

È il momento del lattobacillo (GG).

Le malattie atopiche risultano in aumento in tutti i Paesi occidentali e questo fatto viene attribuito, secondo la ormai ben nota "teoria igienica", al ridursi delle infezioni nei primi periodi della vita, e di conseguenza alla troppo scarsa attivazione dei linfociti TH1 rispetto a quella dei linfociti TH2 (che, come ben noto, inducono la produzione di altre citochine, come l'IL-4 e l'IL-5, che orientano la risposta infiammatoria in senso atopico-IgE, eosinofili). È possibile che anche la flora batterica intestinale commensale giochi un ruolo importante nel controllare il tipo di risposta immunitaria generale, principalmente modulando altre popolazioni linfocitarie (oggi note col nome di TH3 e T regolatori), prevalentemente coinvolte, attraverso la produzione di IL-10 e di TGF-beta, nella regolazione della tolleranza immunologica. Di fatto, è stato di recente dimostrato che una riduzione del rapporto tra bifidobatteri e clostridi nella flora intestinale precede lo sviluppo delle manifestazioni atopiche (Kalliomaki M, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34) e che, effettivamente, la somministrazione "in vivo" di lattobacilli induce la produzione delle citochine della tolleranza (TGF-beta e IL-10; Isolauri E, et al. *Clin Exp Immunol* 2000;119:456-63; Pessi T, et al. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1804-8). Proprio la produzione di queste due citochine potrebbe mediare alcuni degli effetti di tipo tolleritogeno indotti dalla somministrazione del lattobacillo GG (come l'aumento della produzione di IgA e la riduzione della permeabilità intestinale alle macromolecole; Isolauri E. *Gastroenterology* 1993;105:1643-50), mentre un effetto importante nella prevenzione della sensibilizzazione a macromolecole alimentari sarebbe dovuto alla capacità dei probiotici di degradare gli antigeni alimentari tanto da prevenire la sensibilizzazione (Pessi, et al. *J Nutr* 1998;128:213-18). In un lavoro che potrebbe fare epoca (Kalliomaki M, et al. *Lancet* 2001;357:1076-79), e riguardante neonati ad alto rischio genetico per atopìa, il gruppo della "solita" Isolauri (a occhio e croce il 90% dei lavori su questo argomento sono stati scritti dallo stesso gruppo, e forse questo è il maggior limite di tutte queste

novità) dimostra come la somministrazione di lattobacillo GG alla gestante nell'ultimo mese di gravidanza e al neonato nei primi sei mesi di vita (o alla madre stessa se allatta esclusivamente al seno) dimezzi l'incidenza cumulativa di dermatite atopica nei primi due anni (46% vs 23%). Non c'è però differenza nella prevalenza di test cutanei positivi o nel valore medio delle IgE, tanto che, lo dicono gli stessi Autori, l'effetto favorevole di questo intervento potrebbe non vedersi a distanza, per esempio per quanto riguarda la prevenzione dell'asma o della rinite. Come al solito bisogna saper gestire i propri "sentimenti" tra l'entusiasmo per la novità (in qualche modo tentatrice e comunque di grande significato concettuale per l'interpretazione dei meccanismi dell'immunità mucosale) e la reale rilevanza o applicabilità clinica (si tratta comunque di un intervento piuttosto invasivo, la cui efficacia, qualora venisse confermata, non appare assoluta, e potrebbe essere limitata a manifestazioni che, come l'eczema, sembrerebbe quasi più giusto curare piuttosto che prevenire). Ma, di certo, la storia del lattobacillo GG non è finita qui.

MICI: una epidemia? L'incidenza delle MICI a esordio pediatrico (prima dei 16 anni) è sostanzialmente raddoppiata, passando mediamente da 3 a 6 casi per 100.000 soggetti di età < 16 anni/anno nel Regno Unito e nella Repubblica Irlandese (Sawczenko A, et al. *Lancet* 2001;357:1093-4). Lo stesso studio, che di fatto ha raccolto informazioni su 739 bambini che hanno ricevuto diagnosi di MICI in 13 mesi tra il 1998 e il 1999, mostra come la malattia di Crohn (58%) prevalga nettamente su ogni altra forma di MICI (rettocolite ulcerosa 29%, colite indeterminata 12% e granulomatosi orofacciale 2%). L'età media di diagnosi è stata di 11.9 anni, ma il 21% sono stati diagnosticati prima dei 10 anni (e una piccola, ma più che misurabile quota - il 4% - prima dei 5 anni). Tutto questo corrisponde a quanto vediamo direttamente dal nostro piccolo "osservatorio" triestino (dove afferiscono peraltro bambini con MICI da diverse Regioni): le diagnosi erano mediamente 3 per anno all'inizio degli anni Ottanta, sono salite a circa 10 per anno nei primi anni No-

vanta, mentre nel 1999 e 2000 abbiamo posto rispettivamente 14 e 22 nuove diagnosi (e 8 sono state poste nei primi 3 mesi del 2001). Tra tutti questi casi colpiscono, anche per gravità, alcuni casi a esordio precoce o precocissimo, nei primissimi mesi di vita (vedi anche tra i "Casi indimenticabili" di prossima pubblicazione).

Diagnosi di neoplasia nel bambino: saper ascoltare i genitori. Il tempo per arrivare alla diagnosi di cancro in un bambino è a volte molto lento in confronto a quanto avviene nell'adulto. I genitori, come risulta da un'interessante ricerca (Dixon-Woods M, et al. *Lancet* 2001;357:670-4), spesso avvertono l'importanza della malattia del bambino da un insieme di sintomi e di segni, ma anche dal comportamento e dai mutamenti affettivi, più di quanto non sia in grado di fare il pediatra curante. Anche perché questi primi sintomi sono vaghi, non specifici e molto comuni, e d'altra parte gli adolescenti spesso cercano di nascondere o sono riluttanti a comunicare i loro sintomi di malattia. Dieci famiglie su 20 ricordano che prima di giungere alla diagnosi hanno avuto una vera e propria disputa con il medico. Ne deriva che alle intuizioni dei genitori, quando abbiano un minimo di fondamento, debba essere dato ascolto, per riuscire a giungere il prima possibile alla diagnosi definitiva.

Farmaci antiepilettici in gravidanza e malformazioni congenite. È noto da molti anni che l'assunzione di farmaci antiepilettici durante la gravidanza da parte della madre espone il neonato a un rischio elevato di malformazioni maggiori, oltre che di ritardo di crescita intrauterino e ipoplasia del viso e delle dita (la cosiddetta embriopatia da anticonvulsivanti). Peraltro, non era stata fino ad ora data una risposta definitiva al dubbio, sostenuto da molti, che fossero i fattori genetici correlati all'epilessia materna (e non i farmaci assunti) i veri responsabili dell'elevata prevalenza di malformazioni congenite. Un importante studio su 128.049 donne (Holmes LB. *N Engl J Med* 2001;344:1132-8) ha potuto dimostrare che, come si riteneva, il rischio di malformazioni congenite per il neonato è strettamente corre-

lato all'assunzione di farmaci antiepilettici (barbiturici, idantoina, carbamazepina) (20% nelle donne epilettiche che avevano assunto antiepilettici in gravidanza vs 8.5% nelle donne sane di controllo e 6.1% nelle donne epilettiche che però non avevano assunto farmaci antiepilettici in gravidanza). A dare maggior forza al ruolo dell'esposizione fetale ai farmaci antiepilettici sul rischio di malformazioni congenite sta anche l'evidenza di un effetto dose-risposta: infatti l'assunzione in gravidanza di due o più farmaci antiepilettici fa salire la incidenza di malformazioni congenite nel neonato al 28%.

Vaccinazioni: c'è sempre qualcosa da dire. Non conosciamo ancora bene il rischio di ammalarsi di morbillo e di pertosse in bambini che, per ragioni filosofiche o religiose, si siano sottratti alla vaccinazione. Per stabilire quali siano le probabilità, per i bambini non vaccinati, di ammalarsi di queste malattie è stato eseguito uno studio retrospettivo in Colorado su bambini da 3 a 18 anni, durante gli anni 1987-98 (Feikin DR, et al. *JAMA* 2000;284:3145-50). È risultato che i non vaccinati avevano 22,2 volte più probabilità di ammalarsi di morbillo dei bambini vaccinati, mentre per la pertosse il rischio è risultato di 5,9 volte. Questi rilievi sono di grande importanza per la sanità pubblica e per i pediatri di famiglia, quando questi si trovino a discutere di vaccinazioni con famiglie renitenti. Molti Paesi, fra cui l'Italia, usano da qualche anno il vaccino trivalente contro morbillo, parotite, rosolia (MPR) sia nei maschi che nelle femmine, con due dosi a 13-15 mesi e a 4-6 anni. In Finlandia questa strategia è iniziata nel 1982; in quel Paese viene eseguito un preciso controllo sierologico di tutti i casi sospetti di parotite e rosolia, convinti che la diagnosi clinica è assolutamente insufficiente in queste due malattie. Da questa nuova indagine è risultato in primo luogo che nessun esito o morte, attribuibili alla vaccinazione, si sono mai verificati nel corso degli anni (Peltola H, et al. *JAMA* 2000; 284:2643-7). La parotite e la rosolia sono state completamente eliminate dal 1996: si sono avuti solo 4 casi importati di parotite e 2 casi di rosolia, anch'essi importati, fra il 1997 e il 1999. L'as-

oluta mancanza di casi secondari documenta l'alto grado di copertura della popolazione (immunità di gruppo). Questo ottimo risultato va confrontato con gli oltre 1000 casi di meningoencefalite e orchite da parotite che si sarebbero verificati in un anno epidemico, e con i circa 50 casi di embriopatia rubeolica che si sarebbero verificati ogni anno. L'attuale strategia vaccinale ha bruscamente interrotto la circolazione del virus. Anche il morbillo è stato eliminato in Finlandia dal 1996. Ci auguriamo che l'attuale campagna di vaccinazione con MPR, in atto in molte Regioni italiane, possa condurre ad analoghi risultati entro un numero sufficiente di anni. In molti Paesi la vaccinazione contro l'*Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) viene eseguita con 3 dosi a 2, 3, 4 mesi, e un richiamo durante il secondo anno di vita. Le schede tecniche dei vaccini in commercio in Italia riportano questa schedula. Nel Regno Unito è stato invece deciso di applicare uno schema di vaccinazione contro l'Hib, che prevede solo 3 dosi, a 2, 3 e 4 mesi. In una revisione di questa nuova strategia sono stati esaminati i livelli anticorpali e l'incidenza delle malattie invasive in un elevato numero di bambini (Heath PT, et al. *JAMA* 2000;284:2334-40): i risultati ottenuti suggeriscono che il declino nella protezione clinica è minimo, suggerendo che la quarta dose di richiamo del vaccino contro l'Hib non è essenziale. Non viene fatto alcun riferimento alla schedula, adottata in Italia (DM 7 aprile 1999), che prevede 3 dosi, ma con questo ritmo: terzo, quinto mese e 11°-12° mese. La Regione Toscana ormai da oltre un anno e mezzo ha adottato una schedula uguale a quella in uso nel Regno Unito.

Panayatopoulos: chi era costui? Accanto all'epilessia rolandica (epilessia benigna del bambino con punte centro-temporali), che colpisce il 15% dei bambini epilettici, viene considerata un'altra forma di epilessia del bambino a prognosi benigna, la sindrome di Panayatopoulos (SP), che costituisce il 6% di tutte le epilessie del bambino (Ferrie CD, Grunewald RA. *Lancet* 2001;357:821-3). Colpisce in generale bambini di età inferiore (media 5 anni), sia maschi che femmine. Si tratta di at-

tacchi poco frequenti (un terzo dei casi ha una sola convulsione), che insorgono soprattutto di notte. L'aspetto clinico è caratterizzato da alterazioni nel sistema nervoso autonomo e comportamentali, come vomito, deviazione degli occhi, perdita della coscienza e convulsioni. Altri aspetti sono rappresentati da dilatazione della pupilla, arrossamento del volto, vomito, tosse, incontinenza di urine e/o di feci e irregolarità del respiro. In qualche bambino manca la perdita di coscienza. Un rilievo importante, anche se non frequente, è rappresentato dalla durata dell'attacco convulsivo, che può durare anche mezz'ora o qualche ora, tanto da costituire uno stato di male epilettico parziale. Non si hanno danni permanenti. L'EEG mostra anomalie simili a quelle dell'epilessia rolandica benigna, localizzate più spesso in sede occipitale che in sede centro-temporale. Non sono state riscontrate alterazioni alle neuroimmagini. La prognosi è eccellente; la remissione avviene in 1-2 anni. I farmaci antiepilettici non sono necessari: sono necessarie invece educazione e rassicurazione. Per accorciare la durata della crisi può essere utile il diazepam per via rettale.

Trapianto di rene: meglio d'emblée che dopo la dialisi. Che la durata della dialisi avesse una qualche influenza sulla possibilità di attecchimento del trapianto renale lo si era sempre sospettato. Per chiarire questo punto, è stato eseguito un esame dei dati ricavati dall'U.S. Renal Data System, riguardanti 8481 pazienti sottoposti o meno a dialisi a lungo termine prima di ricevere il trapianto di rene da donatore vivente (Mange KC, et al. *N Engl J Med* 2001;344:726-31). Il trapianto di un rene da donatore vivente, in assenza di precedente dialisi a lungo termine, è risultato associato, rispetto al trapianto dopo dialisi, a una riduzione del 52% del rischio d'insuccesso dell'allotrapianto, durante il primo anno successivo ($p=0,002$) e a una riduzione dell'82% durante il secondo anno ($p=0,001$). Si conclude che il trapianto preventivo di reni da donatori viventi, eseguito senza previa dialisi, risulta associato a una più lunga sopravvivenza dell'allotrapianto rispetto a un trapianto effettuato dopo l'inizio della dialisi.