

“Medico e Bambino” e le sue Giornate. Le Giornate di Medico e Bambino rappresentano per i pediatri lettori un’occasione annuale di incontro e confronto diretto anziché attraverso le pagine della rivista. Con lo stesso entusiasmo e curiosità di sempre, quest’anno ci vedremo a Cervia in una sede di grande atmosfera felliniana. Il programma (date una occhiata nel sito della rivista) è ricco e vario, condito tra l’altro da spunti pratici (trucchi del mestiere) e da spunti di discussione su temi che forse non sappiamo ancora affrontare con la dovuta sicurezza (sindrome di Münchhausen by proxy). Arrivederci a Cervia, dunque! (Le Giornate di Medico e Bambino, Cervia, Club Hotel Dante, 15-16 maggio 2009).

Curare è meglio che prevenire? La dieta di eliminazione degli antigeni alimentari “maggiori” (alla madre durante la gravidanza e l’allattamento, al bambino nei primi mesi di vita) viene ancora oggi raccomandata in presenza di un rischio familiare di atopia, anche se diversi studi dimostrano l’inefficacia di questo intervento nel prevenire l’allergia alimentare IgE mediata (Geiger RS. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1179-90; Host A, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:1-4). Curiosamente poi, se scendiamo nell’esempio concreto dell’allergia alle arachidi (forma grave di allergia alimentare perché induce frequentemente anafilassi e non tende a risolversi nel tempo), abbiamo evidenza che negli ultimi dieci anni la sua prevalenza è raddoppiata proprio in quei Paesi (Regno Unito e Stati Uniti) dove nello stesso periodo è stata messa in atto una campagna preventiva consigliando l’esclusione dalla dieta delle arachidi durante la gravidanza, l’allattamento e la prima infanzia (Hourihane JO, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1197-202; Sicherer SH, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 1203-7). Tutto farebbe pensare quindi che, in coerenza con quanto era già stato suggerito da diversi studi più o meno recenti, il contatto con larghe dosi di antigeni nelle prime epoche della vita sia

un evento che favorisce la tolleranza piuttosto che il contrario (Strid J, et al. *Immunology* 2004;113: 293-303; Frossard CP, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:377-82; Marth T, et al. *J Immunol* 1996;157: 2348-57). A coronamento di questa ipotesi sta il mastodontico studio epidemiologico che ha dimostrato come i bambini ebrei nati e cresciuti nel Regno Unito abbiano una prevalenza di allergia alle arachidi dieci volte superiore a quella dei bambini ebrei nati e cresciuti in Israele (1,85% vs 0,17%); questa differenza ovviamente non è spiegabile su base genetica e, all’analisi multivariata, non risulta influenzata da fattori socio-culturali o dalla diversa prevalenza di atopia o da una diversa allergenicità dei prodotti a base di arachide. La più alta prevalenza di allergia alle arachidi nei bambini ebrei inglesi rispetto a quelli israeliani risulta invece correlata al fatto che questi ultimi consumano una quantità molto alta di arachidi e derivati già nel primo anno di vita, mentre i bambini inglesi vengono mantenuti in astinenza totale di arachidi fino ai dodici mesi di vita (Du Toit G, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984-91). Ciliegina sulla torta è infine lo studio svedese condotto su una coorte di quasi cinquemila neonati seguiti fino ai 12 mesi di vita, che dimostra come l’incidenza di dermatite atopica sia in assoluto molto elevata (20%) e come, mentre la fa-

miliarità specifica ne aumenta il rischio, l’assunzione precoce di pesce (allergene frequentemente in causa nell’allergia alimentare nel Nord Europa) rappresenti un fattore protettivo (Alm B, et al. *Arch Dis Child* 2009;94:11-5).

Vaccinazione anti-pneumococcica e meningite: ceppo che va, ceppo che viene. È stato calcolato che l’introduzione del vaccino eptavalente coniugato anti-pneumococcico ha portato negli Stati Uniti a una riduzione del 56% dei casi di meningite pneumococcica sotto i due anni (Whitney CG, et al. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46), ma rimangono ancora dubbi sull’efficacia nel lungo termine e sul rischio di emergenza di nuovi ceppi patogeni. Uno studio multicentrico condotto in aree geograficamente omogenee di otto Stati degli USA ha dimostrato che grazie al vaccino eptavalente (si calcola oggi che il 68% dei bambini americani di tre anni abbia ricevuto quattro dosi e l’87% almeno tre) l’incidenza di meningite pneumococcica si sia complessivamente ridotta del 30% tra il 1998-99 e il 2004-05 (da 1,13 a 0,79 casi per 100.000 abitanti) e che questa caduta sia stata del 54% nei bambini di età inferiore ai due anni. Come evidenziato nella figura, questo risultato è dovuto esclusivamente alla riduzione dei casi di meningite dovuti ai ceppi contenuti nel vacci-

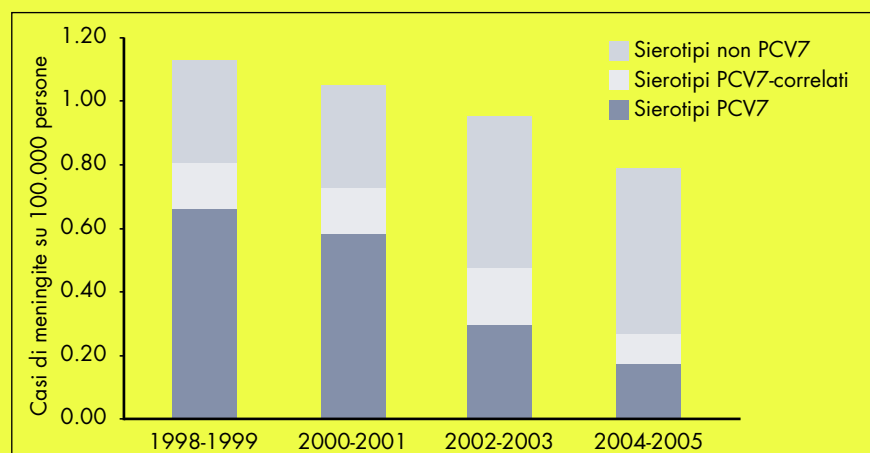


Figura. Incidenza annuale della meningite pneumococcica suddivisa per sierotipi: l’introduzione del vaccino eptavalente ha portato a una riduzione assoluta per diminuzione dei casi dovuti a ceppi contenuti nel vaccino o immunologicamente correlati a questi, ma nel contempo sono più che raddoppiati i casi dovuti a ceppi diversi non contenuti nel vaccino (da Hsu HE, et al. *N Engl J Med* 2009;360:244-56, modificata).

no o antigenicamente correlati a questi, ma nel contempo si è assistito a un aumento del 60% dei casi di meningite pneumococcica da ceppi non contenuti nel vaccino. Un movimento sfavorevole che (ancora?) non vanifica l'effetto del vaccino, ma che va monitorato nel tempo prima di cantare definitivamente vittoria (Hsu HE, et al. *N Engl J Med* 2009;360:244-56).

Paradosso beta. La storia della medicina ci ha abituato a repentini cambiamenti di fronte e alla negazione di "verità" e dogmi che fino al giorno prima sembravano assoluti. Ma questo ci pare troppo: cominciano a insinuare che l'asma cronico si cura meglio con i beta bloccanti! Abbiamo sempre saputo che alla base della broncolabilità che caratterizza l'asmatico sta un difetto intrinseco (numerico e di funzione) dei recettori beta2-adrenergici ("betablocco"). Se questa è certamente la base razionale e il motivo per cui i beta2-stimolanti rappresentano il principale farmaco dell'asma, è però altrettanto vero che la somministrazione protratta di questi farmaci può portare a una riduzione di numero e attivabilità degli stessi e a un peggioramento del controllo dell'asma stesso. Di converso i farmaci beta-bloccanti (anche quelli più selettivamente attivi sui recettori beta1-cardiaci) sono formalmente controindicati nell'asmatico per il rischio di indurre un peggioramento della broncostrizione. Attenzione però! Questo è vero (lo si sa già da un po' di tempo!) per la somministrazione acuta. La somministrazione cronica, almeno nell'animale da esperimento, di farmaci beta-bloccanti produce l'effetto contrario: riduzione della sensibilità bronchiale alla metacolina, aumento della densità dei recettori beta2 sulla mucosa bronchiale, riduzione della produzione di muco e citochine infiammatorie e dell'infiltrazione eosinofila (Caljaerts-Vegh Z, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4948-53; *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:115-24; Nguyen LP, et al. *Am Respir Cell Mol Biol* 2008;38:256-62). Una sperimentazione a questo proposito è stata ora portata a termine anche sul-

l'uomo, per la precisione in dieci soggetti con asma lieve che non assumevano steroidi. A questi soggetti sono state somministrate dosi crescenti di nadololo partendo da 10 mg/die e arrivando a 40 mg/die. Come previsto, la prima dose ha portato a un peggioramento del FEV1 ma poi c'è stato un miglioramento progressivo, accompagnato, come negli esperimenti sul topo, da un miglioramento dell'ipersensibilità alla metacolina almeno pari a quello che si ottiene con i cortisonici inalanti o i beta2-agonisti *long-acting* (Hanania NA, et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:134-41). Molte cose restano da approfondire e da sperimentare ma, come suggerisce l'editorialista del *Lancet* (2009;373:104-5), non è da escludere che alla fine i beta-bloccanti prendano il posto dei beta2-stimolanti nel trattamento cronico dell'asma. Sarebbe proprio la fine del mondo! Ma del resto qualcosa del genere è già successo più di dieci anni fa quando i beta-bloccanti (il cui effetto inotropo negativo ci avevano tanto insegnato a scuola) hanno guadagnato un posto consolidato nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico (Packer M, et al. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55).

Meningite tubercolare a Città del Capo: 554 casi in venti anni. La meningite tubercolare è la complicazione più grave della tubercolosi e interessa frequentemente l'età pediatrica. La rottura dei granulomi localizzati nel cervello è causa della gravità della malattia e del classico succedersi degli eventi clinici: formazione dei tubercolomi e diffusione dell'essudato alla base, con paralisi dei nervi cranici e ostruzione della circolazione del liquor con idrocefalo e, nei casi più gravi, vasculite obliterativa con infarto cerebrale. Ma le cose procedono lentamente e all'inizio la presentazione clinica può essere aspecifica (vomito, anoressia, perdita di peso, febbre), tanto che la diagnosi viene di regola fatta quando sono già presenti i segni di deficit neurologico e/o di ipertensione endocranica e/o obnubilamento della coscienza. Tutto questo viene confer-

mato dalla revisione di 554 casi di meningite tubercolare diagnosticati presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Città del Capo dal 1985 al 2005. Più dell'80% dei casi era di età inferiore ai 5 anni e la stessa percentuale aveva già idrocefalo al momento della diagnosi. La mortalità è stata del 13%, e circa altrettanti bambini (16%) guariscono senza esiti. Tutti gli altri presentano sequele di qualche tipo, definite "gravi" nel 19% dei casi. La presenza al momento della diagnosi di convulsioni, idrocefalo, deficit motori, infarto cerebrale e interessamento mesencefalico rappresentano i fattori indipendentemente associati a una cattiva prognosi in un'analisi multivariata (van Well GTJ, et al. *Pediatrics* 2009;123:e1-e8).

Vecchia, cara, PCR. La proteina C reattiva (PCR) viene prodotta dagli epatociti (e in minor misura dal tessuto adiposo) sotto lo stimolo di citochine infiammatorie, in prevalenza l'IL6 ma anche l'IL1 e il TNF-alfa. La PCR svolge senz'altro un ruolo nell'ambito dell'immunità naturale attivando la cascata complementare e la fagocitosi, ma è probabilmente più utile al medico che al paziente quando utilizzata come marcatore di infezione e di stato flogistico. Uno studio norvegese su seicentocinquantaquattrocasi (!) si è proposto di valutare l'utilità della PCR nella diagnosi di malattia di Crohn e di rettocolite ulcerosa e di stabilire il suo valore predittivo rispetto al decorso della malattia (in termini di necessità di intervento chirurgico). Come sapevamo già, nel caso delle MICI la PCR ha una sensibilità tutt'altro che assoluta e, al momento della diagnosi, risulta negativa nel 25% dei casi con malattia di Crohn e nel 71% dei casi con rettocolite ulcerosa. La positività della PCR ad alto titolo (superiore a 23 mg/l) appare correlata all'estensione della malattia solo nei casi con rettocolite ulcerosa. Valori elevati di PCR alla diagnosi e dopo un anno di terapia medica appaiono avere comunque un alto valore predittivo rispetto alla necessità di resezione chirurgica sia nella rettocolite ulcerosa che nella malattia di Crohn (Henriksen M, et