

Vaccino tetravalente contro il Rotavirus: sì, forse sì, forse no. Al di sotto dei 24 mesi i *Rotavirus* rappresentano nel mondo la causa più frequente di diarrea, gravata, nei Paesi in via di sviluppo, da alta mortalità. Recentemente si è giunti alla formulazione di vaccini immunogenicamente attivi e preparati ottenendo l'espressione di uno o più sierotipi umani in un ceppo animale *Rhesus* (vaccini riassortiti). Per esempio, il vaccino tetravalente riassortito contiene l'antigene VPT dei sierotipi umani 1,2,4, e il sierotipo 3 *Rhesus*. Questo tipo di vaccino è stato recentemente sperimentato sul campo negli Stati Uniti con buoni risultati (*Pediatrics* 97, 7, 1996) mentre mancavano fino ad ora esperienze in Paesi in via di sviluppo. Due studi controllati, uno finlandese (*Lancet* 350, 1205, 1997), l'altro condotto in Venezuela (*NEJM* 337, 337, 1181 e 1228) - comparsi in assoluta contemporaneità sulle due riviste - hanno ora riaperto il dibattito. I risultati sono assolutamente sovrapponibili: efficacia pressoché ottimale del vaccino nella prevenzione dell'infezione grave (88% lo studio venezuelano, 91% quello finlandese), ma efficacia più limitata nella prevenzione dell'infezione in assoluto (48% nello studio venezuelano, 68% in quello finlandese). Nello studio venezuelano viene anche evidenziato un risparmio di ricoveri del 70% (che corrisponde all'incirca al risparmio di casi con disidratazione grave). Il commento dell'editorialista richiama, su entrambe le prestigiose riviste, alla necessità di una valutazione costo/beneficio e delle priorità Paese per Paese. La spesa di 250 milioni di dollari all'anno per una vaccinazione di massa (al costo di 30 dollari a dose vaccinale) potrebbe essere giustificata negli Stati Uniti dove si risparmierebbero 100 morti per diarrea acuta da *Rotavirus*, mentre è improponibile nei Paesi in via di sviluppo, che hanno una mortalità correlata da *Rotavirus* estremamente elevata (500.000 all'anno) ma non dispongono di risorse (spesa sanitaria annua globale variante dai 5 ai 20 dollari!). Inoltre, in Paesi come il Brasile e il Perù, la vaccinazione anti-*Rotavirus* con diversi tipi di vaccino, ha sempre da-

to risultati deludenti, verosimilmente in ragione della maggior pressione infettivologica ambientale e della conseguente interferenza di infezioni virali concomitanti alla somministrazione del vaccino. L'Italia si colloca, probabilmente, in una situazione ancora diversa: elevata mortalità (probabilmente con un eccesso di ospedalizzazione impropria) e mortalità irrilevante. Tenuto conto che ciò che è speso da una parte viene sottratto da un'altra, dovremmo perlomeno impegnarci in un calcolo preciso delle priorità di casa nostra, prima di cadere nella tentazione di importare le conclusioni di altri.

Rotavirus in Nicaragua. Uno studio prospettico su una coorte di 235 neonati nicaraguensi, seguiti dalla nascita per due anni (esami sierologici, sierologia fecale, ricerca del virus nelle feci, controlli clinici), mette in evidenza come l'infezione da *Rotavirus* sia frequente ed estremamente precoce (più del 50% dei bambini vengono infettati prima dei due mesi di vita). Le reinfezioni sono la regola. La diarrea è una rarità (17% delle infezioni) e, naturalmente, il latte materno risulta fortemente protettivo (IgA specifiche). Se si volesse vaccinare (quanti dubbi!), l'intervento dovrebbe essere fatto prima dei due mesi (*Pediatr Infect Dis J* 16, 564, 1997).

Pensieri sul diabete instabile dell'adolescente, ovvero navigazione tra teoria e pratica. Il controllo glicemico dell'adolescente diabetico è in parte correlato a modificazioni ormonali. In particolare l'incremento di GH, normalmente aumentata durante la pubertà, è ancora più accentuata nel diabete insulino-dipendente. Alti livelli di GH possono indurre da un lato una significativa resistenza periferica all'insulina, mentre dall'altro possono favorire le complicazioni retiniche, renali e nervose, a causa di un effetto periferico angiogenico/tossico. L'aumentata incrementazione di GH nel soggetto con IDDM è in larga misura dovuta alla ridotta produzione di "Insuline-like growth factor I" (IGF-I). Questo fattore viene normalmente, prodotto a livello epatico su stimolo dell'insulina che arriva dal circolo

portale, media l'attività del GH e ne modula l'incrementazione con un meccanismo a feedback. Tutto questo poteva far supporre che il trattamento con IGF-I ricombinante, bloccando l'incrementazione di GH, potesse migliorare il controllo del diabete instabile dell'adolescente. In effetti l'ipotesi è stata parzialmente confermata da un brillante studio in cui la terapia con l'IGF-I è stata protratta, assieme al trattamento insulinico standard, per 24 settimane (*Lancet* 350, 1199, 1997): riduzione significativa dell'emoglobina glicosilata, nessun effetto collaterale (retina, rene). Il fatto è che l'effetto sembra decadere col tempo, già durante il periodo di terapia, e scompare del tutto alla sospensione. Nell'editoriale che accompagna l'articolo (*Lancet* 350, 1188) viene sottolineato come la somministrazione insulinica per via portale (intraperitoneale, o per os - vi ricordate il lavoro di Alessio Fasano, Pagina gialla, *Medico e Bambino* numero 6/97?) risolverebbe il problema inducendo una fisiologica produzione dell'IGF-I.

Disodiocromoglicato e asma del bambino: condanna in appello. Uno studio sul campo (condotto da *general practitioner* olandesi) mostra come il disodiocromoglicato a lungo termine (5 mesi, 4 inalazioni al giorno con distanziatore) sia una terapia fattibile, con discreta compliance, nei bambini con asma persistente/ricorrente, di età compresa tra 1-4 anni, ma non apporti alcun vantaggio rispetto al placebo. Ma c'è ancora qualcuno che si pone il problema? (*Lancet* 350, 1060, 1997).

Trattamento semplificato per *Tinea cruris* e *Tinea corporis*. Le dermatomicosi non rappresentano più un problema frequente, ma richiedono terapia topica prolungata per prevenire le ricadute. In uno studio aperto su 97 bambini brasiliani, una singola applicazione al giorno di crema all'1% di terbinafina (consultate il prontuario per il nome commerciale) è stata sufficiente a ottenere remissione clinica ed eradicazione del micofita che, nella maggioranza dei casi, era un *Trichophyton rubrum* o un *Microsporum canis* (*Pediatr Infect Dis J* 16, 545, 1997).

La tossicità del paracetamolo. Ormai il paracetamolo (P) (acetaminofen per gli Stati Uniti) ha sostituito definitivamente l'aspirina nei bambini al di sotto di 10 anni: questa relativamente semplice variazione ha comportato la quasi completa scomparsa della sindrome di Reye. Ma spesso, quando si parla di paracetamolo, qualche Cassandra ne ricorda la tossicità per il fegato e la possibilità di morte in casi di forte sovradosaggio. A questo proposito va ricordato che, molto opportunamente, la quantità totale di sostanza presente nelle confezioni per bambini è stata tenuta al di sotto della dose tossica. Comunque la pubblicazione di una larga casistica di avvelenamenti da P offre l'occasione per osservare le età colpite (*NEJM* 337, 1112-7, 1997). In un grande ospedale pubblico (l'unico della zona) con 40.000 ammissioni per anno, sono stati raccolti dal 1992 al 1995 71 pazienti, tutti in età superiore ai 14 anni, di cui 50 avevano assunto il P a scopo di suicidio e 21 in modo accidentale; la quantità media assunta andava da 12 g (negli avvelenamenti accidentali) a 20 g (nei suicidi). Le morti in tutto sono state 5, di cui 4 nel gruppo dell'avvelenamento accidentale.

Perché (qualche volta) la dermatite atopica guarisce dopo la varicella? L'osservazione di una guarigione, o di un transitorio miglioramento, della dermatite atopica dopo qualche settimana (mese) dall'infezione da VZ virus è stata più volte riportata in letteratura. Ricorrendo a tecniche di biologia molecolare per studiare il pattern citochimico (mRNA) delle cellule infiltranti la cute dei soggetti con dermatite atopica, alcuni autori giapponesi (*J Allergy Clin Immunol* 100, 274, 1997) hanno documentato come l'infezione da VZ virus modifichi la caratterizzazione prevalente dei linfociti CD4, da quella TH2 (= produzione di IL-4 e IL-5) a quella TH1 (= produzione di IL-2 e INF-gamma). Questo effetto sarebbe secondario alla capacità del virus VZ di indurre da parte degli immunociti la produzione dell'IL-12, una citochina coinvolta nella maturazione dei linfociti T e capace di indurre la differenziazione

come linfociti TH1. Questa caratteristica, che di fatto rappresenta un potenziamento delle difese contro infezioni come la TBC, rende anche spiegazione del fatto che l'infezione da virus VZ non produce, a differenza del morbillo, anergia tubercolinica.

Gli eosinofili "lavorano" anche se l'allergia non è IgE mediata. Il lavoro che brevemente citiamo (*J Allergy Clin Immunol* 100, 216, 1997) documenta (con tecniche invasive di perfusione intestinale e di aspirazione dei succhi digiunali) che, in soggetti con intolleranza clinica alle proteine del latte vaccino (diarrea con o senza altri sintomi extraintestinali) e senza IgE specifiche documentali, l'assunzione dell'antigene incriminato induce, dopo 20 minuti, una liberazione locale di istamina (di regola senza aumento del livello ematico) e di ECP (segno della degranolazione degli eosinofili tissutali). In passato abbiamo più volte richiamato l'attenzione sul fatto che le reazioni gastrointestinali da allergia alle proteine del latte non sono, di regola, IgE mediate, ma che, pur tuttavia, si accompagnano spesso a eosinofilia con aumento (chemiotassi), ma anche transitoria caduta (degranolazione), del numero degli eosinofili stessi dopo test di scatenamento. Gli eosinofili quindi, così come i mastociti e i basofili, non vanno considerati mediatori "esclusivi" della sensibilizzazione IgE mediata, ma possono essere coinvolti anche in altri tipi di reazione, meno facilmente documentabili.

Eosinofili e olfatto. È ben noto che i soggetti con rinite allergica presentano disturbo dell'olfatto, anche severo, durante le fasi di acuzie. Pare che questo disturbo sensoriale sia direttamente dovuto all'azione degli eosinofili (o delle loro proteine citotossiche). Infatti, il grado di disturbo dell'olfatto, comparso durante la stagione critica in soggetti con rinite da allergia alle graminacee, è apparso direttamente correlato alla concentrazione di ECP nelle secrezioni nasali e non all'ostruzione nasale misurata dal volume di flusso nasale (*J Allergy Clin Immunol* 100, 158, 1997).

Meningite batterica negli Stati Uniti: l'effetto del vaccino contro l'Hib. Prima dell'introduzione del vaccino coniugato con l'Hib, negli Stati Uniti l'*Haemophilus influenzae* tipo b era la causa più frequente di meningite purulenta del bambino nei primi due anni di vita. Dopo la drastica riduzione dei casi di meningite purulenta da Hib in seguito alla vaccinazione, l'epidemiologia della malattia è completamente cambiata (*NEJM* 337, 970-6, 1997). Non solo la meningite è diminuita in senso assoluto in età pediatrica (da circa 10.000 casi per anno a 2200), ma è cambiata completamente l'incidenza delle diverse eziologie: fra l'epoca neonatale e i due anni lo *Streptococcus pneumoniae* rappresenta la causa della meningite in circa la metà dei casi, seguito dalla *Neisseria meningitidis* e dall'*Haemophilus influenzae*, mentre fra i 2 e i 18 anni la causa del 60% delle meningiti è rappresentata dalla *Neisseria meningitidis*, seguita dallo *Streptococcus pneumoniae* e dall'*Haemophilus influenzae*.

Cambiamenti nell'epidemiologia dell'herpes simplex tipo 2. L'infezione da virus dell'herpes simplex tipo 2 (HSV-2) è in aumento in tutto il mondo, poiché si tratta di una malattia sessualmente trasmessa, che colpisce anche gli adolescenti; il pediatra è interessato a conoscere a fondo non solo la malattia, ma anche le modificazioni che questa affezione ha presentato negli ultimi 20 anni. Le variazioni che si sono verificate, sia nella frequenza che nelle modalità dei contatti sessuali, giustificano l'aumentata incidenza di infezioni da HSV-2. Il confronto fra i risultati degli studi eseguiti fra il 1976 e il 1980 (NAHNES II) con quelli praticati dal 1988 al 1994 (NAHNES III) ha rilevato negli Stati Uniti un aumento del 30% delle infezioni da HSV-2, e la prevalenza di un soggetto infetto su cinque nella popolazione da 12 anni in poi (*NEJM* 337, 1105-11 e 1158-9, 1997). Il problema dell'infezione da HSV-2 è reso attualissimo dalla conoscenza che le ulcere genitali, caratteristiche della malattia, possono facilitare la trasmissione del virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Si auspica l'intensificazione delle misure profilattiche.