

Là dove aspettano i vaccini. E altrove. Nell'Ospedale Pediatrico di Luanda, Angola (290 letti, 50 ricoveri al giorno), sono stati ricoverati 5847 bambini con meningite dal 1998 al 2002 (e il 49,5% sono morti). I farmaci di prima scelta (anche per ragioni di costo) sono stati il CAF associato alla penicillina. La collaborazione con un Istituto di microbiologia portoghese ha permesso di definire l'epidemiologia degli agenti eziologici negli ultimi 246 casi (35% *Pneumococcus pneumoniae*, 30% *Haemophilus influenzae*, 18% meningococco, e poi altri agenti tra cui la salmonella nel 5% dei casi) e il mortifero aumento delle resistenze al CAF, alla penicillina e anche al da poco introdotto ceftriaxone. A buona ragione gli Autori (Bernardino L, et al. *Lancet* 2003; 361:1564-5) attendono la realizzazione del programma di vaccinazione nel continente africano. Tutto questo mentre sul *New England Journal of Medicine* si discute ancora dell'efficacia della vaccinazione antipneumococcica (vaccino coniugato): buona nel ridurre la sepsi e la meningite da pneumococco nei bambini (meno del 69% sotto i due anni), discreta nell'anziano, dove la vaccinazione previene la batteriemia ma non protegge dalla polmonite (Whitney CG, et al. *N Engl J Med* 2003;348: 1737-46; Jakson LA, et al. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55). E, mentre si vanno anche accumulando le evidenze di una ripresa delle infezioni da Hib in Inghilterra (probabilmente causate dalla troppo breve durata della risposta anticorpale nei vaccinati nel primo anno e dalla conseguente caduta della immunità di popolazione; Trotter CL, et al. *Lancet* 2003;361: 1523-4) e della ridotta efficacia del vaccino coniugato contro l'Hib quando associato a quello antipertossico acellulare (Mc Vernon J. *Lancet* 2003; 361: 1521-3).

SARS: caratteristiche nell'infanzia. Una recente "research letter" pubblicata on line su *Lancet* descrive 10 casi pediatrici (su 30 casi finora

avvenuti in età pediatrica a Hong Kong). L'impressione, nonostante i piccoli numeri, è che in età pediatrica ci siano due tipi di presentazione clinica: quella degli adolescenti, nei quali, oltre alla febbre, sono presenti mialgia, brividi e rigor; quella dei pazienti più piccoli dove prevalgono la tosse (secca) e la rinite. Inoltre il decorso clinico è lieve e rapido nei pazienti piccoli e più grave negli adolescenti, che finiscono spesso con l'aver bisogno di ossigenoterapia. La linfopenia era presente in tutti i casi e questo può essere considerato oggi il dato di laboratorio più costante e caratterizzante della malattia, mentre il rialzo delle transaminasi fu riscontrato solo in 3 dei 10 casi. L'immagine più frequente alla radiografia è stata l'opacità, o focale segmentaria o bilaterale, quest'ultima più frequente negli adolescenti. Il coronavirus è stato isolato in 4/6 dei pazienti testati. Tutti i casi sono stati trattati con antibiotici (cefotaxime e claritromicina), ribavirina e steroide (per via endovenosa nei quadri gravi) (Hon KLE. *Lancet* online 29 aprile 2003; <http://image.thelancet.com/extras/03let4127web.pdf>).

Folati e prevenzione della sindrome di Down. È noto che alcune madri di bambini con sindrome di Down sono portatrici di alterazioni del metabolismo dei folati e dei metili, condizione questa che può essere associata anche ad alterazioni del tubo neurale. In un recente studio (Gad Barkai, et al. *Lancet* 2003;361:1331-5) sono state studiate due larghe casistiche di famiglie a rischio, rispettivamente per difetti del tubo neurale e per sindrome di Down. Gli Autori hanno documentato una frequenza sei volte superiore all'atteso di sindrome di Down nelle famiglie a rischio per difetti del tubo neurale e, reciprocamente, una frequenza 5 volte superiore all'atteso di difetti del tubo neurale nelle famiglie a rischio per sindrome di Down. La dimostrazione della significativa relazione tra le due malattie indica, secondo gli Autori, che la supple-

mentazione di acido folico, raccomandata per la prevenzione dei difetti del tubo neurale, potrebbe anche abbassare il rischio di sindrome di Down. Nell'editoriale di accompagnamento (Olsen J. 2003;361:1316) viene sottolineato come questa evidenza indichi per la prima volta una possibilità di prevenzione su larga scala della sindrome di Down.

Kawasaki 1. La malattia di Kawasaki è una vasculite delle arterie di piccolo e medio calibro, la cui eziologia rimane a tutt'oggi incompresa. Si ritiene comunque che possa essere in causa una infezione (Rowley AH, et al. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46:313-29). Recentemente è stata data grande attenzione ai meccanismi dell'immunità naturale, e in particolare al ruolo difensivo di una proteina con funzione lectinica (MBL o lectina legante il mannosio). Questa proteina è capace di legarsi ai residui di mannosio e alla N-acetilglucosamina delle membrane batteriche e di attivare il complemento, agendo quindi da anticorpo naturale con una specificità di riconoscimento glucidico anziché epitopico. Mutazioni del gene della MBL (o del suo promotore) che ne riducono l'attività sono state correlate con una maggior frequenza di vari tipi di infezione (batterica e virale) e con un maggior rischio di sepsi nel leucemico neutropenico. Ora ci viene data evidenza che questo tipo di mutazioni (e una bassa attività di MBL sierica) correla con un maggior rischio di complicazioni coronariche nella malattia di Kawasaki, ma solo nel primo anno di vita. In quel periodo della vita, appunto, durante il quale non si è ancora sviluppata l'immunità adattativa e in cui il ruolo di una efficiente risposta immune naturale è maggiormente determinante (Biezeveld MH. *Lancet* 2003;361: 1268-70).

Kawasaki 2. Stiamo sempre un po' "sul difficile". Ma la cosa è interessante e potrebbe avere un risvolto pratico importante in tempi stretti.

Una proteina del gruppo delle proteine leganti il calcio (S100A12 o calgranulina C) è nota per essere un potente agente flogogeno. Questa proteina viene prodotta dai leucociti neutrofili e agisce interagendo con un suo ligando presente sulle cellule immunocompetenti (RAGE o "receptor for advanced glycation end product"), inducendo a cascata la produzione di citochine flogogene attraverso l'attivazione del nuclear factor κ B. Per farla breve, nella malattia di Kawasaki i livelli sierici di questa proteina sono molto alti e correlano direttamente con la gravità e indirettamente con la risposta alla terapia (*Lancet* 2003;361:1270-2). E già si prospetta (visti i brillanti risultati sull'animale; Schmidt AM, et al. *J Clin Invest* 2001;108:949-55) una terapia che utilizza anticorpi bloccanti sia la S100A12 che il suo ligando RAGE).

Morte della Mantoux? Il test cutaneo tubercolinico (Mantoux) rimane un pilastro della diagnosi di infezione tubercolare nonostante alcuni difetti di specificità (reazioni crociate con micobatteri atipici e con il *Mycobacterium bovis*, fatto questo ultimo che complica l'interpretazione del test nei vaccinati con BCG) e di sensibilità. D'altro canto sono stati recentemente identificati i geni che codificano per due antigeni (ESAT-6 e CFP10) che costituiscono il bersaglio della risposta immune nell'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* ma non in quella da *Mycobacterium bovis*. La presenza di linfociti T specifici per queste proteine è svelabile attraverso un test rapido che misura la produzione, antigene specifica, di interferon gamma (ELISPOT). Questo test è stato utilizzato insieme alla Mantoux per svelare la malattia latente in studenti potenzialmente esposti al contagio da un compagno con tubercolosi aperta. Per quanto la concordanza tra i due test sia risultata molto elevata (89%), ELISPOT è apparso dotato di maggiore sensibilità (in quanto la sua positività è risultata più fortemente correlata al

grado di esposizione) e di maggiore specificità (in quanto la sua positività, diversamente da quella della Mantoux, non è apparsa correlata alla vaccinazione BCG).

La cardiomiopatia dilatativa nel lattante. Mentre l'identificazione e la cura delle malattie congenite di cuore nei bambini hanno fatto passi da gigante negli ultimi decenni, pochi passi avanti sono stati compiuti nel campo delle cardiomiopatie, tanto che circa il 40% di questi bambini muoiono ancora oggi per questa condizione o richiedono un trapianto di cuore. Nello stesso fascicolo del *New England Journal of Medicine* sono riportate due pubblicazioni fondamentali su questo argomento: una a opera di ricercatori australiani (Nugent AW, et al. *New Engl J Med* 2003;348: 1639-46), riguardante tutta l'Australia (314 pazienti), e una a opera di ricercatori statunitensi (Lipshultz SE, et al. *New Engl J Med* 2003;348: 1747-55) riguardante due regioni degli Stati Uniti (467 pazienti). Nonostante la diversità della casistica e i criteri di ammissione e di ricerca, vi sono molti punti concordanti nei due studi. L'incidenza annuale è stata calcolata fra 1,13 e 1,24 casi su 100.000 bambini, che, rapportata alla popolazione italiana, corrisponde grosso modo a 6-7 nuovi pazienti ogni anno. La diagnosi nel maggior numero di casi è stata posta nel primo anno di vita, cioè abbastanza precocemente, con una frequenza 8-12 volte superiore a quella delle età successive. La diagnosi è stata posta in base alla comparsa di un'insufficienza acuta di cuore (miocardiopatia dilatativa) e sulla base della storia familiare. Negli Stati Uniti le maggiori incidenze sono state riscontrate fra i neri e fra gli ispanici e in Australia fra i bambini indigeni. Ambedue gli studi trovano una differente incidenza, a seconda del sesso, dovuta probabilmente al fatto che il gene della distrofina (nel caso delle distrofie muscolari di Duchenne e di Becker) e la tafazzina (o gene G4,5, nel caso della sindrome di

Barth) sono localizzati nel cromosoma X. Negli Stati Uniti il 60% dei soggetti colpiti sono maschi. Vi è anche una concordanza nel riconoscere una grande componente familiare della cardiomiopatia, per cui, una volta posta la diagnosi in un bambino, vanno sottoposti ad accertamenti tutti i componenti della famiglia (Strauss A, et al. *New Engl J Med* 2003;348:1703-5). Rimangono da chiarire alcuni aspetti: perché le cardiomiopatie diventano presto resistenti ai trattamenti farmacologici? Esistono fattori ambientali tossici che agiscono insieme ai fattori genetici? Che possibilità avranno nella pratica le cellule staminali che in coltura verranno stimulate a differenziarsi in cardiomiociti? Il pediatra deve essere pronto a sospettare una grave malattia di cuore di fronte a un lattante con i segni dell'insufficienza congestizia di cuore; deve captare i primi segni (frequenza respiratoria e cardiaca aumentate, segni di scompenso cardiaco, soffi e ritmo di galoppo) e deve "passare la mano".

Genetica della resistenza al trattamento anti-epilettico. Chi ha avuto occasione di trattare soggetti con epilessia ha incontrato con una certa frequenza soggetti che non rispondono al trattamento: il sospetto che vi sia una situazione geneticamente determinata è sorto di frequente. In una ricerca su 315 pazienti con epilessia (di cui 200 resistenti e 115 sensibili) e in 200 controlli senza la malattia, è stato identificato un fattore genetico (ABCB1 3435), in base al quale i soggetti resistenti avevano più spesso un genotipo CC piuttosto che un genotipo TT al gene ABCB1 3435 (odds ratio 2,66; 95% d'intervallo di confidenza 1,32-5,38; $p=0,006$) (Siddiqui A, et al. *New Engl J Med* 2003; 348:1442-8). Questa constatazione è importante, perché permetterà di studiare nuovi farmaci anti-epilettici che agiscano al di fuori dell'ABCB1, per poter essere efficaci anche in soggetti con epilessia resistente ai farmaci oggi a disposizione.