

# NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 1996-1997

FRANCO PANIZON

Clinica Pediatrica dell'Università, IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste

**C**ome ogni anno, il compilatore della rubrica "Novità", alla fine della fatica, si trova a stupirsi di alcune cose.

La prima è che allo spoglio di circa 3000 titoli, gli rimangono in mano poco più di 100 lavori da considerare meritevoli di attenzione per un pediatra generalista (non importa se lavori sul territorio o in ospedale: lavori che in qualche modo possano contare nella costruzione del proprio bagaglio di sapere, che gli possano fornire suggerimenti di qualche utilità nella pratica di tutti i giorni, o anche soltanto che lo confermino nella buona pratica clinica).

La seconda (e inversa) sorpresa è che in un anno ci possono essere davvero più di 100 novità "utili". Naturalmente nessuna delle due cose è poi vera del tutto.

Da una parte meno della metà degli articoli recensiti contengono "vere novità"; dall'altra parte bisogna essere ben consapevoli che questa piccola antologia di fine d'anno non contiene né tutto né solo "quello che conta".

Ciononostante, qualcosa di vero e di sorprendente rimane. È vero che c'è un eccesso di informazione e che la maggior parte di questa informazione è ad alta componente inerziale, in parte ridondante; è vero anche che il progresso continua come un largo fiume, forse non velocissimo (per la nostra capacità lo è già troppo) ma con enorme cubatura.

D'altronde non c'è dubbio che i criteri di selezione di questa rubrica potrebbero essere diversi. Luigi Greco ha fatto lo specifico appunto di selezionare troppo poco, di non dare abbastanza peso alle vere novità; e di perdersi un poco in chiacchiere. Ha certamente ragione; e il compilatore è fin troppo consapevole che in questa ricerca egli va soddisfacendo prima di tutto le sue curiosità, le sue carenze, i suoi dubbi, i suoi bisogni. Ha sempre saputo che questo modo è poco professionale; e ha però anche sempre vantato la componente "non professionale", nel senso di libera e soggettiva che rende (forse) questa Rivista un po' diversa dalle altre.

Ed ecco i (soliti) dati statistici.

I lavori con una prevalente componente concreta ("cose che si possono fare") sono 74. Di questi una quarantina hanno abbastanza strettamente a che fare con l'attività pediatrica ambulatoriale e più specificamente con l'attività del

pediatra di famiglia; i restanti, pur essendo concreti, riguardano patologie di terzo livello: cure al neonato intensivo, diagnostica neurologica di immagine, malattia di Crohn ecc. Gli altri 68 sono lavori a prevalente interesse teorico, che forse stanno male in una rubrica di terapia "pratica", ma che ciò nonostante il compilatore ha ostinatamente ritenuto significativi per la cultura di fondo del pediatra generalista; di questi, più della metà, a giudizio del compilatore, riguardano da vicino la cultura (e quindi l'operatività) del pediatra di libera scelta.

Nell'insieme, le proporzioni sono quelle degli anni scorsi. Tuttavia, più degli anni scorsi, il compilatore si trova insoddisfatto di questa rassegna, nella quale mancano contributi che rappresentino un "vero" progresso riversabile sul quotidiano. Eppure, i "veri" progressi non sono pochi: la transglutaminasi riconosciuta come l'autoanticorpo col quale reagiscono gli EMA, il problema della iposensibilità al GH, l'ipostaturalità degli SGA, l'esame motoscopico per il riconoscimento del danno neurologico, il trattamento cortisonico della mielite trasversa, la plasmaferesi per la nefrite rapidamente progressiva, le modificazioni del flusso cerebrale nella emicrania, nell'anoressia nervosa, nell'iperattività con deficit dell'attenzione, l'effetto "di fondo" della terapia inalante steroidea sulla risposta atopica, l'importanza del gatto nell'asma perenne, i progressi sempre più invadenti della genetica, l'autotrapianto nelle malattie autoimmuni, gli effetti dell'allattamento al seno sul timo, la prevenzione vitaminica delle malformazioni cardiache. Non poca cosa, non poca cosa; ma non basta (forse è perché siamo incontentabili? perché ormai il nuovo ha già stancato?) per togliere l'impressione che qualcosa si stia spegnendo; che il progresso stia diventando un fatto salottiero. Melanconie.

P.S. I lavori italiani considerati significativi sono 10; non ci sarebbe male: una partecipazione al "progresso", d'altronde come negli anni scorsi, rispettabile.

ALLERGIA E ASMA

Cominciamo con alcune note di aggiornamento epidemiologico.

**Asma: epidemiologia, fattori di rischio e patogenesi**

Nelle ultime edizioni abbiamo più volte ripreso il tema dell'aumento della patologia atopica.

Un lavoro di meta-analisi<sup>1</sup> (Finlandia) che analizza 16 studi basati su confronti trasversali della prevalenza corrente e cumulativa dell'asma in annate successive (Figura 1). In verità tutti gli studi rilevano un aumento relativo. L'aumento medio può essere valutato a 0,2% all'anno (+ 2% ogni dieci anni). Gli Autori del lavoro di meta-analisi, comunque, concludono che l'evidenza nel suo complesso è debole perché basata su criteri di rilievo insufficientemente obiettivi. Il trend, invece, per la mortalità dell'asma, è in discesa (diminuzione media - 0,2% all'anno), e questo viene attribuito all'impiego degli steroidi inalanti<sup>2</sup> (Gran Bretagna) (Figura 2).

Di questo aumento, le cui dimensioni saranno discutibili finché si vuole ma sulla cui realtà tutti sembrano d'accordo, le cause sono ancora da esplorare. Quella che in questo momento riceve maggiore attenzione è la riduzione delle infezioni in tenera età<sup>3</sup> (Gran Bretagna). Sarebbe la mancata attivazione in senso Th1 del sistema immune da parte dello stimolo infettivo a facilitarne l'orientamento Th2 (atopico) (Figura 3). La relazione tra allergia e dimensione del nucleo familiare<sup>4</sup> (Svezia) e la relazione inversa tra prevalenza dell'atopia e sieropositività per epatite A<sup>5</sup> (Italia) sono solo due tra i numerosi indizi in favore di questa ipotesi.

La correlazione tra asma, bronchite asmatica e atopia risulta bene in una ricerca trasversale sulla popolazione scolastica<sup>6</sup> (Finlandia), in accordo con quanto noto sulla stretta vicinanza dei geni che controllano la bronco-iperreattività e dei geni che controllano la risposta atopica (vedi *Novità 1996*).

Una coorte di più di 1000 bambini è stata seguita per 18 anni per individuare i fattori di rischio: il fumo materno, il sesso maschile, l'atopia nei genitori, si confermano come i principali fattori di rischio per asma, e la nascita nei mesi invernali come fattore di rischio per la sensibilizzazione al gatto e alla

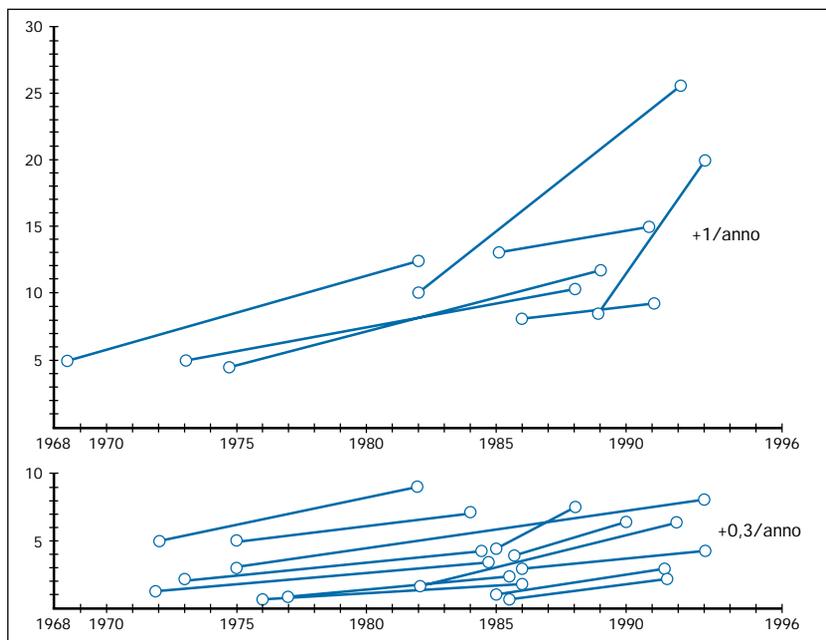


Figura 1. Aumento nell'ultimo ventennio della prevalenza cumulativa (tutta la vita; parte alta della figura) e della prevalenza puntiforme (parte bassa della figura) dell'asma in differenti studi di coorte o trasversali.

polvere<sup>7</sup> (Svezia). Qualche anno fa poteva ancora sembrare ridicolo, ma oggi, in un'epoca di nascite programmate, quest'ultimo punto può essere tenuto in considerazione, anche marginale, ai fini della prevenzione (così come ogni altra misura intesa al controllo ambientale nei primi mesi di vita). Fattori di rischio per la dermatite atopica, in un altro studio di coorte<sup>8</sup> (Danimarca) su circa 10.000 bambini seguiti per 6-9 anni: il basso peso alla nascita, l'età materna elevata, il basso numero dei fratelli (= meno infezioni).

**Asma: terapia e prevenzione (steroidi inalanti, ITS)**

Se gli anni scorsi sono stati quelli della sempre più prepotente crescita degli steroidi inalanti, gli ultimi sono quelli del distanziatore: una componente sempre più importante di una terapia inalatoria sempre più diffusa. È solo per una certa pignoleria storica (cioè perché non sfugga a questa specie di diario dei progressi in pediatria che questa rubrica è diventata nella mente del suo curatore) che viene citato almeno uno dei moltissimi lavori su questo tema: un editoriale che fa il punto sulla questione, e sui vantaggi di usarlo *sempre*<sup>9</sup>.

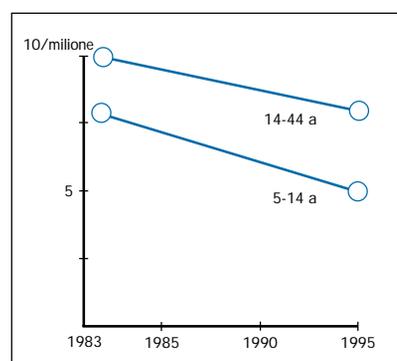
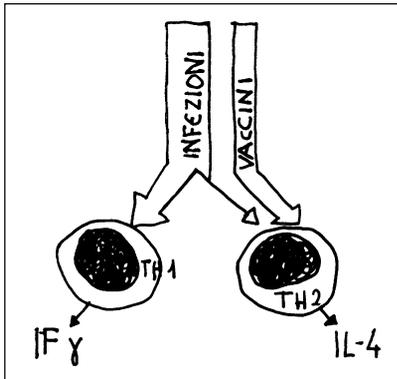
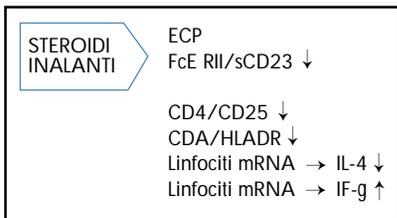


Figura 2. Trend di diminuzione della mortalità per asma nelle età 5-14 e 14-44 anni, nell'ultimo decennio.

Un po' più sottile, ma assai stimolante, è l'interesse che desta un altro lavoro sull'effetto degli steroidi inalanti<sup>10</sup> (Gran Bretagna): questi riducono significativamente non solo il livello della proteina cationica degli eosinofili (ECP) ma anche il livello del recettore solubile a bassa affinità per le IgE (sCD23) che è un importante regolatore della sintesi delle IgE e dell'attivazione, proliferazione, differenziazione dei B linfociti. Dunque, un effetto non meramente anti-infiammatorio (che sarebbe già abbastanza), ma



**Figura 3.** Lo stimolo infettivo, specie batterico, orienta la risposta linfocitaria in senso Th1 (non atopico). L'assenza di questo stimolo, e/o lo stimolo vaccinale (virus attenuato), orienta invece la risposta linfocitaria in senso Th2 (atopico).



**Figura 4.** Effetto degli steroidi inalanti su una serie di parametri biologici, che documenta l'effetto di fondo, che sembra trascendere l'azione sulla flogosi locale, di questo tipo di trattamento.

anche più "profondamente" terapeutico degli steroidi inalanti (Figura 4). Inoltre, il trattamento produce una diminuzione dei segni di attivazione dei linfociti CD4 e CD8 (CD4/CD25, CDA/HLADR), una diminuzione della percentuale dei linfociti esprimenti il mRNA codificante per IL-5 e IL-4, e un aumento della percentuale dei linfociti che esprimono mRNA codificante per interferon-gamma, invertendo, a livello di mononucleati circolanti, i segni correlati alla maggiore gravità dell'asma<sup>11</sup> (Norvegia).

*Mala tempora currunt*, invece, per l'immunoterapia aspecifica. Invero (vedi anche *Medico e Bambino* 7, 435-438, 1996) la sua efficacia in sperimentazioni cliniche controllate deve essere considerata assodata per l'asma stagionale ma non assodata per la patologia perenne, in particolare per l'asma da polvere (anche se i risultati nel bambino sembrano più promettenti che nell'adulto). Non si può fare a meno, a questo punto, di citare un lavoro (non esente da critiche metodologiche ma pubblicato "molto bene") che, a seguito di una sperti-

mentazione controllata nel bambino, non dice che non serve, ma che non aggiunge niente a un trattamento dell'asma condotto a regola d'arte<sup>12</sup> (Stati Uniti). Come dire che la ITS forse è efficace, ma sta diventando superflua.

### Allergie emergenti: al gatto, al latte

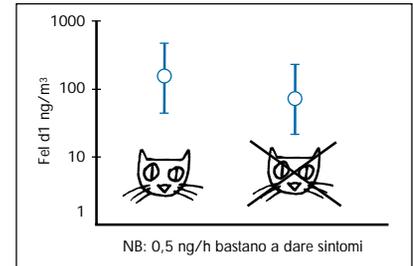
Solo una notazione di ricordo su due "non-novità", la cui importanza pratica appare in crescita.

L'allergia al gatto è nota per manifestarsi in maniera chiara: lacrimazione, prurito, asma all'avvicinarsi dell'animale. Oggi invece il gatto è accusato di dare asma e bronco-iper-reattività anche quando non c'è. Perché nella polvere di casa ci siano quantità sufficienti di Fel d1 (l'allergene principale del pelo) per sensibilizzare, dare bronco-iper-reattività o scatenare un asma, basta che un gatto abbia abitato in quella casa fino a 3 anni prima, o anche che qualche padrone di gatto sia venuto più volte in visita.

L'80% dei campioni di polvere di casa contiene >2 gamma/g di Fel d1: si tratta di un allergene forte, di piccole dimensioni, molto volatile, difficile da combattere senza un impegno ambientale maggiore di quello raccomandato per la polvere (filtri). È presente nell'aria, in quantità tra 1,8 e 578 nanogrammi/m<sup>3</sup> in 37 su 37 case dove c'è il gatto, ma anche, in quantità tra 2,8 e 85 nanogrammi/m<sup>3</sup>, nelle case dove il gatto non c'è<sup>13</sup> (Stati Uniti). L'inalazione di 0,5 nanogrammi/h è sufficiente a causare sintomi e una dose 10 volte inferiore a produrre bronco-iper-reattività. Dunque, Fel d1 può essere responsabile sia di dare asma sia di condizionare il bronco ad altri stimoli specifici (Figura 5).

L'allergia al latte, egualmente in aumento, è prevalentemente causa di orticaria ed edema di Quincke.

Nella pratica quotidiana il fenomeno rivelatore più comune è risultato essere un edema labiale verificatosi soffiando nei palloncini di lattice<sup>14</sup> (Francia), seguito dal contatto con guanti ad uso sanitario (dentista), mentre gli episodi più drammatici, sistemici, si sono verificati in ospedale (shock pre-operatorio, shock da fleboclisi). La sensibilizzazione, nella maggior parte dei casi, è legata ad incidenti chirurgici. Il prick test (prick-by-prick) può essere fatto utilizzando un guanto di lattice e pungendo la cute attraverso di questo, oppure mettendolo a contatto con le labbra (in ambiente protetto!).



**Figura 5.** Concentrazione dell'allergene Fel d1 rispettivamente nelle case dove abita e dove non abita un gatto: anche in queste ultime si rilevano mediamente concentrazioni potenzialmente nocive dell'allergene.

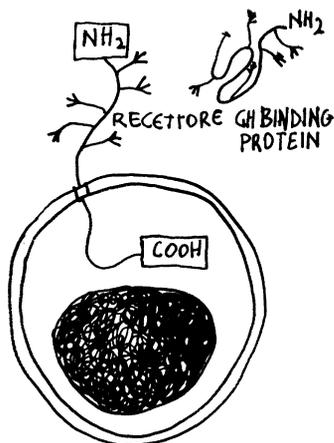
### Bibliografia

- Magnus P, Jaakkola JJK: Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional survey. *BMJ* 314, 1795, 1997.
- Campbell MJ, Cogman GR, Holgate ST, Johnston SL: Age specific trends in asthma mortality in England and Wales, 1983-95: results of an observational study. *BMJ* 314, 1439, 1997.
- Shahen S: Discovering the cause of atopy. *BMJ* 314, 987, 1997.
- Strachan DP: Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exper Allergy* 27, 235, 1997.
- Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L et al: Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among italian military students with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 314, 999, 1997.
- Remes ST, Korppi M: Asthma and atopy in schoolchildren in a defined population. *Acta Paediatr* 85, 965, 1996.
- Sears MR, Holdaway MB, Harlinson GP, Silva PA: Parental and neonatal risk for atopy airway hyper-responsiveness and asthma. *Arch Dis Child* 75, 392, 1996.
- Olesen AB, Ellingsen AR, Olesen H: Atopic dermatitis and birth factors: historical follow up by record linkage. *BMJ* 314, 1003, 1997.
- Barry P: Spacer devices in the treatment of asthma. *BMJ* 314, 1061, 1997.
- Tuerkas I, Demirsoy S, Koç E et al: Effects of inhaled steroid treatment on serum eosinophilic cationic protein (ECP) and low affinity receptor for IgE (sCD23) in childhood bronchial asthma. *Arch Dis Child* 75, 314, 1996.
- Gemou-Engsaed V, Bush A, Kay B et al: Inhaled glucocorticoid therapy of childhood asthma is associated with reduced peripheral blood T cell activation and Th2-Type cytokine mRNA expression. *Pediatrics* 99, 695, 1997.
- Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D et al: A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 336, 324, 1997.
- Bollinger ME, Peyton DO, Eggleston A et al: Cat antigen in houses with and without cats may induce allergic symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 97, 907, 1996.
- Sabourand-Leclerc D, Fontaine JF, Lavaud F et al: Allergie au latex chez 16 enfants. *Arch Pédiatr* 3, 861, 1996.

AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

Questa sezione è quasi interamente dedicata al GH.

**GH e GH-binding proteins**



Un'attenzione sempre maggiore è data alla proteina legante il GH (GHP) ad alta affinità (vedi anche *Novità 1996*). Questa molecola è in realtà un segmento (il "dominio" extracellulare) del recettore per il GH, che consta di questa subunità extracellulare, di una subunità transmembranale e di una subunità intracitoplasmatica. La subunità extracellulare, separata mediante digestione enzimatica, entra in circolo e si lega al GH, esercitando una funzione ambigua, di proteina vettrice che allunga di molto l'emivita del GH, ma anche di recettore circolante che compete con l'identico recettore cellulare limitandone l'efficacia<sup>1,2</sup> (Stati Uniti, Francia).

L'assenza del recettore è responsabile del classico nanismo di Laron (nanismo con GH elevato); mutazioni strutturali della GHP producono quadri di ipostaturalità, di entità variabile, ma più spesso nell'ambito dello "short-normal", e sono (forse) i principali responsabili del difetto staturale "idiopatico" (ISS).

Lo studio del livello di GHP in 124 bambine e in 499 bambini con ISS ha messo in evidenza che più del 90% di loro hanno valori al di sotto della mediana, e che il 18% ha valori inferiori a 2 DS. Il basso valore di GHP può essere associato (vedi anche *Novità 1996*) a varianti strutturali dello stesso<sup>3</sup> (Svezia).

C'è una ragionevole evidenza che esi-

sta un continuum di sensibilità al GH, che va dall'insensibilità totale del nanismo di Laron alla sensibilità normale; sia la secrezione di GH che la sensibilità al GH dovrebbero essere studiate nei bambini con bassa statura.

**Effetti psicologici della statura**

Quanto giova il trattamento con GH all'autostima degli "short-normal"?

Pare che serva molto poco: primo, perché non c'è una differenza significativa nell'autostima, nell'autopercezione, nella percezione da parte dei familiari e dei compagni, nel comportamento, tra i bambini corti e i loro coetanei.

Semmai, va sottolineato che il QI medio dei "corti" è relativamente inferiore a quello dei coetanei (102 versus 108) e che nel gruppo dei "corti" si riscontra una significativamente più bassa estrazione sociale. Quest'ultima correlazione è difficile da comprendere ma potrebbe essere l'espressione di una selezione negativa dei "corti". Di fatto, la classe sociale è il parametro che correla meglio sia con il livello staturale che con i parametri psicosociali sopra considerati. In altre parole chi è più ricco ha meno probabilità di essere "corto" e, se lo è, se la cava meglio. Risultati quasi identici derivano da due studi distinti<sup>4,5</sup> (Gran Bretagna, Svezia).

Complementarmente, nei bambini trattati con GH non si osserva nessun vantaggio psicologico rispetto ai bambini non trattati<sup>4</sup> (Gran Bretagna).

Molto spesso siamo noi medici che giustificiamo i nostri interventi con la pressione da parte dei familiari o dei pazienti, che sono spinti invece dal bisogno di fare di noi medici.

E, d'altra parte, quanto giova il GH alla statura finale dei bambini corti con normale produzione di ormone? Proba-

bilmente niente, se non danneggia. Un incremento di 2,9 cm/anno rispetto alla velocità di crescita precedente al trattamento con alte dosi (0,1 mg/kg per 3 volte alla settimana), associata al raggiungimento di valori di GH e di GF1 sei volte superiori al fisiologico<sup>6</sup> (Stati Uniti), è stato dimostrato. Tuttavia è vero anche che un altro lavoro, confrontando la crescita di 9 bambini corti con normale produzione di GH trattati contro un gruppo simile di soggetti non trattati, trova una statura finale minore nei trattati (154 cm contro 162) e osserva in questi, durante la pubertà, una progressiva diminuzione della statura rispetto all'età ossea<sup>7</sup> (Giappone).

**GH, sindrome fetoalcolica e ipostaturalità degli "small"**

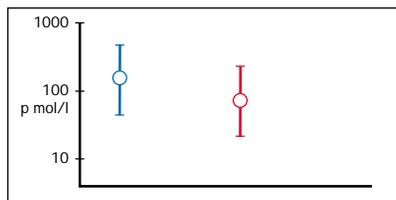
Sei pazienti con sindrome feto-alcolica sono stati confrontati con un gruppo di ex "small-for date" e di soggetti sani<sup>8</sup> (Svezia).

I bambini con sindrome feto-alcolica e tutto il gruppo degli ex small mostravano una escrezione giornaliera di GH, un livello medio di GH-insuline-like, e un livello medio di binding protein-3 significativamente inferiori ai valori normali.

Il dato riferito ha un interesse generale per spiegare lo scadente sviluppo staturale sia dei bambini con sindrome feto-alcolica, sia di alcuni ex "small". È come se una malnutrizione prenatale costringesse l'organismo, "per risparmiare", a un re-setting di tutto il sistema di controllo della crescita (un po' come il fenomeno dello "stunting" nei bambini sottanutriti nei Paesi sottosviluppati).

**Epidemiologia e patogenesi del diabete tipo I**

La Sardegna (che, come si sa, ha un substrato etnico assolutamente distinto sia da quello greco dell'Italia meridionale, sia da quello italo-etrusco dell'Italia centrale, sia da quello celta-slavo dell'Italia settentrionale) è la Regione d'Italia con la più alta incidenza di diabete (30 nuovi casi per 100.000 abitanti/anno) e viene seconda solo alla Finlandia<sup>9</sup> (Italia). La causa è sicuramente genetica, poiché la stessa frequenza si ritrova nei



**Figura 1.** Concentrazione di GHP in bambini normali (blu) e in bambini corti con GH normale (rosso). I valori del secondo gruppo si collocano tutti nei centili inferiori.

figli di Sardi emigrati in regioni a incidenza molto inferiore; ma qualcosa di ambientale ci dev'essere, perché anche questa elevata incidenza sarda sembra essere un evento recente. La sensibilizzazione alla caseina del latte vaccino potrebbe essere uno di questi fattori<sup>10</sup> (Italia), tenendo conto anche del fatto della relativamente recente diffusione in Sardegna dell'allevamento dei bovini e dell'uso di latte vaccino.

### Insulina per os?

Una ricerca geniale, un risultato futuribile: una tossina colerica (ZOT, o Zonula Occludens Toxin) agisce modulando le strutture della zonula occludens che tiene insieme gli enterociti, impedendo o consentendo il passaggio di macromolecole. Somministrando assieme ZOT e insulina (oppure ZOT e gamma-globuline), si ottiene un assorbimen-

to della sostanza in questione, con un controllo della glicemia simile a quello ottenuto con la somministrazione di insulina per via parenterale<sup>11</sup>.

### Bibliografia

1. Baumann G: Growth hormone binding proteins: an overview. *Acta Paediatr Suppl* 417, 95, 1996.
2. McPostel-Vinay: Growth hormone binding protein: biological significance. *Acta Paediatr Suppl* 417, 98, 1996.
3. Carlsson L: Growth hormone binding protein in short children. *Acta Paediatr Scand Suppl* 417, 105, 1996.
4. Gilmour J, Skuse D: Short stature: the role of intelligence in psychosocial adjustment. *Arch Dis Child* 75, 25, 1996.
5. Downie AB, Mulligan J, Mc Caughey E et al: Psychological response to growth hormone treatment in short normal children. *Arch Dis Child* 75, 32, 1996.
6. Chalew SA, Phillip M, Kowarski A: Effect of six months of growth hormone therapy,

followed by treatment withdrawal in short children with normal quantitative indexes of growth hormone secretion. *J Pediatr* 129, 456, 1996.

7. Kawai M, Momol T, Yorifuji T: Unfavorable effects of growth hormone therapy on the final height of boys with short stature not caused by growth hormone deficiency. *J Pediatr* 130, 205, 1997.
8. Hellstroem A, Jansson C, Bougswzewski M et al: Growth hormone status in six children with fetal alcohol syndrome. *Acta Paediatr* 85, 1456, 1996.
9. Montoni S, Fonte MT, Stoduto S et al: Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus among sardinian-heritage children born in Lazio region, Italy. *Lancet* 349, 160, 1997.
10. Cavallo MG, Fava D, Monetini L et al: Self-mediated immune response to beta-casein in recent onset insulin-dependent diabetes. Implications for disease. *Lancet* 348, 926, 1996.
11. Fasano A, Uzzau S, Moregetten K: An innovative oral delivery system for enteral administration of insulin and other macromolecules. Abst. of the 30th Annual Meeting of ESPGAN, Thessaloniki, 1997.

## GASTROENTEROLOGIA

Ci sono abbastanza novità: una (magica?) per il Crohn; una (concettuale) per la celiachia; una (pratica? un revival) per l'allergia al latte; una (concettuale e pratica) per la diarrea cronica non specifica. Il resto è contorno.

### Celiachia: patogenesi

È stata identificata la transglutaminasi tissutale (tTG) come l'unico o il principale autoantigene bersaglio degli EMA nella malattia celiaca<sup>1</sup> (Germania, Italia). La funzione fisiologica dell'enzima è incerta: viene rilasciata nel corso

di fenomeni lesionali e di cicatrizzazione, in grado di ristabilizzare la matrice extracellulare nel tessuto di granulazione, e di intervenire nei processi di apoptosi; aumenta durante la crescita di alcuni tumori; la gliadina rappresenta il suo substrato preferito. C'è spazio per l'immaginazione. In effetti, l'interessante editoriale che accompagna il lavoro<sup>2</sup> (Stati Uniti) è intitolato: "Transglutaminase: food for thought". Lo stesso editoriale contesta l'ipotesi della celiachia come malattia autoimmune glutine-dipendente; un'ipotesi che a noi pare, invece, sempre più salda, ancorché meritevole di approfondimenti e di chiarificazione.

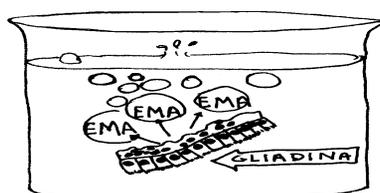
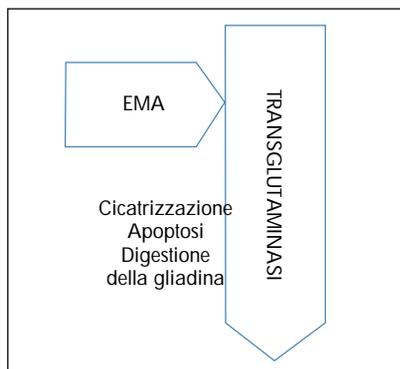
L'ipotesi è fortemente sostenuta dai risultati di un bellissimo studio sperimentale: in vitro, la stimolazione con gliadina di frammenti intestinali di mucosa celiaca produce prontamente autoanticorpi anti-endomisio e solo molto più tardivamente anticorpi anti-gliadina<sup>3</sup>.

### Ipersensibilità alle proteine del latte vaccino (IPLV): dieta di scatenamento

Un capitolo un po' vecchio, ma che interessa un numero così alto di bambini (25%, secondo Hill e Hosking<sup>4</sup>, Australia) da non poter essere trascurato né dalla medicina accademica né da quella delle cure primarie.

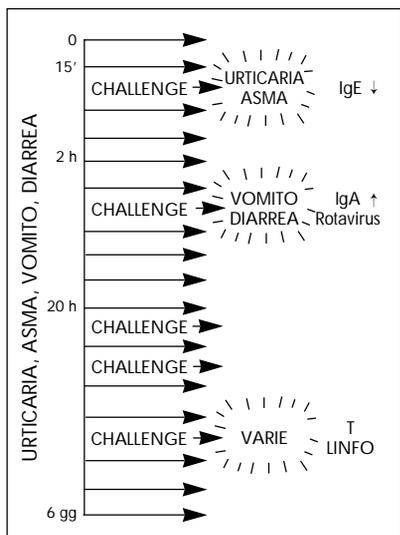
E, aggiungiamo, tuttora un capitolo in evoluzione. Dovremo anzi dedicare un certo spazio al tema generale, specie per l'uscita di un interessante, anche se non originalissimo, contributo<sup>5</sup> (Canada), legato a un tipo particolare di challenge in due tempi.

Vale la pena di sottolineare, da subito, che lo studio non riguarda bambini del primo anno di vita, ma rispettivamente del secondo (per i reattori tardivi) e della scuola materna (per i reattori pronti; vedi oltre). Vengono sottoposti al test 69 pazienti con sospetto di IPLV, senza eczema, già in dieta di esclusione. Il test si svolge in 4 tempi: somministrazione in cieco di 10 g di latte in polvere o di placebo (polimero di glucosio), mescolati in 100 ml della pappa che il bambino assume normalmente. Nel tempo 1 e nel tempo 2 (rispettivamente al mattino e al pomeriggio dello stesso giorno) questa miscela (LV o PL,

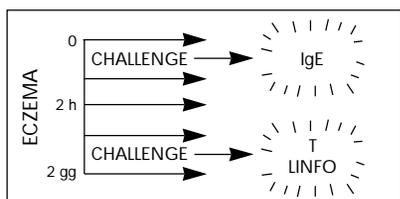


poi PL o LV) viene somministrata progressivamente, in piccoli boli, ogni 15 m': 0,05 ml (1 gtt) > 0,5 > 1 > 2,5 > 5 > 10 > 30 > 60 ml e interrotta se compaiono sintomi rilevanti. Nei tempi 3 e 4, che durano ciascuno 7 gg e che interessano i bambini che non hanno avuto sintomi nei primi 2 challenge, vengono somministrati giornalmente almeno 210 ml di LV o rispettivamente di PL e, all'ottavo e al quindicesimo giorno, si ha un colloquio con i genitori. Nei "non allergici" il latte viene ridato "in aperto".

I pazienti risultano divisi in 3 gruppi: 44 "negativi", 10 "reattori pronti" (<2 h) che hanno risposto con urticaria e/o eventualmente con sintomi respiratori, 15 "reattori tardivi" (>2 h<6 gg) che hanno risposto con sintomi gastrointestinali (vomito, diarrea, coliche) e/o eventualmente con eczema. Questo corrisponde all'incirca alla loro storia clinica; e, come vuole la clinica, l'errore diagnostico (prima del test) è basso per i reattori pronti (30%) e alto per i reattori tardivi (70%).



**Figura 1.** Al carico, i pazienti sensibili al latte hanno reazioni pronte, IgE mediate, o intermedie, nei soggetti con IgA alte e sieropositivi per rotavirus, o tardive, cellulo-mediate.



**Figura 2.** Anche i soggetti con eczema rispondono prontamente (IgE) o tardivamente (risposta T-mediata).

Come commenta il ricco editoriale d'accompagnamento<sup>4</sup> questa distinzione era già nota e in qualche modo "classica".

In realtà, secondo il *Melbourne Milk Allergy Study*, i soggetti con IPLV risultano divisi in 3 categorie: "reattori pronti" (< 1 h, < 20 ml; IgE mediati) con urticaria o asma; "reattori intermedi" (> 1 h< 20 h, > 20 ml; frequente difetto di IgA e alta incidenza di sieroconversione al Rotavirus) che rispondono con vomito e/o diarrea; e "reattori tardivi" (> 20 h, > 120 ml; T-linfociti) che rispondono in modi diversi, con diarrea e/o con fischi e/o con eczema.

NB: In accordo con l'editorialista, il test dovrebbe essere evitato nei soggetti con prick-test > 4 mm, e potrebbe essere evitato in quelli che hanno già una storia chiara di "reattore pronto". Viceversa, una parte dei reattori tardivi è così tardivo da dare, in seguito, abbastanza disturbi digestivi o respiratori da far re-interrompere poi la dieta (almeno 10% di falsi negativi).

La rilevanza della IPLV non è limitata ai soli sintomi diretti. È stato individuato (Ball et al, *Clin Exp Allergy* 24, 758, 1994) un epitopo maggiore della beta-lattoglobulina, che è comune anche ad altre proteine non correlate, dette "calicine" (Arrud et al, in stampa); questo spiega la frequente associazione (8 volte maggiore che nella popolazione generale) di IPLV e sensibilizzazione ad altri allergeni alimentari e no (Hill et al, *Clin Exp Allergy* 24, 1137, 1994), e forse anche altri effetti di autoimmunità indotta (vedi anche *Novità* 1996).

L'eczema (trascurato dagli Autori canadesi) è stato oggetto di studio a parte<sup>5</sup> (Finlandia); anche per l'eczema si possono riconoscere due distinti pattern di risposta al carico allergenico: pronta, accompagnata a un alto livello di IgE e a un aumento della proteina cationica eosinofila (ECP) nel siero e nelle urine durante il challenge, ovvero tardiva, accompagnata da un patch test positivo (T-mediato).

### Reflusso gastroesofageo e IPLV

Interessante ma bisognoso di conferma un lavoro che riguarda la possibilità di differenziare, anche alla pH-metria, tra reflusso gastroesofageo primario isolato (GER) e GER + IPLV, un'associazione che si ritrova nel 30% dei GER<sup>7</sup> (Italia).

I soggetti con GER+IPLV, rispetto a

quelli con GER semplice (e allo stesso modo di quelli con IPLV senza GER), presentano un pattern pH-metrico tipico, con riduzione progressiva del pH esofageo dopo pasto, che continua fino al pasto successivo. Inoltre presentano un livello di eosinofili e di IgE totali più alto (p < 0,005), un livello di IgG anti-latte, ALA più alto (p < 0,03), e un effetto favorevole della dieta di esclusione (il che è ovviamente il dato di maggiore rilevanza pratica).

NB: L'osservazione, da una parte, mette in guardia contro le semplificazioni eccessive (GER = ispessente e procinetico) e, dall'altra, fornisce un contributo alla comprensione dei fenomeni "funzionali" (ad esempio l'ipersecrezione acida) che stanno alla base dei sintomi gastrici della IPLV.

### IPLV: dieta di eliminazione, prevenzione

Un antico problema, l'efficacia o meno dell'astensione dal latte e dall'uovo durante la gravidanza e nei primi mesi di allattamento per la prevenzione dell'atopia nei bambini a rischio, riceve una risposta (definitiva?) da uno studio prospettico su 138 coppie madre-figlio, seguite dall'inizio della gravidanza al compimento del primo anno di vita. Nessuna differenza è stata trovata in funzione della dieta materna, libera, semi-libera o ristretta<sup>8</sup> (Germania).

I risultati di questa ricerca sono in parte equilibrati da uno studio svedese, più rigoroso. L'astensione stretta da allergeni alimentari forti (latte vaccino fino ai 9 mesi, pesce e uovo fino ai 12 mesi) da parte della madre allattante e del bambino e l'uso di latte totalmente idrolisato proteggono significativamente i bambini al rischio nei riguardi della dermatite atopica e di sensibilizzazione all'uovo nei primi 12 mesi di vita (l'effetto è meno evidente già a 18 mesi)<sup>9</sup>. Il latte parzialmente idrolisato ha un effetto protettivo minore, non statisticamente significativo.

NB: Si tratta, bisogna dire, di ricerche che lasciano un po' il tempo che trovano. Sembra abbastanza ovvio che la non assunzione di allergeni protegge dalle manifestazioni allergiche e dalla sensibilizzazione a quegli stessi allergeni (è peraltro una protezione molto parziale) fintantoché l'astensione si mantiene. Ma ne vale la pena? Ed è pensabile un'astensione così rigorosa in tutti i bambini al rischio? Con quali risultati?

Non torneremo più, io penso, su questi argomenti, che sono la risacca di una lunga contestazione tra due atteggiamenti mentali, uno molto medicalizzante e uno più liberale nei riguardi della profilassi dell'atopia. Il solo fatto che un argomento sia dibattuto così a lungo dimostra le debolezze dello stesso. Dopo anni di dibattito gli unici dati forti (perché misurano una protezione fino a 20 anni) sono quelli in favore del latte materno, senza restrizioni alimentari (vedi *Novità 1996*).

Ancora sulle coliche. Riportiamo i risultati di una ricerca grandiosa<sup>10</sup> (Belgio), anche se un po' superficiale, con 76.747 coppie madre-bambino interrogate (questionario). I fattori di rischio sono risultati essere l'allattamento al seno (OR 1,35), la primiparità o la oligoparità, l'età materna (avanzata) e lo stato sociale (alto). Le conclusioni degli Autori sono che le coliche costituiscono un problema prevalentemente sociale e non alimentare e che l'intervento sulla dieta non può quindi essere considerato primario.

NB: Forse ritengono più opportuno aumentare il numero dei fratelli, o abbassare il livello socio-economico, o ringiovanire la madre. Scherzi a parte (e sottolineando però che la ricerca non dimostra nulla in termini di efficacia o inefficacia dell'intervento dietetico), si deve convenire che il pianto è anche un fatto "sociale" (i lattanti del brefotrofo non piangevano mai!).

### Reflusso gastroesofageo: storia naturale, cisapride, QT, rigurgito

La prevalenza del rigurgito (almeno uno al giorno) è del 50% da 0 a 3 mesi, del 67% a 4 mesi, del 21% tra 6 e 7 mesi, del 5% nell'ultimo trimestre. I casi in cui il rigurgito è percepito come problema, che sono verosimilmente quelli con rigurgito anche lontano dal pasto, quelli con dolore e quelli con risveglio notturno, sono circa la metà (23% a 6 mesi)<sup>11</sup> (Stati Uniti).

La cisapride è il farmaco più usato come sintomatico nel GER. Sono stati riferiti 7 casi, di cui 6 prematuri<sup>12,13</sup> (Francia), con un allungamento del QT, che si è normalizzato dopo passaggio alla metoclopramide; l'associazione con la ranitidina sembra essere un fattore di rischio aggiuntivo.

NB: Sebbene le osservazioni siano ancora poche, e riguardino solo manifestazioni infracli-

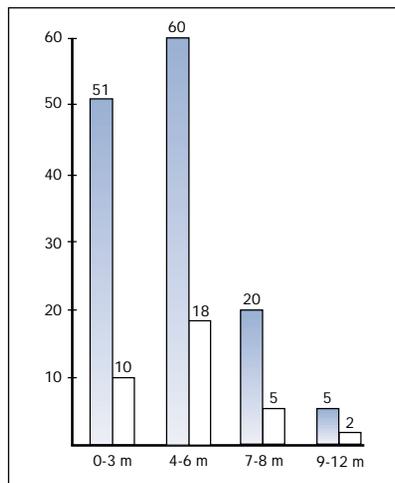


Figura 3. Prevalenza del rigurgito (colonna blu) e del rigurgito severo (colonna bianca) nei lattanti del primo anno di vita.

niche, si tratta di una tossicità di cui non si può non tenere conto, quanto meno nel prematuro<sup>13</sup>. Poiché un sintomo di presentazione del GER è la crisi di apnea da sveglia, e poiché questa condizione è potenzialmente correlata con la SIDS, sembra che la prudenza voglia che in queste condizioni non si prescrivano la cisapride, per non passare (magari senza accorgersene) dalla padella nella brace.

Probabilmente, né l'ispessente (che certamente non migliora il reflusso e che è un trattamento cosmetico del rigurgito) né il procinetico (che è soltanto un palliativo) sono le terapie del reflusso realmente sintomatico: l'antiacido in prima battuta è l'unico trattamento che elimina sia il rischio sia il danno sia il dolore da reflusso.

### Helicobacter e dolori addominali ricorrenti (DAR)

Dalle coliche ai DAR e, come d'uso, dai DAR all'*Helicobacter pylori* (Hp). In una ricerca epidemiologica di tutto rispetto (640 bambini dell'età della scuola), l'incidenza di infezione da Hp è risultata pari al 16,7%, ma nessun rappor-

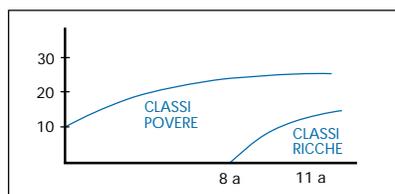


Figura 4. Prevalenza della sieropositività allo *Helicobacter* in Inghilterra: le classi "alte" si infettano più tardi e meno spesso.

SIEROPOSITIVITÀ PER HP	SINTOMI
15% +	< 10 episodi
6% -	> 10 episodi
12% +	Dolori epigastrici
6% -	Non epigastrici
2% +	Familiarità
20% -	Familiarità
7% +	Insonnia
11% -	Insonnia
7% +	Inappetenza
16% -	Inappetenza
10% +	Ricorso al medico
10% -	Ricorso al medico

Figura 5. L'incidenza dei sintomi non differisce affatto tra sieropositivi e sieronegativi; semmai l'insonnia e la presenza di sintomi suggestivi in famiglia sono più comuni nei soggetti sieronegativi.

to è stato trovato tra questo reperto e l'incidenza di DAR<sup>14</sup> (Gran Bretagna): il dottor Apley e lo Hp si sono di nuovo persi di vista.

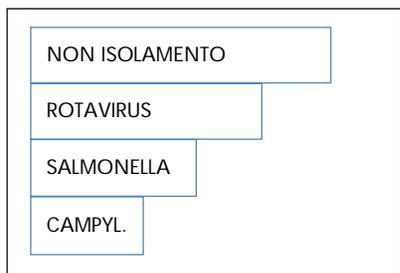
Complementarmente, un lavoro retrospettivo su 143 bambini studiati per DAR ha dimostrato una positività per Hp nel 25% dei casi, ma nessuna differenza nella clinica tra soggetti positivi e soggetti negativi<sup>15</sup> (Belgio). Gli Autori concludono che la gastrite da Hp non possiede specificità clinica.

### Un aggiornamento sulla epidemiologia e sulla diagnosi delle infezioni intestinali

Merita menzione, anche per le sue dimensioni, una ricerca su larga scala (618 casi di diarrea e 135 controlli) sulla

eziologia della diarrea acuta in Italia: 23,6% *Rotavirus*; 19,2% *Salmonella*; 7,9% *Campylobacter*; 41% non identificazione di patogeni<sup>16</sup> (Italia).

Per la *Giardia* e il *Cryptosporidium* andiamo in Egitto<sup>17</sup> (Stati Uniti). Qui ci interessano meno i dati epidemiologici, più quelli metodologici. Su 271 casi sono stati confrontati da una parte i dati di immunofluorescenza con un preparato commerciale, dall'altro quelli dell'esame diretto (per la *Giardia*) e con colorazione semi-specifica (per il *Cryptosporidium*). L'immunofluorescenza dimostra una sensibilità doppia (19,7% versus 10,7%) per la *Giardia* e infinita per il *Cryptosporidium* (1,5% versus 0). L'associazione del *Cryptosporidium* con la *Giardia* (7,3% versus 0) mostra che il *Cryptosporidium* si trova più frequentemente associato alla *Giardia* che non da solo.



NB: Sembra ovvio che l'immunofluorescenza o altra tecnica diagnostica più moderna, dalla sierologia alla ricerca con sonda DNA, debba entrare obbligatoriamente nella diagnostica delle diarree, specie croniche o ricorrenti.

### Diarrea e fermenti lattici

Dopo il boom (?) (in realtà, molto poco si è modificato nella pratica, una pratica in cui il sintomo diarrea si sta facendo giorno per giorno più raro) del *Lactobacillus* GG, una rivalutazione è in atto per tutta una serie di "fermenti", dal bifido al *Saccharomyces boulardi*, all'*Enterococcus faecium* SF68, allo *Streptococcus thermophilus*, dimostrati efficaci nella prevenzione e nella terapia della diarrea da antibiotici, della diarrea acuta del lattante, della diarrea cronica aspecifica<sup>18,19</sup> (Italia) con i seguenti meccanismi: stop alla proliferazione di patogeni, competizione sui siti di adesione, competizione sui nutrienti, stimolazione della produzione di anticorpi, degradazione delle tossine, effetto trofico sulla disaccaridasi.

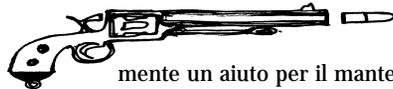
### Immunoglobuline per os nella diarrea cronica aspecifica (e nella malattia di Crohn)

L'efficacia delle Ig per os nella terapia e nella prevenzione della diarrea da Rotavirus è accettata. L'applicazione di questo tipo di terapia alla diarrea cronica aspecifica (entità eziopatogeneticamente mal definita e forse in diminuzione) potrebbe suggerirne una patogenesi almeno in parte infettiva (infezioni ricorrenti, infezioni croniche a bassa carica, infezione + allergia?). Un trattamento su 7 pazienti, molto accuratamente studiati (allora è vero che la malattia si sta facendo rara!) con un preparato del commercio a base di IgA di origine sierica, si è dimostrato efficace<sup>20</sup> (Svezia).

NB: Non è una terapia consigliabile: costa troppo! Gli Autori assumono che i loro risultati possano essere dovuti a un effetto delle IgA modulante la produzione locale di citochine. La stessa spiegazione è stata data alla efficacia (solo sul laboratorio!) di un trattamento con lo stesso farmaco nel Crohn<sup>21</sup> (Svezia).

### Budesonide, Tumor Necrosis Factor e malattia di Crohn

Risalgono al '94 (Rutgeerts et al, *N Engl J Med* 331, 842, 1994; Greenberg et al, *N Engl J Med* 331, 836, 1994) le prime ricerche sull'efficacia nella malattia di Crohn di un corticosteroide non assorbibile, la budesonide, in confezione enteroprotetta che gli permette di arrivare all'ultima ansa del tenue. I risultati, moderatamente promettenti, anche per la modestia degli effetti collaterali, avevano fatto parlare di "magic bullet" (Sachar, *N Engl J Med* 331, 875, 1994). In realtà si tratta piuttosto di un farmaco adatto al mantenimento della remissione<sup>22</sup> (Svezia); con 6 mg di budesonide/die la durata media della remissione è di 258 giorni, con 3 mg/die è di 139 gg, con placebo di 92 giorni; ma dopo 12 mesi, il 60% dei casi è ricaduto. Non dunque un "magic bullet", ma certa-



mente un aiuto per il mantenimento di una malattia altrimenti abbastanza disperante, assieme alla terapia dietetica. La dieta elementare<sup>23</sup>, ma anche una dieta semi-elementare in cui la fonte di proteine è costituita dalla caseina pura, somministrata per

via orale o più facilmente nasogastrica o ancora, nei casi che richiedono terapia a lungo termine, mediante gastrostomia<sup>24</sup> (soluzione molto usata in Gran Bretagna), è efficace nella malattia di Crohn, sia nei tempi brevi, dopo cicli singoli, sia nei tempi lunghi, per trattamenti continuativi, sia anche per trattamenti ciclici<sup>25</sup>, non solo nel bambino ma anche nell'adulto. Al contrario, una terapia d'attacco sicuramente efficace, anche se non più del trattamento classico, e da considerare comunque ancora sperimentale, è la somministrazione, in unica dose, mediante un anticorpo monoclonale contro il Tumor necrosis factor-alfa<sup>26</sup>. L'armamentario contro la malattia di Crohn, già consistente (vedi *Novità 1996*), sta diventando esorbitante: ma il "magic bullet" (che sarà poi un



protocollo ben fatto) è ancora da trovare. La dieta elementare resta ancora il trattamento più efficace, almeno nella Crohn-ileite, e va protratta quanto più possibile.

### Bibliografia

1. Dietrich W, Ehnis T, Bauer M et al: Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nature Medicine* 3, 797, 1997.
2. Marsh MN: Transglutaminase, gluten and celiac disease: food for thought. *Nature Medicine* 3, 725, 1997.
3. Picarelli A, Maluri L, Frate A et al: Production of antiendomysial antibodies after gliadin challenge of small intestine biopsy samples from patients with celiac disease. *Lancet* 348, 1065, 1996.
4. Hill DJ, Hosking CS: Cow milk allergy in infancy and early childhood. *Clin Exper Allergy* 26, 243, 1996.
5. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C et al: Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo controlled food challenges. *Clin Exp Allergy* 26, 254, 1996.
6. Isolauri E, Turijamaa K: Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* in stampa.
7. Cavataio F, Iacono G, Montalto G et al: Clinical and pH-metric characteristics of gastroesophageal reflux secondary to cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child* 75, 51, 1996.
8. Hermann ME, Dannemann A, Grulers A et al: Prospective study on the atopy-preventive effect of maternal avoidance of milk and eggs during pregnancy and lactation. *Eur J Pediatr* 155, 770, 1996.

9. Oldeus GA, Anjou K., Bjoerksten B et al: Extensively and partially hydrolyzed infants formula for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 77, 4, 1997.
10. Crowcroft NS, Strachan DP: The social origin of infantile colic: questionnaire study covering 76.747 infants. *BMJ* 314, 1325, 1997.
11. Nelson SP, Chen EH, Syniar G et al: Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151, 569, 1997.
12. Lupoglazoff JM, Bedu A, Faure C et al: Allongement de l'espace QT sous cysapride chez le nouveau-né et le nourrisson. *Arch Pédiatr* 4, 509, 1997.
13. Autret E, Joinville-Bera AP, Champel V: La toxicité cardiaque du cisapride mérite d'être prise en compte dans sa prescription, en particulier chez le prématuré. *Arch Pédiatr* 4, 507, 1997.
14. O'Donohoe JM, Sullivan PB, Scott R et al: Recurrent abdominal pain and *Helicobacter pylori* in a community-based sample of London children. *Acta Paediatr* 85, 961, 1996.
15. Blercker U, Hauser B, Lanciers S et al: Symptomatology of *Helicobacter pylori* infection in children. *Acta Paediatr* 85, 1156, 1996.
16. Caprioli A, Pezzella C, Morelli R et al: Enteropathogens associated with childhood diarrhea in Italy. *Pediatr Infect Dis J* 15, 876, 1996.
17. Stazzone AM, Slaats S, Mortagy A: Frequency of *Giardia* and *Cryptosporidium* infections in Egyptian children as determined by conventional and immunofluorescence methods. *Pediatr Infect Dis J* 15, 1044, 1996.
18. Eimer GW, Surawicz CM, McFarland LV: Biotherapeutic agents, a neglected modality for treatment of prevention of selected intestinal and vaginal infections. *JAMA* 275, 870, 1996.
19. Guandalini S, Gabriele A, Pensabene L: Fermenti lattici e diarree del bambino: quale ruolo? *Medico e Bambino* 7, 423-427, 1996.
20. Casswall TH, Hammarstroem LH, Veress B et al: Oral IgA-IgG treatment of chronic non-specific diarrhea in infants and children. *Acta Paediatr* 85, 1126, 1996.
21. Tjellstroem B, Stenhammar L, Magnusson KE, Sundqvist T: Oral immunoglobulin treatment in Crohn's disease. *Acta Paediatr* 86, 221, 1997.
22. Loeffberg R, Rutgeerts P, Malchow H et al: Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 39, 82, 1996.
23. Fell JME, Hobbs A, Kitchung P et al: Resolution of mucosal inflammation on fall in IL-1 Beta mRNA in active Crohn's disease in response to polymeric diet CT3111. Abst. of the 30th Annual Meeting of ESPGAN, Thessaloniki, 1997.
24. Cosgrove M, Jenkins HR: Experience of peritoneous endoscopic gastrostomy in children with Crohn's disease. *Arch Dis Child* 76, 141, 1997.
25. Herzog D, Deslonders C, Martin S: Cyclical exclusive semi-elemental diet therapy normalizes growth and decreases relapse rate pediatric Crohn's disease. Abst. of the 30th Annual Meeting of ESPGAN, Thessaloniki, 1997.
26. Stock WA, Mann SD, Ropy AJ et al: Randomized controlled trial of CDP1571 antibodies to Tumour Necrosis Factor- $\alpha$  in Crohn's disease. *Lancet* 349, 521, 1997.

## GENETICA

Lasciamo stare per quest'anno i progressi del progetto Genoma che continua la sua marcia inarrestabile e incontrollabile e che negli ultimi anni ha sequenziato e mappato più di 6000 geni.

Alcuni degli aspetti generali più significativi del progresso genetico degli ultimi anni sono: l'evidenza di come alla base di singole malattie ci possano essere errori genetici diversi, anche molto diversi (geni diversi in differenti cromosomi), meccanismi diversi (errori puntiformi, delezioni, duplicazioni, moltiplicazione di triplette, disomie uniparentali) e l'invenzione di tecniche per individuare errori cromosomici minimi (FISH).

Ci soffermeremo soltanto, un po' a spizzico, su alcuni singoli aspetti concettuali riguardanti i geni Hox, su alcune nuove e seminuove conoscenze riguardo ad alcuni errori genetici a carico dello scheletro e dei muscoli, che danno una nuova dimensione alla comprensione delle malattie relative, e su qualche aspetto di genetica clinica su cui va richiamata l'attenzione anche del pediatra generalista.

### Geni Hox e malformazioni

I geni Hox sono i geni architetti, antichissimi e presenti anche nelle forme

animali più ancestrali; provvedono alla modellizzazione del corpo e regolano la sequenza di formazione del capo e degli arti in senso cranio-caudale<sup>1,2</sup>.

I geni Hox, nei vertebrati, sono 39, divisi in quattro complessi, da HoxA a HoxD, ciascun complesso localizzato in un diverso cromosoma, e ciascun gene di ciascun complesso venendo attivato sequenzialmente, in senso cranio-caudale e prossimo-distale; i geni di diversi complessi collaborano tra di loro in maniera armonica: in particolare, quelli dei due complessi HoxA e HoxD cooperano alla formazione degli arti, dalla radice alla estremità (a-9 e d-9 alla radice dell'omero, a-10 e d-11, a-10 e a-11 con d-11 e d-12 per il gomito, l'ulna e il radio, a-13 e d-13 per la mano).

NB: Questo tipo di osservazioni conferisce una dimensione in parte diversa da quella tradizionale che attribuisce prevalentemente le malformazioni a errori accidentali nella embriogenesi. Qui, come per molte altre condizioni, dai difetti del tubo neurale alla palatoschisi, al reflusso vescico-uretrale e così via, siamo di fronte, invece, a difetti geneticamente controllati.

Semplificando, e venendo alla "pratica" (pratica per modo di dire), le mutazioni dei geni HoxA sono centrali alla evoluzione delle specie, e sono coinvolti nelle malformazioni ereditarie<sup>1,2</sup> (Fran-

cia, Stati Uniti). La recente dimostrazione di un errore in HoxD-13 alla base di un tipo particolare di poli-sindattilia ne è una interessante conferma<sup>3</sup> (Francia).

### Distrofia muscolare dei cingoli

Lo studio delle molecole complica la vita. Dal relativamente semplice approccio genetico-fenotipico delle miodistrofie (distrofia muscolare X-associata severa tipo Duchenne, moderata tipo Backer, distrofia dei cingoli autosomica recessiva) si è arrivati a un numero e a un'articolazione delle conoscenze così ricca da ingenerare un caos conoscitivo<sup>4</sup> (Gran Bretagna). La poli-geneticità della distrofia muscolare tipo Duchenne e Backer è stata affrontata in questa rubrica qualche anno fa (*Novità 1993*) e si è visto che, assieme all'assenza o quasi-assenza di distrofina, la sindrome poteva essere legata a difetti strutturali della distrofina (distrofina troncata) o a difetti di polisaccaridi leganti la distrofina alla laminina (i sarcoglicani, i destroglicani e i subcomplessi della sintropina).

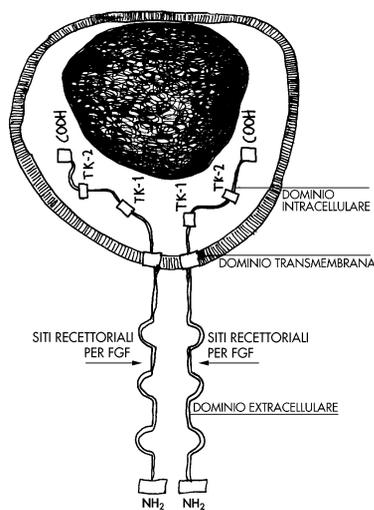
È ora la volta della distrofia dei cingoli, per la quale sono in atto nuovi tentativi classificativi<sup>5</sup> (Stati Uniti), con la distinzione di due forme principali, una dominante LGMD1 (cromosoma 5) e

una recessiva LGMD2. Quest'ultima a sua volta è dovuta a differenti errori genetici.

Ipersemplificando, le distrofie tipo Duchenne dovrebbero essere caratterizzate da un difetto di distrofina (con perdita secondaria di sarcoglicani). Viceversa le distrofie dei cingoli sono caratterizzate da una distrofina normale con difetto primitivo di sarcoglicani. In realtà, nemmeno questa semplificazione sembra accettabile: i difetti che sottendono le distrofie muscolari sono molteplici e la loro distinzione va fatta sia su base clinica che su base genetica che su base molecolare.

Un lavoro sistematico, in parte italiano<sup>8</sup> (Stati Uniti, Italia), su 556 pazienti con distrofia dei cingoli (distrofia muscolare con distrofina normale), ha dimostrato un deficit di sarcoglicano (alfa > beta > gamma) solo nel 10% dei casi.

### Malattie del connettivo: recettori per i fattori di crescita (FG) del fibroblasto



I recettori per i fattori di crescita dei fibroblasti sono di quattro tipi (FGFR-1, 2, 3, 4), localizzati rispettivamente nei cromosomi 8, 10, 4 e 5. A differenti errori dei geni che codificano per questi recettori sono legate differenti malattie del connettivo.

L'acondroplasia è legata a una specifica mutazione sul nucleotide 1138 (nel 99% dei casi, sostituzione della glicina con l'arginina in posizione 380) del gene che codifica per FGFR-3. Una differente mutazione dello stesso gene dà luogo a una forma più lieve, l'ipochondroplasia. E il nanismo tanatoforo, nelle

due forme, più severa TD1 e meno severa TD2, legata ad altri tipi di mutazione sullo stesso gene. Una mutazione di FGFR-2 è associata alla sindrome di Crouzon; una diversa mutazione di FGFR-2 ma anche una mutazione di FGF-1 sono responsabili di un'altra forma particolare di discrasia, la sindrome di Pfeiffer<sup>7</sup> (Francia).

### Sindrome di Marfan

La sindrome di Marfan è dovuta invece a una mutazione del gene codificante per la fibrillina, collocato sul cromosoma 15. La frequenza di mutazioni del gene è bassa (10-20%) e questo dà ragione della bassa frequenza dei casi sporadici; d'altra parte l'errore genetico è sostanzialmente unico per ogni singola famiglia colpita; e questo dà ragione della eterogeneità del fenotipo e di alcune difficoltà diagnostiche. Lo studio di una coorte di 40 bambini con diagnosi confermata di sindrome di Marfan<sup>8</sup> aiuta a porre la diagnosi, che comporta una serie di interventi alle diverse età della vita, dalla cura dell'iperstaturalità alla cura della scoliosi, alla cura della vista, con la necessità dunque di un calendario di bilanci di salute.

Alla nascita la statura è contenuta nelle due deviazioni standard. Già all'età di 2 anni si fa però evidente il sintomo più tipico, l'eccesso di statura, al di sopra del 97° centile in tutti i casi studiati eccetto uno; ma ancor prima si può notare l'iperlassità ligamentosa. All'età della scuola materna si fa evidente l'anomalia palatale (palato ogivale), meritevole di trattamento ortodontico, e il piede piatto, meritevole di attenzioni ortopediche. All'ingresso nella scuola dell'obbligo corrisponde l'età media, nella quale si evidenziano le deformità toraciche. La scoliosi compare nella maggior parte dei pazienti tra i 10 e i 14 anni; le *striae distensae* sono presenti nella maggior parte dei casi a 18 anni. Le anomalie dell'occhio (lussazione del cristallino) si verificano tra i 2 e i 14 anni. La dilatazione dell'arco aortico viene riconosciuta ecograficamente, in media, attorno agli 11 anni di età.

### Terapia della osteogenesi imperfetta con pamidronato

Non è una vera novità: ma si coglie l'occasione di parlarne (trattandosi di un argomento importante e in crescita), riportando i risultati di uno studio sull'effetto del pamidronato sulla ipercalcemia da immobilizzazione nella osteoge-

nesi imperfetta<sup>9</sup>. In effetti il pamidronato non è una terapia patogenetica dell'osteogenesi imperfetta, che è dovuta a un difetto primario della molecola del collagene su cui il fosfato di calcio si deve depositare.

Tuttavia, da tempo, sia il GH che il pamidronato (un fosfonato di ultima generazione, che blocca gli osteoclasti e che è indicato contro l'osteoporosi da cortisone) si sono rivelati degli utili adiuvanti nel trattamento dell'osteogenesi imperfetta, non solo limitando la perdita di calcio da immobilizzazione, non solo aumentando la densitometria dell'osso, ma anche riducendo la propensione alle fratture.

### Sindrome della delezione 22q11 o sindrome velo-cardiofacciale (VCFS)

È stato dimostrato già nel 1992 che la sindrome velo-cardiofacciale, la sindrome di Di George e alcuni casi di cardiopatia congenita isolata sono dovuti a una delezione parziale o totale della banda 11 del braccio lungo del cromosoma 22 (che contiene almeno 12 geni) configurando una tipica sindrome da delezione di loci contigui<sup>10</sup>.

Lo studio mediante la tecnica della ibridazione in situ (FISH), di cui abbiamo parlato in *Novità 1996*, ha permesso di migliorare le conoscenze sulla relazione tra l'errore cromosomico e lo spettro clinico della malattia e di definirne con relativa precisione l'incidenza (1:5000): è la più comune causa genetica di cardiopatia congenita dopo il Down ed è da sola la causa del 5% delle cardiopatie congenite. Il difetto cardiaco (tipicamente ma non esclusivamente conotruncale) è presente nell'85% dei casi; una palatoschisi o una incompetenza velo-palatina è presente nel 85%; un ritardo dello sviluppo psicomotorio nel 100%; un ritardo della crescita nel 40% dei casi; una ipotonia nell'80%; un disturbo del sonno (insonnia, roncopia, apnea) nel 50%; un disturbo dell'udito nel 75%. Un ipoparatiroidismo (ipocalcemia) è presente nel 10%; disturbi di altre funzioni endocrinologiche (tiroide), dell'immunità, della formazione dell'occhio possono essere presenti.

La conoscenza della sindrome, il cui sospetto può derivare già dalla semplice ispezione della fisionomia, è rilevante specialmente per i numerosi tipi di intervento, da quello chirurgico a quello sulla ipocalcemia, che la presenza della sindrome impone.

**Bibliografia**

1. Hérault Y, Kondo T, Zakany J, Double D: Les gènes Hox et le contrôle génétique de la fabrication des membres. *Arch Pédiatr* 4, suppl 2, 107s, 1997.
2. Sordino P, van der Hoeven F, Duboule D: Hox gene expression in teleost fins and the origin of vertebrate digits. *Nature* 375, 678, 1995.
3. Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Obsen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in Hoxd-13. *Science* 272, 548, 1996.
4. Dubowitz V: The muscular dystrophies - clarity or chaos? *N Engl J Med* 336, 650, 1997.
5. Bushby K: Towards the classification of the autosomal recessive limb-girdle dystrophies. *Neuromusc Disord* 6, 439, 1996.
6. Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M et al: Mutation in sarcoglycan genes in patients with myopathy. *N Engl J Med* 336, 618, 1997.
7. Bonaventure J, Rousseau F, Legeal-Mallet M et al: Récepteurs des facteurs de croissance fibroblastique et anomalies héréditaires de la croissance osseuse. *Arch Pédiatr* suppl 4, 112s, 1997.
8. Lipshomb KJ, Clayton-Smith J, Harris R: Devolving phenotype of Marfan's syndrome. *Arch Dis Child* 76, 41, 1997.
9. Wilians CJC, Smith RA, Ball RJ, Wilkinson: Hypercalcemia in osteogenesis imperfecta treated with pamidronate. *Arch Dis Child* 76, 169, 1997.
10. Thomas JA, Graham JM jr: Chromosome 22q11 deletion syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics* 36, 253, 1997.

**IMMUNOLOGIA**

Annata forse senza grandi progressi "pratici" (la talidomide come potente antinfiammatorio?). In ogni modo ci sono alcuni progressi di terapia ancora sperimentali e qualche progresso sulla comprensione delle malattie che non merita di andar perduto.

**Parvovirus B19 e artrite reumatoide: zero a zero**

Una ricerca sistematica, mediante PCR del DNA del Parvovirus B19 nel liquido sinoviale di 29 bambini con artrite cronica<sup>1,2</sup> (Finlandia, Gran Bretagna), riporta la presenza dell'antigene nel 28% dei casi, tutti sieropositivi per lo stesso virus; lo stesso reperto, peraltro, si ritrova con ancor maggiore frequenza (48%, anch'essi tutti sieropositivi per B19) nei bambini senza artrite: in sostanza, mentre si conferma la frequente, anzi comune, localizzazione e persistenza del virus nell'endotelio sinoviale, sembra si debba negare a questo evento un ruolo patogenetico.

NB: Ricordiamo brevemente che, scolasticamente, le artriti non settiche si possono dividere in 3 categorie: quelle con l'agente infettante "vivo" nel liquido sinoviale (tipicamente la *Borrelia burgdorferi* e la *Chlamydia trachomatis*); quelle con la presenza dell'antigene "morto" (tipicamente le enteroartriti reattive da *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*), e infine l'artrite reumatoide, nella quale sono stati trovati autoanticorpi verso antigeni della sinovia e della cartilagine.

Anche per l'artrite reumatoide non è mai morta l'ipotesi di una reazione flogistica verso la presenza di un antigene esogeno (infettivo) o quanto meno l'ipotesi di una malattia indotta dalla localizzazione di un agente infettante a bassa patogenicità nella articolazione.

Il Parvovirus B19 ne è uno dei principali candidati, anche per la recente segnalazione della sua presenza nel liquido sinoviale nel 75% delle artriti croniche (Saal et al, *Rheumatol Int* 12, 147, 1993), osservazione che sembra smentita dal lavoro sopra recensito.

**Cronicizzazione dell'epatite B e proteine leganti il mannano**

Un tipo molto particolare di difetto di difesa, una mutazione nel codone 52 del gene MBP (Mannose-Binding Protein), è stato trovato nel 27% dei soggetti caucasici con epatite B cronica e nel 4% dei controlli normali<sup>2</sup> (Gran Bretagna).

NB: Questa osservazione, interessante per sé, è anche un'occasione per parlare di questo difetto. Si tratta di un difetto individuato già più di 20 anni fa da quel genio dell'immunologia pediatrica che è stato Soothill, successivamente caduto in dimenticanza, che è responsabile di infezioni ricorrenti a impronta suppurativa nel bambino e nel ragazzo, condizione che si corregge in età adulta.

**Anergia post-infettiva, anergia post-vaccinale**

L'anergia tubercolinica secondaria al morbillo è conosciuta "da sempre" ed è anche considerata clinicamente non irrilevante. Da almeno 30 anni si sa che anche il vaccino antimorbilloso induce una perdita transitoria della risposta cutanea alla tubercolina; più di recente è stato visto che anche altri virus, più tipicamente lo EBV, inducono una simile anergia; e ancora più di recente è stata attribuita alla vaccinazione antimorbillosa effettuata nel secondo semestre la causa di un eccesso di mortalità riscontrato in que-

sta età nei Paesi poveri. Il discorso non è solo teorico; deve essere correlato a quanto è stato detto sugli effetti possibili delle malattie infettive (e dunque delle vaccinazioni) sulla presunta e probabile emergenza della patologia atopica.

NB: Questa anergia è solo una delle manifestazioni di un più complesso disturbo dell'immunità da infezione-vaccinazione. L'alterazione più caratteristica è costituita da uno shift nella produzione di citochine, da IL-2 (citochina tipo Th-1) a IL-4 (citochina tipo Th-2), con stimolazione dei B-linfociti e produzione anticorpale, ma con depressione delle funzioni CD4 e CD8 e dell'immunità cellulare.

Un altro effetto riguarda i monociti e la produzione di IL-12 che viene inibita per il legame della particella virale col recettore CD46, una proteina modulatrice della risposta complementare. A sua volta IL-12 è la molecola chiave che stimola la produzione di citochine Th-1, di gamma-interferon e della citotossicità NK-mediata<sup>3,4</sup> (Stati Uniti).

**La sindrome da anticorpi antifosfolipidi**

Ne abbiamo già parlato in questa rubrica (*Novità 1996*); dunque, una novità non lo è più, nemmeno per la pediatria. Ma, una volta diagnosticata, non si sa bene come curarla, anche perché è abbastanza rara nel bambino. Anche per questo può essere considerato prezioso il contributo di un singolo caso, sia per il tipo di presentazione (episodi di mazzatura, cianosi e ipotermia alla gamba sinistra, dall'età di 2 fino all'età di 5 mesi) sia per il trattamento instaurato (aspirina a basso dosaggio); il paziente dopo 3 anni di follow-up era asintomatico e senza più anticorpi<sup>5</sup> (Gran Bretagna).

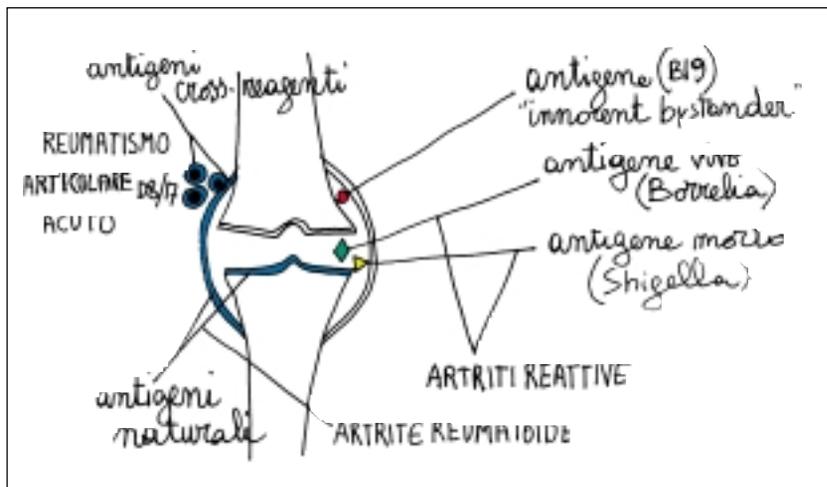


Figura 1. Esoantigeni e autoantigeni in gioco nei diversi tipi di artrite immune.

Per una più larga descrizione clinica della sindrome da anticorpi antifosfolipidi (malattia vaso-occlusiva, con manifestazioni cliniche complesse, dalla livedo reticularis all'infarto, alla malattia vaso-occlusiva polmonare, al morbo di Addison, alla corea) rimandiamo a un articolo recente (Scheven et al, *Journal of Pediatr* 129, 339, 1996).

### Terapia delle malattie autoimmuni

#### Autotrapianto

L'autotrapianto nelle malattie autoimmuni è un trattamento non più sintomatico ma "quasi" patogenetico.

NB: L'autotrapianto, a priori meno efficace ma più "tranquillo", è quello di deprimere pesantemente (con "salvataggio" da autotrapianto) il sistema immune di un soggetto con autoaggressione, rimanipolando "in vitro" il midollo autologo.

Un incontro su questo tema specifico è stato fatto a Basilea, e raccomandazioni consensuali sono state date<sup>6</sup> (Australia).

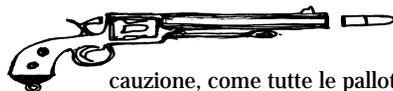
#### Terapia dell'artrite reumatoide e anticorpi anti-TNF

Dell'anticorpo antimonoclonale contro il TNF-alfa abbiamo già parlato nel capitolo sulla gastroenterologia, a proposito della malattia di Crohn. Lo stesso anticorpo è efficace anche nell'artrite reumatoide<sup>7</sup> (Figura 1).

NB: Questi risultati sperimentali indicano nel TNF-alfa un protagonista chiave del processo flogistico in queste due malattie (malattia di Crohn e artrite reumatoide).

#### Talidomide

La talidomide sembra essere un'altra "pallottola magica"; da usare con pre-



cauzione, come tutte le pallottole e come tutto ciò che è magico. Come serva, non sappiamo; non è un farmaco immunosoppressivo, è un farmaco antinfiammatorio e immunomodulante<sup>8</sup>.

Modula la sintesi di citochine da parte delle cellule mononucleate, e specificamente del TNF-alfa; riduce l'adesività all'endotelio delle venule postcapillari. La sua efficacia antinfiammatoria è stata inizialmente provata sull'eritema nodoso della lebbra; sulle afte intractabili idiopatiche o associate alla malattia di Behçet, e anche in quelle da HIV. È efficace nell'artrite reumatoide e nella colite ulcerativa. Parlando in termini generali, può essere considerato l'ultima spiaggia degli antinfiammatori. Non protegge dal rigetto di trapianto, ma è efficace nella graft-versus-host cronica resistente al cortisone e alla ciclosporina. I suoi effetti collaterali sull'embrione sono ben noti; a questi bisogna aggiungere una neuropatia periferica dolorosa e irreversibile<sup>9</sup> (Gran Bretagna).

#### Terapia della neutropenia

La neutropenia da farmaci citostatici<sup>10</sup> (Stati Uniti), così come la neutropenia benigna autoimmune del lattante, una delle meno rare e più precoci malattie autoimmuni dell'infanzia<sup>10</sup>, e anche la neutropenia isoimmune del neonato<sup>11</sup> (Australia), si trattano al meglio seguendo una filosofia "non intelligente", anzi

brutale, quella di far crescere i globuli bianchi col Granulocyte Colony Stimulating Factor (GCSF); gli effetti sono rapidi (1-2 gg) e la dose efficace (personalizzabile nei casi cronici) può essere anche molto bassa (economica), dell'ordine dei 5 microgrammi ogni 2-7 gg per la neutropenia del lattante.

NB: Il GCSF deve essere considerato il farmaco di prima scelta in ogni neutropenia associata a situazioni di rischio anche acuto.

#### Terapia della trombocitopenia

Infine, riprendiamo in considerazione la questione delle immunoglobuline endovena (IgV) nel trattamento della porpora trombocitopenica, per due contributi recenti. Il primo<sup>12</sup> (Stati Uniti) riguarda la risposta alle IgV come predittiva della risposta alla splenectomia; i pazienti che rispondono alle gammaglobuline rispondono bene alla splenectomia (19 su 21); i pazienti che rispondono male alle IgV rispondono male alla splenectomia (9 su 9).

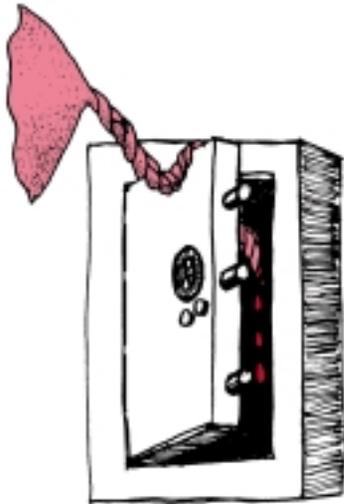
NB: Forse è un po' la scoperta dell'acqua calda: le forme più leggere rispondono meglio a tutto, le forme più severe rispondono male sempre. È una regola da Catalano che vale sia per le malattie infettive che per quelle autoimmuni che per quelle tumorali.

Il secondo contributo<sup>13</sup> (Danimarca) consiste in una sperimentazione controllata su 43 bambini che mette confronto l'efficacia delle IgV (1 g/kg) versus i boli di metilprednisolone 30 mg/kg e.v. per due giorni consecutivi (dopo 3 gg di attesa senza terapia) nella trombocitopenia cronica idiopatica. L'effetto è stato statisticamente molto più netto e più stabile con le IgV, e la percentuale di ricaduta nei 6 mesi successivi non è stata significativamente diversa. Dunque, il trattamento con IgV è superiore al trattamento cortisonico.

NB: Anche questa è lungi dall'essere una novità; anzi l'abbiamo sentita tante volte che non so bene perché ho portato questo lavoro; ma ormai è fatta. Quello che non si capisce è come mai nessuno faccia il conto della spesa mettendo a confronto due tipi di trattamento, in pratica "quasi" eguali (ma con maggiori effetti collaterali per le IgV); né come mai tutti continuino ad usare 2 g di IgV (1g/kg per 2 giorni) anziché uno, "quasi" altrettanto efficace, e comunque probabilmente da riservare ai (rari) casi veramente impegnativi; né infine perché si continui nella scalata terapeutica usando boli di cortisone quando la terapia

tradizionale per os è efficace con un ottimo margine di sicurezza. Diversa, naturalmente, è la questione delle (rare?) forme croniche severe "intrattabili".

### Trapianti: cellule staminali dal cordone



È dalla fine degli anni '80 che si è pensato al sangue di cordone come fonte potenziale di cellule staminali per il trapianto di midollo. Nel sangue cordonale è infatti presente una larga per-

tuale di progenitori ematologici "committed", e una percentuale di cellule staminali CD34 sufficienti per un trapianto; la raccolta di sangue cordonale sistematica (un problema meramente organizzativo di raccolta e di conservazione, senza remore etiche e con una potenzialità praticamente infinita) viene proposta quindi come "un dono per la vita"<sup>14,15</sup> (Canada) e con un basso rischio di graft-versus host anche in ricevitori personalmente non compatibili<sup>16</sup>.

### Bibliografia

1. Kingsley G: Microbial DNA in the synovium-a role in aetiology or a mere bystander? *Lancet* 349, 1038, 1997.
2. Thomas HP, Foster GP, Sumiya M et al: Mutation of gene for mannose-binding protein associated with chronic hepatitis B viral infection. *Lancet* 348, 1417, 1996.
3. Karp CL, Wysocka M, Wahl LM et al: Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus. *Science* 273, 228, 1996.
4. Starr SE: Novel mechanism of immunosuppression after measles. *Lancet* 348, 1257, 1996.
5. Evans RE, Dillon MJ, Alfaham M: Antiphospholipid syndrome presenting as episodic limb ischaemia. *Arch Dis Child* 75, 342, 1996.
6. Snowden JA, Biggs JC, Brooks PM: Autologous blood stem cell transplantation for autoimmune disease. *Lancet* 348, 1112, 1996.
7. Moredand LW, Baumgartner SW, Schiff

- MH et al: Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant Human Tumor Growth factor Receptor (p75)-FC Fusion Protein. *N Engl J Med* 337, 141, 1997.
8. Powell RJ: New roles for thalidomide. *BMJ* 313, 377, 1996.
9. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM: Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 336, 1776, 1997.
10. Bernini JC, Worlag R, Buchanan GR: Low dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor therapy in children with symptomatic chronic idiopathic neutropenia. *J Pediatr* 129, 551, 1996.
11. Rodwell RL, Gray PH, Taylor KM, Minichinton R: Granulocyte colony stimulating factor treatment for alloimmune neonatal neutropenia. *Arch Dis Child* 75, F57, 1996.
12. Law C, Marcaccio M, Tam P et al: High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 336, 1494, 1997.
13. Rosthoj S, Nielsen S, Pedersen K et al: Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatr* 85, 910, 1996.
14. Cairo MS: A gift for life: umbilical cord blood. *J Pediatr* 130, 686, 1997.
15. Kurtzberg J, Laughlin M, Graham ML et al: Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med* 335, 157, 1996.
16. Wagner JE, Rosenthal J, Sweeman R et al: Successful transplantation of HLA-identical and HLA-1 and -2 antigen mismatched unrelated umbilical cord blood; analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 88, 795, 1996.

## INFEZIONE

È il più corposo dei capitoli (22 voci bibliografiche), ma non contiene nessuna vera novità. Solo aggiornamenti sullo stato dell'arte. Tuttavia non sarà una lettura del tutto inutile.

### Resistenze agli antibiotici

Tradizionalmente, ormai, il capitolo si apre su questa nota dolente, con 4 contributi sulla "scalata" del fenomeno. I primi 2 articoli selezionati<sup>1,2</sup> (Stati Uniti) riguardano il problema della resistenza alla vancomicina negli ospedali. La vancomicina è (era?) un farmaco "al di sopra di ogni sospetto", una riserva "sicura" contro i resistenti: ma il suo uso sempre più largo in ospedali anche pediatrici produce "naturalmente" dei resistenti

nella flora ubiquitaria<sup>3</sup> che è quella più insidiosa per i pazienti (ospedalieri) con immunodepressione (neonatologie, rianimazioni, oncologia, trapianti ecc.).

Al momento dell'ammissione in un reparto di rianimazione per adulti, i soggetti da ventilare avevano una percentuale di colonizzazione di enterococchi vancomicina-resistenti (VRE) del 24%; nell'arco di altri pochi giorni anche un 41% dei soggetti non colonizzati si colonizzava.

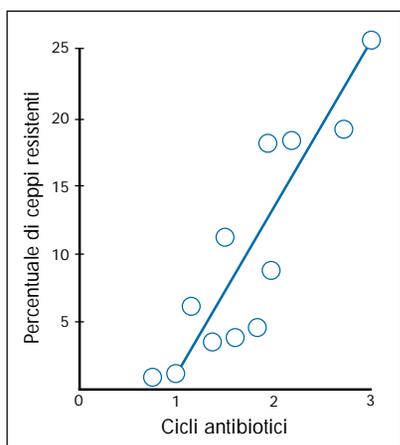
Non meno preoccupante è l'emergere di ceppi di virus resistenti. Sebbene le ricerche di farmaci antivirali abbiano significativamente ridotto il rischio di morte nei pazienti immunodepressi per chemioterapia e abbiano modificato l'attesa di vita dei malati di HIV, la banalizz-

zazione dell'uso di alcuni di questi farmaci, in specie l'acyclovir, ha fatto sì che segni di resistenza stiano emergendo nei riguardi di tutti i composti antivirali (amantadina, acyclovir, gancyclovir, foscarnet, farmaci antiretrovirali) con una rapidità inattesa<sup>3</sup> (Gran Bretagna).

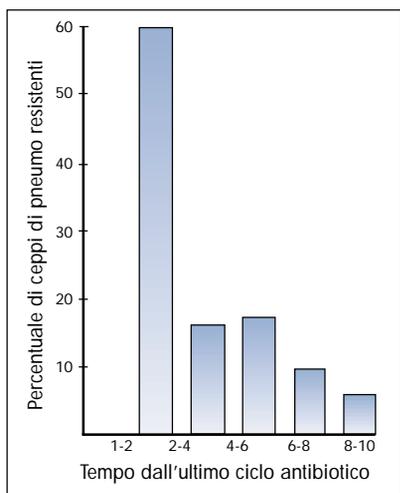
NB: Ancora una volta, il problema riguarda solo una piccola parte della popolazione, quella a più alto rischio; ma, sebbene questo problema possa apparire lontano dalla vita quotidiana, inevitabilmente finirà per riguardare qualcuno di noi, o dei nostri cari, o dei nostri pazienti più difficili. Il mondo produce risorse e speranze che continua a bruciare.

Un più diffuso interesse professionale riguarda la resistenza (oggi, ancora più spesso, la "tolleranza" o la "resistenza in-

termedia") del pneumococco. Questo è un problema che, a differenza del precedente, sta nelle mani di ciascuno di noi, che tornerà nelle mani di ciascuno di noi, e che riguarda ogni singolo assistito. In Islanda i pneumococchi resistenti costituiscono il 10% di quelli isolati nel nasofaringe dei bambini sani (52,7% di positività per pneumococco); l'età di maggior consumo degli antibiotici (< 2 anni), l'appartenenza ad aree geografiche di maggior consumo degli antibiotici, e specialmente l'aver o non avere utilizzato nell'ultimo anno antibiotici (specialmente per l'otite) sono variabili fortemente correlate al rischio di essere portatori di pneumococchi resistenti<sup>4</sup> (Islanda) (Figure 1 e 2).



**Figura 1.** Correlazione tra isolamento di pneumococchi resistenti e numero dei cicli di antibiotico effettuati.



**Figura 2.** Isolamento di pneumococchi resistenti in funzione del tempo trascorso dall'ultimo ciclo antibiotico.

## Emofilo non tipizzabile

Una larga revisione sulla patologia dovuta a questo deuteragonista della patologia respiratoria batterica è uscita di recente<sup>5</sup> (Stati Uniti). È responsabile di 1/4 circa delle otiti e di 1/4 delle sinusiti; delle polmoniti è in genere responsabile il più temuto emofilo B (Hib); ma nei soggetti con bronchiectasie e/o fibrosi cistica, così come nei Paesi poveri, anche l'emofilo non tipizzabile dà broncopolmoniti. Nella stessa misura dello Hib, presenta da un 10% (da noi) fino a un 30% (negli Stati Uniti) di resistenza plasmidica ai beta-lattamici. A differenza del pneumococco, l'emofilo non tipizzabile scompare anche solo col placebo in pochi giorni (parliamo di otite) in almeno la metà dei casi: dunque la ricerca di un antibiotico "sicuro", almeno per la cura dell'otite, non è così impellente. Dal 90 al 70% dei ceppi risponde all'amoxicillina: si arriva dunque al 95-85% considerando anche le guarigioni spontanee, con l'1,2 - 2,2% di fallimenti "teorici" (tenendo conto che solo il 25% delle otiti è da emofilo). L'associazione con l'acido clavulanico, ovvero le cefalosporine orali di terza generazione (cefixime, cefibuten), corrispondono a questo non incomprensibile ma razionalmente inaccettabile bisogno di sicurezza, che contrasta con la raccomandazione sempre più impellente di risparmiare sull'uso degli antibiotici. Ma né le cefalosporine, né tantomeno l'associazione con l'acido clavulanico, contrastano il ben più importante fenomeno delle "resistenze intermedie" del pneumococco, che richiede semmai l'uso di dosi un po' maggiori di beta-lattamici.

Una patologia comune ma meno nota da emofilo non tipizzabile è la congiuntivite<sup>6</sup> (Stati Uniti).

Un isolamento batterico si ha nel 70% delle congiuntiviti acute, e l'emofilo non tipizzabile è il germe più comunemente trovato (60%), mentre solo nel 20% dei casi il responsabile è l'adenovirus. Nell'associazione con l'otite ("sindrome congiuntivite-otite", descritta 15 anni fa da un pediatra, che in verità è una sindrome "rinite purulenta-otite-congiuntivite"), l'analisi molecolare dimostra che sia la colonizzazione otitica che quella congiuntivale sono dovute allo stesso ceppo. La terapia è naturalmente topica (un collirio antibiotico è sempre indicato nella congiuntivite, e il suo effetto è comprovatamente superiore al placebo; la somministrazione deve essere frequente, ogni 3 ore, e

praticamente tutti gli antibiotici sperimentati sono efficaci). Nella sindrome otite-congiuntivite il trattamento sistemico guarisce sia l'otite che la congiuntivite; viceversa, il trattamento sistemico della congiuntivite protegge, nei bambini a rischio, dalla successiva localizzazione otitica.

NB: Sulla reale opportunità di questo trattamento sistemico è evidentemente lecito discutere; ci torneremo nel capitolo dedicato alla ORL.

## Streptococco

Questo paragrafo, come il precedente, avrebbe forse trovato collocazione migliore nel capitolo di ORL. Consigliabile la lettura di una rassegna che rivede lo stato delle conoscenze sullo streptococco e malattia reumatica<sup>7</sup> (Stati Uniti). Ne estraiamo alcune notizie sui tipi (M1, M3, M5, M6, M18, M19, M20) e sui ceppi "più reumatogeni" (tenendo però presente che il reumatismo può associarsi a qualunque tipo di streptococco A che dia faringite). La ricchezza in proteina M e lo spessore della capsula sono fattori di patogenicità e di conseguenza di reumatogenicità<sup>7</sup>.

Una qualità studiata di recente, che differenzia gli streptococchi del faringe (e della malattia reumatica) da quelli della cute (e della glomerulonefrite), è la capacità di produrre un'apolipoproteina (fattore-opacità) in coltura. Questa capacità è dovuta a una peculiarità di struttura della proteina M<sup>8</sup> (Stati Uniti) che distingue gli streptococchi A di classe I (faringotropi-reumatogeni) da quelli di classe II (dermatotropi-nefritogeni). Un'altra proprietà degli streptococchi faringotropi-reumatogeni è la capacità di adesione alle fibronectine delle cellule mucose del faringe, che è in parte dovuta all'acido lipoteicoico incorporato nelle fimbrie costituite da proteina M, in parte a un'altra proteina di superficie di recente identificata<sup>9</sup> (Gran Bretagna). La degradazione degli streptococchi da parte degli enzimi leucocitari libera dalla parete batterica e dalla capsula molecole cross-reagenti con i glicoproteidi valvolari e con altre molecole dei tessuti implicati nelle manifestazioni anatomo-cliniche della malattia reumatica; nella stessa proteina M vi sono epitopi cross-reagenti con strutture cardiache<sup>10</sup> (Stati Uniti). Nel reumatismo, la produzione di anticorpi contro le esotossine e le molecole della parete batterica è maggiore che nelle semplici faringiti streptococciche; nella malattia reumatica, accanto a questa risposta di immunità sierica, si documenta, anche istologicamente, una impor-

tante risposta CD4 > CD8. Per parte loro, i soggetti predisposti a questo tipo di risposta posseggono in più del 35% dei linfociti circolanti un alloantigene "marker" dimostrabile con l'anticorpo monoclonale D8/17, anch'esso cross-reagente con un simile antigene streptococcico.

### Meningite batterica: desametasone, sordità

La brillante osservazione del gruppo di McKracken circa l'efficacia del desametasone, somministrato prima della terapia antibiotica nel prevenire i danni della meningite da emofilo (e forse di altre meningiti), appare oggi forse più debole se riportata "sul campo" ed estesa a tutte le meningiti batteriche. Apparentemente disastrosa<sup>11</sup> (Pakistan) nei Paesi sottosviluppati (42% di sordità contro 30% nel gruppo placebo), è forse inutile nei Paesi industrializzati, dove una diagnosi tempestiva e una buona conduzione terapeutica hanno per conto loro quasi azzerato l'incidenza degli esiti<sup>12</sup> (Italia).

NB: In verità, la ricerca nippo-pakistana ha almeno due *bias*: il primo è quello di prendere in considerazione bambini ricoverati anche 10, 20, 30 giorni dopo l'esordio, per i quali l'effetto-cortisone era praticamente impensabile; il secondo è quello di usare, probabilmente per economia, l'associazione CAF-ampicillina.

Ora, è noto che i corticosteroidi, attivando il catabolismo del CAF, ne riducono di molto il livello ematico. In sostanza, forse va detto che la sperimentazione "in corpore villi", specie se pasticciata, non è sempre una buona cosa; che l'antibiotico è comunque più importante del cortisone; che questo può portare un vantaggio marginale (ma non senza effetti collaterali come la fastidiosa febbre secondaria), molto mal misurabile dove il livello delle cure è buono, e potenzialmente negativo dove il livello delle cure è cattivo; che la vaccinazione contro l'emofilo, che da noi non potrà incidere sullo stato di salute della popolazione pediatrica, sarebbe salvavita in Pakistan; e infine che il mondo medico è così pieno di contraddizioni che ogni tanto è meglio lasciar perdere.

Una recente ricerca su 124 casi di meningite batterica (mortalità zero) dimostra in effetti solo 3 casi di sordità permanente (nessuna di queste era da emofilo!); invece, osservazione del tutto nuova, riporta 13 casi di sordità sensoriale (cocleare) transitoria. In tutti e 16

i casi la sordità era presente al momento del ricovero<sup>13</sup> (Gran Bretagna). In questi casi, l'impianto tempestivo di colea artificiale si impone (con costi minori rispetto alla vaccinazione di massa): è importante che l'impianto venga fatto tempestivamente, perché una osteogenesi della scala tympani può rendere inapplicabile l'impianto, ovvero consentire un impianto parziale, con pochi elettrodi<sup>14</sup> (Gran Bretagna).

### De minimis: batteriologia della parotidite ricorrente

Si sa molto più sulle malattie rare che sulle malattie comuni. La parotidite cronica ricorrente (ICRP), tra queste ultime, è una delle più frustranti, in cui nessuno sa che cosa fare. Una anche modesta ricerca può dunque esserci d'aiuto. Si tratta (Stati Uniti)<sup>15</sup> dello studio batteriologico della saliva (ottenuta per aspirazione dal dotto di Stenone dopo decontaminazione dell'orifizio) su 57 bambini con ICRP: nel 91% dei casi la coltura è risultata positiva per *Streptococcus pneumoniae* (spesso resistente alla penicillina) o per *Hemophilus influenzae* (sensibile a tutti gli antibiotici testati), mentre in 20 controlli la positività era solo nel 65% dei casi, ma sempre a basso titolo e per non patogeni (streptococco alfa).

NB: I dati appoggiano fortemente l'ipotesi che la patogenesi (forse solo la patogenesi prevalente) della ICRP sia quella batterica ascendente. Questa ipotesi è coerente con quanto si sa sulla evoluzione della ICRP (più spesso in guarigione, a volte in cronicità con dilatazione e atrofia degli acini). Gli Autori della ricerca hanno preferito non trattare con antibiotici bensì con lavaggi periodici della ghiandola con soluzione acquosa di iodio a debole concentrazione (settimanale > quindicinale > mensile), con buoni-ottimi risultati.

### Malattia di Lyme: diagnosi, misdiagnosi e terapia

Un ragionamento molto semplice (e molto tradizionale) mette in guardia sulla ragionevolezza di estendere la ricerca sierologica per la malattia a soggetti con sintomi vaghi e inconsistenti. Si tratta di ricordare che il valore predittivo di qualunque esame è direttamente proporzionale all'incidenza reale della malattia e inversamente propor-

zionale alla numerosità del campione allo studio<sup>16</sup> (Stati Uniti).

Su un campione molto numeroso (non selezionato, come in uno screening) il valore predittivo positivo è "naturalmente" basso e il numero dei falsi positivi "naturalmente" alto. Ipotizzando in una determinata regione una incidenza dello 0,1% (in realtà sia in Italia che nel Connecticut da 10 a 100 unità più bassa), se si studiano 1000 persone non selezionate, per una sensibilità del 95% e una specificità del 90%, ci si debbono attendere 51 positività, di cui una sola "vera".

Quanto migliore è la selezione clinica, tanto più basso è il rischio di misdiagnosi; ma nella realtà quotidiana, in cui l'esame è fatto "anche" su richiesta del paziente e della famiglia, il rischio è invece molto alto; ed è dunque indispensabile attenersi a criteri clinici "ragionevoli"<sup>17</sup>.

L'eritema cronico migrante è presente come segno di esordio nel 90% dei casi, l'artrite nel 6%, la paralisi del facciale nel 3%, la meningite asettica nel 2% e la cardite nello 0,5%. Queste sono le manifestazioni cliniche che giustificano l'esame.

Una coorte di 201 bambini, che avevano presentato uno di questi sintomi, ed erano stati trattati per 2-4 settimane con terapia antibiotica convenzionale per os, è stata seguita per 2 anni<sup>17</sup> (Stati Uniti): in nessuno si è avuta l'evidenza di una evoluzione cronica o ricorrente della malattia. L'efficacia del trattamento convenzionale viene dunque confermata su larga scala; e le questioni sulla opportunità di trattamenti più prolungati o per via parenterale sembrano futili.

### Acyclovir

L'effetto preventivo dell'acyclovir nei contatti di varicella durante la seconda metà del periodo di incubazione è stato valutato in funzione della dose (da 5 a 80 mg/kg). L'effetto sull'espressione clinica della malattia è risultato, come prevedibile, dose dipendente, e così pure l'effetto sulla risposta anticorpale<sup>18</sup> (Giappone).

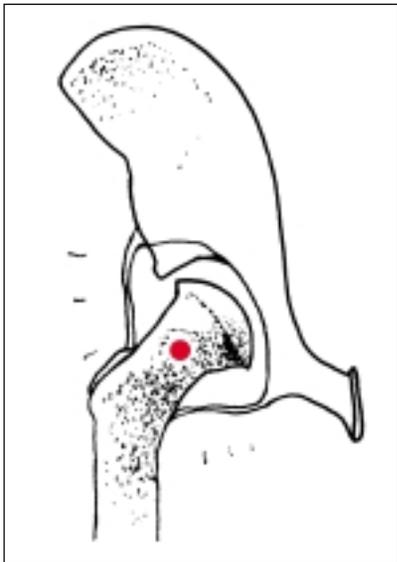
NB: Anche questo lavoro non sarebbe stato da recensire. Dopo tante sparate ufficiali contro l'uso dell'acyclovir nella terapia della varicella, una rivista altamente qualificata accetta uno studio sul suo uso addirittura preventivo. Un lavoro, poi, che dimostra cose

assolutamente inutili, da quanto erano prevedibili. La recensione è giustificata solo da una storia del costume.

L'acyclovir, 15 mg/kg x 5/die, è stato confrontato con placebo nel trattamento della gengivostomatite erpetica. Gli effetti sono risultati significativi, con un dimezzamento della durata della febbre, delle lesioni orali e periorali, delle difficoltà di bere e di mangiare<sup>19</sup> (Israele). In verità, anche senza una sperimentazione controllata, lo sapevamo già tutti.

### Osteomielite stafilococcica

50 casi consecutivi di osteomielite stafilococcica sono stati trattati secondo due schemi: clindamicina 40 mg/kg/die o cefradina 150 mg/kg/die, per i primi 4 gg per via venosa, poi per os, per 3 settimane. L'intervento chirurgico è considerato "probabilmente opportuno" solo nei casi in cui si riscontra fin dall'inizio una cavità metafisaria, o un largo ascesso subperiosteale, o nei casi che non rispondono entro 48 ore. Con questo regime semplificato e non invasivo si è avuto il 100% di guarigione. La CRP è l'esame più fedele e si normalizza in una settimana<sup>20</sup> (Finlandia).



### Vaccinazione antimorbillosa

In un'isola della Micronesia, dopo 27 anni dall'ultima esposizione al morbillo (quindi in assenza di "richiami naturali") solo l'11% dei contatti che avevano ricevuto una sola dose di vaccino si ammalavano, e nessuno dei contatti con due dosi vaccinali. L'efficacia di una singola dose viene calcolata all'86%, e non sembra che un tempo anche lungo senza esposizione porti all'esaurimento dell'effetto vaccinale<sup>21</sup> (Stati Uniti).

### Vaccinazione contro l'epatite B

Sempre in tema di "grandi vaccinazioni" non sembra fuori luogo registrare il successo sui grandi numeri e nei tempi brevi della vaccinazione contro l'epatite B a Taiwan<sup>22</sup>. Dopo la vaccinazione l'incidenza dell'epatocarcinoma nei bambini dai 6 ai 14 anni di età è scesa da 0,70/100.000 a 0,36/100.000 per i nati dopo il 1984 e a 0,13 per i nati dopo il 1990. Un calo forse atteso ma sicuramente molto rilevante.

### Bibliografia

1. Bonten MJM, Hayden MK, Nathan C: Epidemiology of colonization of patients and environment with vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 348, 1615, 1996.
2. Sinkowitz RL, Keyserling H, Walker TJ et al: Epidemiology of vancomycin usage at a children's hospital, 1993 through 1995. *Pediatr Infect Dis J* 16, 485, 1997.
3. Pillay D, Geddes AM: Antiviral drug resistance. *BMJ* 313, 503, 1996.
4. Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA et al: Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 313, 387, 1996.
5. Klein JO: Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in pediatric respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 16, S5, 1997.
6. Wald ER: Conjunctivitis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 16, S17, 1997.

7. Veasy L, Hill HR: Immunologic and clinical correlations in rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Pediatr Infect Dis J* 16, 400, 1997.
8. Bessen DE, Sotir CM, Readdy TL, Hollingshead SK: Genetic correlates of throat and skin isolates of group A streptococci. *J Infect Dis* 173, 896, 1996.
9. Courtney HS, Hale JB, Hasty ID: Differential effect of fibronectin-binding protein FBP54, on adhesion of group A streptococci to human buccal cells and Hep-2 tissue culture cells. *Infect Immun* 64, 2415, 1996.
10. Bronze MS, Dale JB: The reemergence of serious group A streptococcal infections and acute rheumatic fever. *Am J Med Sci* 311, 41, 1996.
11. Qazi SA, Khan MA, Mughal N: Dexamethasone and bacterial meningitis in Pakistan. *Arch Dis Child* 75, 482, 1996.
12. Martini C, Ronfani L, Borgnolo G, et al: La meningite nel Friuli-Venezia Giulia. Uno studio retrospettivo. *Giornale Italiano di Malattie Infettive*, in press.
13. Richardson MP, Reid A, Tarlow MJ: Hearing loss during bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 76, 134, 1997.
14. Dodds A, Tyszkiewicz E, Ramsden R: Cochlear implantation after bacterial meningitis: the dangers of delay. *Arch Dis Child* 76, 139, 1997.
15. Giglio MS, Landaeta M, Pinto ME: Microbiology of recurrent parotitis. *Pediatr Infect Dis J* 16, 386, 1997.
16. Seltzer EG, Shapiro ED: Misdiagnosis of Lyme disease: when not to order serologic tests. *Pediatr Infect Dis J* 15, 762, 1995.
17. Gerber MA, Shapiro ED, Burke GS et al: Lyme disease in children in southeastern Connecticut. *N Engl J Med* 335, 1270, 1996.
18. Suga S, Yoshikawa T, Yazaki T et al: Dose-dependent effects of oral acyclovir in the incubation period of varicella. *Acta Paediatr* 85, 1418, 1996.
19. Amir J, Hare L, Smetana Z: Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with acyclovir in children: a randomized double blind placebo controlled study. *BMJ* 314, 1800, 1997.
20. Peltola H, Unkila-Kallio L, Kallio MJT: Simplified treatment of acute staphylococcal osteomyelitis of childhood. *Pediatrics* 99, 846, 1997.
21. Güry D, McCready J, Watson JC et al: Measles vaccine effectiveness and duration of vaccine-induced immunity in the absence of boosting from exposure to measles virus. *Pediatr Infect Dis J* 15, 1082, 1996.
22. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al: Universal Hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in childhood. *N Engl J Med* 336, 1855, 1997.

Associazione Culturale Pediatri - ACP Emilia

TABIANO VII - DAI SINTOMI ALLA TERAPIA

Tabiano, 27-28 febbraio 1998 - Grande Albergo Astro

Iscrizione e informazioni: tel 0524-565523; fax 0524-565497

## NEFRO-UROLOGIA

Unica novità importante, quella dell'efficacia dimostrata dalla plasmateresi precoce nella nefrite rapidamente progressiva.

### Plasmateresi nella glomerulonefrite rapidamente progressiva (RPGN)

Un importante studio retrospettivo<sup>1</sup> (Italia, Gran Bretagna) su 48 pazienti con RPGN idiopatica, o secondaria a vasculite, tutti trattati con steroidi e/o immunosoppressori e tutti anche con plasmateresi, ha dimostrato che, se quest'ultima viene effettuata entro il primo mese dall'esordio, il 100% delle RPGN idiopatiche e il 58% di quelle associate a vasculite provocano un miglioramento significativo della funzione renale, senza ricadute.

NB: In *Novità 1996* abbiamo visto dimostrata l'efficacia dell'olio di pesce nella nefropatia IgA e degli ACE-inibitori nella glomerulonefrite cronica. Il contributo di *Novità 1997* non è meno importante: non solo non potremo più affermare che lo spazio di intervento nelle glomerulopatie è minimo, ma avremo un impegno assoluto al trattamento e, nel caso della RPGN, a un intervento obbligatoriamente tempestivo, che comprenda anche una plasmateresi precoce.

### Cistouretrografia: quando?

Nei protocolli tradizionali la cistouretrografia viene effettuata a guarigione dell'infezione urinaria consolidata, in genere dopo 4 settimane, nell'ipotesi che un'incompetenza transitoria (flogistica) del giunto possa dar luogo a falsa positività per reflusso vescico-ureterale (VUR) di basso grado. Invero, più di 20 anni fa, prima di standardizzare il nostro protocollo regionale, avevamo confermato che questo accadeva realmente, in una piccola parte dei casi. Un recente lavoro confronta la percentuale di reflussi trovati in vari momenti dopo l'infezione urinaria (UTI), senza trovare alcuna differenza, e conclude che il "timing", dopo la prima settimana, non è necessario<sup>2</sup>.

NB: Si tratta di un brutto lavoro, che non dimostra niente, se non quanto era già ovvio: ciascun gruppo di pazienti (esaminati rispettivamente nella prima settimana, nella seconda

e via via fino all'ottava) è composto da relativamente pochi pazienti (il maggior numero è concentrato tra la quarta e la quinta settimana). I 2 pazienti della prima settimana hanno il 100% (2 su 2) di VUR, le percentuali degli altri gruppi oscillano tra 15,0% e 39,4% di positività. Con un lavoro retrospettivo così condotto non si può dimostrare proprio niente. I pazienti avrebbero dovuto essere suddivisi in due gruppi: uno in cui la cistouretrografia veniva fatta subito, e uno in cui l'esame era rimandato di qualche settimana. Siccome comunque una UTI viene dimessa per lo più in terza-quarta giornata, diventa quasi inevitabile programmare il controllo a distanza: e a questo punto, giorni o settimane è indifferente. Perché recensirlo, dunque? Perché propone delle modifiche alla routine, che probabilmente sono ragionevoli ma che richiedono una migliore conferma. Per inciso, la possibilità di distinguere la UTI con reflusso dalla UTI senza reflusso in base alla presenza di intervallo libero tra i segni clinici della "cistite" (febbre, pianto, urine fetide) e quelli della "pielonefrite" (febbre alta), prospettata da Peratoner alcuni anni fa (vedi *Novità 1994*) non ha ancora trovato accesso alla stampa, ma ha ricevuto continue conferme "nostrane".



### Enuresi

L'argomento fa da padrone in questa nostra rubrica, quest'anno, senza però vere novità. Da segnalare un articolo storico-riassuntivo sulla teoria endocrina della enuresi<sup>3</sup> (Francia; si ricorda che la poliuria notturna degli enuretici era già stata segnalata più di 100 anni fa!) e due lavori critici. Il primo<sup>4</sup> (Canada) dimostra (in disaccordo con quanto affermato dai fautori della teoria endocrina "pura") che i bambini enuretici bagnano il letto prevalentemente nella prima parte della notte, che è anche quella in cui il risveglio è più difficile, e che la loro capacità di svegliarsi dopo un richiamo è molto inferiore a quella dei controlli (9,3% contro 39,7%, con un'elevatissima significati-

vità statistica). Il secondo lavoro<sup>5</sup> (Svezia) è critico nei riguardi delle originarie osservazioni di Norgaard (*J Urol* 134, 1029, 1985) che dimostravano un diverso ritmo nictemerale della adiuretina negli enuretici. In effetti, in un gruppo di enuretici notturni "puri" (cioè in quelli che non presentano disturbi funzionali della minzione diurna) ha confermato che esistono differenze nel peso specifico e nella quantità di urine notturne tra enuretici e controlli, ma nessuna differenza nella secrezione (che è a picchi, come quella del GH) di adiuretina, malgrado la raccolta ravvicinata (ogni 2 ore) dei campioni di sangue; e nemmeno si osservano differenze nell'escrezione di adiuretina tra i soggetti che rispondono e quelli che non rispondono alla terapia con vasopressina Minirin/DDAVP.

NB: Questa osservazione si accorda con un'altra simile riportata in *Novità 1996*, dove si negava un difetto secretivo e si suggeriva un difetto recettoriale. Che le cose siano più complesse di quanto si pensasse forse in passato, ma anche di quanto la teoria endocrina abbia voluto più recentemente inferire, sembra ovvio. L'enuresi non è un disturbo del sonno, ma il sonno ci ha la sua parte; non è una malattia psicologica, ma la psiche ci ha la sua parte; non è una malattia del controllo sfinteriale, ma sfinteri e detrusore ci hanno la loro parte; non è una malattia dell'ipofisi, ma l'osmolarità urinaria ci ha la sua parte. Tutto questo ha poi pochissimo a che fare con la terapia con vasopressina, che è efficace ma, giustamente, empirica.

### Bibliografia

1. Gianviti A, Trompeter RS, Barratt TM et al: Retrospective study of plasma exchange in patients with idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis and vasculitis. *Arch Dis Child* 75, 186, 1996.
2. Jonathan C, Craig, Knight JP, Sureshkumar P: Vescicourinary reflux and timing of micturating cystourethrography after urinary tract infection. *Arch Dis Child* 76, 275, 1997.
3. Guignard JP: La théorie endocrinienne de l'énuresie nocturne idiopathique. *Arch Pédiatr Suppl* 1, 3s, 1997.
4. Wolfish NM, Pivik RT, Busby KA: Elevated sleep arousal thresholds in enuretic boys: clinical implications. *Acta Paediatr* 86, 381, 1997.
5. Laeckgren, Nevéus T, Stenberg A: Diurnal plasma vasopressin and urinary output in adolescents with monosymptomatic nocturnal enuresis. *Acta Paediatr* 86, 385, 1997.

## NEUROPSICHIATRIA

Questo capitolo, questa volta, contiene delle curiosità piuttosto che delle novità.

**Neuroimmagini: SPECT**

Non abbiamo parlato sinora mai di neuroimmagini; ce ne dà l'occasione una review che riporta alcune nozioni concettualmente interessanti, alcune di recente, e alcune di recentissima, acquisizione.

Lo strumento in questione è lo SPECT: Single Photon Emission Computer Tomography, utilizzato con il tecnecio 99 per lo studio del flusso cerebrale regionale.

Le indicazioni "organiche" per l'uso della SPET sono: la morte cerebrale, dove sembra poter sostituire l'elettroencefalogramma come gold standard ("no brain uptake"); i deficit neurologici acuti con tecnecio normale (nel 78% dei casi si registra un disturbo del flusso cerebrale regionale, rCBF); l'epilessia intractabile, per evidenziare il focus epilettogeno a scopo chirurgico (aumento di rCBF in crisi, ipoperfusione intercritica); la disfasia congenita (ipoperfusione frontale e/o temporo-parietale sinistra, interessante anche l'area di Broca); le paralisi cerebrali (asimmetrie, modificazione del normale rCBF antero-posteriore); ipertensione nefrovascolare (in cui l'iperplasia fibromuscolare dei vasi può interessare anche il sistema nervoso centrale con ipoperfusioni localizzate); i traumi cranici; l'emierania (nell'adulto: ridotta perfusione asimmetrica posteriore all'inizio, iperperfusione durante la crisi dolorosa secondo lo schema interpretativo "classico"; ma nel bambino disturbi del flusso più incostanti e variabili)<sup>1</sup>.

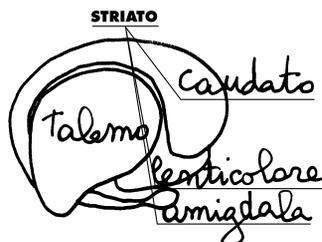
Più interessanti e recenti i reperti associati a patologie psichiatriche: ipoperfusione unilaterale del lobo temporale nell'anoressia nervosa (in press); asimmetria di flusso e ipoperfusione nei lobi frontali e temporali e perdita della dominanza emisferica sinistra nell'autismo (1995); ipoperfusione delle strutture striate e periventricolari nella sindrome da deficit di attenzione con iperattività (ADHD) (1993).

NB: La neurologia (organico) e la psichiatria (funzionale) si stanno nuovamente, obbligatoriamente, avvicinando.

**Deficit di attenzione con iperattività: funzionale o organico?**

Torniamo sull'ultimo tema aperto dal paragrafo precedente: il disordine da deficit di attenzione con iperattività (ADHD).

Un articolo di aggiornamento, scritto da un neuropsicologo che si è occupato appunto, mediante la SPECT, del flusso cerebrale dei bambini con ADHD<sup>2</sup> (Danimarca), propone una serie di dati coerenti, clinici, neurofisiologici e sperimentali, che concorrono a dare della ADHD un'interpretazione molto più lesionale che psicogena, indicandola come una disfunzione dello striato.



Gli studi con la SPECT hanno dimostrato in questi bambini una ipoperfusione striato-talamica, e un'iperperfusione occipitale. Lo striato è una struttura particolarmente a rischio, sia per l'elevato fabbisogno metabolico - dovuto all'enorme quantità di sinapsi glutamminergiche provenienti da tutto l'encefalo - sia per la sua posizione allo spartiacque tra la circolazione talamica e la circolazione corticale; e d'altra parte è un crocevia nel circuito cortico-striato-talamo-corticale e ha probabilmente un ruolo centrale nell'acquisizione di consapevolezza.

Il carattere prevalentemente dopaminergico delle sinapsi bene si adatta alla riconosciuta efficacia del metilfenidato (liberatore esclusivo di dopamina) e della d-amfetamina (liberatore sia di norepinefrina che di dopamina e inibitore del loro re-uptake).

Il disordine dello striato può avere molte cause: gli studi sperimentali hanno dimostrato che il feto con una saturazione di ossigeno del 50% (nel feto normale 60% circa) perde la capacità dell'autocontrollo pressorio e va in ipotensione, con danno più o meno severo; e vi è una larga documentazione dell'altissima prevalenza di sintomi di ADHD (20-25% nelle diverse casistiche) a 2, 4, 8 anni di età nei nati di peso <1500 g, e tra questi particolarmente nei soggetti che avevano avuto per più tempo necessità di ossigenoterapia e di

sostegno alla funzione respiratoria; sicché l'ipotesi che almeno in una parte dei casi il disordine sia da attribuire a una lesione striata di natura ischemica appare consistente. Dopo un lungo cammino, forse la "minimal brain disease" (MBD), dopo essere diventata "minimal brain dysfunction" e poi ADHD, tornerà ad essere MBD. O forse no.

**Dislessia**

Un discorso in parte simile viene fatto per la dislessia. Anche qui, ci fornisco l'occasione di parlarne una breve ma succosa rassegna<sup>3</sup> (Gran Bretagna) e una ricerca di neuroimmagine<sup>4</sup> (Stati Uniti) che suggerisce l'esistenza di un substrato anatomo-funzionale del disturbo (difetto di connessione tra la parte anteriore e la parte posteriore dell'area del linguaggio nell'emisfero sinistro). In base a evidenze cliniche e funzionali la dislessia sarebbe essenzialmente un problema di linguaggio, che si esprime, anticipando la dislessia, con difficoltà a produrre la parola, a elaborare frasi grammaticamente corrette, ad arricchire il vocabolario, alla conoscenza dell'alfabeto, alla comprensione della struttura della parola pronunciata.

NB: Tutto questo, che contrasta in parte con quanto riportato in *Novità 1996* sullo stesso tema, indica che probabilmente non c'è una sola dislessia ma che ce ne sono almeno due, una visiva e una di linguaggio.

**Convulsioni febbrili e carenza di ferro**

È ancora una volta Pisacane di Napoli a sorprenderci con le sue ricerche epidemiologiche un po' strambe: nel 30% dei bambini con convulsioni febbrili era presente un'anemia ferropriva contro il 12% dei controlli sani e contro il 14% dei bambini ricoverati in ospedale per altre cause<sup>5</sup> (Italia).

**Mielopatia trasversa e cortisone**

Un'indicazione rara, ma preziosa. La terapia cortisonica ad alte dosi è significativamente efficace nella mielite trasversa, una delle più severe complicanze immunomediate. I risultati di un trat-

tamento con 3-5 boli di metilprednisolone, 1 g/1,73 m<sup>2</sup> a giorni successivi, su 5 bambini confrontati con 10 casi storici mostrano: un'abbreviazione del tempo della paraparesi (23 gg contro 97 senza poter camminare), un aumento della percentuale di guarigione in 12 mesi (80% contro 10%), una percentuale di guarigione completa del 100% contro 20%<sup>7</sup> (Francia).

### Fisioterapia randomizzata

Un lavoro eticamente corretto e correttamente condotto<sup>8</sup> (Gran Bretagna) sembra negare l'utilità di una fisioterapia precoce (vecchio problema più volte affrontato nella rivista, con risentiti interventi successivi): lo studio è stato condotto su 105 bambini con lesioni ultrasonografiche cerebrali, dunque al rischio di sviluppare paralisi cerebrale. Nella metà di questi, come di routine, si decise per l'attesa, rimandando l'inizio della fisioterapia alla comparsa dei segni di paralisi cerebrale, nell'altra metà si iniziò un trattamento fisioterapico da subito. A 12 e 30 mesi non si poterono osservare differenze tra i due gruppi.

Solo nel 54% dei casi le lesioni ultrasonografiche risultarono predittive di un disturbo della motricità. Dunque, come già altri lavori sembrano aver dimostrato (Palmer et al, *NEJM* 318, 803, 1988; Piper et al, *Pediatrics* 78, 216, 1986) la corsa all'intervento precoce anche in una situazione dubbia sembra venir condannata dallo studio "random", e la ragionevole attesa sembra giustificata.

NB: Non bisogna dimenticare, facendo queste affermazioni, che una non dimostrazione non è la dimostrazione del contrario; e che, data la inevitabile variabilità del danno neurologico da caso a caso, ogni caso dovrebbe avere per controllo se stesso. Alla fine, però, il buon senso ha sempre ragione. L'intervento (e la preoccupazione) troppo precoce non avviene senza danno psicologico ed economico; l'intervento riabilitativo primario è, alla fine delle fini, quello inconsapevole dato dall'amorosa manipolazione materna e dal suo colloquio continuo, che vanno sempre incoraggiati. L'allattamento al seno fa parte di questa politica di "stimolazione per tutti".

### Psichiatria: la sindrome della stanchezza cronica

Un editoriale del *BMJ* (Gran Bretagna) trae lo spunto dalla critica a una ri-

cerca epidemiologica<sup>10</sup> (Gran Bretagna) forse mal condotta, ma comunque indicativa di una diffusione non trascurabile del disturbo (apparentemente, la più importante causa di assenteismo scolastico, con 0,5% degli insegnanti e lo 0,07% degli allievi colpiti), per affrontare il problema del "che fare" in pediatria.

Avevamo già affrontato il tema in *Novità 1996*, con una risposta possibile, l'approccio cognitivo<sup>11</sup>, che è forse il più connaturato alla professione del pediatra (vedi anche, per un "superficiale approfondimento", un articolo di aggiornamento, Gran Bretagna<sup>9</sup>; si tratta di un intervento "comprensibile", anzi basato sulla "comprensione" e sugli esercizi; e *last but not least* di un intervento che si presta a una valutazione in termini statistici).

Nell'editoriale in questione la sindrome è considerata francamente "psichiatrica", o almeno da trattare come tale in chiave utilitaristica (giacché quello psichiatrico è l'unico approccio terapeutico possibile). Le cose da fare, per il medico (per il pediatra), sono: la diagnosi (sindrome di nuova insorgenza, ma che dura da almeno tre mesi, con una stanchezza fisica e mentale inabilitante); anamnesi, visita ed esami, in un solo tempo (esclusione di altre diagnosi); conduzione (intervento precoce; riconoscimento della autenticità dei sintomi presentati; sottolineatura della inseparabilità tra "fisico" e "psicologico"; valutazione della famiglia e delle sue risorse psicosociali; stretto legame con la scuola; programma di vita quotidiana concordato con la famiglia; sostegno domestico riservato solo ai casi in cui la frequenza scolastica risulta impossibile). Queste linee sono state tracciate da un gruppo di lavoro polidisciplinare del Royal College of Physicians<sup>12</sup> (Gran Bretagna).

Personalmente, devo aggiungere a tutto questo (che ho riportato perché mi pareva giusto e per non incorrere in colpa di omissione), che non mi sono trovato mai, nel corso di una vita, a porre la diagnosi di sindrome di stanchezza cronica (post-infettiva). Sotto che diagnosi si sono nascosti questi pazienti mai riconosciuti? sotto il nome di "febbriola innocente"? o di "malattia fittizia"? o di "fobia scolare"? Il problema non cambia cambiando l'etichetta.

### Anoressia nervosa

Nel paragrafo sulle neuroimmagini si è accennato alle alterazioni del flusso cerebrale nell'anoressia mentale. Qui più banalmente si parla di RMN; ma anche con questo più tradizionale strumento si riscontrano delle alterazioni

"organiche": un aumento del liquido cefalorachidiano, una riduzione sia della sostanza grigia che della bianca; la quantità di cortisolo escretato con le urine è direttamente correlato con queste alterazioni che sono tanto più spinte quanto minore è il Body Mass Index. È probabile che queste alterazioni siano secondarie e non primitive al disturbo comportamentale<sup>13</sup> (Canada).

### Bibliografia

1. Gordon I: Cerebral flow imaging in paediatrics: a review. *Nuclear Medicine Communications* 17, 1021, 1996.
2. Lou HC: Etiology and pathogenesis of Attention-deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatr* 85, 1266, 1996.
3. Pauleau E, Frith U, Snowling M et al: Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? Evidence from PET scanning. *Brain* 119, 143, 1996.
4. Snowling M: Dyslexia: a hundred years on. *BMJ* 313, 1096, 1996.
5. Eden GF, Van Meter JW, Rumsey JM et al: Abnormal processing and visual motion in dyslexia revealed by functional brain imaging. *Nature* 382, 66, 1996.
6. Pisacane A, Sansone, Impagnazzo N et al: Iron deficiency anaemia and febrile convulsions: case-control study in children under 2 years. *BMJ* 313, 343, 1996.
7. Sébire G, Hollenberg H, Meyer L: High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child* 76, 167, 1997.
8. Weidling AM, Hallam P, Gregg J et al: A randomized controlled trial of early physiotherapy for high-risk infants. *Acta Paediatr* 85, 1107, 1996.
9. Marcovich H: Managing chronic fatigue syndrome in children. *BMJ* 314, 1635, 1997.
10. Dowsett EG, Colby J: Long term sickness absence due to ME/CFS in UK schools: an epidemiological study with medical and educational implications. *J Chronic Fatigue Syndrome* 3, 29, 1997.
11. Enright SJ: Cognitive behaviour therapy-clinical applications. *BMJ* 314, 1997.
12. Chronic fatigue syndrome working group: Report of the joint working group of the Royal College of physicians, psychiatrist and general practitioners. *London RCP CR* 54, 1996.
13. Katzman DK, Lambe EK, Mikulis DJ et al: Cerebral gray matter and white matter volume deficits in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Pediatr* 129, 794, 1996.

**NUTRIZIONE**

Capitolo non affollato ma con almeno una osservazione "luminosa": l'effetto sul timo dell'allattamento al seno.

**Allattamento e timo**

È stato studiato, mediante ecografia, l'effetto del tipo di allattamento sulle dimensioni del timo in 75 lattanti, alla nascita e a 4 mesi di età. A questo secondo controllo l'indice timico (maggior diametro sagittale x maggior diametro trasverso), indice che è risultato proporzionale al volume e al peso in studi sul cadavere, è risultato in media pari a 38,3 nei bambini allattati esclusivamente al seno, a 27,3 nei bambini allattati al seno solo parzialmente, e di 18,3 negli allattati al poppaio. Negli allattati al seno il timo resta grande finché dura questo tipo di alimentazione, poi si ridimensiona gradualmente. È ragionevole pensare che questo probabile effetto positivo del latte materno sia dovuto ai fattori immunomodulanti che contiene<sup>1</sup> (Danimarca).



all'ernia jatale, alla fistola tracheo-esofagea); 30% circa avevano avuto problemi più o meno severi di sviluppo motorio o di linguaggio; 42% disturbi di comportamento; 33% disturbi severi del sonno. In una metà dei casi c'erano state difficoltà importanti dell'alimentazione nei primi 3 mesi di vita e successivamente un rifiuto dei cibi semisolidi o solidi; il 70% dei bambini aveva una storia di vomito; il 34% una nutrizione per sonda nei primi 6 mesi e il 63% in qualche momento della vita.

Le difficoltà di assunzione del cibo sembrano da riferire in buona parte ad esperienze alimentari negative nella prima età<sup>2</sup> (Gran Bretagna).

NB: Tra queste va presa in considerazione l'allergia al latte, i cui effetti sul sonno e sull'appetito sono noti. È stato dimostrato che l'allergia alimentare può indurre un disgusto selettivo; se insorta troppo presto nella vita, può probabilmente indurre un disgusto non selettivo, "anamnestico". È mia convinzione che un'ipersensibilità alimentare sia spesso in causa nelle inappetenzze severe e non spiegate del bambino; ma certamente la cosa è più complessa e fattori "misti" (condizionamento psicologico by proxy, autocondizionamento anamnestico negativo, ipersensibilità attuali, cause organiche vanno prese in considerazione, danno cerebrale anche minimo).

**Obesità**

Una serie di approcci educativi all'obesità sono stati messi a confronto tra di loro e rispetto alla scelta di "non intervento" in uno studio condotto per un anno. Il risultato migliore si è avuto con la terapia (cognitiva) di gruppo (13-14% di perdita di peso) e con il campo-scuola, un po' meno buono con la terapia individuale (10%), discreto con il consiglio da

to una tantum (7%). I bambini del gruppo di controllo sono andati invece progressivamente peggiorando<sup>3</sup> (Belgio).

NB: Il trattamento dell'obesità è frustrante; ma il non trattamento è ancora peggio.

**Ferro, Qi, spasmi affettivi e convulsioni febbrili**

È vecchia l'idea-nozione che il difetto di ferro fa male alle performances mentali e che (forse) questo danno perdura. Va in questa direzione anche una ricerca svolta in Costa Rica<sup>4</sup> (Stati Uniti, Costa Rica): i bambini con anemia ferropriva hanno un quoziente di sviluppo più basso dei coetanei non anemici e lo mantengono anche dopo la terapia, malgrado gli eccellenti effetti ematologici di questa. È che sono bambini più poveri, meno allattati al seno, più infelici, meno stimolati, più affamati. La carenza di ferro è forse solo un marker di miseria.

Nuove le osservazioni sugli spasmi affettivi (77 bambini! Da noi è certamente molto difficile trovarne tanti, e anche questo potrebbe essere un segno che collega gli spasmi affettivi a una situazione nutrizionalmente povera): trattando con ferro metà dei bambini con spasmi affettivi, la frequenza scende dell'88%, mentre solo del 6% nel gruppo non trattato<sup>5</sup> (Giordania?).

Nuova anche l'osservazione napoletana (riferita nel capitolo dedicato alla neuropsichiatria) sulla maggior frequenza di anemia ferropriva nei soggetti con convulsioni febbrili rispetto ai coetanei di controllo.

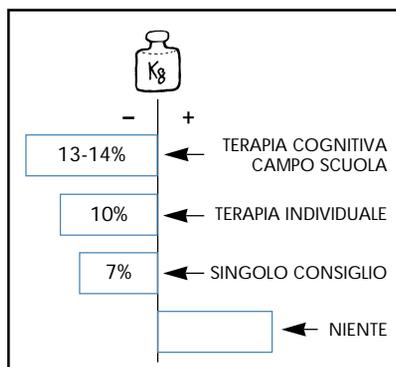
**Bibliografia**

1. Hasselbach H, Jeppsen DL, Engelmann MDM et al: Decreased thymus size in formula-fed infants compared with breastfed infants. *Acta Paediatr* 85, 1029, 1996.
2. Douglas JE, Bryon M: Interview data on severe behavioural eating difficulties in young children. *Arch Dis Child* 75, 304, 1996.
3. Braet C, Van Vinkel M, Van Leeuwen K: Follow-up results of different treatment programs for obese children. *Acta Paediatr* 86, 397, 1997.
4. Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E: Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 129, 129, 1996.
5. Daoud AS, Batieha A, Al-Sheyyab M et al: Effectiveness of iron therapy on breath-holding spells. *J Pediatr* 130, 547, 1997.

**Disturbi dell'appetito**

La ricerca è stata effettuata in 201 bambini sotto i 7 anni (età media 33 mesi), osservati longitudinalmente nel corso di 5 anni solari, con una storia di importante difficoltà all'assunzione del cibo per almeno 6 mesi (inadeguata quantità o tipo di preparazione inadeguata all'età; disinteresse verso il cibo; vomito; assunzione iperselettiva di cibo, rifiuto a masticare, estrema lentezza nei pasti, rifiuto a inghiottire, sputo). È stato condotto mediante un'intervista, arricchita da riprese video effettuate durante il pasto, mirata a valutare l'entità e la natura del disturbo e a ricercarne anamnesticamente le cause. La prematurità, o il basso peso alla nascita, un distress durante il pasto nei primi 6 mesi di vita, e il vomito abituale sono risultati i fattori di rischio più importanti.

76% avevano o avevano avuto dei problemi medici (tra questi 107 avevano avuto problemi intestinali, dalla stenosi pilorica al reflusso,

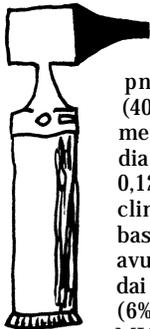


ORL E PNEUMOLOGIA

Questo è tradizionalmente il capitolo più "pratico" della raccolta di novità; pratico lo è, anche quest'anno, ma novità poche.

Otite

Molte delle cose che diremo qui hanno un aggancio con quelle dette nella sezione di infettivologia.



In 78 casi di otite pneumococcica, in 37 (40%) era in causa un germe con resistenza intermedia alla penicillina (MIC > 0,125 < 1 ml) e l'insuccesso clinico (col trattamento a base di cefalosporine) si è avuto in misura crescente dai casi con germi sensibili (6%) a quelli con germi a MIC > 0,38 < 1 (64%). Il trattamento con cefaclor risulta

inferiore rispetto al trattamento con cefuroxime axetil<sup>1</sup> (Israele). Paradossalmente succede invece che la vecchia amoxicillina raggiunge nell'essudato concentrazioni sufficienti a uccidere i pneumococchi relativamente resistenti alla penicillina<sup>2</sup> (Stati Uniti), anche se non raggiunge quelli sufficienti a uccidere l'emofilo produttore di beta-lattamasi (ma abbiamo visto che l'otite da emofilo guarisce da sola).

Dunque, la strada nuova della terapia dell'otite (cefalosporine) è molto più sdruciolevole della strada vecchia (amoxicillina). La scalata antibiotica appare ancora meno sensata quando rispunta la vecchia questione se l'otite meriti davvero una terapia antibiotica<sup>3</sup> (Australia); trattasi di un lavoro di meta-analisi su 6 studi clinici controllati: confronto tra terapia antibiotica e placebo; il 60% dei bambini trattati con placebo non presentavano più otalgia dopo 24 ore, senza svantaggio rispetto alla terapia antibiotica; l'antibiotico dimezza il numero dei casi con otalgia persistente oltre le 24 ore; serve a ridurre la frequenza di otite controlaterale ma non modifica l'ipoacusia successiva né la frequenza di ricadute.

NB: Dunque, come sapevamo, l'antibiotico serve, ma poco (si trattano 17 bambini perché uno se ne avvantaggi); forse abbastanza per usarlo, certo non abbastanza per cercare tan-

te strade nuove (i nuovi antibiotici), che non sembrano portare lontano. I costi del trattamento, negli Stati Uniti - dove tutti badano alla spesa ma dove devono anche essere tutti ladri, o quanto meno preda della medicina dei consumi - è di 115 dollari per la prima otite e 124 per ogni ricorrenza<sup>4</sup> (Stati Uniti).

Non sono novità; e tuttavia, se si continuano a scrivere questi lavori, vuol dire che troppe cose suonano nuove a troppi.

L'uso ragionevole dell'antibiotico, e una ragionevole attenzione al problema, trovano peraltro giustificazione, oltre che dai riscontri clinici e batteriologici anche dagli effetti sull'apprendimento dell'ipoacusia da otite ricorrente: i bambini con più di 4 otiti prima dei 3 anni rispondono significativamente meno bene dei coetanei ai test di comprensione della lettura a 9 anni di età<sup>5</sup> (Finlandia). Anche qui non siamo nel campo delle novità, ma ogni dimostrazione positiva in campi controversi merita di essere "conservata". La prevenzione con amoxicillina, in uno studio clinico controllato contro placebo, è efficace<sup>6</sup> (Stati Uniti): dimezza il tempo dell'effusione nell'orecchio medio e riduce a 1/4 gli episodi di OMA. L'emergenza di ceppi di pneumococco resistenti (cosa che non riguarda più solo "la comunità" ma anche "l'interessato") suggerisce che questa pratica debba essere ridimensionata.

Piccola notazione epidemiologica finale: la causa principale di otite nel primo anno di vita è la frequenza alla scuola materna da parte del fratello maggiore<sup>7</sup> (Norvegia).

Rinite e sinusite

Anche qui possiamo esordire con uno studio clinico controllato (effettuato nell'adulto): la terapia antibiotica "semplice" (penicillina V o amoxicillina) è superiore al placebo nel trattamento della sinusite, accorciando i tempi del malessere individuale e della pulizia (TAC) del seno<sup>8</sup> (Stati Uniti).

Di fatto, nel bambino con rinite purulenta (che è già una sinusite batterica anche se ancora non viene chiamata



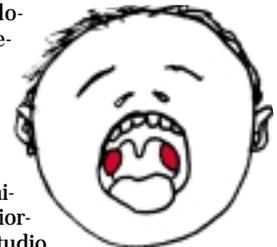
così, per conformismo) i medici americani, pediatri o family practitioners, usano l'antibiotico fin dal primo giorno, pur

sapendo che le indicazioni dei libri dicono di usarlo solo dopo 7-10 gg di moccio purulento, e pur avendo chiaro in mente, quasi nel 100% dei casi, il problema della resistenza<sup>9</sup> (Stati Uniti).

NB: A me pare che, se i pediatri si limitassero davvero alla cura antibiotica nelle complicanze suppurative anche banali e rifiutassero la diffusa abitudine di curare con antibiotici tutte le infezioni respiratorie febbrili, non sarebbe poi tanto male.

Tonsillite streptococcica

Quanto spesso, negli States, i medici fanno il tampone faringeo? Nel 22% delle tonsillofaringiti e nel 36% di quelle che comunque risulteranno streptococciche<sup>10</sup> (Stati Uniti). Viceversa, tampone o non tampone, il 73% delle tonsillofaringiti riceve una terapia antibiotica. Tutto il mondo è paese.



L'azitromicina per 3 giorni, in uno studio controllato contro la penicillina V per 10 giorni, ha lo stesso successo clinico (93%) anche se la percentuale di eradicazione è alquanto più bassa<sup>11</sup> (Svizzera). Tuttavia crediamo che l'uso dei macrolidi per la tonsillite streptococcica non vada incoraggiato. La storia della resistenza dello streptococco ai macrolidi è lunga ed è stata ricca di sorprese con percentuali di resistenza, in alcune regioni, anche del 40%. Osservazioni episodiche che indicano una correlazione possibile tra trattamento con macrolidi della tonsillite streptococcica e complicanze non suppurative post-streptococciche (reumatismo, nefrite) costituiscono un altro motivo, epidemiologicamente debole ma non trascurabile, per raccomandare che le scelte terapeutiche rimangano limitate nell'ambito degli antibiotici "naturali" dello streptococco, i beta-lattamici.

Croup

Precedenti lavori (a parte quelli con gli steroidi inalanti) avevano saggia-

l'efficacia sul croup di dosi di steroidi molto alte, per via parenterale o per os (tipo 0,6 mg/kg). Uno studio svolto a Perth, in doppio cieco, su 100 bambini trattati<sup>12</sup> (Australia) mostra che anche una dose "normale" (0,15 mg/kg) di desametasone, in singola somministrazione, azzerava il numero dei fallimenti (0 contro 16%).

Il croup ricorrente è un predittore di asma: OR 2,9 per i bambini con storia di croup; 2,6 per una storia familiare di asma; 8,6 per la combinazione di storia familiare di asma + croup<sup>13</sup> (Germania).

NB: In effetti, il croup ha molti punti in comune con l'asma: si associa frequentemente a iperreattività bronchiale, è sostenuto da una risposta IgE all'agente infettivo; non di rado si accompagna a broncospasmo.

### Bronchiolite

Anche per la bronchiolite abbiamo a disposizione una ricerca clinica controllata, anche se su un argomento un po' trito: in un gruppo di bambini con età da 6 settimane a 15 mesi (!): nessuna differenza tra corticosteroidi + salbutamolo inalante versus placebo + salbutamolo<sup>14</sup> (Stati Uniti). Dei due gruppi, comunque, quello che è andato un po' peggio è stato quello del desametasone. Malgrado questo, e malgrado non sia il primo (né sarà l'ultimo) lavoro che dimostra sempre la stessa cosa, più dell'80% dei membri della *European Society for Paediatric Infectious Diseases* dichiarano che nei loro centri si cura la bronchiolite con cortisonici<sup>15</sup> (Olanda). Qualcosa bisogna pur fare.

Interessante, dal punto di vista della comprensione della malattia, mi pare uno studio sul surfactant<sup>16</sup> (Australia) in 12 casi di bronchiolite severa, confrontati con 8 lattanti normali: nei primi è stato trovato un marcatissimo difetto della proteina A del surfactant (1,02 versus 14,4 mg/l) e della fosfatidilcolina desaturata (35 versus 1060 mg/l).

NB: In effetti, malgrado tutte le lamentele delle società degli infettivologi e dei pediatri d'ospedale sulla mancanza di linee guida o di un comportamento omogeneo nella bronchiolite, le indicazioni "forti" non mancano, e sono molto semplici: ossigenoterapia mirata sul grado di desaturazione e trattamento con adrenalina inalante (farmaco assai più decongestionante che broncodilatatore e l'unico dimostratosi sicuramente efficace). Se il paziente non è desaturato, si può anche non far

niente. L'altra verità, che permette la "deregluazione" terapeutica di cui ci si lamenta (e che non è poi così grave dal momento che si guarisce sempre), è che la malattia denominata oggi bronchiolite è molto diversa da quella che si chiamava bronchiolite 50 anni fa, e che oggi è di raro riscontro: malattia del lattante sotto i 6 mesi, per lo più da VRS, spesso mortale, con interessamento occludente dei bronchioli, con interessamento alveolare obbligatorio, severa desaturazione, acidosis respiratoria e poi mista; in sostanza una polmonite interstiziale che solo molto da lontano assomigliava a una bronchite asmatica. Probabilmente è a questa entità clinica che si allude quando si parla di "bronchiolite severa".

Oggi, si chiama bronchiolite ogni bronchite o fischio dei primi 12, o addirittura dei primi 18 mesi di vita (la maggior parte di queste sono delle bronchiti asmatiformi, anche se sono spesso dovute allo stesso VRS). Se non si fa ordine con i termini, difficilmente si troverà una regola terapeutica. L'osservazione riguardante il difetto del surfactant (il quadro istologico delle bronchioliti "di una volta" era molto simile a una malattia delle membrane ialine in 12 casi di "bronchiolite severa") indica appunto una diffusione dell'infezione alla parte più distale dell'apparato respiratorio.

### Streptokinasi nell'empima pleurica



Uno studio prospettico randomizzato sull'uso della streptokinasi (250.000 U in 20-100 ml di fisiologica, introdotti nel tubo di drenaggio e lasciati nel cavo pleurico per 2 h per 3 gg consecutivi) ne ha dimostrato con evidenza l'efficacia<sup>17,18</sup> (Gran Bretagna).

NB: Ho riportato, per la seconda volta in questo capitolo, un lavoro sull'adulto, per il motivo un po' personale che credo sia da applicare anche al bambino, e che in realtà viene già applicato nella mia Clinica (pochi casi, impublicabili) con risultati molto soddisfacenti. La controindicazione che io seguo, e che mi sembra ragionevole, è la presenza di una fistola bronco-pleurica.

### Bibliografia

- Dagan R, Abramson O, Leibovitz E et al: Impaired bacteriological response to oral cephalosporins in acute otitis media caused by pneumococci with intermediate resistance to penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 15, 980, 1996.
- Harrison CJ: Using antibiotic concentrations in middle ear fluid to predict potential clinical efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 16, S12, 1997.
- Del Mar C, Glasziou P, Hayem M: Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta-analysis. *BMJ* 314, 1526, 1997.
- Kaplan B, Wandstrat TL, Cunnigham JR: Overall cost in the treatment. *Pediatr Infect Dis J* 16, 89, 1997.
- Uthari M, Aitola L et al: Recurrent otitis media during infancy and linguistic skills at the age of nine years. *Pediatr Infect Dis J* 15, 854, 1996.
- Mandel EM, Casselbrant ML, Rockette HE et al: Efficacy of antibiotic prophylaxis for recurrent middle ear effusion. *Pediatr Infect Dis J* 15, 1074, 1996.
- Kvaerner KJ, Nafstad P, Hagen JA et al: Early otitis media and sibling's attendance at nursery. *Arch Dis Child* 75, 338, 1996.
- Lindbaeck M, Hjerdahl P, Johnsen ULHE: Randomized, double blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxicillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 313, 325, 1996.
- Schwartz RH, Frelly BJ, Zial M, Sheridan MJ: Antimicrobial prescribing for acute purulent rhinitis in children: a survey of pediatricians and family practitioners. *Pediatr Infect Dis J* 16, 185, 1997.
- Mainous AG, Roorob RJ, Kohrs FP: Streptococcal diagnostic testing and antibiotics prescribed for pediatric tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 15, 806, 1996.
- Schaad UB, Heynen G, Swiss Tonsillopharyngitis Study Group: Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azityromycine vs Penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children; results of a multicenter, open, comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 15, 791, 1996.
- Geelhoed GC, Turner J, Macdonald WBG: Efficacy of a small single dose of oral dexamethasone for outpatient croup: a double blind placebo controlled clinical trial. *BMJ* 313, 140, 1996.
- Nicolai T, Mutius E: Risk of asthma in children with a history of croup. *Acta Paediatr* 85, 1295, 1996.
- Klassen TP, Sutcliffe T, Watters L et al: Dexamethasone in salbutamol-treated inpatients with acute bronchiolitis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 130, 191, 1997.
- Kimpen JLL, Schaad UB: Treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis; 1995 poll of members of the European Society for Paediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 16, 479, 1997.
- Dargaville PA, South M, McDougall PN: Surfactant abnormalities in infants with severe viral bronchiolitis. *Arch Dis Child* 75, 133, 1996.
- Davies RJO, Trail ZC, Gleeson FV: Randomized controlled trial of intrapleural streptokinase in community acquired pleural infection. *Thorax* 52, 416, 1997.
- Muers MF: Streptokinase for empyema. *Lancet* 349, 1491, 1997.

## PEDIATRIA PREVENTIVA

Questo è certamente il più debole capitolo della serie: debole non tanto culturalmente o ideologicamente, quanto nei fatti: perché quello che vi si dice, pur essendo rilevante (in qualche modo più rilevante di tutto il resto), non porta poi, o quasi, a gesti efficaci.

Il capitolo non contiene d'altronde aspetti di prevenzione direttamente medica (le vaccinazioni sono trattate nel capitolo delle malattie infettive, le malformazioni in perinatologia, la sensibilizzazione alimentare in gastroenterologia ecc.) ma solo quella che per realizzarsi deve mettere in moto risorse legislative, di sanità pubblica, di assistenza. Non contiene "novità", solo problemi irrisolti, più o meno sentiti.

## Aria sporca, aria pulita

Uno studio caso-controllo su circa 1000 casi ricoverati per asma e circa 4000 controlli permette di definire le condizioni di rischio da inquinazione *outdoor*: la probabilità di ricovero è strettamente correlata alle basse (<20 gamma/m<sup>3</sup>) e alle alte (<80 gamma/m<sup>3</sup>) concentrazioni di ozono e alle alte concentrazioni di disolfuri<sup>1</sup> (Gran Bretagna).

L'esistenza di un livello ottimale (protettivo?) di ozono non era stata sinora dimostrata; potrebbe essere un falso effetto, poiché esiste una correlazione inversa tra livello di ozono e livello di disolfuro.

In ogni modo, la correlazione tra particelle PM10 e durata della vita, così come quella tra ricoveri per asma e concentrazione atmosferica di ozono e tra mortalità giornaliera e concentrazione di PM10, trova continue conferme<sup>2</sup> (Canada). Inviti a uno sforzo legislativo e di intervento attivo per ottenere una migliore qualità dell'aria outdoor, dell'aria indoor, della concentrazione di radon, della concentrazione di piombo nell'acqua potabile e del livello di inquinamento acustico sono pressanti<sup>3</sup> (Gran Bretagna).

## Fumo e alcol

Una coorte di circa 1500 ragazzi/e è stata seguita dai 10 ai 14 anni per individuare i fattori di rischio per il fumo correlati alla pubblicità<sup>4</sup> (Gran Bretagna). Quanto più un ragazzo che non fuma ricorda il nome della

marca che spende più in pubblicità, tanto più facilmente diventerà un fumatore. I recenti fumatori fumano qualunque cosa. La successiva scelta della marca da fumare dipende dal gusto, dalla "forza"; non dipende dal costo (fumare sigarette poco costose è contro tendenza). Tra gli 11-12 e i 13-14 anni, il 23% dei maschi e il 26% delle ragazze passano da "non fumatore" a "fumatore". La sponsorizzazione di determinate attività sportive da parte di determinate ditte manifatturiere ha una consistente influenza sulla decisione di fumare<sup>5</sup> (India).

In Scozia, solo 1/3 dei ragazzi/e tra 12 e 15 anni non beve alcol, e circa 1/5 si ubriaca talvolta<sup>6</sup> (Gran Bretagna). Un numero elevato di "nuove" bevande alcoliche (succo di frutta o altre bevande dolci) costituisce spesso il ponte di passaggio da "non bevitore" a "bevitore".

## Personalità e famiglia come fattori di rischio di delinquenza, insuccesso e suicidio

Uno studio caso-controllo tra circa 13.000 ragazzi, 15-17 giudicati colpevoli, e circa 40.000 controlli dimostra che sia i maschi che le femmine nati da madri minori di 18 anni hanno 5 volte più probabilità di delinquere rispetto ai controlli, e che, se la madre non è sposata, il rischio sale a 8 volte; i figli maschi di madri < 18 anni non sposate hanno 11 volte più probabilità di diventare delinquenti abituali<sup>7</sup> (Stati Uniti).

La visita domiciliare fa parte del programma di sorveglianza della salute dei bambini in Svezia.

Una valutazione negativa dell'ambiente familiare da parte dell'assistente visitatrice si associa molto bene con la presenza di ritardo a 4-5 anni; e la segnalazione di problemi di alimentazione si associa con problemi di comportamento alla stessa età<sup>8</sup> (Svezia).

Tuttavia, quella prima visita non è seguita da alcun intervento. Sarebbe forse ormai il caso (dicono gli Autori) di considerare al giusto valore il giudizio della visitatrice e di far seguire alla constatazione di una situazione di rischio un programma di intervento.

Il divorzio e il conflitto coniugale sono altrettanti fattori di rischio di insuccesso scolastico, disturbi di comportamento, depressione, senso di colpa, difetto di fiducia<sup>9</sup> (Gran Bretagna); gli ef-

fetti si portano avanti per anni, probabilmente per tutta la vita; i figli di divorziati divorziano più facilmente.

Che fare? *Counseling* e mediazione tra i coniugi, non perché non divorzino, ma perché coinvolgano meno possibile i figli nei loro risentimenti.

La fuga da casa, in Inghilterra, ha una incidenza valutata, sui casi denunciati, a circa 6/1000 ragazzi/anno<sup>10</sup> (Gran Bretagna). In realtà, 1 bambino su 7 (12/1000) riferisce di aver dormito fuori casa, almeno una volta.

I fuggitivi possono essere divisi in due gruppi: quelli che sono stati fuori di casa solo una notte, di solito di più tenera età (anche undicenni!), forse mossi da ribellione, voglia di esplorazione e forse da infelicità; e i fuggitivi cronici, più grandi, meglio conosciuti ai posti di polizia, in cui la fuga rappresenta un progressivo distacco, non solo dalla famiglia (spesso una famiglia affidataria) ma anche dalla società, mossi per lo più da un bisogno di difesa (un abuso è presente nel 75% dei casi). Sia per i primi che per i secondi la fuga da casa esprime una mancanza di protezione.

Uno degli effetti della fuga (il fuggitivo non ha altro modo di mantenersi) è rappresentato dalla prostituzione (associazione presunta: 20%). A questa si aggiungono tutte le piaghe dello *homeless*: malnutrizione, malattie sessuali, alcol e droga, incidenti.

Che fare? Servizi di accoglimento (per lo più affidati al volontariato); servizi sociali per le situazioni di rischio; conoscenza del problema, vigilanza, disponibilità a intervenire. Per ora ci si limita a censire.

Anche per i ragazzi che si suicidano (un fenomeno in crescita: negli USA, da 4,5/100.000 nel '50 a 13,2/100.000 nel '90) è probabile che ci sia uno spazio di intervento. Il 5% dei maschi e il 13% delle ragazze hanno esperienze di *tentamen*<sup>11</sup> (Stati Uniti).

Questi tentativi sono associati a condizioni note (depressione, ideazione suicida, comportamento impulsivo, famiglia disfunzionale ecc.). Il *tentamen* non è quasi mai un fenomeno isolato, e tende ad associarsi ad altri disturbi del comportamento, che possono essere riconosciuti, in genere marker di violenza. I fattori di rischio sono: il sesso femminile

(OR 3); scontri fisici nell'ultimo anno (OR 1,3); fumo (OR 2); uso di sostanze stupefacenti prima dell'atto sessuale (OR 1,64); non uso della cintura di sicurezza (OR 1,3); abitudine a girare armato (OR 1,4). Ciascuno di questi fattori di per sé è debole; ma, presi insieme, possono orientare l'attenzione del medico o del servizio e mettere in atto strategie preventive.

**Bibliografia**

1. Buchdahl R, Parker A, Stebbings T, Babiiker A: Association between air pollution and acute childhood wheezy episodes: pro-

spective observational study. *BMJ* 312, 661, 1996.  
 2. Bates DV: Air pollution: time for more clean legislation? *BMJ* 312, 649, 1996.  
 3. Katsouyanni K, Toloumi G, Spir C et al: Short term effects of elemental sulfur dioxide and particulate matter on mortality in 12 europeans results for two series data from the apnea project. *BMJ* 314, 1658, 1997.  
 4. While D, Kelly S, Huang W, Charlton A: Cigarette advertising and onset of smoking in children: questionnaire survey. *BMJ* 313, 398, 1996.  
 5. Vaidya SG, Naik UD, Vaidya J: Effects of sports sponsorship by tobacco companies on children's experimentation with tobacco. *BMJ* 313, 400, 1996.  
 6. McKeagayney N, Forsyth A, Barnard M,

Hay G: Designer drinks and drunkenness amongst a sample of Scottish schoolchildren. *BMJ* 313, 401, 1996.  
 7. Conseur A, Rivara FP, Barnoski R, Emanuel I: Maternal risk factors for later delinquency. *Pediatrics* 99, 785, 1997.  
 8. Larsson JO, Aurelius G, Nordberg L et al: Home visiting the newborn baby as a basis for developmental surveillance at child welfare centres. *Acta Paediatr* 85, 1450, 1996.  
 9. Hartnup T: Divorce and marital strife and their effects on children. *Arch Dis Child* 75, 1, 1996.  
 10. Lawrenson F: Runaway children: whose problem? *BMJ* 314, 1064, 1997.  
 11. Woods E, Lin IG, Middleman A et al: The association of suicide attempts in adolescence. *Pediatrics* 99, 791, 1997.

**PERINATOLOGIA**

Il capitolo contiene alcuni argomenti caldi o almeno tiepidi: la prevenzione delle malformazioni e del Down, la ventilazione liquida, la vitamina K, la dimissione precoce della puerpera, l'allattamento al seno alla nascita; la maggior parte del restante è fatta di "rivisitazioni" (di cortesia).

**Prevenzione prenatale: malformazioni, Down**

Vengono rivalutati i risultati concreti di una politica di prevenzione del Down basata sulla amniocentesi supra i 35 anni. Si sono avuti 315 nati con Down, e 107 interruzioni di gravidanza (33% circa). Si calcola che anche utilizzando una politica di prevenzione basata sull'associazione dello screening sierologico (estriolo + alfa-fetoproteina + gonadotropina corionica) ed ecografico (cardiopatía, atresia duodenale, plica nucale spessa, femore corto) la percentuale dei Down intercettabili non sarebbe superiore al 44%<sup>1</sup> (Gran Bretagna).

Dopo l'osservazione della prevenibilità delle malformazioni del tubo neurale con la somministrazione prenatale di acido folico (in Inghilterra si è avuto un calo da 34 a 8 per 1000 nati<sup>2</sup>, Gran Bretagna), si dimostra ora che anche la somministrazione pre-periconcezionale di un polivitaminico riduce l'incidenza delle malformazioni (cardiache); 158 casi di difetti conotruncali furono confrontati a 3026 controlli; il rischio di malformazione è del 43% minore se la mamma ha ricevuto un trattamento polivitaminico in epoca periconcezionale<sup>3</sup> (Stati Uniti).

Forse 1/4 degli aborti ripetuti, specie se nel secondo trimestre, può essere associato alla presenza di anticorpi antifosfolipidi. Una sindrome (sindrome di Hughes) possibilmente lupus-associata (vedi anche nel capitolo "Immunologia"), che interessa dunque il bambino dopo e prima della nascita; l'aspirina o l'aspirina associata all'eparina costituiscono delle valide misure preventive<sup>4,5</sup> (Gran Bretagna).

**Cure al neonato: ventilazione liquida, vitamina K, eritropoietina**

La corticoterapia prenatale, le differenti strategie di ventilazione e specialmente la pressione positiva continua, il surfactant inalante, hanno contribuito sostanzialmente a modificare l'incidenza e la prognosi della malattia delle membrane jaline. La ventilazione liquida, utilizzando i perfluorocarbonati come vettori di O<sub>2</sub> e CO<sub>2</sub>, è stata utilizzata dapprima sull'animale, poi nell'adulto, poi nel neonato: i primi risultati degli studi in fase I e fase II dimostrano una buona tolleranza, l'assenza di effetti imprevedibili, la compatibilità con alte tecniche di supporto alla insufficienza respiratoria<sup>6</sup> (Francia).

Sembra definitivamente rientrato l'allarme di qualche anno fa (vedi anche *Novità 1995-96*) per il presunto effetto teratogeno della vitamina K per via intramuscolare<sup>7</sup>. Due studi caso-controllo (272 casi di leucemia e 334 controlli<sup>8</sup>, Germania; e rispettivamente 109 leucemie e 218 controlli<sup>9</sup>, Gran Bretagna), condotti molto rigorosamente, sembrano chiudere il problema.

**Home birth, dimissione precoce, allattamento al seno**

La nascita a domicilio<sup>10</sup> (Gran Bretagna), uno dei prodotti dello zefiro della New Age (vista con occhio cauto dagli ostetrici e con maggiore apertura da parte dei pediatri), assieme alla de-ospedalizzazione precoce della puerpera (uno dei prodotti della politica di deospedalizzazione-aziendalizzazione di questi anni ruggenti, vista con cauta attenzione dai pediatri, e più favorevolmente dagli ostetrici) hanno polarizzato l'attenzione rivolta alle cure neonatali.



Il parto a domicilio risulta altrettanto sicuro del parto in ospedale, a patto che si tratti di una gravidanza non a rischio e nell'ambito di una pianificazione organizzata, e deve essere rispettoso dei desideri della gestante. Altrettanto si deve dire della dimissione precoce: va vista come una opportunità, per l'ospedale, di avere maggior spazio e di fornire maggiori cure per chi resta, per la puerpera di tornare in seno a una famiglia protettiva, per il pediatra di assumere più tempestivamente in carico il lattante, per il bambino di avere una chance in più di essere allattato al seno.

I fattori di rischio di un allattamento breve, o di non allattamento al seno (oltre ai già noti: livello culturale, livello economico, corsi di preparazione, atteggiamento del personale ospedaliero), sono lo stato civile (nubile), l'età materna (<21 anni), il basso peso alla na-

scita, il sesso (maschile), la primiparità, il parto notturno (tra le ore 21 e le 24). Le mamme che hanno allattato poco sono le più restie a riprendere il questionario<sup>11</sup> (Norvegia).

### Prematurità e basso peso

La prognosi dei neonati di età gestazionale inferiore a 28 settimane è cambiata significativamente ma non criticamente negli ultimi 10 anni<sup>11</sup> (Gran Bretagna). È aumentata del 30% la sopravvivenza a 1 anno per tutti i nati di più di 23 sett. e si è moltiplicata per 4 quella dei nati vivi di più di 24 sett., raggiungendo percentuali dell'80% a partire dalle 28 sett. dei nati vivi. La percentuale dei pazienti gravemente danneggiati è rimasta pari al 10% di tutti i sopravvissuti di questa categoria dei neonati.

Quanto più basso è il peso del neonato, tanto più probabile è che riceva una o più trasfusioni; l'uso sistematico, in questi bambini, oltre che del ferro e dell'acido folico, anche dell'eritropoietina umana ricombinante (reHuEPO) permette di risparmiare circa 1/3 di trasfusioni (non tanto).

Una discreta quantità di sangue trasfusionale si potrebbe (si dovrebbe) risparmiare sui prelievi: si calcola che se ne perda così in media fino alla metà della massa circolante, e che nei bambini di peso molto basso si arrivi a perderne più della massa circolante totale<sup>12</sup> (Gran Bretagna).

### Basso peso per l'età gestazionale (SGA) e sviluppo post-natale

L'argomento è già stato affrontato, da un altro punto di vista, quello del GH, nel capitolo di "Endocrinologia". Circa il 10% dei nati con peso < 2,5 kg avrà una statura finale < 2 DS.

L'entità del difetto staturale alla nascita è un fattore rilevante per la crescita post-natale, e una differenza di una diecina di centimetri a termine di sviluppo separa gli SGA con lunghezza alla nascita <2 DS da quelli con lunghezza >2 DS<sup>13</sup> (Svezia).

Il recupero pondero-staturale (*catch-up*) del primo mese di vita è un importante fattore prognostico positivo; ma se intervengono dei motivi di crescita disturbata tra 6 e 18 mesi (per lo più direttamente o indirettamente legati a fattori socio-economici), il rischio di bassa statura da adulto è consistentemente aumentato<sup>14</sup>.

La morbilità post-natale è stata confrontata in 284 SGA e in 359 non-SGA<sup>15,16</sup>; i primi hanno quasi il doppio di probabilità rispetto ai secondi di venire ricoverati, per lo più per una malattia respiratoria. Questo è vero però solo se la madre è fumatrice (Norvegia).

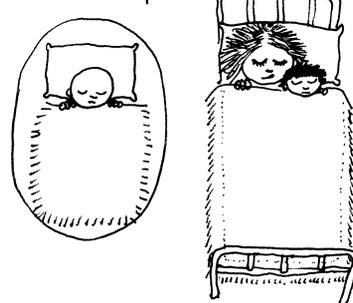
NB: È lecito pensare allora che il rischio di malattia respiratoria dipenda semplicemente dalla stessa causa che ha prodotto lo SGA, semplicemente, ancora una volta, il fumo materno.

### SIDS, ALTE

Il fumo materno, e forse anche l'alcol, e forse anche l'aumento della temperatura ambientale, sono associati ad aumentato rischio di SIDS. Probabilmente i fattori correlati al dormire assieme, che aumentano o riducono il rischio di SIDS, sono complessi e non è giusto ridurli a un unico denominatore. Per esempio - vedi *Novità 1996* - il dormire assieme riduce il rischio se la madre non fuma (aumento di stimoli affettivi, maggiore frequenza di allattamento al seno), e lo aumenta se fuma (effetto negativo del fumo sulla risposta di risveglio all'ipossia)<sup>17,18</sup>. Allo stato attuale la condivisione del letto deve essere considerata un'abitudine "neutra" sul rischio SIDS: ma merita forse un impegno di *counselling* maggiore<sup>17</sup> (Nuova Zelanda).

La posizione del lattante, in tutti i casi, deve essere supina. Anche l'insulsa, ipocrita, instabile e innaturale soluzione "sul fianco" va proscritta, perché ha un rischio di SIDS doppio rispetto alla posizione supina (Gran Bretagna, Francia).

Back to sleep



Quanto all'ALTE (*Apparent Life Threatening Event*), accidente molto lontanamente correlato alla SIDS, essa è tanto più comune (quasi una epidemia) e paranoicamente temuta, quanto più rara (e per definizione inattesa) è la SIDS. Questo fenomeno trova forse la sua spiegazione in uno squilibrio neurovegetativo. Lo suggerisce un lavoro col Tilt test (un

test basato sullo studio degli effetti circolatori della posizione del corpo). Quando il lettino rotante porta il paziente a testa in su, la risposta degli ALTE è significativamente diversa che nei controlli<sup>19</sup> (Svezia).

### Madre-figlio: pelle-a-pelle e memoria prenatale

Neonati sani con temperatura rettale di 36,3 °C, messi pelle-a-pelle con la madre, vedono risalire rapidamente la temperatura a 37 °C, malgrado la cute non protetta perda calore<sup>21</sup> (Svezia). La perdita termica è paragonabile a quella del bambino in incubatrice a 32 - 32,5 °C.



La pratica del pelle-a-pelle è stata trasferita da culture primitive a culture tecnologicamente avanzate come il modo più naturale, e forse anche più efficiente, per mantenere il neonato, specie pretermine, in una condizione di risparmio di energia termica (*Kangaroo*). Nello stesso tempo, il contatto precoce madre-figlio, che si conferma essere un ottimo modo per riscaldare il neonato, ha dimostrato di essere un forte anello della catena del *bonding* tra figlio e madre, e viceversa. E non è difficile pensare che l'associare l'odore della madre

(probabilmente già conosciuto prenatalmente) alla gradevole sensazione di naturale riscaldamento produca dei riflessi condizionati "amorosi". Perché tutto, o molto di ciò che nella vita è conoscenza e legame, è riconoscimento.



Che già il feto "riconosca" e ricordi è suggerito da moltissime e non tutte recenti osservazioni. Gli studi che dimostrano che il feto riconosce determinati motivi musicali, la voce della madre, l'odore della madre, il sapore di quello che la madre mangia, e ne sia emotivamente "interessato", sono forse non numerosi ma concordi<sup>22</sup> (Gran Bretagna).

Ci sono dati per poter essere convinti che la capacità di ricordare stimoli uditivi inizia attorno alle 22-23 settimane (ma forse anche

prima), e si sviluppa poi progressivamente (prima nelle femmine, poi nei maschietti), sicché tra le 30 e le 36 settimane il feto diviene capace di riconoscere stimoli sensoriali ripetitivi; e la memoria di questo rimane vigile entro le prime tre settimane di vita (poi probabilmente si accoccola nell'inconscio). È probabile che questa capacità abbia delle funzioni specifiche, sia nell'orientare il gusto, sia nell'apprendimento del linguaggio, sia nel condizionare le scelte affettive.

### Encefalopatia ipossico-ischemica

Dalla decima settimana l'embrione inizia a compiere dei "movimenti generali", che continuano fino alla nascita e che dopo la nascita vengono chiamati *writhing* (o "di contorcimento").

Un indicatore precoce di danno neurologico perinatale è dato dal mancato viraggio, nel secondo mese (6-9 settimane), al "movimento irrequieto" (*fidgety*), o alla povertà e irregolarità dei relativi repertori.

Il *fidgety movement* interessa essenzialmente il bambino sveglio e attento, praticamente in continuità; e può associarsi ad altre attività motorie. Si tratta di ondate di movimenti, eleganti, circolari, di ampiezza moderata, che interessano il collo, il tronco e gli arti, e vengono interrotti da stimoli "interessanti" il bambino; questi movimenti raggiungono la loro maggiore espressione tra le 9 e le 13 settimane, per scomparire tra le 14 e le 20.

Lo studio in questione<sup>23</sup> (Austria, Germania, Italia, Olanda), basato essenzialmente sull'osservazione motoscopica, è frutto di una larga ricerca collaborativa guidata da Prechtl, con importanti contributi anche di gruppi neuropediatri italiani. La ricerca è stata condotta mediante ripetute riprese video su 130 bambini, studiati anche sotto il profilo ecografico alla nascita e in base a questo descritti come ad alto o a basso rischio di encefalopatia. Tutti i 60 bambini con *fidgety movements* anormali o assenti avevano anche anormali movimenti generali *writhing*, con un repertorio povero, ovvero crampiforme; 67 dei 70 bambini con normali movimenti *fidgety* ebbero uno sviluppo neurologico normale; 13 dei 16 con *fidgety movements* anormali e 44 su 44 di quelli che non mostrarono mai questo pattern motorio andarono incontro a paralisi cerebrale e/o ritardo mentale. Anche la correlazione con l'ecografia è stata discreta: dei 70 con ecografia

normale o quasi 58 ebbero movimenti normali e sviluppo neuromotorio normale. La sensibilità e la specificità (80% e 83%) dell'ecoscan sono risultate però molto inferiori a quelle della motoscopia (96% e 95%, rispettivamente).

La risonanza magnetica<sup>24</sup> (Gran Bretagna) fornisce egualmente dei buoni criteri predittivi. Sedici neonati con encefalopatia ipossico-ischemica sono stati seguiti nel tempo mediante RMN. Le disomogeneità della sostanza bianca si risolsero bene sotto il profilo dello sviluppo neuromotorio. Tutti quelli con cattivo sviluppo avevano invece danni estesi della sostanza bianca; e quelli col decorso peggiore presentavano in aggiunta atrofia dei gangli della base.

Non la necrosi (un processo di morte per difetto dei fenomeni vitali mitocondriali e delle pompe di membrana, seguito dalla rottura della stessa e da fenomeni flogistici di riassorbimento) ma l'apoptosi (cioè la morte cellulare programmata, un processo attivo, controllato da geni specifici, che mette in moto specifici meccanismi biologici con consumo di energia, che si conclude con una involuzione cellulare che non mette in atto una reazione flogistica) è il fenomeno che conclude l'evento ipossico-ischemico<sup>25</sup> (Gran Bretagna). L'apoptosi è indotta da meccanismi diversi; nel caso dell'ischemia cerebrale sia l'ossido nitrico che l'acido glutammico costituiscono dei segnali che la attivano. Esiste in teoria la possibilità di bloccare questo fenomeno, se non si arriva troppo tardi, impedendo la morte cellulare (per esempio col raffreddamento; o con un inibitore della sintesi proteica, la cicloeximide; o con il fattore di crescita insulino-simile IGF-1). Questo potrebbe aprire nuove strade al trattamento dell'ischemia cerebrale.

### Bibliografia

1. Wyllie JP, Madar RJ, Wright M et al: Strategies for antenatal detection of Down's syndrome. *Arch Dis Child* 76, F26, 1997.
2. Murphy M, Seagroatt V, Hey K et al: Neural tube defect 1974-94-down but not out. *Arch Dis Child* 75, F133, 1996.
3. Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD: Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study. *Pediatrics* 98, 911, 1996.
4. Mackworth-Young C: Antiphospholipid (Hughes?) syndrome. A treatable cause of recurrent pregnancy loss. *BMJ* 314, 244, 1997.
5. Rai R, Cohen H, Dave M et al: Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant woman with recurrent miscarriage associated with phospholipid (or

antiphospholipid antibodies). *BMJ* 314, 253, 1997.

6. Hamon I: La ventilation liquide: nouveau mode de ventilation en néonatalogie? *Arch Pédiatr* 4, 176, 1997.

7. Zipurski A: Haemorrhagic disease of the newborn can be eradicated without risk of leukaemia or cancer. *BMJ* 313, 179, 1996.

8. Von Kries R, Gobel U, Hachmeister A et al: Vitamin K and childhood cancer: a population based case-control study in lower Saxony, Germany. *BMJ* 313, 199, 1996.

9. Ansell P, Bull D, Roman E: Childhood leukemia and intramuscular vitamin K: finding from a case-control study. *BMJ* 313, 204, 1996.

10. Hey E: Home births. *BMJ* 313, 679, 1996.

11. Pande H, Unwin C, Haheim L: Factors associated with the duration of breastfeeding: analysis of the primary and secondary responders to a self-completed questionnaire. *Acta Paediatr* 86, 173, 1997.

12. Tin W, Wariyar U, Hey E: Changing prognosis for babies of less than 28 weeks gestation in the North of England between 1983 and 1994. *BMJ* 314, 107, 1997.

13. Williamson P, Griffith G, Norfolk B et al: Blood transfusion and human recombinant erythropoietin in premature newborn infants. *Arch Dis Child* 75, F65, 1996.

14. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM et al: Born small for gestational age: consequences for growth. *Acta Paediatr* 417, 8, 1996.

15. Torstein V, Markestad T, Ahlsten G: Morbidity during the first year of life in small for gestational date infants. *Arch Dis Child* 75, F33, 1996.

16. Jongmans M, Mercuri E, de Vries L et al: Minor neurological signs and perceptual-motor difficulties in prematurely born children. *Arch Dis Child* 76, F9, 1997.

17. Fleming PJ, Blair PS, Bacon C et al: Environment of infants during sleep and risk of sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and death in infancy. *BMJ* 313, 191, 1996.

18. Mitchell EA: Co-sleeping and sudden infant death syndrome. *Lancet* 348, 1466, 1996.

19. Messer J, Jernite M, Matis J: La position dorsale est plus sûre que la latérale pour la prévention de la mort subite du nourrisson. *Arch Pédiatr* 4, 96, 1997.

20. Edner A, Katz-Salamon M, Lagercrantz H, Milerad J: Heart rate response profiles during head upright tilt test in infants with apparent life threatening events. *Arch Dis Child* 76, 27, 1997.

21. Karlsson H: Skin to skin care: heat balance. *Arch Dis Child* 75, 130, 1996.

22. Hepper PG: Fetal memory. Does it exist? What does it do? *Acta Paediatr* 416, 16, 1996.

23. Prechtl HFR, Einspieler C, Cioni G et al: An early marker for neurological deficits after perinatal brain lesion. *Lancet* 349, 1361, 1997.

24. Rutheford M, Pennock J, Schwieso F et al: Hypoxic-ischaemic encephalopathy: early and late magnetic resonance imaging findings in relation to outcome. *Arch Dis Child* 75, F45, 1996.

25. Mehmet H, Edwards AD: Hypoxia, ischaemia and apoptosis. *Arch Dis Child* 75, F73, 1996.