

Novità, novità, novità (e Confronti in Pediatria). Quella di essere al "passo con i tempi", aggiornati in tempo reale sulle novità che riguardano la propria professione, è indiscutibilmente un'esigenza sentita dai pediatri e, di fatto, la "Pagina gialla" si pone come strumento facilmente utilizzabile, anche se inevitabilmente superficiale, per far fronte, in piccola parte, a questa necessità. Rimane peraltro vero che le novità che ci vengono somministrate (che vi somministriamo) sono tante, troppe forse, e lasciano un po' (in tutti noi) il senso della ridondanza e la difficoltà di discernere tra acquisizioni e conferme realmente importanti e "rumore di fondo". Pensando a tutto questo, abbiamo questo anno voluto dedicare i "Confronti in Pediatria" (30 novembre - 1 dicembre 2001) proprio a una rilettura, da parte di esperti, delle novità in ogni campo specialistico della pediatria. Dovranno, gli esperti stessi, confrontarsi, scegliere e aiutarci a capire se effettivamente ci sono state (e quali sono state) negli ultimi anni novità che non possiamo fare a meno di tenere in conto nel nostro comportamento pratico. E naturalmente, nel farlo, dovranno confrontarsi anche con il parere e l'esperienza dei partecipanti in sala. Arrivederci dunque a Trieste.

Il dolore nel neonato. Contrariamente a quanto ritenuto erroneamente fino a oggi, i neonati sono più sensibili al dolore, e sono più vulnerabili nei confronti dei suoi effetti a lungo termine in confronto ai bambini di età superiore e agli adulti. Purtroppo, nonostante l'importanza clinica del dolore neonatale, le procedure mediche al giorno d'oggi continuano a esporre il neonato a dolore ripetuto, acuto e prolungato. Il trattamento del dolore deve essere considerato un importante componente nell'assistenza di tutti i neonati, senza rapporto alla loro età gestazionale o alla gravità della malattia che li colpisce (Anand KJS, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:173-80). Il riconoscimento dell'origine del dolore e la valutazione routinaria del dolore neonatale indicano come sia necessario evitare gli stimoli dolorosi ricorrenti e usare nei singoli casi specifici interventi ambientali, comportamentali e farmacologici.

Quando il chirurgo si lega le mani: il caso del reflusso vescico-ureterale (anche bilaterale). Circa l'1% dei

bambini apparentemente sani e il 30% di quelli che hanno avuto una infezione urinaria nei primi due anni di vita sono portatori di reflusso vescico-ureterale (RVU). Una quota dei bambini con RVU (fino al 30%) presenta un danno del parenchima renale ("scar"), la cui natura viene da alcuni attribuita all'infezione, da altri a una preesistente displasia, pur essendo ragionevole pensare che entrambi i fattori possano giocare un ruolo patogenetico. In passato la diagnosi di RVU portava all'intervento chirurgico correttivo, nel convincimento che solo in questa maniera si sarebbe potuto salvaguardare la funzione renale dal progressivo deterioramento ("nefropatia da reflusso"), a sua volta imputabile all'effetto diretto della pressione idrostatica a livello papillare e, soprattutto, alla facilità delle infezioni ascendenti. Peraltro, negli ultimi 20-25 anni, soprattutto per opera dei lavori del gruppo di Jean Smellie, si è avuta l'evidenza che la chirurgia non apportava un vantaggio reale rispetto alla terapia medica (profilassi antibiotica) nei casi di RVU di media severità e, di fatto, in tutto il mondo la chirurgia è stata riservata ai casi più severi. L'utilità dell'intervento chirurgico viene ora negata anche in questi casi (III-IV grado, bilaterale, evidenza di "scar" renale alla scintigrafia e storia di infezione urinaria, età superiore a un anno). Cinquantatre bambini con queste caratteristiche sono stati randomizzati per ricevere o profilassi medica con co-trimoxazolo o correzione chirurgica del reflusso. A distanza di quattro anni il cambiamento percentuale della funzionalità renale non differiva nei due gruppi. Secondo gli Autori si tratta di un'ulteriore evidenza che fattori genetici (displasia preesistente) giocano un ruolo maggiore di fattori acquisiti (infezioni) nell'evoluzione del danno renale in bambini con RVU, anche se è possibile che nelle primissime fasi della vita l'infezione faccia la sua parte (Smellie J, et al. *Lancet* 2001;357:1329-33).

Non è vero (ancora una volta) che l'MPR favorisce il Crohn. Qualche anno fa, uno studio comparso sul *Lancet* (e riportato sulla "Pagina gialla") lasciava ipotizzare una relazione tra la vaccinazione MPR e una forma di malattia infiammatoria cronica intestinale associata ad autismo. In rapida successione molti studi su ampia popolazione non selezionata, condotti in diverse parti del mondo (e anche questi riportati sulla Pagina gial-

la), negarono questa ipotesi ma, ugualmente, nel Regno Unito cadde la copertura vaccinale per MPR, facendo prevedere la possibile ricomparsa di epidemie di morbillo, parotite o pertosse. Ora, un altro studio caso-controllo, condotto negli Stati Uniti (Davis RL, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:354-9), esclude che la vaccinazione MPR, eseguita a qualunque distanza dal compimento del primo anno di vita, aumenti il rischio di malattia infiammatoria cronica intestinale. Speriamo che le regole del giornalismo laico (nel quale una notizia falsa ha più effetto di dieci smentite documentate) non si ripetano nel giornalismo scientifico. Ma, un po', è purtroppo già successo.

Buon uso dell'azatioprina (ma è solo una scusa per dire ancora Crohn). Sembra un discorso per soli "addetti ai lavori", ma non vorremmo che lo fosse, poiché la malattia di Crohn fa oggi effettivamente parte di quanto un pediatra può incontrare e, spesso, è un banco di prova (come tutte le malattie croniche complesse) della capacità di interazione consapevole (e utile per il paziente) tra centro di riferimento e pediatra di libera scelta. L'azatioprina (e il suo metabolita, la 6-mercaptopurina) è un farmaco immunosoppressore, che agisce come antagonista delle purine. La sua efficacia, nella malattia di Crohn, è dimostrata nel trattamento di alcune complicazioni (fistole) o nella malattia steroide-dipendente, con effetto di risparmiatore di steroidi. L'attività del farmaco è mediata principalmente dal suo metabolita 6-tioguanina (6-TG), ma l'accumulo di quest'ultimo nelle cellule (e quindi l'attività del farmaco a parità di dosaggio) non è uguale in tutti gli individui. Esistono infatti due estremi: quello rappresentato dai rapidi metabolizzatori (circa il 10% della popolazione, che presentano una elevata attività dell'enzima TPMT o tiopurina-metil-transferasi), verso i quali è necessario un dosaggio più elevato per ottenere l'effetto terapeutico e, usando il dosaggio standard (1 mg/kg), si rischia di sottostimare o non vedere per nulla l'effetto terapeutico, e quello rappresentato dai lenti o nulli metabolizzatori (rispettivamente 10 e 0.3% della popolazione), nei quali si ottiene l'effetto terapeutico per dosaggi bassi e si rischiano maggiormente le reazioni indesiderate dose dipendenti (come la leucopenia e la piastrinopenia). Un recente studio americano

(Cuffari C, et al. *GUT* 2001;48:642-646), riprendendo evidenze già portate da altri in questo senso (Dubinsky MC, et al. *Gastroenterology* 2000; 118:705-13), dimostra come la remissione clinica nella malattia di Crohn correli effettivamente con il livello intraeritrocitario del suo metabolita attivo (e sia effettivamente in relazione inversa all'attività dell'enzima tiopurina metil-transferasi-TPMT). Fatto ancora più importante dal punto di vista pratico, nei casi giudicati non responsivi al farmaco, ma con bassi livelli del metabolita attivo, nonostante la somministrazione di dosi teoricamente adeguate, l'aumento progressivo della dose portava sia a un'aumentata concentrazione intracellulare del metabolita attivo stesso sia a una evidente efficacia clinica. Secondo gli Autori, infine, il monitoraggio della concentrazione intraeritrocitaria di 6-TG permette di adeguare la dose di azatioprina alle caratteristiche metaboliche del singolo soggetto senza superare la dose tossica, quella cioè che produce la leucopenia. Nessuno, infatti, dei loro pazienti ha presentato questo effetto collaterale.

La teratogenicità dei farmaci anticonvulsivanti. È ormai accertato che i farmaci anticonvulsivanti, presi durante la gravidanza, prevengono le convulsioni nella madre, ma rappresentano la più comune causa di alterazioni nell'embrione e nel feto. Già negli anni Settanta e Ottanta venne accertato che gli antiepilettici, più spesso usati per prevenire le convulsioni (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina), sono causa di malformazioni maggiori, come microcefalia, ritardo di crescita, e tipiche alterazioni minori (ipoplasia della linea mediana del volto e delle dita). In letteratura tuttavia capita spesso di veder ancora riferite queste alterazioni a situazioni ereditarie, legate all'epilessia della madre, piuttosto che a un effetto diretto dei farmaci. Per chiarire questo punto sono state esaminate 128.049 donne, al momento del parto, per identificare 3 gruppi di neonati: a) quelli esposti ai farmaci anticonvulsivanti; b) quelli non esposti ai farmaci anticonvulsivanti, ma con una storia materna di convulsioni; c) quelli non esposti a farmaci anticonvulsivanti e senza storia materna di convulsioni. La frequenza combinata di embriopatia da anticonvulsivanti è stata più alta nei 223 lattanti, esposti a un solo farmaco, che nei 508 lattanti control-

lo (20,6% contro 8,5%; odds ratio 2,8). La frequenza è stata ancora più alta in 93 lattanti esposti in gravidanza a due o più farmaci anticonvulsivanti (28% contro 8,5%; OR 4,2). I 98 lattanti, le cui madri avevano una storia di epilessia ma non avevano assunto farmaci, non hanno mostrato un'incidenza maggiore di anomalie in confronto ai controlli. Si conclude che esiste un quadro specifico di alterazioni fisiche nei figli di madri con epilessia, trattata con anticonvulsivanti, in confronto a quanto avviene nei figli di madri con epilessia non trattata.

Vaccinazione antinfluenzale: ai vecchi o ai bambini? Mentre un bello studio pubblicato sul *Lancet* (Christenson B, et al. *Lancet* 2001;357:1008-11) ci ricorda che l'influenza e la polmonite da Pneumococco sono le cause principali di morbilità e quindi di ricovero in Ospedale e di morte, in soggetti di età superiore ai 65 anni, e ci dimostra come la vaccinazione antinfluenzale e anti-pneumococcica (con il classico vaccino 23-valente!) abbiano una azione preventiva efficace nelle persone di questa età; Una esperienza giapponese ci dimostra che la vaccinazione antinfluenzale nei bambini è efficace anche nel ridurre la diffusione della malattia, e prevenire la morbilità e la mortalità specifica negli anziani (Reichert TA, et al. *N Engl J Med* 2001; 344:889-96).

Qualità di vita nel celiaco. Uno studio svolto in Olanda attraverso l'uso di questionari volti a valutare aspetti della vita di relazione, alle condizioni fisiche e ad aspetti più propriamente inerenti alla dieta, dimostra come la qualità di vita dei ragazzi celiaci non differisca da quella della popolazione generale. Gli Autori concludono che l'ipotesi di una peggiore qualità di vita correlata al doversi attenere alla dieta senza glutine non dovrebbe essere addotto tra i motivi per opporsi a uno screening di popolazione della celiachia (Kolsteren MM, et al. *J Pediatr* 2001;138:593-5).

Interferone alfa e celiachia (e considerazioni varie). Negli ultimi mesi è comparsa in letteratura più di una segnalazione sul fatto che la terapia con interferone alfa può slantizzare una celiachia silente sul piano clinico-gastroenterologico (anche se già evidente su quello sierologico). Si tratta per lo più di casi in cui l'interferone alfa era stato somministrato come

terapia di una epatite C in cui, dopo l'inizio della terapia, è comparsa diarrea e dimagrimento (Cammarota L, et al. *Lancet* 2000;356:1494-5; Bourliere M, et al. *Lancet* 2001;357:803-4). Il caso descritto da Lionetti (Monteleone G, et al. *GUT* 2001;48:425-9), e molto ben studiato sul piano morfologico e della immunogenetica, dimostra non solo come la comparsa della lesione istologica sia stata correlata all'uso di interferone, ma dà anche dimostrazione di un possibile meccanismo di azione. L'interferone alfa (che certamente è coinvolto nelle reazioni autoimmuni aumentando l'espressione "impropria" degli antigeni di istocompatibilità di classe II su II e cellule non immunologiche) agirebbe anche inducendo l'espressione del gene dell'interferone gamma, che notoriamente è il responsabile della classica ipertrofia delle cripte che precede l'atrofia dei villi. Queste osservazioni, oltre ad avere una certa utilità pratica (meglio fare gli EMA prima di iniziare l'interferone alfa per poter iniziare tempestivamente una dieta senza glutine nel caso di positività, prima che il paziente abbia una sintomatologia clinica che può essere anche severa), hanno notevole valore concettuale. Infatti, lo studio ci aiuta a capire come alcune infezioni virali possano slantizzare la malattia, e dimostra indirettamente come i geni che modulano la risposta immune (come ad esempio quelli correlati all'INF-alfa e gamma o alle molecole costimolatorie come il CTL4), in aggiunta agli HLA DQ2/DQ8, siano effettivamente coinvolti nel determinare la malattia celiaca e, in particolare, nel regolare il suo polimorfismo clinico. In questo senso, molto interessante appare lo studio degli amici finlandesi (Holopain P. *GUT* 2001;48:676-82) è che geni diversi dal DQ2/DQ8, presenti nella regione 11q, sono correlati alla celiachia. Viene data anche evidenza che altri geni (presenti nelle regioni 2q33 o 5q) possono condizionare la comparsa di manifestazioni prevalentemente intestinali o piuttosto cutanee (dermatite erpetiforme). Infine un legame con questi loci genici non HLA è apparso più frequente nelle famiglie in cui prevalgono i celiaci maschi. Per quanto non siano stati identificati precisamente i geni coinvolti, nelle aree geniche identificate esistono molti geni candidati e che codificano per molecole coinvolte nella risposta immunologica infiammatoria (molecole CD3, recettore dell'interleuchina 10, CTL4/CD28).