

Casi indimenticabili. Sul New England e...a Vicenza. Un bambino di 12 anni viene portato dal medico perché, da una settimana, presenta astenia, affaticabilità, febbricola e dolori vaghi muscolari in assenza di altri sintomi. Dall'emocromo risulta una marcata eosinofilia ($6000/\text{mm}^3$). Non ha storia di allergie, non ha assunto farmaci; l'esame parassitologico delle feci così come l'esame radiologico del torace e l'eco del fegato sono negativi, elementi che permettono di escludere sia una parassitosi "maggiore" che una vasculite eosinofila tipo Churg-Strauss. Il puntato midollare e l'analisi citogenetica permettono di formulare la diagnosi di leucemia linfoblastica pre-B acuta con traslocazione t(5;14)(q31;32), quella traslocazione che porta alla fusione del gene che codifica per le catene pesanti delle immunoglobuline e di quello che codifica per l'interleuchina 3 (una citochina che induce la proliferazione dei precursori eosinofili) (Huang MS. *NEJM* 2004;350:2604-12). Un altro caso di eosinofilia viene segnalato sul *Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (De Franco F, et al. 2004;39). Questa volta si tratta di una bambina di tre anni con anemia e marcata eosinofilia ($26.000/\text{mm}^3$), in cui l'ecografia del fegato mostrava numerose aree ipoecogene (a formaggio gruviera). Il puntato midollare risultava negativo, mentre l'Rx torace mostrava infiltrati bilaterali. La sierologia risultò positiva per *Toxocara canis*, e la cosa non meraviglia più di tanto poiché la bambina da qualche mese era affetta da pica (mangiava la terra del cortile). A sorpresa la bambina risultò anche celiaca (positività degli EMA ricercati come in ogni caso di anemia). Ma che relazione c'era tra le due condizioni? La sequenza degli eventi poteva essere così interpretata: celiachia-anemia-pica-toxocarasi, una sequenza che a leggere un po' in giro era già stata segnalata più volte. Bene. Due casi e una straordinaria conferma della forza didattica del caso clinico analizzato criticamente. Casi indimenticabili dunque, come quelli che siamo abituati a discutere insieme nell'ormai usuale riunione di Vicenza ogni febbraio. Già da ora vi chiediamo di partecipare, inviandoci il vostro contributo: una pagina riassuntiva del caso che più ritenete indimenticabile

nella vostra esperienza di pediatri ambulatoriali ("Casi Indimenticabili in Pediatria ambulatoriale": Vicenza, 11 febbraio 2005. Inviare i casi per e-mail a: ventura@burlo.trieste.it oppure longog@burlo.trieste.it).

Profilassi per i familiari in caso di meningite meningococcica. La pratica della chemioprolassi nei familiari di un bambino con meningite da meningococco è largamente diffusa. Una revisione sistematica della letteratura a supporto della chemioprolassi include tre soli studi retrospettivi. La chemioprolassi sarebbe efficace riducendo il rischio di casi secondari dell'89%; tuttavia, in pratica, sono necessari 200 cicli di antibiotico per prevenire un caso di infezione (Purcell B, et al. *BMJ* 2004;328:1339-42). Questo ci rimanda a un articolo del *NEJM* dell'anno scorso (Musher DM, 2003;348:1256-66), in cui il rischio d'infezione secondaria per i familiari è riportato pari allo 0.2-0.4%. Tanto per fare un paragone e per avere la giusta consapevolezza delle cose che facciamo, la possibilità di un'infezione secondaria da TB in familiari è di uno su tre.

Obesità e sindrome metabolica. L'obesità e le abitudini alimentari hanno influenza negativa rilevante sulla salute in età adulta. La prevalenza di obesità nei bambini e negli adulti americani costituisce un problema maggiore di sanità pubblica. La prevalenza del sovrappeso (BMI > 95° per età) in età pediatrica risulta del 16.5%; il rischio di sovrappeso (BMI > 85° per età) è del 31.5% (Hedley AA, et al. *JAMA* 2004;291:2847-50). Se messi in condizioni di mangiare quanto desiderato in un fast-food, i bambini in sovrappeso hanno un introito calorico molto superiore ai loro coetanei magri. In un solo pasto al fast-food consumano, in media, oltre il 60% del loro fabbisogno giornaliero, e rispetto ai loro coetanei nei pasti successivi non tendono a ridurre l'apporto alimentare (Ebbeling CB, et al. *JAMA* 2004;291:2828-33). La sindrome metabolica (definita come la presenza di 3 su 5 dei seguenti criteri: BMI > 97°, trigliceridi > 95°, colesterolo HDL < 5°, PA > 95°; ridotta tolleranza glucidica), valutata in 440 bambini, è presente nel 38.7% dei moderatamente obesi e nel 49.7% dei severamente obesi (Weiss R, et al. *NEJM*

2004;350: 2362-74). Ogni mezzo punto di aumento nel BMI è associato a un rischio aumentato di sindrome metabolica dell'1.55. Dei bambini seguiti in follow-up per due anni, un terzo di quelli che non presentavano la sindrome la sviluppavano e circa il 10% progrediva in un diabete di tipo 2. I livelli di PCR, che in studi recenti si è dimostrata un marker d'infiammazione associato ad eventi cardiovascolari avversi (aterosclerosi), correlano direttamente con il grado di obesità. Marker biologici di un aumentato rischio cardiovascolare sarebbero quindi già presenti nell'infanzia.

Basta celiachia, ancora celiachia: e uno. Uno screening della celiachia su 3188 scolari della scuola elementare di Trieste (test per anti-tTG su goccia di sangue, conferma biotipica dei casi positivi) ha confermato una prevalenza della malattia dell'ordine di 1:100. Lo studio, oltre a costituire la prova sul campo della praticabilità di uno screening di popolazione con un test mininvasivo su goccia di sangue, offre anche evidenza sia della buona adesione alla dieta (persistente negativizzazione degli anti-tTG al follow-up a 24 mesi) anche nei soggetti completamente asintomatici al momento della diagnosi sia della buona accettazione del progetto da parte della popolazione (la quasi totalità degli intervistati a due anni ripeterebbe l'esperienza dello screening) (Tommasini A, et al. *Arch Dis Child* 2004;89:512-15). Studi del passato suggeriscono che i soggetti diagnosticati con lo screening non seguono bene la dieta senza glutine (Fabiani, et al. *J Pediatr* 2000;136, 841-3). Altri studi (Mustalhati, et al. *Eff Clin Pract* 2002;5:105-13), al pari del nostro, smentiscono oggi questa ipotesi e dimostrano invece come il soggetto asintomatico aderisca alla dieta senza glutine in egual misura di quello che riceve la diagnosi per sintomi.

Basta celiachia, ancora celiachia: e due. Non è finita! Un altro studio appena pubblicato (Castano L, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:80-84) riguarda uno screening prospettico della malattia celiaca, proposto alle madri di 1100 neonati spagnoli, ed eseguito ripetendo il test degli anti-tTG a 18 e 36 mesi, rispettivamente a 613 e 484 neonati tra gli 880, le cui madri avevano accettato

di "stare al gioco". Le cose che lo studio ci insegna sono più di una. *Primo*: la prevalenza della malattia a tre anni è di almeno 1:118 (7 casi su 418 testati degli 880 entrati nello studio). *Secondo*: nell'ipotesi di uno screening di massa, i tre anni potrebbero rappresentare l'età ideale. Infatti nessun bambino risultò positivo al test degli anti-tTG a 18 mesi tra quelli risultati positivi a 36. *Terzo*: gli anti-tTG (almeno nel bambino asintomatico) sono più sensibili degli AGA (risultati negativi in due celiaci confermati dalla biopsia) anche nel bambino piccolo. *Quarto*: tutti i casi individuati dallo screening sono stati meglio con la dieta senza glutine: i sintomatici (che sono "guariti") e quelli che "sembravano" asintomatici (che comunque sono cresciuti di più e sono diventati più vivaci). *Quinto*: tutti i celiaci avevano gli HLA "a rischio". Quindi, nel caso si pensasse a uno screening, questo potrebbe essere proposto solo ai bambini identificati alla nascita come portatori di HLA DQ2/DQ8 (e questo era stato di recente proposto anche sulla base di un largo studio prospettico americano: Hoffenberg EJ, et al. *J Pediatr* 2003;143:308-14).

Basta celiachia, ancora celiachia: e tre. Alcune manifestazioni neurologiche della celiachia, come l'epilessia con calcificazioni endocraniche occipitali o l'atassia autoimmune glutine-dipendente con autoanticorpi contro le cellule di Purkinje, sono ben note ma piuttosto rare. Uno studio israeliano documenta ora che uno o più disordini neurologici più comuni (quali l'ipotonìa, il ritardo di sviluppo, i disturbi dell'apprendimento, il deficit di attenzione con iperattività, la cefalea e la stessa atassia cerebellare) sono presenti nel 51% dei bambini celiaci, prevalenza significativamente superiore a quella riscontrata nella popolazione di controllo (19.9%). Pur essendo retrospettivo, lo studio offre evidenza dell'efficacia della dieta senza glutine almeno sulla ipotonìa dei lattanti e sulla cefalea di tipo emicranico (Zelnik, et al. *Pediatrics* 2004;113:1672-76).

Terapia dell'artrite reumatoide. Quasi novità e novità. Un bell'articolo di revisione pubblicato sul *NEJM* (O'Dell, 2004;350:2591) fa il punto sullo stru-

mentario terapeutico disponibile per la cura dell'artrite reumatoide e sulla ottimizzazione dell'uso dei diversi farmaci: i FANS (da provare sempre all'inizio in tutte le forme), i corticosteroidi (da usare sempre il meno possibile e meglio se come terapia di passaggio verso i cosiddetti farmaci antireumatici modificatori di malattia, tra cui il methotrexate fa oggi la parte del leone, ma che comprendono anche i farmaci biologici, come gli anticorpi anti-TNF, che hanno indicazione e soddisfacente efficacia nei casi più gravi e resistenti, ma che molti vorrebbero usati dall'inizio nel tentativo di modificare favorevolmente la storia naturale della malattia). Sullo stesso numero del *NEJM* è apparso anche uno studio originale che dimostra la significativa efficacia di un altro farmaco biologico (rituximab) nel trattamento dell'artrite reumatoide, specie se associato al methotrexate. Il rituximab è un anticorpo monoclonale diretto contro i linfociti B maturi che esprimono il recettore CD20. Il farmaco agisce probabilmente inibendo la maturazione a plasmacellule dei linfociti B commissionati a produrre l'autocorpo patogenetico della malattia ma, probabilmente, il suo effetto è più complesso e riguarda indirettamente anche la risposta T in considerazione del fatto che i linfociti B maturi (che vengono eliminati dal farmaco) hanno anche funzione di cellule presentanti l'antigene e sono quindi implicati nel meccanismo di amplificazione della risposta immunitaria T mediata. Il rischio infettivo correlato all'uso del rituximab appare solo modestamente aumentato (3.3% vs 2.5% dei controlli), anche se è stato riscontrato un decesso tra i 121 trattati. Stiamo un po' a vedere.

Additivi, benzoato e comportamento.

Ci risiamo. Dopo un periodo di silenzio, riappare in letteratura un interessante studio sugli effetti negativi degli additivi alimentari e del sodio benzoato sul comportamento iperattivo dei bambini. La storia era partita da un tal dottor Feingold che aveva segnalato, alla fine degli anni Settanta, come la dieta priva di additivi avesse un effetto benefico sull'iperattività (Feingold BF. *Am J Nurs* 1975;75:797-803). Da allora fino agli anni Novanta si susseguirono molti studi con risultati contrastanti. Alcuni di questi, sugge-

rendo anche che l'intolleranza agli additivi non fosse IgE mediata ma piuttosto di tipo tossico o dovuta alla capacità degli additivi stessi di agire da liberatori di istamina (Pollok. *Arch Dis Child* 1990;65:74-77; Supramanian G. *Lancet* 1986;2:907-9). Lo studio di cui riportiamo i risultati (Bateman B, et al. *Arch Dis Child* 2004;89: 506-11) analizza in maniera prospettica una popolazione non selezionata di 277 bambini di 3 anni, suddivisibili (attraverso una analisi strutturata del comportamento e l'esecuzione dei prick test) in 4 popolazioni: iperattivi e atopici, iperattivi e non atopici, non iperattivi e atopici e non iperattivi e non atopici. Tutti i gruppi sono stati seguiti per 4 settimane e alternavano periodi di dieta priva di additivi e benzoato a periodi di dieta di scatenamento arricchita dei due elementi. Il livello di iperattività veniva valutato in maniera strutturata (scale di comportamento basate sull'analisi di molti fattori) sia dal medico ("in cieco") che dalla famiglia. Un effetto significativamente peggiorativo sull'iperattività risulta documentato dalle pagelle dei genitori, ma non dai test eseguiti dal medico. Questo effetto era presente in tutti e quattro i gruppi di bambini, indipendentemente quindi dalla presenza o meno di un comportamento iperattivo di base. Per quanto questa differenza possa essere attribuita al fatto che i genitori non valutavano l'andamento delle cose "in cieco", la loro valutazione del comportamento del figlio indicava modificazioni molto significative, dell'ordine quantitativo rilevato in altri studi dopo l'uso di farmaci come il metilfenidato. Gli Autori sottolineano inoltre come il giudizio dei genitori (e chi non potrebbe confermare questa considerazione?) venga dato in un contesto più reale dove il bambino interagisce con ambienti e persone diverse da quelle dei test. Inoltre, sottolineano ancora gli Autori stessi, appare piuttosto interessante che le modificazioni di comportamento osservate dai genitori durante i periodi di dieta contenente additivi e benzoato sono univoche e riguardano tutti i bambini, siano o no iperattivi di base. Cosa che, ovviamente, dovrebbe preoccuparci un po' al pari di ogni altro effetto attribuibile a qualsiasi tipo di inquinamento ambientale e documentabile su tutta la popolazione.