifestazioni asmatiche, e presentarono, in media, eguali parametri di funzionalità respiratoria. Ma la quantità totale di steroidi inalati fu significativamente maggiore (+119 mg) nel gruppo seguito anche col dosaggio dell'ossido nitrico. Meglio restare sul semplice¹⁰.

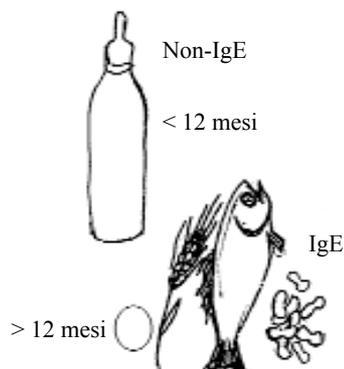
ASMA: TERAPIA PATOGENETICA CON PITRAKIRNA

Il pitrakirna è una variante dell'interleuchina 4 che inibisce il legame tra le interleuchine 4 e 13 ai rispettivi complessi recettoriali, esercitando così un effetto inibitorio sulla flogosi Th2-mediata. La somministrazione di pitrakirna per via aerosolica (la via sottocutanea sembra inefficace), prima di un *challenge* con aeroallergene per via inalatoria, riduce significativamente il broncospasmo rispetto al placebo. Entrerà nella pratica? Probabilmente no¹¹.

ALLERGIA AL LATTE E AD ALTRI ALIMENTI: EPIDEMIOLOGIA E PRATICA

Ritorniamo trent'anni indietro: ci vengono riproposti gli stessi risultati della storica ricerca di Gerrard che ha segnato l'avvio dello studio-malattia della ipersensibilità al latte nel primo anno di vita. Ventisei bambini su 555 (4,9%) risultarono positivi ai test di eliminazione/scatenamento per il latte vaccino (dolore, 13 casi; sintomi gastrointestinali, 7 casi; sintomi respiratori, 6 casi; dermatite atopica, 1 caso). Solo uno di que-





sti soggetti possedeva IgE per il latte vaccino. Di questi bambini, all'anno di età, 13 erano diventati tolleranti.

In sostanza, i numeri e la qualità della risposta sono molto vicini a quelli che erano stati segnalati trent'anni fa. Eppure, sicuramente, la grave patologia gastrointestinale con malassorbimento degli anni '70 non esiste più. Frutto della posticipazione delle diarreie infettive?^{12,13}

Un simile studio, svolto su 3694 bambini di 4 anni, rivela un panorama alquanto diverso: l'incidenza di disturbi da alimenti riguarda l'11% dei bambini; ma i sintomi sono diversi (dermatite atopica, patologia respiratoria, edema del viso, orticaria); i responsabili, oltre al latte, sono le uova, il pesce, il grano e le arachidi; la reazione è per lo più IgE-mediata; si tratta, evidentemente, di un altro genere di patologia, quella tardiva, che va tenuta distinta dalla precedente¹⁴. In sostanza, una patologia "onesta", riconoscibile, abbastanza meno diffusa e specialmente meno confondente di quella troppo sovente sospettata.

Comunque, sia la pratica di mettere a dieta di esclusione la gestante¹⁵, sia quella di ritardare l'introduzione di cibi solidi, sia quella di insistere col latte materno vanno considerate ormai inutili e, almeno la prima, pericolose.

In particolare, per la prima, uno studio su topini conferma quanto, in fondo, già si sapeva: da una parte il passaggio di allergeni (inalanti e alimentari) per via diaplacentare e attraverso il latte, dall'altra il ruolo centrale di questi eventi sull'instaurarsi della (fondamentale) tolleranza immunologica^{16,17}.

Uno studio collaborativo europeo nega qualsiasi consistenza alla raccomandazione OMS (2001) di non dare cibi solidi prima dei 6 mesi per non facilitare l'insorgenza di patologia atopica. Lo studio ri-

guarda una coorte di 5000 bambini e non dimostra né un rischio aumentato di patologia atopica per chi ha ricevuto questo tipo di cibo prima dei quattro mesi, né un rischio ridotto per chi li ha ricevuti dopo i 6 mesi, sia che si tratti di bambini a rischio genetico, sia che si tratti di bambini senza familiarità atopica¹⁸.

PROBIOTICI E ATOPIA

Uno studio randomizzato e controllato, tedesco, negherebbe una serie di effetti sinora considerati acquisiti sull'efficacia dei probiotici dati alla gestante e al lattante per la prevenzione dell'atopia, almeno di quella precoce (dermatite atopica): la somministrazione di lattobacillo GG per l'ultimo mese di gestazione alla madre e per i primi 6 mesi di vita al bambino non ridurrebbe né l'insorgenza di dermatite atopica (28%!!!, forse c'è di mezzo qualche *bias*) né di wheezing (ma questo sintomo non è necessariamente atopico, almeno non nel primo anno di vita), né ridurrebbe il livello di IgE nei primi 2 anni¹⁹.

TRATTAMENTO DELLA SINDROME IPEREOSINOFILA CON MEPOLIZUMAB

La sindrome, per definizione, comporta una eosinofilia >1500, l'interessamento di un organo bersaglio, e l'assenza di una causa riconoscibile. La maggior parte dei pazienti risponde agli steroidi, ma gli effetti secondari sono comuni, e nell'insieme la sindrome comporta una pesante morbilità. Lo studio (internazionale) sull'efficacia del mepolizumab, un anticorpo monoclonale anti-interleukina 5, avente come end point una riduzione del trattamento steroideo a <10 mg/die, ha dimostrato l'efficacia del farmaco nell'84% dei trattati (contro il 43% del gruppo placebo); un livello di eosinofili < 600/mm³, oltre alla correzione della sintomatologia clinica, fu ottenuto nel 95% dei trattati (45% del gruppo placebo)²⁰.

Bibliografia

1. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2016-27.

2. Ober C, Tan Z, Sun Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med* 2008;358:1682-91.
 3. Frank PI, Morris JA, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. *BMJ* 2008;336:1423-6.
 4. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
 5. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.
 6. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
 7. Orfei L, Strachan DP, Rudnicka AR, Wadsworth ME. Early influences on adult lung function in two national British cohorts. *Arch Dis Child* 2008;93:570-4.
 8. Babl FE, Sherif N, Borland M, et al. Pediatric acute asthma management in Australia and New Zealand practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *Arch Dis Child* 2008;93:307-12.
 9. Davies G, Paton JY, Beaton SJ, Young D, Lenney W. Children admitted with acute wheeze/asthma during November 1998-2005: a national UK audit. *Arch Dis Child* 2008;93:952-8.
 10. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1065-72.
 11. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. *Lancet* 2007;370:1422-31.
 12. Kwenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. *Acta Paediatr* 2008;97:196-200.
 13. Vandeplass Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8.
 14. Ostblom E, Wickman M, van Hage M, Lilja G. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year old children. *Acta Paediatr* 2008;97:85-90.
 15. Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. *Nat Med* 2008;14:170-5.
 16. Miceli Sopo S. I cibi solidi nella dieta del bambino. *Medico e Bambino* 2008;27:21-6.
 17. Fiocchi A. Alimenti solidi, evidenze liquide? *Medico e Bambino* 2008;27:27-31.
 18. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al.; GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352-8.
 19. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. *Pediatrics* 2008;121:e850-6.
 20. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008;358:1215-28.





AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

Una sola novità "applicabile": il testicolo ritenuto secondario.

I NUOVI STANDARD WHO 2006 Un buco nell'acqua troppo perfetto?

Dipende, naturalmente, dai punti di vista. I nuovi standard, specialmente ora che la popolazione pediatrica tende a tralignare nel versante dell'obesità, producendo delle deviazioni importanti rispetto agli standard di ieri, deviazioni considerate anche abbastanza "maligne", avevano avuto la pretesa di indicare degli standard veri ma ideali, buoni per tutto il mondo e basati sull'osservazione reale, di bambini peraltro nutriti al seno in maniera ottimale e tagliando le deviazioni maggiori della norma. I "nuovi" standard restano dunque un parametro ideale: tuttavia, oggi, vanno usati *cum granu salis*, e, ragionevolmente, senza gettare al fuoco gli standard "vecchi".

Di fatto, non solo in Cina, in particolare a Hong Kong, un eccesso di basse stature si ritrova tra i bambini di 3 anni, ma anche in UK c'è uno squilibrio, stavolta riguardo al peso, più basso del "giusto" per i bambini inglesi alla nascita e a quelli di 12 mesi^{1,2}. Così le conclusioni dei due lavori sono che "a universal infant growth standard may not be appropriate across populations" e "the WHO standard is not representative of size at birth in the UK".

NB. Queste sono le fisime dell'uomo bianco. Che se poi si andassero a vedere i centili reali dei bambini dell'Africa sub-sahariana si troverebbe che dopo i 6 mesi il cinquantesimo centile effettivo è molto vicino al terzo centile nostro, per peso e altezza.

Vale la pena di utilizzare i centili del peso e dell'altezza come screening nei bilanci di salute?

Dice di sì: un rapporto costi/benefici (30.000 pound per QUALY) accettabile: permette di individuare tempestivamente

un difetto di GH (incidenza di 1/2000) o una sindrome di Turner (incidenza di 1/50.000 - 1/14.000); altre condizioni morbose, con incidenza approssimativa di 1/1000, come la celiachia, o il rachitismo non carenziale, possono essere almeno sospettate³.

RADDOPPIO DEL DIABETE TIPO 1 E VITAMINA D

Pare che sia il colpo del secolo: più vitamina D si prende da piccoli e a meno diabete tipo 1 si va incontro da grandicelli (vedi Novità 2007). Il dato viene confermato. Una metanalisi di 4 studi caso-controllo dà una *odds ratio* (OR) di 0,71 per i bambini che avevano ricevuto una supplementazione vitaminica rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta (c'è anche un significativo rapporto dose-effetto); e i risultati di uno studio di coorte sembrano confermare questi dati⁴.

C'entri o non c'entri la vitamina D (più no che sì), il diabete tipo 1 (come il diabete tipo 2, ma le cause sono certamente diverse) è in precipitoso aumento: +40% previsto per il 2010. La causa presunta? Come per l'atopia: l'ipotesi igienica. L'incidenza è molto maggiore nei Paesi sviluppati (in Finlandia 400 volte più che in Venezuela)⁵.

DIABETE TIPO 1: FATTORI PREDITTIVI DI NEFROPATIA

Uno studio prospettico (*Oxford Regional Prospective Study*), protratto per quasi 10 anni, su più di 5000 bambini, trova una prevalenza cumulativa di microalbuminuria del 25,7% dopo 10 anni e del 50,7% dopo 19 anni di diabete, con un passaggio alla macroalbuminuria nel 13,9% dei casi, di solito attorno ai 20 anni di età. Il livello di emoglobina glicosilata, dunque la qualità del controllo glicemico, costituisce l'unico (debole) fattore implicato⁶.

DIABETE TIPO 2 E DIETA MEDITERRANEA

Vi è un'associazione netta tra il grado di aderenza alla dieta mediterranea e il rischio di diabete tipo 2: un rischio basso per un alto punteggio di aderenza (7-8) e viceversa, un alto rischio per chi ha un basso punteggio (< 3). L'effetto protettivo della dieta comporta un

na riduzione del 35% per ogni due punti dello score. Lo studio longitudinale è stato condotto per 4 anni su 13.380 laureati⁷.

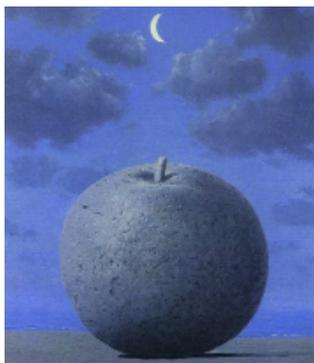
IL TESTICOLO CHE SI NASCONDE IN RITARDO

Ecco un tema seminuovo: il criptorchidismo secondario. Lo aveva riportato all'attenzione, ricordate, il "Nordic Consensus", di cui si è parlato l'anno scorso⁸. Lo studio, qui, è sistematico: un gruppo di scolari olandesi (non una coorte) è stato seguito per tre anni con controlli trasversali a 6 anni (2462 scolari), 9 anni (1038 scolari), 13 anni (353 scolari). I bambini con una localizzazione testicolare dubbia sono stati inviati al centro di riferimento. La diagnosi di criptorchidismo acquisito è stata posta in 25 bambini di 6 anni (1,2%), 23 di 9 anni (2,2%) e 4 di 13 anni (1,1%). A fronte di questi, sugli stessi bambini, c'è stato un riscontro di 33 testicoli ritenuti congeniti, di cui 31 già trattati.

In sostanza, il peso statistico del testicolo ritenuto secondario è lo stesso del testicolo primitivo, anzi maggiore (52 contro 33 su 4353). In sostanza, ancora, lo screening precoce (1 anno) del testicolo ritenuto non è sufficiente⁹, e va ripetuto più volte fino ai 10 anni di età.

Bibliografia

1. Hut LL, Schooling CM, Bowling BJ, et al. Are universal standards for optimal infant growth appropriate? Evidence from a Hong Kong Chinese birth cohort. *Arch Dis Child* 2008;93:561-5.
2. Wright C, Lakshman R, Emmett P, Ong KK. Implication of adopting the WHO 2006 Child Growth Standard in the UK: two prospective cohort studies. *Arch Dis Child* 2008;93:566-9.
3. Fayter D, Nixon J, Hartley S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height screening programmes during the primary school years: a systematic review. *Arch Dis Child* 2008;93:278-84.
4. Zepitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
5. Harjuotsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371:1777-82.
6. Wtdmer B, Orevost AT, Ashwartz O, et al. Predictors of micro and macroalbuminuria in diabetes type 1. *BMJ* 2008;336:697-701.
7. Martinez-Gonzalez MA, de la Fuente-Arillaga C, Nunez-Cordoba M, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of developing diabetes: a prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-51.
8. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-43.
9. Hack WW, Sijstermans K, van Dijk J, et al. Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child* 2007;92:17-20.



Poche novità, prevalentemente epidemiologiche; la principale riguarda la celiachia.

■ DIARREA ACUTA: VACCINI, RACECADOTRIL, MISURE IGIENICHE FINIS DIARRHOEAEE

Il vaccino, presentato lo scorso anno, fa ora la sua sfilata in passerella.

In America Latina (15.183 bambini di 6-13 settimane, metà *Rotarix*, metà placebo, meno gastroenteriti, 32 contro 161, $p < 0,0001$, nessuna invaginazione, riduzione dei ricoveri ospedalieri per gastroenterite pari a 39%)¹; in 6 Paesi europei (3994 bambini, 2646 *Rotarix*, 1348 placebo, 24 episodi di diarrea in due anni nel gruppo vaccino contro 94 dei controlli, $p < 0,0001$, effetto protettivo contro la diarrea severa da rotavirus 90,4%, e contro il ricovero per diarrea da rotavirus 96,0%)².

A Hong Kong ci si limita a un calcolo economico costi-benefici: una vaccinazione universale darebbe un risultato economicamente neutro per un costo del vaccino tra 40 e 92 dollari per ciclo vaccinale³.



L'altra novità (la prima vera novità farmacologica degli ultimi 30 anni nel campo della diarrea acuta) è il racecadotril, un potente farmaco anti-secretorio (anti-encefalinas), già largamente sperimentato in Europa e dunque una novità solo per l'Italia, dove è entrato in commercio soltanto ultimamente. Una recente *review* spagnola ce lo ripropone in termini molto favorevoli⁴; ma possiamo più facilmente rimandare, per una valutazione più approfondita, a una bella "farmacoriflessione" pubblicata su *Medico e Bambino* nel gennaio di quest'anno⁵. Si tratta del primo (e unico) farmaco in grado di ridurre (quasi dimezzare) l'output fecale, in pratica l'acqua perduta con le feci, di ridurre significativamente i segni sierologici della disidratazione (la riduzione del rapporto

Na^+/K^+ nelle urine, indice indiretto di iperaldosteronismo reattivo) e la frequenza dei "ritorni" in pronto soccorso. Un farmaco vero, insomma, che previene concretamente l'unico rischio della gastroenterite, la disidratazione, e che rappresenta, a giudizio del compilatore, un pericoloso concorrente del vaccino.

In Brasile, a San Salvador, viene invece valutato un intervento di sanificazione cittadina su due coorti di bambini di 0-36 mesi di età, studiato rispettivamente prima (1997-'98) e dopo (2003-'04): viene registrata una diminuzione del 22% della prevalenza di diarrea, con 7,3 giorni di malattia per bambino rispetto ai 9,2 di prima dell'intervento. A parte i vantaggi socio-urbani, meglio il vaccino⁵.

NB. Anche per la diarrea del viaggiatore, prevalentemente dovuta a *Escherichia coli* enterotossigeno (ETEC), è stato sperimentato un vaccino, da somministrare mediante cerotto⁶.

■ INVAGINAZIONE INTESTINALE: EPIDEMIOLOGIA

Lo studio retrospettivo di 248 bambini svizzeri con diagnosi certa di invaginazione ci fornisce dati che in parte si scostano da quelli tradizionali.

Intanto l'età media, abbastanza più alta dell'atteso (2,7 anni); poi l'assenza di relazione con l'infezione da rotavirus. In realtà, 70 pazienti avevano una storia di gastroenterite concomitante ma, dei 61 di questi testati per il rotavirus, solo 5 sono risultati positivi.

Per quel che riguarda l'evoluzione, 38 soggetti si sono svaginati spontaneamente, 183 dopo clisma, e solo 67 sono stati sottoposti a intervento chirurgico. Nessun decesso. L'incidenza dell'invaginazione è stata, nei tre anni consecutivi della ricerca, pari a 38, 31 e 26 casi per 100.000 nati⁷.

■ SALINITÀ E TONICITÀ DELLE SOLUZIONI PER INFUSIONE

L'annata scorsa abbiamo già preso in considerazione la questione, in rari casi cruciale (reidratazione), ma forse per altri versi inflazionata, almeno in pediatria, dell'uso "comodo" di un mantenimento quasi mai necessario, se non forse in alcune condizioni post-operatorie.

Per la reidratazione il discorso è semplice: la soluzione da usare è quella isotonica, che l'organismo ha perduto e che corrisponde come quantità alla perdita di peso: in una disidratazione severa dal 10% al 15% del peso corporeo, facile da calcolare, da somministrare nel giro di 6 ore. L'uso delle soluzioni ipotoniche, scorretto per la reidratazione, è stato sottoposto a critica anche per la terapia di mantenimento, come causa non eccezionale di iposodiemia pericolosa.

In effetti, una ricerca trasversale effettuata in 17 ospedali su un totale di 99 bambini in infusione per 24 ore ha trovato 21 iponatremie e il 77% riceveva in effetti soluzioni iposaline. Ma, in realtà, la questione è un'altra: quasi la metà dei bambini riceveva un eccesso di fluidi, il 79% non aveva avuto un controllo dell'elettrolitiemia prima dell'infusione. D'altra parte, alla domanda se sia meglio una soluzione 1,8% piuttosto che una soluzione 4,5% di Na-Cl, la risposta teorica è che per un mantenimento la soluzione iposalina è più "fisiologica", più vicina al fabbisogno e all'introito effettivo abituale; che però non esiste una soluzione buona per tutte le stagioni, e che il calcolo dei fabbisogni va fatto sul bambino (superficie corporea, funzione renale, perdite); e che specialmente almeno un controllo degli elettroliti prima di cominciare l'infusione, e magari un altro in corso d'opera, vanno fatti caso per caso^{8,9}.

■ LA SECONDA GIOVINEZZA DELLA CELIACHIA: DIAGNOSI DAL DITO

La possibilità di porre diagnosi di sicurezza (specificità 100%) o di escluderla con una confidenza dell'80% circa (sensibilità 78%), su sangue capillare e in ambito ambulatoriale, è offerta da un test recente, che utilizza le emazie come fonte di transglutaminasi e dosa gli anticorpi IgA. Solo una piccola frazione (il 15% circa) di questi bambini aveva avuto una diagnosi clinicamente guidata. Siamo a un passo da uno screening "naturale"¹⁰.



■ EMA + BIOPSIA = CELIACHIA LATENTE

Trentanove bambini su 133 studiati tra il 1996 e il 2002 erano EMA-positivi, con mucosa normale. Ri-biopsiati durante il settennio successivo, la metà circa di questi bambini mostrava segni di enteropatia. In sostanza (ma lo sapevamo), il dato è suggestivo di una pre-celiachia, di una celiachia *in itinere*¹¹.

STIPSI E ATOPIA



La questione si riferisce, evidentemente, alle vecchie ricerche italiane sulla stipsi causata da ipersensibilità alle proteine del latte vaccino, con flogosi della mucosa rettale.

La ricerca, questa ricerca, è stata negativa in questo senso: l'incidenza di stipsi cronica in 2068 bambini tra 6 mesi e 6 anni è stata di 1,8%; nessuno ebbe giovamento dalla dieta di eliminazione; l'incidenza di atopia è risultata eguale (18% circa) tra i bambini con stitichezza e i bambini con alvo regolare¹².

DORMIRE SUPINI DIMINUISCE L'INCIDENZA DI STENOSI PILORICA IPERTROFICA?

L'ipotesi è stata avanzata in Svezia per il riscontro di una correlazione tra il calo dell'incidenza di stenosi pilorica e di SIDS. La ricerca è stata ripetuta in Scozia: tra il 1981 e il 2004 l'incidenza di stenosi pilorica ipertrofica è scesa da 4,4% a 1,3% per 1000 nati.

Un calo certo, e consistente; tuttavia la caduta dell'incidenza di stenosi pilorica ha preceduto la caduta di SIDS; dunque la correlazione causale tra i due fenomeni viene quanto meno posta in dubbio¹³.

PS. Non sappiamo e non possiamo dire se questo calo riguardi solo la Svezia (improbabile ma non impossibile) o se sia più generale: nella nostra piccola esperienza del Friuli Venezia Giulia i numeri, in questi anni, sono rimasti gli stessi: 4%.

SULLA TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN

Nessuna novità; solo una rassegna. La nutrizione parenterale esclusiva è indicata come la prima linea di intervento (mentre una nutrizione enterale parziale è indicata anche come strategia di mantenimento nel lungo termine).

Corticosteroidi (per l'induzione, non per il mantenimento), azatioprina e methotrexate sono farmaci validi per una terapia farmacologica di fondo, mentre l'infliximab è indicato per i soggetti resistenti e l'adalimumab per i pazienti allergici all'infliximab o divenuti resistenti a questo anticorpo monoclonale¹⁴.

ATRESIA DELLE VIE BILIARI: NECESSITÀ E POSSIBILITÀ DI UNA DIAGNOSI PRECOCE

L'intervento di Kasai risulta efficace nella metà dei casi nell'immediato, ma dopo i 4 anni almeno un terzo dei trattati deve effettuare il trapianto.

Non tanto male: i tempi di attesa e i risultati del trapianto sono ora molto buoni, ma anche qui la necessità (diminuzione del 75% o più della funzionalità epatica) dipende dalla precocità della diagnosi e dell'intervento: il trapianto è da fare nel 25% dei casi in cui quest'ultimo è stato effettuato entro i primi 45 giorni di vita, nel 67% dei casi se l'intervento è stato eseguito tra i 45 e i 75 giorni, nel 90% dei casi se l'intervento è effettuato ancora dopo¹⁵.

Ora, paradossalmente, i tempi della diagnosi, o meglio dell'intervento, si stanno allungando: da una media di 48 giorni nel quinquennio 1990-'94 a una media di 69 giorni nel quinquennio 2000-'04 (disattenzione? eccesso di prudenza? dispersione dei casi?)¹⁶.

A Taiwan è attivo un programma di screening per il riconoscimento dell'acolia fetale, affidato ai genitori, facilitato da una carta di riferimento "cromatica"; ha aumentato consistentemente sia la precocità della diagnosi che il successo immediato dell'intervento, salito dal 37% al 60%¹⁷.

VOMITO CICLICO: PSICOSOMATICO?

Uno studio di coorte ci dice che nel 60% dei casi la sindrome si risolve in tempi brevi e nel 40% dei casi invece rimane (grosso modo, lo sapevano tutti), e va incontro a disturbi che gli Autori considerano psicosomatici (mal di pancia, mal di testa); anche questo si sapeva, solo che entrambi i disturbi possono anche essere attribuiti a emicrania cefalalgica e/o addominale (come a qualcuno di noi pare certo, sulla conoscenza sperimentata del "reale", statistico, passaggio dall'una all'altra patologia).

L'ipotesi "psycho", e il ruolo di uno stato ansioso e del mancato successo di un trattamento che trascuri il bio-psicosociale, sono sostenuti dagli Autori, peraltro sulla base di una letteratura non convincente¹⁸.

NB. L'argomento è sempre allo studio; probabilmente la causa non è una sola; è da considerare il ruolo di varianti metaboliche compensate (SNP) del metabolismo, per i casi più severi, e di canalopatie (torniamo a qual-

che forma di emicrania, anche questa patologia geneticamente e biologicamente disomogenea) per i casi più persistenti.

LO ZUCCHERO FA TOLLERARE MEGLIO IL DOLORE DELL'INSERZIONE DI UN TUBO NASOGASTRICO

Questo, più o meno, lo si sapeva già; si tratta, comunque, di lattanti, da nutrire per via nasogastrica. Lo zucchero (saccarosio) si mette sulla lingua, in singola dose (soluzione 24%), subito prima dell'inserzione del tubicino, e l'effetto è misurato sia col *Neonatal Facial Coding Score*, sia con la valutazione del pianto, sia con il controllo della frequenza cardiaca¹⁹.



BOTULISMO DEL LATTANTE E IMMUNOGLOBULINE ANTIBOTULINO

I casi ricoverati in trent'anni al *Children's Hospital* di Los Angeles sono stati 67 (40% da tossina di tipo A e 60% da tossina di tipo B). In media, i 52 bambini che non hanno ricevuto le gammaglobuline specifiche in vena hanno avuto bisogno di 17 giorni di ventilazione meccanica; i 15 bambini trattati con gammaglobulina specifica hanno avuto un vantaggio significativo in termini di durata della degenza e della respirazione assistita²⁰.

Bibliografia

1. Linhares AC, Velazquez FR, Pérez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371:1181-9.
2. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1757-63.
3. Ho AM, Nelson EA, Walker DG. Rotavirus vaccination for Hong Kong children: an economic evaluation from the Hong Kong Government perspective. *Arch Dis Child* 2008;93:52-8.
4. Tormo R, Polanco I, Salazar-Lindo E, Goulet O. Acute infectious diarrhoea in children: new insights in antisecretory treatment with racecadotril. *Acta Paediatr* 2008;97:1008-15.
5. Fontana M. Il racecadotril. *Medico e Bambino* 2008;27:43-6.
6. Fench SA, Dupont HL, Bourgeois AL, et al. Use of a patch containing heat-labile toxin from *Escheri-*

chia coli against travellers' diarrhoea: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled field trial. *Lancet* 2008;371:2019-25.

7. Buettcher M, Baer G, Bonhoeffer J, Schaad UB, Heininger U. Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland. *Pediatrics* 2007;120:473-80.

8. Armon K, Riordan A, Playfor S, et al. Hyponatremia and hypokalemia during intravenous fluid administration. *Arch Dis Child* 2008;93:285-7.

9. Coulthard MG. Will changing maintenance intravenous fluid from 0.18% to 0.45% saline do more harm than good? *Arch Dis Child* 2008;93:335-40.

10. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007;335:1244-7.

11. Grodzinsky E, Fälth-Magnusson K, Högberg L,

Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. IgA endomysium antibodies - an early predictor for celiac disease in children without villous atrophy. *Acta Paediatr* 2008;97:972-6.

12. Simeone D, Miele E, Boccia G, Marino A, Troncone R, Staiano A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child* 2008 Jun 18.

13. Sommerfield T, Chalmers J, Youngson G, Heeley C, Fleming M, Thomson G. The changing epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Scotland. *Arch Dis Child* 2008;93:1007-11.

14. Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. *Arch Dis Child* 2008;93:787-92.

15. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:299-307.

16. Wadhvani SI, Turmelle YP, Nagy R, Lowell J, Dillon P, Shepherd RW. Prolonged neonatal jaundi-

ce and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *Pediatrics* 2008;121:e1438-40.

17. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47:1233-40.

18. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. Outcome for children with cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:1001-4.

19. Mc Cullough S, Halton T, Mowbray D, McFarlane PI. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F100-3.

20. Underwood K, Rubin S, Deakers T, Newth C. Infant botulism: a 30-year experience spanning the introduction of botulism immune globulin intravenous in the intensive care unit at Childrens Hospital Los Angeles. *Pediatrics* 2007;120:e1380-5.



GENETICA

Capitolo difficile: difficile in particolare scegliere, fra i grandi progressi della materia, le novità "applicabili".

SULLA GENETICA DELLA FRAGILITÀ OSSEA

Non pare che, a differenza di quanto si era (forse) portati a presumere, l'osteoporosi senile sia legata a caratteristiche genetiche recettoriali per la vitamina D.

Uno studio *genome-wide* su una popolazione islandese di 5861 persone è alla ricerca di un'associazione tra 301.019 *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) e la densità dell'osso in corrispondenza dell'anca e della colonna lombare. Successivamente una ricerca, ristretta a 74 SNP e a 32 loci, è stata svolta su tre popolazioni, sempre di discendenza europea, ancora in Islanda, ma anche in Australia e in Danimarca¹. Varianti genetiche associate a modificazioni della densità ossea sono state trovate in tre regioni già considerate importanti a questo fine, per motivi fisiologici: una sita in 13q14 dove si trova il gene attivatore del recettore nucleare kappaB ligando (RANKL), due nel gene osteoprotegrin (OPG), sito in 8q24; e infine il recettore

1 per gli estrogeni (ESR1), sito in 6q25. Altre due regioni associate a osteoporosi e fratture per piccoli traumi sono in 1p36 e nella regione del complesso maggiore di istocompatibilità 6p21.

Un secondo studio *genome-wide* su 314.075 SNP svolto in UK ha dato risultati solo in parte simili: confermata l'associazione di osteoporosi e fragilità con la presenza di tre diversi SNP sul cromosoma 8, in vicinanza del gene OPG, e di un SNP sul cromosoma 11 in vicinanza del gene *Lipoprotein-Receptor Related Protein 5* (LRP5). Queste varianti si ritrovano in un quinto della popolazione generale e potrebbero essere oggetto di screening².

Ma, forse, per oggi o per domani, ci si potrebbe domandare: a che pro?

Tutto questo, comunque, potrebbe esortare a dimenticare le ipotesi di facilitazione dell'assorbimento del calcio in età infantile-giovanile sia mediante l'assunzione di vitamina D, sia mediante l'assunzione di latte, sia mediante l'attività fisica, per proteggere dalle fratture in età avanzata che sembrerebbero dipendere da altri meccanismi e da altri geni. O forse no. Comunque, un argomento in via di sviluppo.

SULLA GENETICA DEL NEUROBLASTOMA

Altra ricerca *genome-wide* su 1032 pazienti con neuroblastoma e 2043 controlli. Un'associazione tra la presenza di neuroblastoma e 3 *Single Nucleotide*

Polymorphism (SNP) e la banda del cromosoma 6p22 contenente i geni candidati FLJ22536 e FLJ44180. Una omozigosi per il più significativo dei tre SNPs, rs6939340, comporta un'associazione con OR 1,97. L'associazione con l'allele di maggior rischio in 6p22 comporta una maggiore aggressività e precocità di metastasi del neuroblastoma. Tutto, o quasi, come prevedibile, e specialmente l'oncologia finisce in genetica³.

SULLA GENETICA DELLA CARDIOMIOPERTROFIA A ESORDIO PEDIATRICO

Otto geni (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, MYL2, ACTC) sono associati a cardiomiopertrofia dell'adulto, in quanto codificano per sarco-proteine che, mutate, conducono alla patologia miocardica. Mutazioni di questi geni sono state trovate in 25 su 51 cardiomiopatie ipertrofiche apparentemente "sporadiche" a esordio pediatrico, e in 21 su 33 cardiopatie familiari. In sostanza, una ragionevole evidenza di una patologia genetica anche per le cardiopatie ipertrofiche a esordio precoce⁴.

SINDROME DI DOWN E PATOLOGIA EMATO-ONCOLOGICA

L'associazione della trisomia 21 con la leucemia mieloide (transitoria) a esordio neonatale è ben nota. Ma, oltre a questa, la patologia emato-oncologica di