

NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 1997-1998

FRANCO PANIZON

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

Certamente il mero dato quantitativo della espansione di questa rubrica è stato quest'anno superiore a quello che era già un trend bene evidente. I freni inibitori sono saltati, oppure il delirio di onniscienza del curatore è esploso: fatto sta che il numero degli articoli recensiti si è quasi raddoppiato rispetto all'anno scorso, superando la cifra complessiva di 250 voci, malgrado una serie di tagli apportati all'ultimo momento, prima di andare in stampa.

È in gioco la senescenza inarrestabile del curatore? possibile, anzi certo, ma forse non è sufficiente. La stessa senescenza, infatti, dovrebbe contribuire a rendere faticosissimo il lavoro, in sé un po' brutale, di registrare materialmente le citazioni; e già questo dovrebbe autolimitare la tendenza alla macrosomia.

Un'autonoma tendenza di tutto ciò che è vivo alla espansione? è anche possibile, e vorrebbe dire che la rubrica, ancorché in via di trasformazione da torrentello in palude, è pur sempre viva: ogni anno infatti si apre un discorso nuovo, e inevitabilmente, se questo discorso trova un'eco o uno strascico negli anni seguenti, si tende a registrarlo.

Un progresso incontenibile della materia? ah, questo è un problema. Infatti, è certo che il numero dei titoli sottoposti a screening è aumentato (dai 2000 circa degli anni scorsi ai 3000 di quest'anno), ma è anche vero che nessun anno come questo è stato povero di novità vere, quelle che cambiano i comportamenti (ammesso che sia possibile); o almeno quelle che li potrebbero cambiare. Conta e racconta, su questi 250 lavori, il numero delle novità "strong" è ben piccolo; non più di 10; o forse anche di meno.

Un cambiamento nella natura e nei modi della comunicazione? e più in generale un cambiamento nella qualità della letteratura pediatrica? ci sono motivi per essere favorevoli a questa interpretazione.

Il primo motivo che ci fa pensare che sia proprio così è che, per vocazione e tradizione, il curatore della rassegna pesca i suoi titoli nelle riviste di pediatria e di medicina generale, non dunque nelle riviste specialistiche, tipo ematologia, o allergologia, o gastroenterologia, o endocrinologia. È certo che le novità nascono lì, più che nell'humus generalistico, nel quale finiscono però per ricadere in un secondo tempo, quando sono già più affermate. L'assunto del curatore, nel decidere di cercare tra le riviste generalistiche, era appunto che, dopo nate, se hanno un impatto reale, queste notizie devono approdare alla generalistica; ma potrebbe essere che questo sia oggi meno vero di una volta e che, per tendenza, lo specialista tenda a parlare sempre più con lo specialista, forse alla ricerca di un "impact factor" maggiore. Quest'ipotesi meriterebbe un'indagine che eccede le capacità.

Il secondo motivo del sovraccarico è che, oggi, raramente accade che una novità anche piccola non trovi i suoi zelanti commentatori. È la regola, una notizia, dieci editoriali, commentari, annotazioni, dibattiti, controversie. E molte novità sono negazioni di novità affermate in precedenza come tali. La medicina che si piega su se stessa? che ci ripensa? certamente sì. Il curatore poteva risparmiare citazioni tralasciando gli editoriali di commento? poteva e, in larga misura, lo ha fatto. Ma gli editoriali, i commenti, le annotazioni, i dibattiti, le controversie sono il pane della comunicazione, danno un senso alla novità; rappresentano,

con la loro stessa esistenza, il segnale del movimento e della partecipazione al movimento. Orbene, in questa edizione di Novità, ci sono ben 25 editoriali o altre forme di "meditazione-non-immediatamente-produttiva". Anzi, la ricchezza di "meditazioni" è la caratteristica principale di questa edizione, come in altri anni lo è stata la ricchezza in sperimentazioni cliniche controllate; in altri di meta-analisi; in altri, di studi di coorte e di contributi alla conoscenza della storia, storia naturale di singole malattie.

Di tutto questo l'edizione 1998 è molto povera. Altri Guinness di quest'anno sono i lavori con esito negativo, i lavori che si sa già dal titolo cosa possono dire, e i lavori fatti attraverso questionario.

La terza constatazione è che sempre più di rado le novità, anche quelle di seconda mano, come lo sono buona parte di quelle citate nella nostra rubrica, arrivano da sole. Le novità si muovono in gruppo: allora, per qualche notizia che appare come una novità, se ne registrano altre due o tre o quattro o cinque, diverse ma somiglianti, che si rinforzano a vicenda: e questo raddoppia o triplica il peso dell'informazione. Per fare un esempio, sulla SIDS ci sono stati in quest'anno, almeno 13 contributi, ciascuno di considerevole rilevanza, diversi ma tutti sostanzialmente coerenti, sul ruolo della posizione nel sonno, della qualità del letto e della coperta, della ri-respirazione della CO₂, della profondità del sonno, dei neurotrasmettitori, delle abitudini materne, della trasmissione intracardiaca dello stimolo (QT). Ma nessuna di queste informazioni, da sola, vale quanto la prima segnalazione sul ruolo del QT lungo o la prima segnalazione sul ruolo della posizione, o la prima segnalazione sul ruolo della condivisione del letto. In altre parole, la rete è sempre più pesante, ma contiene sempre più alghe e sempre meno pesci.

La quarta osservazione, forse non del tutto obiettiva, è che le novità stanno riducendosi. Anche per questo arrivano a gruppi, come se fossero in qualche modo una retroguardia e non un'avanguardia. Avete presente il Tour? beh, qualcosa di simile. Le fughe dei Pantani e degli Ullrich sono sempre più rare: prevalgono le tappe con arrivo di gruppo e volata finale che a mala pena separa il campione dal subcampione.

E tuttavia, a dispetto di tutto quanto si è detto, da questa fatica, sempre più pesante da mettere insieme (e probabilmente anche da fruire), il materiale letterario di un'annata, il curatore ritiene di aver imparato qualcosa anche quest'anno e pensa che leggere, a tappe, tornando a casa, queste pagine non sia tempo del tutto sprecato.

Alcuni altri dati generali. I capitoli più consistenti (con più voci bibliografiche) sono quelli dedicati alle infezioni (anche per merito dei vaccini, un argomento infinito), alla nutrizione (anche per merito dell'obesità, un argomento mai risolto), alla perinatologia (anche per merito della SIDS, un argomento da risolvere). Anche questo ha un senso (forse): il continuo mutare dell'interesse o dell'intervento possibile dalla diagnosi allo screening, dalla terapia alla prevenzione.

Alla fine, il solito piccolo pensiero nazionalista, sulla presenza degli italiani: come al Tour, non male. I titoli vengono scelti senza badare agli Autori; ma quando, in fase di lettura, si riconosce un amico, un collega più stretto, un "paesano", beh, non dispiace. I contributi italiani sono circa il 5% del totale; e non sono i peggiori.

ALLERGIA E ASMA

EPIDEMIOLOGIA

Il progetto ISAACS (International Study for Asthma and Allergies In Childhood) si propone di registrare a livello mondiale, con una metodologia semplice e altamente riproducibile (questionario, prick test), l'incidenza di asma, rinocongiuntivite allergica ed eczema in una età definita (13-14 anni) in diversi Paesi, allo scopo di generare, sulla base delle somiglianze e delle differenze, delle ipotesi sui fattori ambientali responsabili dell'aumento della patologia allergica nell'ultimo decennio. I risultati (quasi mezzo milione di bambini indagati in più di 150 centri di 56 Paesi) sono già interessanti^{1,2}.

La più bassa prevalenza delle tre malattie prese in considerazione e della positività dei prick test si ha nell'Europa dell'Est e in Asia, in accordo coi dati di un simile modello di studi rivolto all'età adulta (ECHRIS: European Community Respiratory Health Survey). Di regola, i Paesi ad alto indice di sviluppo (USA, Canada, UK, Giappone, Nuova Zelanda, Australia) si trovano ai posti più alti per l'incidenza delle malattie atopiche - con prevalenze tra 15 e 30% - e i Paesi poveri in coda (l'Albania è all'ultimo posto con 1-4%). Ma anche Paesi con alto indice di povertà (Perù, Cile, Kenia, Costa Rica) si trovano collocati nell'area della più alta prevalenza delle tre malattie (Figura 1).

Quello che più interessa, per generare delle ipotesi, sono in effetti, piuttosto, le sconnessioni che le connessioni. Com'è che alcuni dei Paesi poveri, in controcorrente, sono "flagellati" dall'atopia? Come mai in alcuni Paesi, come in Etiopia, dove l'eczema è comunissimo mentre l'asma e la rinocongiuntivite sono rare, l'atopia sembra quasi un fattore protettivo nei riguardi dell'asma? Come mai la Nigeria, al primo posto per la rinocongiuntivite (40%) e per la dermatite atopica (20%), scende poi al 12% per l'asma? L'Italia, con la maggior parte dei Paesi europei, si colloca a metà della scala (10% di asma, 15% di rinocongiuntivite, 7% di eczema); i Paesi dell'Europa del Nord si collocano ai primi posti per la dermatite atopica (20%) e in posizione intermedia, abbastanza vicini all'Italia, per la rinocongiuntivite e per l'asma.

Sempre alla ricerca dei fattori responsabili del trend in salita dell'incidenza delle malattie allergiche e della estrema variabilità della loro distribuzione nel mondo si sono raccolti indizi con-

sistenti sull'importanza dell'infezione precoce (imprinting della risposta Th1 > Th2) come fattore protettivo nei riguardi dello sviluppo dell'atopia^{4,5} e sull'effetto nullo (o al limite svantaggioso) delle vaccinazioni^{6,7}.

Ma i possibili perché sono infiniti: la diversa esposizione precoce ad allergeni alimentari e respiratori, in particolare agli acari e agli scarafaggi, la qualità della flora intestinale, la qualità delle abitazioni e delle abitudini di igiene domestica, l'esposizione ai prodotti di combustione del Diesel e al fumo, la durata della gravidanza e il passaggio transpla-

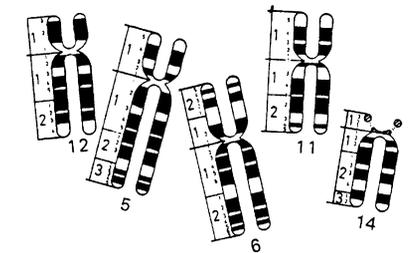
centare di anticorpi idiotipici e anti-idiotipici⁸. Ovvio, o quasi, è che la crescita dell'atopia sia un effetto della "modernizzazione" che in diversa misura e con diverse caratterizzazioni interessa l'intero globo.

GENETICA E BIOLOGIA MOLECOLARE

Sul versante complementare, quello delle basi genetiche dell'atopia, i progressi non sono stati più consistenti. Li possiamo ritrovare in una rassegna sintetica molto aggiornata⁹.

I geni putativi della costituzione atopica sinora identificati sono:

a) geni per la produzione delle citochine localizzate tra 5q23 e 5q21 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-12b, IL-13), assieme ai geni per i recettori β2-adrenergici. A questi geni, e specialmente a quelli che codificano per IL-4 e IL-9, è correlata per il 78% la quantità della risposta IgE, oltre che un'importante componente della bronco-iperreattività;



b) un altro gene regolatore della produzione di IL-4 da parte dei linfociti Th2, il proto-oncogene c-maf;

c) geni per la subunità β del recettore ad alta affinità per le IgE (FCεRI-β) localizzati su 11q13, anche questo associato a uno o più geni codificanti per la bronco-iperreattività. L'esistenza e la natura di questi geni e la loro rilevanza per la determinazione della costituzione atopica sono peraltro stati sottoposti sia a conferme che a sconnessioni tra gli anni '92 e '96;

d) tre altri loci correlati con la produzione di IgE, localizzati su 14q23, 14q32 e 14q11.2;

e) una serie di geni localizzati tra 12q15 e 12q24, che comprendono un gene codificante per INF-γ e un gene codificante per il fattore di crescita dei mastociti;

f) il locus MHC posto sul cromosoma 6p, che controlla la specifica capacità di risposta a questo piuttosto che a quell'altro epitopo. Numerosi studi, in parte molto recenti, hanno

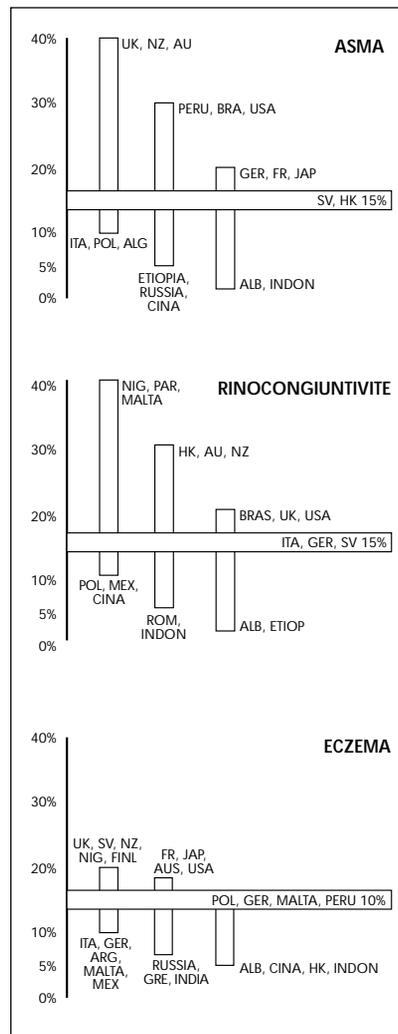


Figura 1. Prevalenza di asma, rinocongiuntivite e dermatite atopica in alcuni Paesi del progetto ISAACS.

dimostrato una correlazione tra determinati aplotipi di classe II e capacità di sensibilizzarsi all'ambrosia (HLA DQA*0101) o alla polvere di casa (HLA DQB1*0301) o all'antigene di gatto (HLA-DR1);

g) l'aplotipo per l'elevata produzione di TNF- α (TNFB*2/B*2), responsabile di broncoiper-reattività;

h) i geni, non ancora sufficientemente conosciuti, che controllano la produzione delle chemochine¹⁰. Le chemochine costituiscono una "nuova" famiglia di citochine, responsabili del reclutamento, dell'accumulo e dell'attivazione dei leucociti, in parte indipendente dallo stimolo IgE. Tra queste c'è l'eotaxina. L'eotaxina, assieme ad altre chemochine e a IL-5, inibisce l'apoptosi degli eosinofili (e ne esalta quindi l'effetto flogistico) mentre il cortisone induce apoptosi che spegne la flogosi; i) nell'insieme, sicuri linkage con l'asma sono stati trovati per i cromosomi 5q, 6p, 11q, 12q, 14q¹¹.

Questa non è che una parte della complessa interazione tra molecole e cellule che condiziona la risposta allergica e che arricchisce e confonde la comprensione della patologia atopica.

ASMA: BIOLOGIA MOLECOLARE E PATOGENESI

Già nelle voci precedenti c'è una ricetta abbastanza complessa del brodo molecolare da cui atopica e asma normalmente emergono. Ma ancora altri aspet-

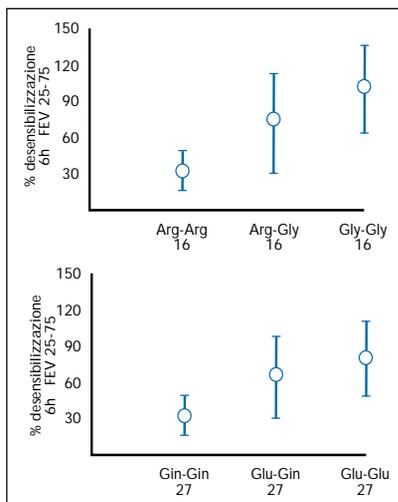


Figura 2. Rapporto tra il carattere glicina in posizione 16 e il carattere glutamina in posizione 27 nel gene che codifica per i beta-recettori e perdita di sensibilità al beta-stimolo (tachifilassi).

ti, genetici e non, aggiungono peperoncino e formaggio a questo brodo già fin troppo ricco di sapori.

Un problema è quello della ridotta sensibilità ai β -stimolanti (down-regulation) indotto dal loro uso continuo. Questo effetto sembra riguardare solo una parte della popolazione, in funzione di un polimorfismo dei β 2-adrenorecettori. Il polimorfismo svantaggioso è caratterizzato dalla glicina in posizione 16 e dalla glutamina in posizione 27¹². Questo carattere è associato a un'alta produzione di IgE e a un maggior rischio d'asma¹³ (Figura 2).

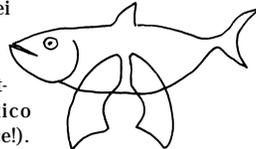
Un'altra caratteristica (genetica?) degli asmatici piú gravi è la molto minore capacità di produrre un derivato dell'ossido nitrico (NO) con potente effetto broncodilatatore, lo S-nitrosotioolo¹⁴.

TERAPIA: GLI ANTILEUCOTRIENI

Infine, i leucotrieni. Anche i leucotrieni entrano potentemente nel novero delle molecole autacoidi che controllano l'asma. L'interesse per i leucotrieni nell'asma non è nuovo, anche se si è fatto piú vivo in questi ultimissimi tempi, per l'introduzione in commercio di antileucotrieni come farmaci antiastmatici e anti-allergici con risultati piú che promettenti¹⁵.

Ricordiamo brevemente che i leucotrieni sono eicosaenoidi derivati dall'acido arachidonico attraverso la via della 5-lipogenasi (mentre le prostaglandine e i trombossani derivano dallo stesso acido attraverso la via della ciclo-ossigenasi). Quattro leucotrieni, i leucotrieni cisteinici (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4), corrispondono a quella che una volta era chiamata SRS-A o "slow reacting substance of asthma", un broncoconstrictore 1000 volte piú potente dell'istamina. Piú che dai geni dipendono dall'alimentazione e

dalla qualità dei grassi poli-insaturi che assumiamo (effetto anti-asmatico dell'olio di pesce!).



TERAPIA STEROIDEA INALATORIA ED EFFETTI COLLATERALI

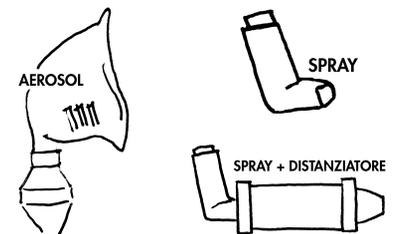
Per una trattazione comprensiva, pratica e in qualche misura originale sugli steroidi inalanti ci permettiamo di indicare un lavoro comparso su *Medico e Bambino* che ci sembra per qualche

aspetto superiore ad altre review della letteratura internazionale¹⁶.

Su quest'ultima ci si imbatte comunque in una lunga coda di dibattito sugli effetti collaterali del trattamento steroideo a lungo termine, specialmente sulla crescita staturale e, piú recentemente, anche sulla possibilità di cataratta.

Le conclusioni che se ne possono ricavare sono:

- a) dosi < 400 γ di BMDP o equivalenti somministrate ininterrottamente anche per lungo tempo non sopprimono la crescita¹⁷;
- b) dosi moderate (400-700 γ) possono ridurre la crescita fino a 1-1,5 cm/anno²⁰;



- c) questo effetto è piú marcato nelle prime 6 settimane di terapia, si attenua nel trimestre successivo e non è piú presente nei trimestri seguenti¹⁸;

- d) l'effetto è dovuto prevalentemente a un'azione sul metabolismo del collagene¹⁹;
- e) è ragionevole pensare che per dosi > 400 γ l'effetto sulla crescita sia proporzionale alla dose¹⁷;

- f) disturbi piú severi della crescita si possono raramente e inattesa (idiosincrasia) osservare anche per dosi moderate¹⁷;

- g) esiste, nell'anziano, un sicuro rapporto tra assunzione di corticosteroidi, anche per via inalante, e rischio di cataratta nucleare^{20,21};

- h) si tratta di un rischio statistico, non forte, a lunga distanza, in una popolazione già a rischio, per l'età, di cataratta "spontanea". Nulla sappiamo sulla possibilità che l'assunzione di steroidi per via inalante in età giovanile possa sommarsi ad altri fattori di rischio e aumentare le probabilità o la precocità di cataratta in età adulta, ma sembra ragionevole pensarlo (anche se il rischio di anticipazione della cataratta, evento cosí comune da essere "quasi fisiologico", non va sopravvalutato).

L'insieme di queste osservazioni orienta verso cicli di trattamento a termine (qualche mese) e verso l'utilizzo di dosi basse (singola somministrazione pomeridiana) piuttosto che sui trattamenti continui. Peraltro, la diffusione e la straordinaria efficacia della terapia inalante preventiva e la rarità e la modestia degli effetti collaterali segnalati danno un generico segnale alquanto tran-

quillizzante, che il passare del tempo rafforza.

ASMA: ASPETTI SOCIALI E RELAZIONALI

Subito dopo queste note sul rischio di iper-trattamento, occorre però ricordare che esiste il rischio opposto, di sotto-diagnosi e di sotto-trattamento. Due studi di popolazione, uno danese²² e uno statunitense²³, colpiscono al cuore il problema: 30% circa degli adolescenti con asma non sanno di averlo e non vanno dal medico per i disturbi che pur avvertono.

L'asma misconosciuto si associa significativamente a: sesso femminile (OR: 4,5), sovrappeso (OR: 3), scarsa attività fisica (OR: 1,7), fumo passivo (OR: 2,4), difficoltà familiari (OR: 8,4).

Non parliamo dei poveri (neri e ispano-americani) degli Stati Uniti, dove anche chi sa di avere l'asma, dai 7 anni in poi, tende sempre più all'autocura, senza supervisione di adulti (Figura 3). Sempre in questa popolazione svantaggiata, dove sia l'obesità sia la morte per asma sono molto più frequenti che altrove (in East Harlem la mortalità per asma è 10 volte più alta rispetto alla media degli USA), si conferma l'associazione tra eccesso di peso e gravità dell'asma²⁴. È un aspetto del problema che richiede ulteriori studi e spiegazioni.

L'asma notturno è una causa più o meno occulta di disturbi del sonno e si associa a difficoltà di concentrazione e di memoria, problemi psicologici, che migliorano curando l'asma²⁵.

Un giro vizioso tra povertà, asma, passività, scarso rendimento, insoddisfazione.

IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE

Non si placa il confronto a distanza tra i vaccinatori tradizionali e i vaccinatori sublinguali. Un interessante lavoro in doppio cieco comprovante l'efficacia (sia sulla clinica che sulla down-regulation della produzione di IgE) di un protratto trattamento per via sublinguale della rinocongiuntivite allergica²⁶ merita un dotto commento su *Lancet*²⁷ che suggerisce la possibilità che l'immunoterapia in generale e quella mucosale in particolare possano indurre quell'imprinting Th1 tanto invocato in questi ultimi tempi per contrastare la risposta IgE.

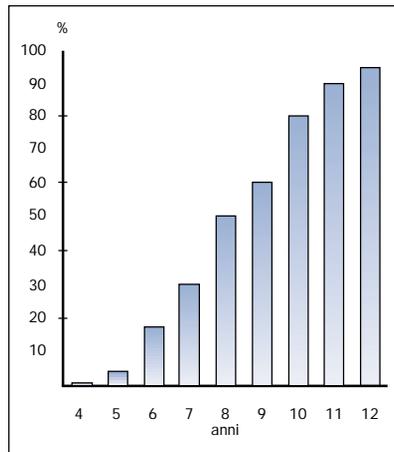


Figura 3. Percentuale dei bambini che si autocurano per l'asma, senza supervisione genitoriale (USA, Inner City Baltimore e Washington).

DERMATITE ATOPICA

La relazione causale tra allergia alimentare e dermatite atopica, l'utilità della terapia dietetica e l'utilità del prick test come guida a quest'ultima sono da tempo sottoposte a dura critica.

Un grosso lavoro (155 pazienti di età tra 4 mesi e 22 anni, 2016 prick test per alimenti, 266 prove di scatenamento in doppio cieco) fornisce dei risultati in controtendenza, che non possono venir taciuti²⁸. I prick test servono, almeno per guidare la decisione di un intervento dietetico, quando questo è opportuno.

Il 60% dei pazienti mostra almeno un prick test positivo con una sensibilità del 100% e una specificità del 66%. In accordo con quanto si è segnalato l'anno scorso (forse solo gli eczemi a esordio precoce sono atopici), la cutipositività e la positività del test da carico sono state significativamente più comuni nei bambini con esordio precoce (età media 2 mesi; minimo 0,5, max 247). Gli allergeni più gettonati sono stati: le noccioline, il latte, l'uovo, la farina, la soia.

In base a questi risultati si dovrebbe dire: a) che un prick test merita di essere fatto almeno negli eczemi a esordio precoce; b) che, se il prick test è negativo per un determinato alimento, si può essere sostanzialmente certi della sua innocenza (0% di falsi negativi); c) che invece la positività del prick test non basta a incriminare l'alimento in causa (35% di falsi positivi).

Come per l'asma, anche per la dermatite atopica si provano anti-infiamma-

tori non steroidei. C'era stato il tempo dei tentativi con la ciclosporina per uso locale, poi abbandonati. Oggi si riprova col tacrolimus²⁹, con risultati più incoraggianti. Il farmaco è stato usato localmente a concentrazioni di 0,03%, 0,1% e 0,3%: i risultati di un ciclo di 3 settimane con la dose ottimale (0,1%) sono stati pari all'83% di successo contro 23% per il placebo.

Bibliografia

- ISAACS Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAACS. *Lancet* 351, 1255, 1998.
- Lewis S: ISAACS - a hypothesis generator for asthma? *Lancet* 351, 1220, 1998.
- Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, et al: Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet* 350, 85, 1997.
- Shahenen SO, Aaby P, Hall AJ, et al: Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 347, 1792, 1997.
- Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM: The inverse relation between tuberculin response and atopic disorder. *Science* 275, 77, 1997.
- Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A: Early BCG vaccination and development of atopy. *Lancet* 350, 400, 1997.
- Silverman M: BCG vaccination and atopy - unfinished business? *Lancet* 350, 380, 1997.
- Hanson L, Telemo E: The growing allergy problem. *Acta Paediatr* 86, 916, 1997.
- Anderson GG, Morrison JFJ: Molecular biology and genetics of allergy and asthma. *Arch Dis Child* 78, 488, 1998.
- Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Human cytokines: an update. *Ann Rev Immunol* 15, 675, 1997.
- Holgate ST: Waiting to exhale. *Nature Genes* 15, 227, 1997.
- Tan S, Hall IP, Dewar JD, et al: Association between β 2-adrenoceptor polymorphism and susceptibility to bronchodilator desensitization in moderately severe stable asthmatics. *Lancet* 350, 995, 1997.
- Hopes E, McDougall C, Christie G, et al: Association of glutamine 27 polymorphism of β 2-adrenoceptor with reported childhood asthma: population based study. *BMJ* 316, 664, 1998.
- Gaston B, Sears S, Woods J, et al: Bronchodilator S-nitrosothiol deficiency in asthmatic respiratory failure. *Lancet* 351, 1317, 1998.
- Rachelefsky: Childhood asthma and allergic rhinitis: the role of leukotriens. *J Pediatr* 131, 348, 1997.
- Longo G: I glucocorticoidi per via inalatoria. *Medica e Bambino* 6, 367-73, 1998.
- Allen DB: Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr* 87, 123, 1998.
- Doull IJM, Campbell MJ, Holgate T: Duration of growth suppressive effects of regular inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 78, 172, 1998.
- Crowley S, Trivedi P, Ristelli L, et al: Collagen metabolism and growth in prepubertal

asthmatic children treated with steroids. *J Pediatr* 132, 409, 1998.
 20. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 337, 8, 1997.
 21. Chylak LT jr: Cataract and inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 337, 46, 1997.
 22. Siersted HC, Boldsen J, Nansen HS, et al: Population based study of risk factors for underdiagnosis of asthma in adolescence: Odense schoolchild study. *BMJ* 316, 651, 1998.

23. Eggleston PA, Malveaux FJ, Butz AM, et al: Medication used by children with asthma living in the inner city. *Pediatrics* 101, 349, 1998.
 24. Buder E, Melnik TA, Di Mais M: Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and hispanic children. *J Pediatr* 132, 699, 1998.
 25. Stores G, Ellis AJ, Wiggs L, et al: Sleep and psychological disturbance in nocturnal asthma. *Arch Dis Child* 78, 413, 1998
 26. Passalacqua G: Randomized controlled

trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis *Lancet* 351, 28, 629, 1998.
 27. Holt PG, Sly PD, Smith W: Sublingual immunotherapy for allergic respiratory disease. *Lancet* 351, 613, 1998.
 28. Wesley A, James JM, Hiegel A, et al: Atopic dermatitis and food hypersensitivity reactions. *J Pediatr* 132, 132, 1998.
 29. Ruzicka T, Bieber T, Schopf E, et al: A short term trial of tacrolimus ointment for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 37, 816, 1997.

AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

GHR E GH

Ne abbiamo già parlato l'anno scorso e due anni fa. Oggi conosciamo con precisione numerose anomalie del gene GHR (interessanti il dominio extracellulare e transmembranoso della molecola, cioè il cosiddetto recettore solubile), anomalie che, allo stato omozigote o più spesso di doppia eterozigosi, spiegano l'insufficiente risposta al GH, dando luogo a una varietà genetica (ma con una sostanziale uniformità fenotipica) del nanismo di Laron, caratterizzato da livelli di GH normali-alti con difetto recettoriale¹ (Figura 4).

All'ipotesi che difetti meno importanti, ed eventualmente situazioni di eterozigosi, espresse da valori subnormali del GHR solubile e/o della proteina legante il GH (GHBP), potessero avere un ruolo patogeno nella bassa statura idiopatica con GH normale è stata data (anche in questa rubrica) molta attenzione negli anni scorsi. In realtà mutazioni eterozigoti di GHR costituiscono sì il 30% dei casi rari con bassa statura, bassa GHBP e bassi livelli di IGF-I, ma solo il 3% del totale dei casi di bassa statura idiopatica².

Uno studio cooperativo su questi fat-

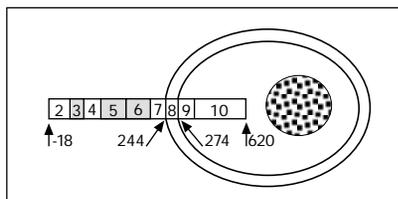


Figura 4. Siti di delezione o di errori di trascrizione nei domini extracellulare o transmembranoso del recettore per il GH, responsabili di nanismo tipo Laron.

tori, che ha interessato 6447 soggetti di bassa statura di cui 77% senza una causa riconosciuta, ha permesso di concludere³ che i valori di GHBP sono indipendenti dai valori di GH e non sono di per sé predittivi della risposta al trattamento con GH, anche se possono essere un indice di anomalia molecolare di GHR e di insensibilità parziale al GH.

In sostanza, ancora una volta, molto rumore per nulla.

Dunque, molto poco è cambiato sulle conoscenze, sulle indicazioni e sulle modalità d'uso del GH nella bassa statura idiopatica con GH normale⁴: aumenta la velocità di crescita ma accelera l'età ossea senza evidenza di un vantaggio sulla statura finale⁵; è una falsa risposta a falsi bisogni psicologici: insomma, non va usato.

GH: INDICAZIONI DIVERSE DALLA BASSA STATURA IDIOPATICA

Uno studio su 24 pazienti con fibrosi cistica⁶ ha registrato, a due anni di distanza, un significativo successo su peso e statura, senza effetti collaterali se non in due casi (tolleranza al glucosio).

Nella sindrome di Noonan⁷ si sono registrati ugualmente buoni risultati, paragonabili a quelli ottenuti nella sindrome di Turner: su 23 pazienti con sindrome di Noonan e su 17 pazienti con sindrome di Turner si è ottenuto un aumento della velocità di crescita di 4 e rispettivamente di 3,6 cm/anno.

Un gruppo di 29 bambini con sindrome di Prader-Willi è stato randomizzato in due sottogruppi: quello trattato con GH, con un significativo aumento staturale e una significativa riduzione del BMI⁸.

PUBERTÀ

La durata della pubertà nelle ragazze dipende dall'età del suo esordio⁹, ed è tanto più lunga quanto più l'esordio è precoce: 2,77 anni se l'esordio è a 9 anni, 0,65 anni se l'esordio è a 13. Una bella differenza.

Bibliografia

1. Parks JS, Brown MR, Faase ME: The spectrum on growth-hormone insensitivity. *Pediatrics* 131, S45, 1997.
2. Goddard AD, Dowd P, Chernhausek S, et al: Partial growth-hormone insensitivity: the role of growth hormone receptor mutation in idiopathic short stature. *Pediatrics* 131, S51, 1997.
3. Attie KM, Julius JR, Stoppani C, et al: National cooperative growth study substudy VI: the clinical utility of growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor I, and insulin-like growth factor-binding protein 3 measurement. *J Pediatr* 131, S56, 1997.
4. Brook CGD: Views on growth hormone treatment in idiopathic shortness of stature. *Acta Paediatr* 87, 485, 1998.
5. Rekers-Mombarg LT, Massa GG, Matrangola AMC, et al: Growth hormone therapy with three disage regimen in children with idiopathic short stature. *J Pediatr* 132, 455, 1998.
6. Hardin DS, Sy JP: Effects of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis: the national cooperative growth study experience. *J Pediatr* 131, S65, 1997.
7. De Schepper J, Otten BJ, François I, et al: Growth hormone therapy in pre-pubertal children with Noonan syndrome: first year growth response and comparison with Turner syndrome. *Acta Paediatr* 68, 943, 1997.
8. Lindgren AC, Hagenaes L, Muller J, et al: Growth hormone treatment of children with Prader-Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 87, 28, 1998.
9. Marti-Henneberg C, Vizmanos B: The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset. *J Pediatr* 131, 618, 1997.

GASTROENTEROLOGIA

CELIACHIA: DEFICIT DI IgA

Crediamo doveroso citare, per le loro dimensioni e per una loro specifica implicazione concettuale, due lavori^{1,2}, rispettivamente sul bambino (688 casi) e sull'adulto (2098 casi), che quantificano la prevalenza del deficit di IgA nella popolazione dei celiaci (1,77% nei bambini, 2,6% negli adulti, circa 10 volte più che nella popolazione normale). L'aspetto più interessante consiste nel fatto che in 6 di questi celiaci con deficit di IgA, quest'ultima condizione si è dimostrata reversibile dopo l'eliminazione del glutine: il deficit di IgA, dunque, come effetto e non come fattore favorente la celiachia: ragionevolmente una malattia da autoaggressione (verso lo stesso sistema immunitario), come lo sono il diabete, o la tiroidite, o le alterazioni dentarie, o l'alopecia.

REGURGITI
E REFLUSSO GASTROESOFAGEO

Un workshop sul regurgito³ porta poche novità, molte ingenuità e alcune critiche nei riguardi degli alimenti anti-regurgito. Ci limiteremo a queste ultime.



I latte anti-reflusso contengono una relativamente elevata quantità di caseina; danno luogo quindi a un caseum più solido, a uno svuotamento gastrico più lento, ma anche a una minore incidenza di reflusso.

Dal punto di vista nutrizionale, se è vero che tanta enfasi si è data al riequilibrio del rapporto caseina/albumina nelle formule adatte, qualche svantaggio dovrebbe pur esserci. Gli ispessenti, dalla farina di seme di carruba alle pectine, alla farina di riso, alla cellulosa, non hanno effetto sul reflusso gastroesofageo, anche se sembra limitino il numero e l'entità del regurgito, diano un maggiore senso di sazietà e inducano un sonno più tranquillo. I latte poveri di grasso danno un tempo di svuotamento gastrico più rapido e quindi in teoria possono ridurre la frequenza e l'entità dei regurgiti; ma lo studio pH-metrico non dimostra una modificazione del fe-

nomeno "reflusso". Le formule AR sono in genere caratterizzate dall'associazione di tutte queste variabili (aggiunta di ispessenti, alto rapporto caseina/albumina, relativa povertà di grassi). Studi ad hoc non dimostrano alterazioni rilevanti dei parametri nutrizionali, eccetto che per un aumento dell'urea e una diminuzione dell'albuminemia; ma nell'insieme non siamo certo sulla strada maestra del progresso qualitativo nutrizionistico.

In sostanza, viene da dire, di nuovo: anche qui molto rumore per nulla (ovvero, un *working party* in eccesso; un eccesso di studi per un problema inesistente, una serie di alimenti poco efficaci sul sintomo regurgito e non ottimali sul versante nutrizionistico). A occhio e croce, meglio non dare i latte AR che darli; meglio l'aggiunta di ispessenti che l'uso degli AR; e meglio di tutto, niente.

Questa che vi propongo ora non è una novità; e tuttavia è un interessante colpo d'occhio su di una medicina molto diversa dalla nostra, apparentemente più avanzata, ma in realtà arretrata, quella degli USA⁴. In verità non so per voi, ma per me è stata una novità apprendere che, in quel Paese, l'intervento chirurgico antireflusso di Nissen era fino a poco fa, dopo quello di ernia, il più comune intervento di chirurgia pediatrica (fino a 50 interventi/anno, per lo più in lattanti, per unità di chirurgia pediatrica), malgrado l'alta incidenza di fallimenti o di inconvenienti: anche se l'ho appresa da un lavoro che registra un ridimensionamento del problema e indica in 3-5 interventi/anno la cifra ragionevole degli interventi per ogni unità (credo siano ancora troppi). Un'altra espressione della jatrogenesi della nostra civiltà, ma anche delle deformazioni di una medicina alienata e certamente molto condizionata da fattori economici.

DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI
E GASTRITE DA *HELICOBACTER PYLORI*

Anche su questo argomento, nulla di nuovo; anzi un ritorno all'antico.

Riconfermato il principio che l'infezione cronica da *Helicobacter pylori* è asintomatica (i controlli hanno più disturbi dei bambini infetti) e che non c'è rapporto tra Hp e DAR⁵, si studia l'avvenire dei bambini con DAR, convinti ormai che il DAR non sia altro che il DAR, un disturbo psicosomatico (?), le-

gato almeno in parte a una strutturazione nevrotica della famiglia, che può avere nel suo avvenire in età adulta⁶ o il colon irritabile⁷ ovvero lievi disturbi "psichiatrici".

In verità sia il rischio di colon irritabile che quello di patologia psichiatrica sono modesti con un OR attorno a 2: abbastanza per suggerire l'ipotesi psicosomatica, non abbastanza per essere pessimisti nei riguardi della prognosi a distanza di un disturbo in ultima analisi comunissimo e innocente.

DIARREA CRONICA NON SPECIFICA

Nemmeno qui ci sono novità. Riportiamo tuttavia un lavoro istruttivo riguardante 20 casi consecutivi di bambini con una lunga storia di Chronic Non Specific Diarrhoea CNSD (durata media 24 mesi; 2,5 precedenti ricoveri in media; 2,5 diagnosi diverse da quella di CNSD; 14/20 in dieta di eliminazione al momento del ricovero; 8/20 con rapporto calorico inadeguato, 16/20 con rapporto peso/statura < 50° centile). In tutti i casi una dieta senza restrizioni (effettuata forzando l'apprensione dei genitori) è stata seguita da normalizzazione della diarrea e aumento ponderale, dimostrando quanto meno l'inconsistenza dell'ipotesi di una patogenesi da ipersensibilità⁸ (Figura 5).

Un controllo telefonico a 5-6 anni di distanza ha messo in evidenza che solo 10 su 20 bambini avevano mantenuto la dieta libera prescritta alla dimissione; dei 10 restanti, 5 sono stati messi a dieta di eliminazione intermittente (a ogni ricaduta della diarrea), 4 sono stati messi a dieta senza latte e/o senza glutine e uno ha ricevuto un trattamento con enzimi pancreatici, in nessun caso con vantaggio clinico ma solo "per prudenza". In tut-

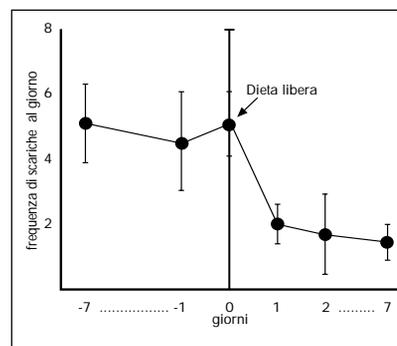


Figura 5. Numero (medio) delle scariche prima e dopo la liberalizzazione della dieta nella diarrea cronica aspecifica.

ti i casi il problema si è risolto spontaneamente (in media 1,7 anni dopo la dimissione). Una storia esemplare sulla distanza tra il dire e il fare, e tra il sapere e il comportamento pratico, sugli effetti di un eccessivo interventismo medico e delle preoccupazioni ossessive che la varietà degli atteggiamenti dei pediatri inducono nella famiglia.

DIARREA ACUTA

La reidratazione enterale, introdotta tra gli anni Cinquanta e Sessanta come intervento universale e (quasi) esclusivo della diarrea acuta, ha certamente salvato milioni di vite. Molto più difficile è stato accettare e fare accettare l'altro cardine della cura della diarrea, cioè la non interruzione della nutrizione durante l'episodio acuto.

Un articolo di revisione dell'argomento⁹ raccoglie una serie di dati utili da memorizzare.

L'articolo comprende: i dati sperimentali sull'animale, che dimostrano il danno mucosale di un digiuno anche breve; i motivi culturali che rendono genitori e medici riluttanti a continuare la somministrazione di alimenti (specie di latte) durante e dopo la diarrea, incoraggiati in questo dalla naturale inappetenza del bambino malato; le evidenze cliniche del vantaggio della nutrizione del bambino e "del suo intestino" nei riguardi della ripresa ponderale e specialmente della evoluzione in diarrea cronica, che è prevenuta, anziché facilitata (come è il timore diffuso) dalla non interruzione della nutrizione enterale, ma anche le evidenze dei vantaggi della rialimentazione precoce sul decorso stesso dell'episodio acuto, che è abbreviato; i risultati degli studi controllati sul tipo della dieta più indicato: il latte materno prima di tutto, quando c'è; poi il latte di formula (contenente lattosio); poi le diete miste contenenti latte, ma anche fibre, la cui presenza migliora la consistenza delle feci, pur non diminuendone la quantità.

Contro tutte queste evidenze "scientifiche", c'è però tutta una serie di evidenze empiriche^{10,11} che dimostrano che la maggior parte dei genitori e anche dei pediatri, pur in Paesi ad alto sviluppo culturale e tecnologico e pur essen-

do a conoscenza delle raccomandazioni della American Academy of Pediatrics, considerano opportuna una restrizione dietetica durante gli episodi di diarrea acuta. Ancora un'evidenza del divario tra il dire e il fare e tra il sapere e l'operare; e anche del fatto che "tutto il mondo è paese".

Causa di diarrea protratta è piuttosto la persistenza dell'infezione da Rotavirus. Su 37 bambini, studiati per 100 giorni dopo un episodio di diarrea acuta, nel 25% l'escrezione del Rotavirus è continuata più di 15 giorni; e nel 10% più di 40 giorni (Figura 6). I bambini con protratta escrezione di Rotavirus hanno avuto ripresa di vomito e diarrea, spesso associata con una ripresa dei coproanticorpi IgA¹² (Figura 7).

Un tentativo di trattamento della diarrea acuta da Rotavirus mediante an-

ticorpi specifici da colostro bovino ha dato risultati modesti¹³.

Bibliografia

1. Cataldo F, Marino V, Bottaro G, et al: Coeliac disease and selective immunoglobulin A deficiency. *J Pediatr* 131, 306, 1997.
2. Cataldo F, Marino V, Ventura A, Bottaro G, Corazza G: Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an italian multicentre study. *Gut* 42, 362-5, 1998.
3. Vandenplas Y, Belli D, Cadranet S, et al: Dietary treatment for regurgitation - recommendation from a working party. *Acta Paediatr* 87, 462, 1998.
4. Hassal E: Antireflux surgery in children. Time for a harder look. *Pediatrics* 101, 467, 1998.
5. Borde G, Rithenbaucher D, Brenner H, Adler G: *Helicobacter pylori* and abdominal symptoms. A population based study among preschool children in southern Germany. *Pediatrics* 101, 634, 1998.
6. Hotopf M, Carr S, Mayon R, et al: Why children have chronic abdominal pain, and what happens to them when they grow up? Population based study. *BMJ* 316, 1196, 1998.
7. Walker LS, Guite JW, Duke M, et al: Recurrent abdominal pain: a potential precursor of irritable bowel syndrome in adolescents and young adults. *J Pediatr* 132, 1010, 1998.
8. Böhm P, Nassimbeni G, Ventura A: Chronic non-specific diarrhoea in childhood: how often is it iatrogenic? *Acta Paediatr* 87, 258, 1998.
9. Duggan C, Nurko S: Feeding the gut: the scientific basis for continued enteral nutrition during acute diarrhoea. *J Pediatr* 131, 801, 1997.
10. Kaila M, Onnela T, Isolauri E: Treatment of acute diarrhoea in practice. *Acta Paediatr* 131, 86, 1997.
11. Shamir R, Abramovich T, Poraz I, et al: Management of acute gastroenteritis in Israel. *Pediatrics* 101, 892, 1998.
12. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, et al: Extended excretion of Rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet* 351, 1844, 1998.
13. Ylitalo S, Uhari M, Rasi S, et al: Rotaviral autoantibodies in the treatment of acute viral gastroenteritis. *Acta Paediatr* 87, 264, 1998.

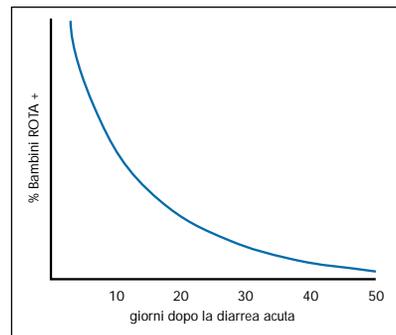


Figura 6. Negativizzazione dell'antigene Rota nelle feci dei bambini con diarrea acuta, dopo l'episodio.

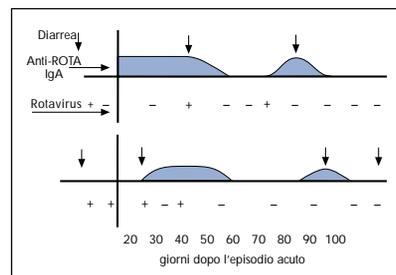


Figura 7. Storia naturale della diarrea da Rotavirus. Alcuni esempi in cui si vede la ripresa della diarrea, correlata o meno alla ri-positivizzazione del Rotavirus e/o alla ri-comparsa di copro-anticorpi IgA specifici.

GENETICA

FIBROSI CISTICA

Lo screening neonatale per la fibrosi cistica (un progetto destinato a cadere se si attuerà lo screening prenatale?) è quest'anno occasione di dibattito. Ne registriamo gli estremi, per i quali potrebbero bastare i titoli:

- *BMJ* (asciutto): No evidence yet of any benefit¹;
- *N Engl J Med* (conciliante): Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis²;
- *N Engl J Med* (problematico): Time to change our position³
- *Acta Paediatr* (pratico): Failure to thrive: the earliest feature of cystic fibrosis⁴.

Questi titoli, e le idee che sottendono, nascono da due studi su bambini con FC diagnosticati per screening (103 nello studio italiano⁴, 54 nello studio nordamericano³). Quest'ultimo è mirato a valutare i vantaggi dello screening: confronta peso e statura a 4 anni dei bambini diagnosticati clinicamente o mediante screening e trova un significativo, ancorché modesto, vantaggio nei valori antropometrici in questi ultimi (ma il *BMJ* suggerisce che questo possa dipendere da una loro minore gravità). Lo studio italiano è invece mirato a riconoscere meglio i segni clinici che possano far porre la diagnosi clinica, e individua il

sintomo principale nel ritardo a riprendere il peso alla nascita. Una stentata crescita alla fine del primo mese era presente nel 70% dei casi; e questo segno, se sufficientemente e sistematicamente valorizzato, potrebbe sostituire lo screening universale: in questi bambini, (tutti quelli con mancata o scadente ripresa del peso alla nascita a 30gg) un dosaggio della chimotripsina fetale e della tripsina immunoreattiva nel sangue potrebbe permettere una diagnosi facile e tempestiva.

TERAPIA DELLA OSTEOPENIA IMPERFETTA

Non è una novità, nemmeno per questa rubrica. Meritano comunque una se-

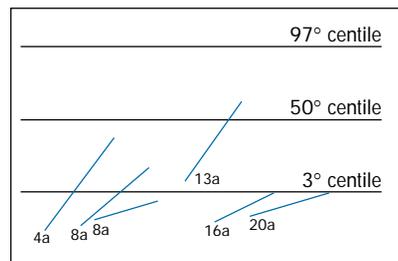


Figura 8. Incremento della densità ossea in sei casi di osteogenesi imperfetta trattati con bifosfonati.

gnalazione due studi quasi identici, uno svedese⁵ e uno italiano⁶, ciascuno su tre pazienti, prostrati per anni, studi che confermano il notevole aumento della densità ossea, ottenuto in 5 bambini con infusioni di pamidronato (contro un effetto molto più modesto ottenuto in una giovane adulta) (Figura 8).

Bibliografia

1. Wlad NJ, Morris JK: Neonatal screening for cystic fibrosis. No evidence yet of any benefit. *BMJ* 316, 404, 1998.
2. Farrell PM, Kosorok MR, Laxova A, et al: Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 337, 963, 1997.
3. Dankert-Roelse JE, Meerman GJ: Screening for cystic fibrosis-time to change our position? *N Engl J Med* 337, 997, 1997.
4. Giglio L, Candusso M, D'Orazio C, et al: Failure to thrive: the earliest feature of cystic fibrosis in infants diagnosed by neonatal screening. *Acta Paediatr* 86, 1162, 1997.
5. Aestroem E, Soederhaell S: Beneficial effect of biphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 87, 64, 1998.
6. Bembi B, Parma A, Bottega M, et al: Intravenous pamidrate treatment in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 131, 622, 1997.

IMMUNOLOGIA

IMMUNODEFICIT E PSEUDO-OSTRUZIONE

La sindrome della pseudo-ostruzione intestinale cronica è una rara condizione, caratterizzata da una degenerazione ganglionare di tratti dell'intestino, che comporta una serie di più o meno drammatiche occlusioni intestinali fino alla necessità di una nutrizione parenterale totale, per effetto di resezioni, di colonizzazione intestinale, malassorbimento, ostacoli alla progressione del contenuto intraluminale. La malattia si può associare a disturbi urinari, oftalmoplegia, coeliati, miopatia, ipogammaglobulinemia.

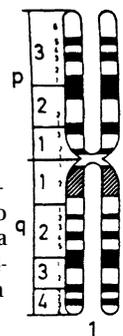
Una casistica eccezionalmente numerosa, di 23 bambini, ha permesso una valutazione obiettiva della rilevanza di queste associazioni¹.

L'ipogammaglobulinemia è stata riscontrata in 18 bambini; 10 di questi avevano una disfunzione autonoma, 9 una ipoglicemia ricorrente, 6 disfunzioni urinarie; altre associazioni morbose erano più rare. Cosa lega tra loro questi disturbi in apparati così diversi? L'ipotesi di una malattia mitocondriale è tra le prime a venire in mente; la seconda, suggerita dalla associazione più consistente, quella con la ipogammaglobulinemia, è quella che la pseudo-ostruzione (come l'agammaglobulinemia) sia il risultato di una patologia autoimmune (dei gangli nervosi intestinali da una parte e di alcune popolazioni linfocitarie dall'altra). Infine, che possa essere l'espressione di un microdanno prenatale multisistemico.

Di un'altra immunodeficienza B, la sindrome con iper-IgM si è venuta chia-

rendo il significato in questi ultimi tempi. Si tratta di una condizione eterogenea di ipo-IgG+ iper-IgM, tipicamente X-linked, ma anche autosomica (recessiva e dominante) e anche acquisita; e, come la sindrome della pseudo-ostruzione, associata a disturbi multisistemici².

Queste alterazioni sono accomunate dal difetto genetico che, per la forma X-associata, è sito in Xq24-27 e controlla la struttura del ligando CD40, un potente regolatore della differenziazione dei B-linfociti e dello switch tra IgA e IgG, e probabilmente anche di altre funzioni.



Uno studio collaborativo sulla sindrome da iper-IgM con difetti del ligando CD40, coinvolgente 26 strutture, su una casistica eccezionalmente numerosa (56 pazienti), ha dimostrato, appunto, che questo difetto comporta una patologia multisistemica a carico del sistema nervoso centrale, del sistema emopoietico (neutropenia), del tratto gastrointestinale, dell'albero biliare, con una prognosi molto peggiore rispetto all'agammaglobulinemia di Bruton.

MALATTIA DI KAWASAKI

Una ricerca di meta-analisi³ mette a confronto i risultati di differenti dosi di gammaglobuline: la dose da 1 g/kg a 1,2 g/kg è seguita da una probabilità di esiti coronarici a 60 giorni pari a 9,7%; la dose di 1,6 g/kg comporta una probabilità di danno di 6,3%; quella (classica) di 2 g/kg (sempre se effettuata entro i 10 giorni) dà una percentuale di esiti del 3,7%. In sostanza l'uso delle dosi maggiori è giustificato.

Uno studio epidemiologico austriaco

(4139 casi in 2 anni) dà una incidenza annuale di 3,7/100.000 nei bambini di età inferiore a 5 anni; il 25% hanno presentato patologia coronarica; solo il 66% ha avuto una diagnosi corretta entro i primi 10 giorni e solo l'80% di questi hanno ricevuto il trattamento appropriato con gammaglobuline. Anche in Australia si può far fatica a far diagnosi.

MALATTIA DI BEHÇET

Uno studio collaborativo (per questionario) - coinvolgente specialisti della Turchia, Francia, Iran, Arabia Saudita - è stato condotto su 86 pazienti per ridefinire le caratteristiche clinico-epidemiologiche di questa rara ma non rarissima malattia⁴, che è caratterizzata da afte orali, più almeno due tra i seguenti segni: afte genitali, lesioni oculari, lesioni cutanee, test patergico positivo.

La prevalenza è eguale nei due sessi. Il quadro clinico comprende frequentemente

lesioni muco-cutanee. L'uveite è associata a una prognosi cattiva; la mortalità è dovuta al coinvolgimento di grossi vasi. La familiarità è relativamente alta (15% dei casi); l'eritema nodoso e l'ipersensibilità cutanea sono più comuni tra i bambini turchi; l'interessamento neurologico è più comune tra i francesi e gli arabi.

Bibliografia

1. Forchielli ML, Young MC, Flores AF, et al: Immune deficiencies in chronic intestinal pseudo-obstruction. *Acta Paediatr* 81, 1077, 1997.
2. Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al: The clinical spectrum of X-linked hyperimmunoglobulinemia M syndrome. *J Pediatr* 131, 47, 1997.
3. Royle J, Williams C, Elliott E, et al: Kawasaki disease in Australia, 1993-95. *Arch Dis Child* 78, 33, 1998.
4. Koné-Paul I, Yurdakul S, Bahabri S, et al: Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J Pediatr* 132, 721, 1998.

INFEZIONE

RESISTENZA AGLI ANTIBIOTICI

Accanto ai germi stabilmente sensibili ad antibiotici vecchi (*Streptococcus pyogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*) emergono i multiresistenti (*Salmonella typhi*, *Staphylococcus aureus*, enterococchi vancomicina-resistenti, meningococchi penicillino-resistenti) (Figura 9). Questi fenomeni (per fortuna?) eccedono in parte le nostre capacità di controllo: i batteri sono i più numerosi abitanti della Terra (solo 1/10 delle cellule di un organismo vivente gli appartengono; il restante 90% è fatto da batteri) che non conoscono frontiere di Stato né di specie; gli antibiotici non si usano soltanto (e troppo) in patologia umana, ma anche nell'allevamento degli animali. Il da farsi utile è poco; ma, dobbiamo aggiungere, anche quel poco non viene fatto^{1,2}. Eppure "no time to lose"³.

RESISTENZA, VIRULENZA, PROFILASSI: MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La resistenza ad almeno un antibiotico riguarda il 10% dei pazienti alla prima

cura e il 36% dei pazienti che hanno già ricevuto un trattamento; la multi-farmacoresistenza riguarda l'1,4% dei soggetti al primo trattamento e il 13% dei già trattati⁴.

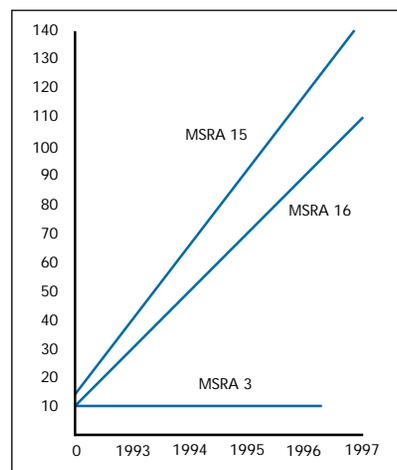


Figura 9. Numero di ospedali in Inghilterra e Galles che segnalano isolamenti di diversi tipi di stafilococco aureo meticillino-resistenti MSRA.

Spesso questi ceppi resistenti provocano epidemie ospedaliere⁵; in concomitanza si registrano epidemie dovute a mutanti di MTB particolarmente virulenti⁶. Nello stesso tempo si mettono in evidenza caratteristiche genomiche (polimorfismo per il gene NRAMP1, Natural-Resistance-Associated-Macrophage-Protein-1) che condiziona la diversa resistenza di alcuni gruppi umani (e animali) alla tubercolosi e ad altri agenti intracellulari⁷. Questo aumento delle conoscenze sui rapporti MTB-UOMO, uno dei rapporti più antichi, più interessanti e più sinistri nella storia della nostra specie, ha come correlato il problema della opportunità della chemioprolassi anti-tubercolare, un problema che non ha mai cessato di movimentare le opinioni dei pediatri. Il problema è infinitamente più serio per i Paesi poveri; ma, in questo campo, è solo da quelli che possiamo attenderci casistiche sufficienti per imparare.

Una recente proposta è quella di usare anche per la profilassi un regime a due farmaci (isoniazide + rifampicina), dunque battericida, per tempi brevi (3 mesi). I numeri sui quali l'esperienza è stata raccolta sono ancora piccoli, ma i risultati, sia per quel che riguarda la tossi-

cià sia anche per quel che riguarda l'efficacia, sono incoraggianti⁸.

FEBBRE ALTA, BATTERIEMIA, LINEE-GUIDA

Crediamo opportuno ospitare, nella sfilata di "non-novità" che le Novità di quest'anno ci propongono, gli strascici di una polemica molto nordamericana, che è arrivata da noi sempre come materiale di importazione, quella sulle linee-guida per il lattante con febbre alta, che molti giudicano troppo prudente, troppo invasiva e troppo in disaccordo con la pratica corrente e col sentimento e le preferenze espresse dai genitori^{9,13}.

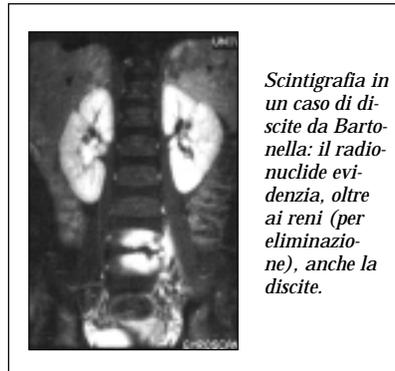
La polemica è stata accesa da due lavori: uno studio clinico controllato su 153 lattanti febbrili¹⁴ e una ricerca-questionario su 406 medici¹⁵.

Il primo, su 153 lattanti febbrili, ha dimostrato che nessun bambino febbrile con < 20.000 leucociti (e 38% di quelli con > 20.000) ha un'emocoltura positiva, e propone di innalzare il *cutoff* della leucocitosi da 15.000 a 20.000, riducendo così consistentemente il numero dei bambini definiti "a rischio" e quindi da ricoverare, lombarizzare, emocoltivare, mettere in terapia antibiotica d'attesa, secondo le linee-guida precedentemente proposte.

Il secondo lavoro mette in evidenza consistenti discrepanze tra le linee-guida e la loro applicazione (frequente omissione dell'esame di urine e dell'urinocoltura, scarso peso alla conta leucocitaria, eccessivo utilizzo della radiologia del torace e del ricovero ecc.), anche se, invece (sorprendentemente, se si considera l'impatto della vaccinazione anti-Hib, molto diffusa in USA), il numero dei pediatri che dal '92 al '97 si è "convertito" all'uso dell'antibiotico d'attesa, come suggerito dai protocolli, è salito dal 9% al 28%. In verità - mi permetto un commento ingeneroso - questo aumento è in linea con la sempre più diffusa (in Italia e non solo in Italia) abitudine a trattare con l'antibiotico tutte le febbri, in accordo col principio che tanto più è rara una malattia (ad esempio la meningite) tanto più se ne ha paura.

BARTONELLA

È l'anno della *Bartonella*. Negli anni scorsi l'individuazione dell'agente responsabile del graffio di gatto, la messa a punto di una diagnostica efficace, il riconoscimento delle forme non ghiandolari e della loro importanza hanno aperto un nuovo capitolo della patologia infettiva. I contributi di quest'anno arrivano per una



Scintigrafia in un caso di discite da *Bartonella*: il radio-nuclide evidenzia, oltre ai reni (per eliminazione), anche la discite.

Figura 10

strada aperta, e rinforzano le conoscenze guadagnate dai pionieri.

Un piccolo studio greco basato sulla ricerca degli anticorpi fluorescenti, su 18 casi, mette in evidenza la complessità e la ricchezza clinica della malattia: tutti avevano l'adenite, ma tre avevano anche la granulomatosi spleno-epatica, uno l'osteomielite, uno la mielite trasversa, uno l'epatite¹⁶.

Uno studio più largo¹⁷ aggiunge alla serie delle manifestazioni la miliare polmonare e la discite (Figura 10).

Uno studio eziologico¹⁸ dimostra con tecniche di biologia molecolare una diversa epidemiologia della *B. henselae* rispetto alla *B. quintana*: quest'ultima colpisce le classi più povere, è associata alla esposizione ai pidocchi, non è mai in causa nella granulomatosi epatica, molto più specificamente nella osteite; la *B. henselae* è associata all'esposizione al gatto e alla pulce, è la responsabile abituale della adenite e probabilmente la responsabile esclusiva della granulomatosi epatica. Entrambe le specie sono responsabili di peliosi (o angiomatosi bacillare) e per entrambe la protezione con macrolidi risulta efficace.

Infine uno studio controllato con l'azitromicina, data per 5 giorni, versus placebo, ne dimostra l'utilità sulla durata dell'adenite da graffio di gatto¹⁹.

SPERIMENTAZIONI TERAPEUTICHE: PERTOSSE, LEISHMANIOSI, EPATITE, TRASMISSIONE MADRE-FIGLIO DI HIV

La pertosse si cura bene anche con soli 7 giorni di eritromicina, anziché 14. Alla fine del trattamento solo 1 caso su 74 trattati per 7 giorni, e 1 caso su 94 trattati per 14 giorni, erano ancora positivi alla coltura²⁰.

La Leishmaniosi viscerale, fino a po-

co tempo fa, era difficile da trattare, e offriva numerose scelte terapeutiche, nessuna di queste priva di effetti collaterali. Recenti sperimentazioni, prima con gli adulti, poi con i bambini, e, ultimamente, una larga ricerca per definire la dose ottimale, indicano il farmaco di scelta nella amfotericina B associata a liposomi (Ambisome), alla dose di 3 mg/kg per 5 giorni seguita da 3 mg/kg al giorno, somministrati in regime di outpatient²¹.

L'epatite C si cura meglio associando all'interferone la ribavirina (finalmente uno scopo possibile a questo antibiotico-praticamente-orfano): 42% versus 20% di risposta virale persistente a 1 anno^{22,23}. Dunque, una pressione in più contro l'astensionismo terapeutico prevalente. Anche in pediatria?

L'astensionismo terapeutico viene invece rinforzato nei riguardi della epatite B. Infatti, nei tempi lunghi, la grande maggioranza dei soggetti sieroconvertite e si ripulisce dal virus, e l'effetto, pur misurabile, dell'interferon α -2b è molto modesto^{24,25}.

La profilassi con zidovudina riduce le probabilità di trasmissione dell'infezione da HIV al figlio dal 14% al 5%. Nelle donne già trattate prima della gravidanza, l'effetto protettivo è ridotto²⁶.

Infine l'antibiotico-profilassi della malattia di Lyme dopo morso di zecca non va fatta, non va fatta, non va fatta²⁷.

Anche questo non è un tema nuovo, ma finché se ne parla e se ne fa, non è neanche un tema vecchio: un lavoro di meta-analisi su più di 600 persone morse in area altamente endemica, con una media di infezione di 1,4% morsi nel gruppo placebo (e nessun caso nel gruppo trattato, che tuttavia non fa, sul gruppo di studio, una differenza significativa), dimostra che, per prevenire un caso di malattia di Lyme (malattia riconoscibile con facilità ai primi segni nell'80% dei casi, massimamente se esiste una situazione di anche moderato allarme, e comunque curabile), si devono trattare 83 persone, con un rischio di circa 1 rash e di 0,1 complicanze severe da farmaci. Se si aggiunge che nel 30% dei casi di malattia di Lyme non c'è una storia di morso di zecca riconosciuto dal paziente, e che la rimozione della zecca entro 48 ore dal morso rende l'infezione improbabilissima, gli argomenti per una profilassi antibiotica della malattia si fanno debolissimi. Nello stesso tempo in cui si tende a minimizzare l'utilità di una prevenzione occasionale nei riguardi di una malattia c'è chi prepara e sperimenta un vaccino contro la *Borrelia*: un gruppo di 11.000 pazienti studiati in multicentrica, cieco, contro placebo^{28,29}. Dopo 3 inie-

zioni ci sono state 16 malattie tra i vaccinati e 66 nel gruppo placebo (76% di protezione).

VACCINAZIONI: PROGRESSI?

Trionfalismo su tutta la linea; bastano i titoli, che sembrano altrettanti bollettini di vittoria: "Interruzione della trasmissione del morbillo indigeno negli Stati Uniti"³⁰; "Sopprimiamo il morbillo con una seconda dose di vaccino"³¹; "Effetti della campagna vaccinale nazionale olandese contro lo Hib"³².

In effetti sono raggiungimenti (o traguardi) storici nella guerra dell'uomo contro le malattie, ma anche del cammino verso la totale artificializzazione della vita.

Nel frattempo si affollano i nuovi vaccini.

Tra questi non possiamo più annoverare quello contro la varicella, che è ormai lungamente sperimentato (e che, dunque, è soltanto "quasi nuovo"). Sul vaccino anti-varicella viene presentato uno studio prospettico durato 10 anni³³, con 138.000 bambini vaccinati (USA). Nel 2-3% dei vaccinati si sono verificati casi di malattia attenuata, o per lo più nei pazienti in cui l'immunità sierica si era attenuata.

Non può essere considerato un nuovo vaccino nemmeno quello tetravalente contro il Rotavirus, ottenuto dalla scimmia *Rhesus*, già sperimentato nei Paesi ricchi e ora, con successo, anche in Venezuela³⁴.

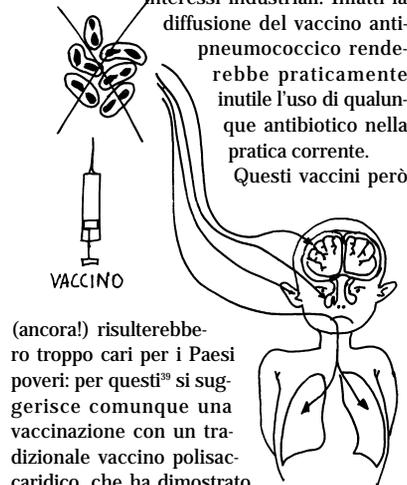
Più che i risultati (48% di protezione contro la primo-infezione, 88% di efficacia contro la diarrea severa) colpisce il commento di un editoriale: il vaccino va bene (risponde al criterio di economicità e consente di salvare molte vite nei Paesi ricchi), non va bene (costa troppo!) nei Paesi poveri³⁵. La faccenda dei vaccini contiene dei paradossi che difficilmente si possono digerire.

Un vaccino nuovo è quello per il citomegalovirus (vivo, attenuato), studiato per le donne in età fertile, per prevenire i danni che la primo-infezione può indurre nel feto³⁶. Applicabilità? Lontana.

Molto più carichi di futuro sembrano gli studi sul vaccino antipneumococcico.

Come per l'anti-HiB è stato studiato un vaccino tetravalente (per i sierotipi 6B, 14, 19F e 23F) coniugato con tossoide tetanico o difterico, risultato immunogeno e sprovvisto di effetti collaterali, da somministrare a 2, 4, 6 mesi di età e "boosterabile" a 12 mesi di età

con un vaccino 23-valente³⁷. Un altro vaccino eptavalente (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) coniugato con la cross-reacting-molecola 197 (PNCMR7) è stato sperimentato su bambini di 2 mesi con successo teorico (scarsi effetti collaterali, buona immunogenicità dopo un solo richiamo): si calcola che potrebbe proteggere nei riguardi dell'85% delle infezioni invasive da pneumococco³⁸. È ragionevole pensare che il vaccino anti-pneumococcico, dotato di un impatto infinitamente maggiore di quello anti-HiB sia sulla mortalità che, specialmente, sulla morbilità, entrerà nell'uso comune nel giro di pochi anni, a meno che non lo impedisca il gioco (inevitabile?) degli interessi industriali. Infatti la diffusione del vaccino anti-pneumococcico renderebbe praticamente inutile l'uso di qualunque antibiotico nella pratica corrente. Questi vaccini però



VACCINI: MIGLIORAMENTI E ARRANGIAMENTI

In Cile, intanto, si è sperimentato un vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse (acellulare), poliomielite (inattivato) e HiB, da somministrare a 2, 4, 6 mesi, una strada obbligatoria per il carico vaccinale che i nostri nipoti si attendono⁴⁰.



Per consentire di vaccinare contro lo HiB a prezzi accettabili anche i bambini dei Paesi poveri si è suggerito di vaccinare con 2 dosi piene anziché 3 (riduzione di 1/3 del costo) o con 3 mezze dosi, vaccinando i bambini a due per volta (dimezzamento del costo): metodi che danno la stessa risposta immunologica e probabilmente la stessa protezione⁴¹.

Si potrebbe fare anche da noi, ma da noi si direbbe che non vale la pena di risparmiare così poco; e in Africa si troverebbe per forza che il risparmio non sarebbe sufficiente per consentire la vaccinazione di massa.

VACCINI: PAURA E MONITORAGGIO DEGLI EFFETTI INDESIDERATI E ASPETTI MEDICO-LEGALI

Nel quadriennio '91-'94, il VAERS (Vaccine Adverse Event Reporting System) ha riportato 38.787 eventi avversi in relazione temporale con la vaccinazione⁴² (Figura 11).

Di queste una piccola parte (da 153/anno a 225/anno) erano eventi mortali, 72% dei quali nel primo anno di vita, per lo più sotto il terzo mese, verificatisi entro 24-48 ore dall'iniezione. Si trattava di SIDS, il cui rapporto col vaccino risulta non provato e improbabile. Gli altri tipi di eventi avversi tendevano a presentarsi più tardi, entro i 15 giorni.

La seconda dose del vaccino antimorbilloso è consigliata ai 4-5 anni (più facile accesso alle strutture) o ai 10-12 anni (opportunità di effettuare un controllo generale e di somministrare altre vaccinazioni consigliate). Uno studio delle reazioni avverse correlate al vaccino MMR in queste due diverse età dimostra una consistentemente maggiore frequenza di eventi avversi nell'età più avanzata (OR 1,45).

Tutto il mondo è paese, e in tutto il mondo i pediatri si preoccupano dei rischi e degli aspetti medico-legali dei vaccini⁴³.

Il 32% dei pediatri sopravvalutano il rischio di effetti avversi dopo DTP, e il 12% di quelli dopo MMR. Il 59% di quelli che conoscono il VICP, Vaccine Injury Compensation Program (istituto appunto per proteggere i medici e indennizza-

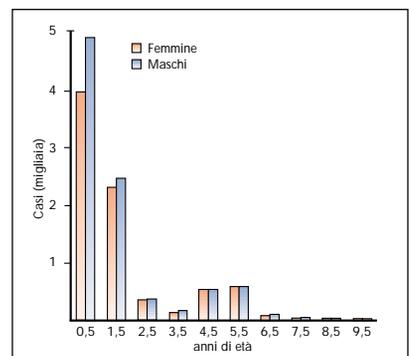


Figura 11. Numero delle reazioni avverse da vaccino riportate dal VAERS. La grande maggioranza dei casi è sotto l'anno di età.

re i pazienti da rischi imprevedibili, come da noi la legge per la presa in carico da parte dello Stato delle spese per incidenti vaccinali), non ritengono che questo rappresenti una salvaguardia sufficiente. Ciononostante l'86% dei pediatri dichiara di incoraggiare comunque la pratica vaccinale.

Due segnali sulla possibilità di eventi avversi rari, correlabili alle vaccinazioni, hanno dato qualche scossa (grado 2 della scala Mercalli) alla letteratura: il rischio di sindrome di Guillain-Barré (GBS) dopo OPV e il rischio di autismo dopo MMR.

L'associazione OPV-GBS riguarda prevalentemente l'adulto e il ragazzo; è accettata come possibile, con un rischio relativo peraltro basso (3,5 per l'adulto con una differenza di rischio, rispetto alla popolazione di controllo, pari a 2,5/100.000). L'approccio ecologico (in Finlandia, ma non in America) avrebbe confermato la possibilità di questa associazione^{44,45}.

Una associazione cronologica è stata osservata⁴⁶ tra l'insorgenza di una colite aspecifica (12 casi, di cui 11 maschi) accompagnata, in 9, dall'insorgenza di un disturbo pervasivo dello sviluppo (autismo), comparsa in stretta associazione temporale con la vaccinazione MMR. La segnalazione è stata pubblicata su *Lancet* e accompagnata da scetticismo e contrarietà^{47,48} dai due maggiori periodici inglesi (ma per il possibile rapporto tra autismo ed enteropatia vedi anche la nota nel capitolo dedicato alla Neuropsichiatria).

Si tratta di un evento di scarsa portata epidemiologica, ma che rischia di avere ripercussioni pratiche sulla accettabilità del vaccino. Questo è uno dei tanti paradossi ai quali il fare e il dire sui vaccini ci ha abituato.

Su uno di questi paradossi, la preoccupazione professionale nei riguardi di un intervento assolutamente tradizionale, raccomandato, e il cui margine di rischio è enormemente inferiore a ogni altro intervento medico, fa il punto l'ultimo articolo di questa rassegna sui vaccini⁴⁹.

Le risposte ai bisogni culturali e professionali dei pediatri ci sono già, almeno negli Stati Uniti, ma per contagio anche nel resto del mondo, ed è difficile dire che non siano delle risposte civili e "liberal": sono in primo luogo il VICP (la cui istituzione ha interrotto l'ondata dei processi concernenti danni da vaccino); sono il VAERS e il VSD, una doppia rete di sorveglianza nazionale che potrebbe diventare mondiale o almeno policentrica; so-

no infine i VIS (Vaccine Information Statements) governativi che espongono in due pagine e in maniera mediamente comprensibile le informazioni utili sui rischi e sui benefici di ogni vaccino, VIS che ogni interessato dovrebbe leggere e potrebbe farsi illustrare. Per i medici ci sono i "Reports and Recommendations" pubblicati su *Red Book* 1997, c'è l'accesso alle home page:

VAERS:

<http://www.fda.gov/cher/vaers.html>

VICP: <http://www.hrsa.dhhs.gov/bh-pr/vicp>

CDC: <http://www.cdc.gov/nip>

MALARIA IN MAREMMA, ITALY

Chiudiamo con questo titolo⁵⁰, che parla da solo e che non sapremmo a quale altra notizia di infettivologia apparentare.

Si tratta di un caso di malaria da *Plasmodium vivax*, sicuramente trasmessa da un'anofele locale e probabilmente importata dall'India. Niente di interessantissimo in sé, ma inevitabilmente da leggere come un allarme e come un effetto simbolico della globalizzazione: un mondo senza frontiere (o quasi) ma non senza pericoli; un pianeta antropizzato con tentativi di rivolta, un clima che sta cambiando per colpa dell'antropizzazione, con sicuri effetti sulla economia e sulla salute.



Bibliografia

- Gore MS: Antibiotic resistance: an increasing problem? *BMJ* 316, 1255, 1998.
- Abbasi K: Reports calls for action on antibiotic resistance. *BMJ* 316, 1261, 1998.
- Hawkey PM: Action against antibiotic resistance: no time to lose. *Lancet* 351, 1298, 1998.
- Pablos-Mendez A, Raviglione MC, Laszlo A, et al: Global surveillance for antituberculosis drug resistance, 1994-1997. *N Engl J Med* 338, 1641, 1998.
- Snider QE, Castro KG: The global threat of drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 338, 1689, 1998.
- Walway SE, Sanchez MP, Shinnick TF, et al: An outbreak involving extensive transmission of a virulent strain of *Mycobacterium tuberculosis*. *N Engl J Med* 338, 633, 1998.
- Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, et al: Variations in the NRAMP1 gene and susceptibility to tuberculosis in West Africa. *N Engl*

J Med 338, 640, 1998.

8. Ormerod LP: Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child* 78, 169, 1998.

9. Baraff LJ: Commentary: lack of impact of guidelines on management of febrile children. *Pediatr Infect Dis J* 17, 277, 1998.

10. Kramer MS, Shapiro E: Management of the young febrile child: a commentary on recent practice guidelines. *Pediatrics* 100, 128, 1997.

11. Stamos JK, Shulman ST: Abandoning empirical antibiotics for febrile children. *Lancet* 350, 84, 1997.

12. Baraff LJ, Bass JW, Fleisher GR, et al: Commentary on practice guidelines. *Pediatrics* 100, 134, 1997.

13. Shringer DL: Clinical guidelines in the setting of incomplete evidence. *Pediatrics* 100, 136, 1997.

14. Browne GJ, Rayn JM, McIntyre P: Evaluation of a protocol for selective empiric treatment of fever without localizing signs. *Arch Dis Child* 76, 129, 1997.

15. Wittler RR, Cain K, Bass JW: A survey about management of febrile children without source by primary care physician. *Pediatr Infect Dis J* 17, 271, 1998.

16. Karpathios T, Golpinos C, Psychou P, et al: Cat scratch disease in Greece. *Arch Dis Child* 78, 64, 1998.

17. Not T, Canciani M, Buratti E, et al: Serologic response to *Bartonella henselae* in patients with cat scratch disease and in sick and healthy children. *Acta Paediatr*. In press 1998.

18. Koehler JE, Sanchez MA, Garrido CS, et al: Molecular epidemiology of *Bartonella* infections in patients with bacillary angiomatosis-peliosis. *N Engl J Med* 337, 1916, 1997.

19. Bass JW, Freitas BC, Freitas AD, et al: Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azythromycin for treatment of cat-scratch disease. *Pediatr Infect Dis J* 17, 447, 1998.

20. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al: Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics* 100, 65, 1997.

21. di Martino L, Davidson RN, Giacchino R, et al: Treatment of visceral leishmaniasis in children with liposomal amphotericin B. *J Pediatr* 131, 271, 1997.

22. Reichard O, Norkrans G, Frydén A, et al: Randomized, double-blind, placebo controlled trial of interferon α -2 β with and without ribavirin for chronic hepatitis C. *Lancet* 351, 83, 1998.

23. Brown JL: Efficacy of combined interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C. *Lancet* 351, 78, 1998.

24. Evans AA, Fine M, London WT: Spontaneous seroconversion in hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B: implications for interferon therapy. *J Infect Dis* 176, 845, 1997.

25. Carithers RL jr: Effect of interferon on hepatitis B. *Lancet* 351, 157, 1998.

26. Mayaux MJ, Teglas JP, Mandelbrot L, et

al: Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus-1 transmission in France. *J Pediatr* 131, 857, 1997.

27. Dennis DT, Meltzer MI: Antibiotic prophylaxis after tick bites. *Lancet* 350, 1191, 1997.

28. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al: Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface lipoprotein A with adjuvant. *N Engl J Med* 339, 209, 1998.

29. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, et al: A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A to prevent Lyme disease. *N Engl J Med* 339, 216, 1998.

30. Waton JC, Redd SC, Rhodes PH, Wadler SC: The interruption of transmission of indigenous measles in the United States during 1993. *Pediatr Infect Dis J* 17, 363, 1998.

31. Peltola H: Supprimons la rougeole avec une deuxième dose de vaccin. *Arch Pédiatr* 5, 599, 1998.

32. van Alphen L, Spanjaard L, van der Ende A, et al: Effect of nationwide vaccination of 3-month-old infants in the Netherlands with conjugate *Haemophilus influenzae* type B vaccine: high efficacy and lack of herd immunity. *J Pediatr* 131, 869, 1997.

33. Johnson CE, Stancin T, Fattlar D, et al: A long term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 100, 761, 1997.

34. Schael IP, Guntinas MJ, Perez M, et al: Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N Engl J Med* 337, 1181, 1997.

35. Editoriale: A vaccine against rotavirus-when is too much too much? *N Engl J Med* 337, 1228, 1997.

36. Adler S, Hempfling SH, Starr SE, et al: Safety and immunogenicity of the Towne strain cytomegalovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 17, 200, 1998.

37. Dagan R, Rimma M, Zamir O, Leroy O: Safety and immunogenicity of tetravalent pneumococcal vaccines containing 6B, 14, 19F and 23E polysaccharides conjugated to either tetanus toxoid or diphtheria toxoid in young infants and their boosterability by native polysaccharide antigens. *Pediatr Infect Dis J* 16, 1053, 1997.

38. Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, et al: Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics* 101, 604, 1998.

39. Shann F: Pneumococcal vaccine: time for another controlled trial. *Lancet* 351, 1600, 1998.

40. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A: Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae* type b conjugate antigens in

two-four-and six months-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 17, 294, 1998.

41. Booy R: Getting Hib vaccine to those who need it. *Lancet* 351, 1446, 1998.

42. Braun M, Ellenberg S: Descriptive epidemiology of adverse events after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1991-1994.

43. Zimmerman RK, Schlesselman JJ, Mieczkowski TA, et al: Physician concerns about vaccine adverse effects and potential litigations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 12, 1998.

44. Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, et al: Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barré syndrome. *Am J Epidemiol* 147, 69, 1998.

45. Salisbury DM: Association between oral poliovaccine and Guillain-Barré syndrome? *Lancet* 351, 79, 1998.

46. Wakefield AJ, Murch SH, Linnell AAJ, et al: Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* 351, 637, 1998.

47. Chen RT, De Stefano F: Vaccine adverse events: causal or coincidental? *Lancet* 351, 611, 1998.

48. Nicoll A, Elliman D, Ross E: MMR vaccination and autism 1998. *BMJ* 316, 715, 1998.

49. Evans G: Vaccine liability and safety revisited. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 7, 1998.

50. Baldari M, Tamburro A, Sabatinelli G, et al: Malaria in Maremma, Italy. *Lancet* 351, 1246, 1998.

NEFRO-UROLOGIA

NEFRITI

Un'interessante ricerca di biologia molecolare dimostra che la glomerulonefrite acuta post-streptococcica (PSA-GN), a differenza della faringite, è legata a una risposta anticorpale specifica verso i determinanti della regione C della proteina Mⁱ (Figure 12 e 13).

Si ricorderà che, in passato, la proteina M, che resta il principale fattore patogeno e

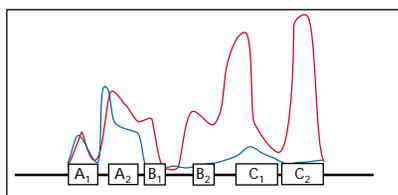


Figura 12. Risposta anticorpale verso i differenti epitopi (peptidi) della proteina M dello streptococco A, nella faringite streptococcica (blu) e nella glomerulonefrite (rosso).

immunogeno dello SBA, era considerata meno importante nella patogenesi della glomerulonefrite; restava attribuito a qualche caratteristica immunogena non definita dei "ceppi nefritogeni" la responsabilità della complicanza nefritica, oltre che, naturalmente, alla risposta del paziente. Da questa ricerca risulta evidente che l'una e l'altra riguardano una

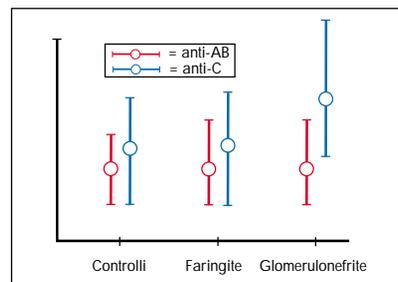


Figura 13. Risposta anticorpale verso i peptidi della regione C della proteina M rispettivamente ai controlli, nei soggetti con faringo-ton-sillite streptococcica e nei soggetti con glomerulonefrite.

parte specifica, limitata, della molecola della proteina M (la stessa parte verso la quale c'è un aumento delle IgG anche nel RAA: Mori K, et al, *Pediatr Res* 39, 336, 1996). La sequenza aminoacidica più comune tra i 4 peptidi più reattogeni della molecola è fatta di ISEA-SRKG, o ISDASRKG o ISDASRQG, sequenze che si ritrovano anche in altri antigeni dello streptococco, tra cui la proteina H. Per ora non cambia niente, se non a livello di intelligenza dei fatti. Domani, forse... Il dosaggio delle IgG contro la regione C dello SBA potrebbe essere utile nella diagnosi di PSAGN.

INFEZIONE URINARIA

In più di una occasione abbiamo sostenuto su queste pagine che un'eccessiva attenzione alla coltura batterica in confronto alla conta leucocitaria, e una eccessiva valorizzazione delle conte colonie basse, < 10⁶, eccetto che nei primissimi mesi di vita, fa più male che bene, produce un eccessivo numero di esami e di controlli, overdiagnosi e confusione.

Pur restando sostanzialmente della stessa opinione (ma raccomandando comunque un atteggiamento elastico di fronte alla clinica), riteniamo doveroso riportare un lavoro che valorizza invece le basse conte (< 10⁵), spesso associate anche a bassa conta leucocitaria e a negatività del test per nitriti. Gli autori hanno praticato in questi casi (e raccomandano) la puntura sovrapubica².

Si tratta di una ricerca effettuata su un totale di 366 bambini con infezione urinaria, tutti sotto l'anno di età, di cui una percentuale non piccola ha presentato una bassa carica batterica.

La conferma della localizzazione alta in questi casi non è stata fornita mediante scintigrafia, ma il fatto che un reflusso vescico-urinario fosse presente in identica percentuale (30%) nei bambini con bassa carica e nei bambini con alta carica valorizza l'osservazione.

NB: A noi non sembra conveniente accettare la sovrapubica come intervento di routine di fronte al sospetto di infezione urinaria. Infatti, anche secondo questo lavoro, almeno l'80% delle infezioni urinarie si diagnosticano con facilità con i parametri accettati. Per le infezioni urinarie "a basso grado" - evento che, per la nostra esperienza, è quasi esclusivo del primo trimestre - ma più in generale per tutti i casi dubbi - quelli nei quali l'esame di urine con sacchetto non ha dato una risposta franca - o anche per i casi con risposta apparentemente negativa ma in cui non si riconoscono altre cause di febbre, la puntura sovrapubica e (ma solo in quel caso) la valorizzazione anche di una bassa conta, oltre che la risposta *ex adjuvantibus*, potranno portare a una diagnosi appena appena più laboriosa, ma doverosa.

SCREENING PER REFLUSSO VESCICO-URINARIO E CIRCONCISIONE

Si ripropongono (periodicamente, con grossi numeri, due misure di "prevenzione invasiva": a) lo screening neonatale per reflusso vescico-urinario (VUR) nei bambini a rischio genetico³; b) la circoncisione, preventiva di UTI, di AIDS e di cancro del pene⁴.

Il primo lavoro³ è stato effettuato partendo da 20.891 gravide sottoposte a screening, di cui 211 portatrici di VUR, o madri di bambino con reflusso, o spose di un marito con reflusso. Nei figli, un VUR è stato trovato nel 20% dei casi.

NB: Ma uno screening deve essere giustificato dalla dimostrazione di un'utilità della diagnosi preclinica, e non c'è studio che dimostri che una determinata politica di prevenzione

sia utile nel reflusso non infetto.

Caldissimi i toni con cui E. Schoen, statunitense⁴, accusa gli europei di non essere abbastanza sensibili ai benefici provati della circoncisione neonatale. In USA si circoncidono quasi tutti i nati, 1,4 milioni all'anno; i risultati: 12 volte meno UTI tra i circoncisi, rispetto ai non circoncisi, e tra questi ultimi, dallo 0,9% a 4% di UTI, con 2% di complicazioni meningee, 2% di insufficienze renali acute, 2% di morte e 10-15% di scar; 8 volte minor frequenza di infezione da HIV tra gli eterosessuali incirconcisi che tra i circoncisi; preferenza sessuale delle donne americane per i circoncisi; 0% di cancro del pene tra i circoncisi, 1000 casi/anno, pari a 2,2/100.000, tra gli incirconcisi.

Risposta pacata di Rowena Hitchcock⁵: lasciateci i nostri prepuzi (ma non è una donna?), i dati "veri" sono un po' diversi. L'incidenza del cancro del pene è solo 3,2 volte maggiore nei circoncisi che negli incirconcisi. Occorrerebbe che un medico facesse 140 circoncisioni all'anno, per 25 anni, per prevenire un cancro del pene; d'altronde, un milione di adulti negli USA sarebbe disposto a pagare molto per la ricostruzione (impossibile) del prepuzio; infine, le cifre di incidenza dell'infezione urinaria nel maschio riportate sono troppo alte; e, in definitiva, per prevenire le complicanze della UTI, basta stare attenti, saper diagnosticare e saper curare. Ancora, la circoncisione provoca dolore al neonato, un dolore misurabile, che non va trascurato nella somma dei rischi e dei benefici. Infine, ogni Paese ha le sue abitudini e le sue preferenze. Lasciateci il nostro prepuzio, e restate pur fieri della nudità dei vostri peni.

VARICOCELE

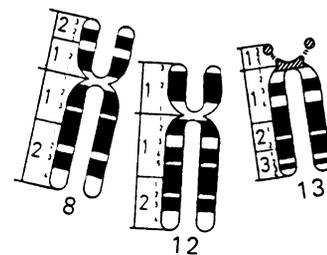
Leggiamo, e raccomandiamo, un buon articolo di revisione su questo tema⁶.

L'incidenza del varicocele tra i 10 e i 25 anni è del 16% circa, come nell'adulto; è quasi sempre a sinistra, eccetto che nei casi bilaterali: questo è dovuto prevalentemente al decorso della vena di scarico, la vena renale sinistra, posteriore all'arteria mesenterica superiore, che la espone alla compressione da parte di quest'ultima. Un terzo dei maschi infertili è portatore di varicocele (ma 80% dei portatori è fertile). L'effetto negativo sulla funzionalità testicolare è legato alla ipertermia basale; c'è evidenza di uno squilibrio endocrino (diminuzione del testosterone testicolare, aumento del LH dopo GnRH, diminuzione della risposta delle cellule di Sertoli allo stimolo

con FSH) e di una conseguente ridotta spermatogenesi, accompagnata da anomalie microscopiche e ultrastrutturali, fino all'atrofia. L'infertilità non è chiaramente legata alle dimensioni del varicocele, e l'intervento è seguito da un miglioramento dello spermogramma indipendentemente dalle dimensioni del varicocele. L'indicazione è data piuttosto dalle dimensioni del testicolo: un testicolo più piccolo di almeno 2 ml rispetto al controlaterale (o di dimensioni <2 DS rispetto alla media), ma probabilmente anche un varicocele molto grande o doloroso, o bilaterale, sono considerati meritevoli di chirurgia. La scelta (legatura retroperitoneale dell'arteria e della vena spermatica interna; varicocelectomia per via inguinale, embolizzazione, altro) dipende dall'esperienza specifica dell'operatore. L'intervento è gravato da una percentuale di insuccessi (persistenza, ricaduta) variabile dal 2 al 15% nelle diverse statistiche, nelle diverse età e con diverse tecniche.

ENURESI

L'enuresi è, sì, almeno nelle forme familiari, controllata geneticamente, ma i geni responsabili sono diversi nelle diverse famiglie (cromosomi 8q, 12q, 13q); e manca sinora l'individuazione di geni ragionevolmente imputabili⁷. Un'as-



sociazione significativa è stata individuata tra il gene sito in 13q e l'enuresi notturna monosintomatica con alterazione del ciclo nictemerale dell'adiuretina; e tra il gene sito in 12q e l'enuresi con perdite diurne, con alterazioni funzionali della vescica. Ma non è ancora lecito considerare queste due forme come veramente clinicamente e geneticamente distinte.

IPERCALCIURIA

Undici bambini ipercalciurici sono stati identificati su un totale di 100 bambini. È stato notato un rapporto diretto tra calciuria e natruria, e un rapporto in-

verso tra calciuria e potassiuria. Una dieta ricca di potassio ha dimostrato di migliorare la calciuria⁸. Questa osservazione potrebbe cambiare l'approccio convenzionale a questo problema, che è venuto, forse, ridimensionandosi negli anni.

Bibliografia

1. Mori K, Ito Y, Kamikawaji N, et al: Eleva-

ted IgG titer against the C region of streptococcal M protein and its immunodeterminants in patients with poststreptococcal acute glomerulonephritis. *J Pediatr* 131, 293, 1997.
 2. Hansson S, Brandstroem P, Jodal U, Larson P: Low bacterial count in infants with urinary tract infection. *J Pediatr* 132, 180, 1998.
 3. Scott JES, Swallow V, Coulthard MG, Lambert HJ: Screening of newborn babies for familial urethric reflux. *Lancet* 350, 396, 1997.
 4. Schoen. EJ: Benefits of newborn circumcision: is Europe ignoring medical evidence? *Arch Dis Child* 77, 258, 1997.
 5. Hitchcock R: Commentary. *Lancet* 350,

260, 1007.
 6. Skoog SJ, Roberts KP, Goldstein M, Pryor JL: The adolescent varicocele: what's new with an old problem in young patients? *Pediatrics* 100, 112, 1997.
 7. von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, et al: Molecular genetics of nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr* 87, 571, 1998.
 8. Osorio A, Alon US: The relationship between urinary calcium, sodium, and potassium excretion and the role of potassium in treating idiopathic hypercalciuria. *Pediatrics* 100, 675, 1997.

NEUROPSICHIATRIA

CONVULSIONI

Le convulsioni danneggiano il cervello? La risposta (sulla base di tre grandi studi popolazionistici che ci sembra obbligatorio citare per le loro dimensioni più che per le novità che portano) è probabilmente no, o solo se molto lunghe e "complesse". La prognosi è molto più legata alla causa di convulsioni che non alla convulsione stessa: è ottima per le convulsioni febbrili² che hanno performance accademiche, intellettive e di comportamento identiche a quelle dei soggetti che non hanno mai avuto convulsioni, meno buona nelle convulsioni non febbrili³ che hanno 40% di probabilità di non guarire e 20% di probabilità di andare incontro a complicanze mortali, e probabilità di insuccesso accademico, di disoccupazione e di non riprodursi, da 2 a 3 volte superiori rispetto alla popolazione normale.

PSEUDOTUMOR

L'ipertensione intracranica benigna, o pseudotumor, è un'entità ancora un po' misteriosa, non rara, caratterizzata da cefalea, aumentata pressione intracranica, liquor a composizione normale, papilledema (quasi sempre) e occasionalmente paralisi del VI, normale livello di vigilanza. Una revisione di 22 osservazioni personali e della letteratura sull'argomento⁴ porta qualche contributo alla conoscenza del disturbo.

Sotto il profilo eziologico: per lo più idiopatico, ma significativamente associato all'assunzione di alcuni farmaci (tetraciline, nitrofuran-

toina, contraccettivi) o alla sospensione della terapia steroidea, o a ipocalcemia, o a iperipotiroidismo.

Sotto il profilo diagnostico: possibilità di confusione con pseudopapilledema (fluoroangiografia, che dimostra una diffusa trasudazione); inoltre, possibilità di pseudotumor senza papilledema.

Sotto il profilo delle neuroimmagini (comunque indispensabili per l'esclusione del tumore): TAC ad alta risoluzione (ma la RMN è sufficiente) per evidenziare l'edema del nervo ottico e l'inversione della testa del nervo; ecografia dell'orbita per misurare il diametro del nervo e per escludere una trombosi.

Sotto il profilo della misurazione della pressione liquorale (possibilmente con catetere nello spazio subaracnoideo lombare, con monitoraggio): il limite massimo della pressione liquorale è di 7,5 sotto i 2 anni, di 13,5 sopra i 5 anni, di 20 nell'adulto.

Sotto il profilo della storia naturale: sebbene la regressione del papilledema sia considerata il segno della guarigione, l'ipertensione liquorale può persistere per anni, come indice che in effetti il pseudotumor è espressione di un disturbo in sé cronico.

Sotto il profilo terapeutico: il farmaco più usato è l'acetazolamide, alla dose di 1 g/die nell'adulto per ridurre il papilledema, fino a 4 g/die per normalizzare la pressione liquorale; gli steroidi sono efficaci nei soggetti che non rispondono alla acetazolamide; nei casi resistenti c'è la neurochirurgia (shunt lomboperitoneale, fenestrazione della capsula del

nervo ottico, nei casi in cui se ne rileva il deterioramento).

Un'altra larga casistica (17 bambini) conferma l'utilità della ultrasonografia del nervo, sia per la diagnosi di pseudotumor (perfetta correlazione tra il dato ultrasonografico e la pressione liquorale) sia specialmente per il follow-up⁵.

DISLESSIA E NEUROIMMAGINI

È un tema che questa rubrica continua a seguire. Il contributo che abbiamo scelto quest'anno comporta l'evidenza di un difetto microstrutturale di simmetria, a carico del lobo temporo-parietale e del cervelletto⁶.



In concreto si è dimostrato un difetto nel rapporto colina/N-acetilaspato nel lobo temporo-parietale sinistro e nell'emisfero cerebellare destro (diminuzione asimmetrica del numero dei neuroni magnocellulari?). Queste alterazioni sono considerate coerenti con le nozioni sul difetto o sull'inversione della asimmetria emisferica (nei soggetti normali a vantaggio dell'emisfero di sinistra), col difetto di coordinazione motoria e con i minimi disturbi cerebellari già individuati nella dislessia.

VOMITO CICLICO

Nelle ultime due annate di Novità abbiamo considerato separatamente

due equivalenti emicranici, il dolore addominale e il dolore agli arti. Stavolta tocca al terzo, il vomito ciclico⁷.

Si tratta di uno studio su 32 casi (e 64 controlli). L'età media di inizio si pone attorno a 3,5 anni, ma molti casi cominciano già nel primo anno e alcuni solo verso i 10. Le cause scatenanti indicate dai genitori corrispondono specialmente a motivi di eccitazione, per lo più nell'ambito della scuola: dagli esami alle feste, alle vacanze, al campeggio, ma anche ai conflitti familiari. L'infezione è anche un *trigger* importante; in minor misura alcuni alimenti, o la fatica. La nausea è un segno di allarme, la cefalea un segno di allarme e di accompagnamento molto frequente; e così pure lo sono la sonnolenza e la chiusura in se stessi.

La sindrome è significativamente associata a emicrania (37% contro 9%) e a problemi psicologici (38% contro 19%): questi ultimi sono caratterizzati da una tendenza a interiorizzare, ad avere manifestazioni somatomorfe, a soffrire di ansietà/depressione.

AUTISMO: NOVITÀ?

Tre bambini autistici con diarrea cronica sono stati sottoposti a endoscopia a scopo diagnostico, con inclusa una raccolta del secreto pancreatico dopo stimolazione con secretina⁸. In nessuno dei tre è stata riconosciuta una causa definita della diarrea, ma in tutti e tre la somministrazione di secretina ha, da una parte, dimostrato una iper-risposta secretoria pancreatico-biliare (mai riscontrata dagli autori in soggetti non autistici) e, dall'altra, ha prodotto, assieme al miglioramento della diarrea, un miglioramento inatteso, consistente (e poi rinforzato da successive dosi di secretina) del linguaggio, del comportamento, della vivacità e anche (in uno dei 3) delle neuroimmagini allo SPECT e dei potenziali evocati. Tre osservazioni casuali? Una forma molto particolare di autismo? Una novità rivoluzionaria trovata per caso? A nostro sapere, a Baltimora, queste prime osservazioni hanno trovato conferme credibili.

Gli autori pensano che il disturbo intestinale di questi pazienti possa dipendere da un primitivo difetto della produzione di secretina (con secondaria *up-regulation* recettoriale); che la secretina (come succede in vitro) influenzi il metabolismo delle catecolamine attivando la tirosina-idrossilasi e/o attivando i recettori dei VIP presenti nell'ippocampo e nella corteccia.

SCHIZOFRENIA: QUANTO È PREVENIBILE?

La schizofrenia interessa poco il pediatra; in effetti meno del 5% dei casi vengono diagnosticati prima dei 16 anni. Questa rubrica peraltro ripropone da un po' tempo questo tema ai suoi lettori. Quest'anno l'occasione è data da un articolo di revisione⁹, che trae supporto specialmente da uno studio di coorte finlandese, protrattosi per 28 anni, ancora in stampa, e da uno studio di coorte britannico, già presentato in questa rubrica lo scorso anno.

I dati principali riferiti in questo lavoro indicano:

- a) che è probabile che eventi perinatali giochino un ruolo nel condizionare la malattia, solo per il 50% genetica (la concordanza è dello 0,5 tra i gemelli omozigoti);
- b) che segni anticipatori "sottili" di schizofrenia si possono cogliere già nei primi anni di vita.

I bambini con sofferenza cerebrale alla nascita hanno un rischio 7 volte superiore ai coetanei di diventare schizofrenici (ecco già un 7% di determinanti non genetici). Viceversa, i bambini che diventeranno schizofrenici hanno più comunemente basso peso alla nascita, inferiore circonferenza cranica, alterazioni minori dei dermatoglifi (considerati indicatori di un disturbo nutrizionale intrauterino), alterazioni microstrutturali encefaliche (che possono essere interpretate nello stesso modo), più spesso incompatibilità Rh, esposizione intrauterina all'influenza, deprivazione nutrizionale intrauterina, gravidanza indesiderata, infezione neonatale da Cocksackie; hanno infine, nel caso di gemellarità, più marker di sofferenza prenatale che il gemello non affetto. D'altra parte, i bambini che diventeranno schizofrenici hanno più spesso: a) un ritardo, in media, di un mese, per il raggiungimento delle pietre miliari dello sviluppo; b) disturbi di linguaggio; c) problemi di educazione; d) preferenza per i giochi solitari. Inoltre, una collezione di "home movies" ha consentito di riconoscere, a posteriori, alcune anomalie tipiche del tono motorio e dell'espressione facciale nei bambini pre-schizofrenici, suggerendo la possibilità di una diagnosi o almeno di una attenzione precoce. Infine (e questi aspetti più di altri depongono in favore di una - parziale - prevenibilità della malattia): il più frequente sviluppo di schizofrenia nei bambini a rischio messi in un kibbutz rispetto a quelli collocati in famiglia, e la maggiore frequenza di schizofrenia in bambini a rischio collocati in famiglie "sbagliate" rispetto a quelli collocati in famiglie "giuste".

SUCCESSO E INSUCCESSO

Il solo fatto di iniziare la scuola con ritardo e/o comunque di essere di età avanzata rispetto alla classe di frequenza, ad esempio a causa di una bocciatura, produce punteggi molto alti di BPI o Behaviour Problem Index¹⁰.

Naturalmente, questi scolari ritardatari (il 26% degli scolari negli Stati Uniti!) sono molto più spesso neri, ispano-americani, figli di madri con basso indice di scolarità, poveri, di famiglie monoparentali; ma, anche ripulito da queste pesanti variabili, resta una forte associazione tra il BPI e l'iper maturità cronologica rispetto alla classe. Questo costituisce un utile insegnamento anche per noi, nei riguardi del problema della dispersione scolastica, della funzionalità delle bocciature, del problema dell'età di ingresso a scuola.

MEGLIO UNA MADRE ATTEMPATA CHE UNA TROPPO GIOVANE

L'esser nato da una madre tra i 27 e i 33 anni, al di là di ogni altra variabile, è un forte fattore predittivo di successo sociale; l'esser nato da una madre sotto i 20 è un forte fattore predittivo di insuccesso¹¹.

FREUD E LA FAVOLA DELLA RIMOZIONE DEI RICORDI

Mala tempora currunt per la psicanalisi. Viene infatti sottoposta a critica stringente - sulla base di osservazioni aneddotiche molto "forti", di una revisione degli studi prospettici sull'argomento, di una valutazione filosofica (*principia non sunt multiplicanda sine necessitate*) e perfino di ri-analisi letterarie - l'idea stessa che un abuso sessuale nell'infanzia possa venire rimosso e soppresso dalla memoria, e possa successivamente riemergere alla coscienza¹². Favole per le telenovela. Si tratta piuttosto di ri-manipolazioni inconsapevoli della memoria, un fenomeno che ha ben altri riscontri obiettivi che quello della soppressione.



I MOLTI MERITI DELLA TERAPIA COGNITIVA

Gli scorsi anni abbiamo più volte accennato, in questa rubrica, alla terapia cognitiva: un superamento non solo dell'approccio freudiano basato sul recupero dell'inconscio, ma anche dell'approccio comportamentista basato sulla correzione "meccanica" dei comportamenti. Si tratta piuttosto di una ricostruzione consapevole della personalità, basata sul riconoscimento e sul rinforzo delle risorse personali. Facile da dire; più difficile da fare e anche da imparare, sebbene si tratti dell'approccio più naturale per un medico che, come il pediatra, ha a che fare con le cose concrete¹³.

Tra le cose concrete, ahimè, dobbiamo mettere ormai anche i disordini comportamentali e i loro effetti sulla qualità della vita e sul "successo" nell'esistenza, rappresentato, ad esempio, dal trovarsi un lavoro. Un interessante studio in cieco dimostra che la terapia cognitiva aumenta l'autostima e aiuta in maniera molto significativa a ottenere un impiego; indirettamente dimostra anche che, tra le cause personali della disoccupazione, la sfiducia e le carenze dell'intelligenza emotiva hanno un ruolo non marginale¹⁴.

INSONNIA

I disturbi del sonno in difetto, nel ragazzo, sono più rari di quello che si pensi¹⁵. Una ricerca epidemiologica su larga scala (14.372 bambini inglesi) rivela che solo il 4% dei bambini di 5 anni e l'1% dei bambini di 9 ne soffre. Le statistiche mettono in evidenza due fatti apparentemente banali: l'insonnia è associata ad asma (OR 4,42) e/o a situazioni socio-etniche svantaggiate (madre con basso livello educativo: OR 2,41, e famiglie indiane: OR 2,20).

ANALGESIA E ANESTESIA: SIGNIFICATI E MODI

L'aver provato dolore una prima volta aumenta la sensazione di dolore in occasioni successive: un gruppo di

bambini con malignità riceve fentanil per via mucosa prima di subire procedure diagnostiche moderatamente dolorose, e un gruppo di controllo riceve solo placebo; agli interventi diagnostici successivi, sebbene tutti i bambini ricevevano il fentanil, quelli del gruppo di placebo segnalano punteggi di dolore più alto¹⁶. È chiaramente la paura che aumenta la percezione del dolore.

Ricevere una bevanda zuccherata al momento della vaccinazione fa bene al cuore: il bambino piange meno e appare meno sofferente, ai genitori e alla nurse, su una scala visuale analogica¹⁷.

Usualmente si richiede un digiuno di 8 ore prima dell'anestesia generale per evitare il vomito e il rischio di aspirazione. Orbene, uno studio su 285 casi successivi di bambini anestetizzati per gastroscopia dimostra che non c'è alcuna differenza per quanto riguarda la quantità di liquido gastrico e il suo pH sia che il digiuno sia protratto 30' rispetto a 3 ore; ovvero 3 ore rispetto a 8 o più. Le conclusioni sono che 2 ore di digiuno sono sempre largamente sufficienti¹⁸. Tecniche semplici di analgesia¹⁹, utilizzabili da personale non specializzato, possono essere di notevole aiuto nella quotidianità, pur che siano sufficientemente dosati: il paracetamolo (30 mg/kg come dose d'attacco fino a un totale di 90 mg/kg/die) e il paracetamolo associato alla codeina (meglio del solo paracetamolo).

Bibliografia

1. Verity CM: Do seizures damage the brain? The epidemiological evidence. *Arch Dis Child* 78, 78, 1998.
2. Verity CM, Greenwood R, Golding J: Long term intellectual and behavioral outcomes of children with febrile convulsions. *N Engl J Med* 338, 1723, 1998.

3. Sillampaa M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S: Long term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 338 1715, 1998.

4. Soler D, Cox T, Bullock P, et al: Diagnosis and management of benign intracranial hypertension. *Arch Dis Child* 78, 89, 1998.

5. Shuper A, Snir M, Barash D, et al: Ultrasonography of the optic nerves: clinical application in children with pseudotumor cerebri. *J Pediatr* 131, 734, 1997.

6. Rae C, Lee MA, Dixon RM, et al: Metabolic abnormalities in developmental dyslexia detected by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 351, 1849, 1998.

7. Withers GD, Silburn SR, Forbes DA: Precipitants and ethiology of cyclic vomiting syndrome. *Acta Paediatr* 87, 272, 1998.

8. Horwath K, Stefanatos G, Sokolski KN, et al: Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Physic* 9, 9, 1998.

9. Cannon M, Murray RM: Neonatal origin of schizophrenia. *Arch Dis Child* 78, 1, 1998.

10. Byrd RS, Weitzmann M, Auinger P: Increased behaviour problems associated with delayed school entry and delayed school progress. *Pediatrics* 100, 654, 1997.

11. Hardy JB, Shapiro S, Astone NM, et al: Adolescent childbearing revisited: the age of inner-city mothers at delivery is a determinant of their children's self-sufficiency at age 27 to 33. *Pediatrics* 100, 802, 1997.

12. The Royal College of Psychiatrists issues important precautions: Recovered memories of childhood sexual abuse. *BMJ* 316, 488, 1998.

13. Clark DM, Fairburn CG (eds): *Science and practice of cognitive behaviour therapy*. Oxford University Press, 1997.

14. McManus C: Employing cognitive behaviour to reduce unemployment *BMJ* 350, 81, 1997.

15. Rona RJ, Li L, Martin C, et al: Disturbed sleep: effects of sociocultural factors and illness. *Arch Dis Child* 78, 20, 1998.

16. Weisman SJ, Bernstein B, Schechter NL: Consequence of inadequate analgesia during painful procedures in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 147, 1998.

17. Lewindon PJ, Harkness L, Lewindon N: Randomized controlled trial of sucrose by mouth for the relief of infant crying after immunization. *Arch Dis Child* 78, 453, 1998.

18. Ingebo KR, Raynborn NJ, Hecht RM, et al: Sedation in children: adequacy of two-hours fasting. *J Pediatr* 131, 155, 1997.

19. Zacharias M, Watts D: Pain relief in children. Doing the simplest things better. *BMJ* 316, 1552, 1998.



NUTRIZIONE

Inaspettatamente, ma non tanto, il capitolo sulla nutrizione è quest'anno il più ricco di articoli recensiti. Inaspettatamente, ma non tanto: in effetti, col ridursi della patologia aumenta inevitabilmente l'attenzione sui problemi dell'allevamento e dello sviluppo; in effetti, quest'anno, la parte del leone spetta all'allergia (che è costituzione), alla perinatologia (che è in parte prevenzione, in parte allevamento) e alla nutrizione. In quest'ultima si riconoscono tre filoni principali, ciascuno importante: il filone "obesità", il filone "latte materno" e il filone "vitamine e minerali".

OBESITÀ

È veramente un bastimento carico di ..., no, non di novità. Ma di articoli sì, di descrizione, di preoccupazione, di epidemiologia. È sembrato al curatore della rubrica che questa (giustificata) attenzione della letteratura meritasse, quanto meno, una registrazione, cominciando da due appelli^{1,2}. Così come per l'asma, anche per l'obesità c'è l'evidenza di un trend in aumento (dal 10-14% di ragazzi obesi all'inizio degli anni '90 al 20-25% alla fine del secolo³); e c'è anche l'evidenza di una associazione tra asma e obesità (vedi nel capitolo sull'allergia) e sulla concentrazione di entrambe le condizioni in determinati gruppi etnici (ispano-americani, neri) o in classi sociali a basso reddito³.

Una serie di fattori di rischio sono stati abbastanza ben definiti^{3,4}: quello col peso dei genitori (OR=3 per un genitore obeso; OR=6 per 2 genitori obesi); quello tra l'eccesso di peso in differenti età pediatriche e l'eccesso di peso adulto; quello con una dieta ricca in calorie, grassi, proteine; quello con il tempo consumato alla televisione e ai videogiochi e, inversamente, quello con l'attività fisica.

Al ridotto numero di energia fisica richiesto dalla vita di oggi, e alle restrizioni alla libera attività dei bambini imposte dai timori genitoriali e dalla struttura urbana si tende ad attribuire la maggiore responsabilità di questo fenomeno, il cui significato di stigmate sociale è ovvio (mentre il significato di malattia è discusso, o quanto meno ridimensionato da qualcuno⁴, anche se il rapporto tra peso del bambino e peso dell'adulto^{5,6}, tra peso dell'adulto e mortalità⁷, tra introito energetico nel bambino e tumore in età adulta⁸ e tra peso e ipercolesterolemia⁹ è ben documentato).

Tutto questo non fornisce elementi sul "che fare", anche se la maggiore attenzione è portata oggi sul ridotto dispendio di energie piuttosto che sulla eccessiva assunzione di calorie, e quindi piuttosto sullo stile di vita che sulla dieta, e anche se le raccomandazioni a prevenire piuttosto che curare e a prendersi carico del bambino obeso piuttosto che rassicurare la famiglia^{1,2} prevalgono rispetto a posizioni meno interventiste, o più fataliste¹.

Quando non si sa cosa fare, si comincia con le misurazioni. Non è certo una novità, ma si è sempre più d'accordo per scegliere come criterio di misura il Body Mass Index (BMI=peso in kg/quadrato della statura in metri). Il BMI è strettamente associato alla quantità di grasso corporeo (Total Body Fat, TBF) e alla percentuale di grasso corporeo (Percent Body Fat, PBF)¹⁰ (Figura 14). L'altra cosa che si cerca di fare è approfondire lo studio dei fattori di rischio.

Al di là dei fattori genetici è stata individuata, attraverso uno studio di coorte¹¹ e uno studio meta-analitico¹², una correlazione positiva tra peso alla nascita e BMI in età adulta, indipendentemente dal peso dei genitori, come se fattori (ambientali?) prenatali potessero influire sul meccanismo complesso dell'equilibrio tra consumo energetico e accumulo di grasso. Questa correlazione (che ha la sua espressione più manifesta nella storia naturale del figlio macrosomico di madre diabetica, destinato all'eccesso di peso anche in là nella vita) è in parziale apparente contraddizione con un'altra evidenza, ottenuta a prezzo di un doloroso esperimento naturale, sui fi-

gli delle gravidanze condotte durante la "fame olandese" dell'inverno '94-'95: si è constatato un più frequente sviluppo di obesità e di ridotta tolleranza al glucosio¹³ nei soggetti nati durante la carestia del '44-'45 nei Paesi Bassi e da ricerche sperimentali sul topo¹⁴.

Conclusioni provvisorie e ipersemplicate su questo tema possono essere: che il diabete materno è causa di macrosomia neonatale e di obesità nell'età dello sviluppo; che una ipoalimentazione della madre in gravidanza può produrre modificazioni nella tolleranza al glucosio correlabili con obesità e diabete in età adulta; e che, forse, anche un eccesso di alimentazione e un eccessivo aumento



di peso della madre in gravidanza possono produrre deviazioni dello stesso segno¹⁴.

Dopo la nascita, sia il ruolo dei fattori alimentari che quello del consumo energetico sono il naturale (e tradizionale) oggetto di studio.

Un interessante studio è stato condotto per 5 anni su una piccola coorte di ragazzi maschi e femmine (11+11); durante questo periodo l'aumento del grasso (circa 6 kg) e della massa magra (circa 10 kg), così come la spesa energetica a riposo, sono risultati simili nei due sessi. La spesa energetica totale è invece apparsa alquanto diversa: in aumento costante nei maschi; accelerata nelle femmine tra i 5 e i 6 anni e poi rallentata fino ai 10 anni per una misurabile riduzione della attività fisica, a sua volta attribuita dagli autori a una realtà ambientale obesogena, sulla quale bisognerebbe (ma è possibile?) intervenire¹⁵.

Uno studio trasversale su 28 ragazzi di 9 anni dimostra in realtà una correlazione stretta tra massa grassa e tempo consumato in attività sedentarie e una correlazione inversa tra massa grassa e spesa energetica legata all'attività fisica¹⁶.

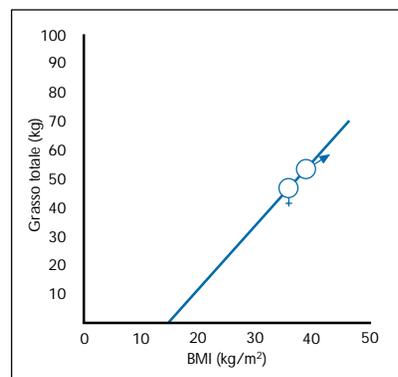


Figura 14. Correlazione stretta, sia nei maschi che nelle femmine, del grasso corporeo con BMI.

Prevenzione e terapia dell'obesità

L'approccio dietetico al bambino obeso o superobeso è controverso: si confrontano da una parte la politica della dieta molto ristretta e squilibrata (chetogena) e dall'altra quella di una dieta equilibrata e moderatamente ristretta.

In 6 adolescenti superobesi (peso medio 148 kg) una dieta chetogena spinta (650-750 calorie, in pratica tutte fornite da proteine) per 8 settimane, seguita da una dieta semi-chetogena (idem + 30 g di carboidrati) per 12 settimane, ha portato a una perdita media di 5,6 del BMI (15 kg circa), prevalentemente a carico della massa grassa, e a un miglioramento della cenestesi del sonno e delle apnee notturne¹⁷.

Un dimostrato fattore preventivo nei riguardi dell'accumulo di grasso è rappresentato dalle buone abitudini alimentari nel primo anno di vita: l'allattamento al seno, ma soprattutto la non introduzione di cibi solidi nelle prime 15 settimane di vita (che risulta un fattore protettivo anche nei riguardi della bronchite asmatica)¹⁸.

LATTE MATERNO

Il secondo bastimento carico di novità è intitolato allattamento al seno: argomento di moda.

Latte materno e immunità: cellule, nucleotidi, glicoproteine

Gli effetti un po' miracolosi del latte materno presentati negli ultimi anni (protezione a lungo termine dall'asma, protezione a medio termine dalle infezioni, aumento delle dimensioni del timo) meritavano un approfondimento, che arriva puntuale, anche se in parte scontato, e in parte contraddittorio.

Una serie di ricerche^{19,20} sembra dimostrare una sostanzialmente minore attivazione linfocitaria nei bambini allattati al seno con una minore produzione di IF-gamma, di base e dopo stimolo immunogeno. Per contro, questi bambini mostrerebbero, dopo vaccinazione antivirale, una risposta bifasica caratterizzata da produzione di IF-gamma, che manca nei bambini al poppatoio, i quali invece producono più anticorpi neutralizzanti. La risposta al vaccino antipolio OPV è invece molto migliore nei bambini allattati al seno²⁰ (Figura 15).

La prima parte di queste osservazioni

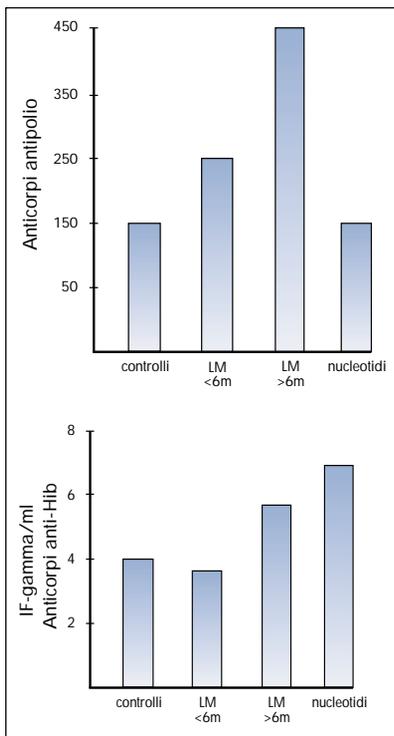


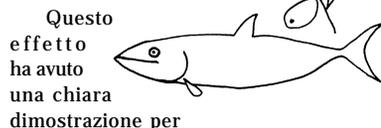
Figura 15. Effetto dell'allattamento al seno e del latte arricchito di nucleotidi sulla risposta anticorpale, verso il vaccino OPV e verso il vaccino Hib.

suggerisce che i bambini allattati al seno ricevano attraverso il latte sostanze che deprimono (modulano) la risposta immunitaria, ovvero che siano esposti a un minore bombardamento antigenico. Entrambe le ipotesi possono essere vere: il latte contiene citochine infiammatorie e anti-infiammatorie; inoltre contiene transferrina e fattore anti-secretorio, due potenti sostanze anti-infiammatorie; inoltre contiene macrofagi dotati di attività immunosoppressiva e linfociti-memoria²¹ in grado di trasferire alcune informazioni immunologiche (transfer factor?); contiene, infine, Epidermal Growth Factor, che stimola la formazione della barriera epiteliale dell'intestino. Un possibile ruolo immunomodulatore è attribuito anche alla flora intestinale, oggi probabilmente meno diversa che un tempo tra i bambini allattati al seno o al poppatoio, ma ugualmente meno immunogena negli allattati al seno. Per contro, la risposta peculiare di tipo Th1, è considerata una prova di una risposta più appropriata ed efficiente; essa potrebbe essere dovuta ai nucleotidi del latte materno²², ma l'aggiunta di nucleotidi al latte di formula (72 mg/l), pur migliorando di molto la risposta al vaccino anti-Hib, non migliora quella al poliovirus (nei riguardi del quale il bambino allattato al seno, come già

detto, risponde molto meglio²⁰). Un altro gruppo di sostanze contenute nel latte materno in grande quantità (4-6 g/l), gli oligosaccaridi complessi, sono in grado di legarsi alle adesine leucocitarie e quindi di giocare un ruolo anti-infettivo e/o anti-infiammatorio. Una di queste, una glicoproteina di 46 kD contenuta nella molecola della mucina, la lactaderina²³, dimostra una notevole attività protettiva nei riguardi del Rotavirus, a cui si lega neutralizzandolo.

Latte materno e sviluppo neurologico: acidi grassi poli-insaturi

L'altro scoop sul latte materno è stato, negli anni scorsi, quello sul suo supposto potere di accelerare lo sviluppo neurologico.



Questo effetto ha avuto una chiara dimostrazione per l'immaturo, evidenze invece deboli o negative nel bambino a termine. È stato attribuito agli acidi grassi poli-insaturi a lunga catena, che derivano normalmente (ma non nel prematuro che manca della maturità enzimatica necessaria) dall'acido linoleico per gli omega-6 (acido arachidonico: C20:4 omega-6) e dal linoleico per gli omega-3 (acido docosaesaenoico o DHA: C22:6 omega-3). Analogamente a quanto si è tentato con l'aggiunta di nucleotidi per l'immunità, si è cercato di aggiungere al latte di formula vuoi acidi grassi poli-insaturi a lunga catena, vuoi una quota maggiore di omega-3^{24,25}.

I risultati sono stati inferiori all'attesa: mentre nel pretermine si erano registrati degli effetti significativi sull'acuità visiva (Uauy RD: *Pediatr Res*, 28, 485, 1990; Carlson SE et al: *Am J Clin Nutr*, 58, 35, 1993), nel neonato a termine c'è stata certamente una significativa modificazione nella composizione dei fosfolipidi del siero, con aumento di DHA, ma senza effetti funzionali misurabili²⁶. Puff?

In compenso, i bambini allattati con un basso rapporto omega-6/omega-3 hanno mostrato una crescita ponderale più bassa, in accordo con il ruolo attribuito agli omega-6 sulla crescita. Questo effetto non va considerato necessariamente negativo²⁴.

Latte materno e vitamina D: assorbimento del calcio

È stato confrontato il livello di 25-OH vit.D in soggetti alimentati al seno e

con latte di formula normalmente arricchito di vitamina D. Nei lattanti al seno il livello sierico di 25-OH vit.D era mediamente basso, alquanto inferiore a quello dei controlli e al di sotto del limite di normalità nel 44% dei casi. Malgrado questo, la densità ossea non era inferiore. Se ne deduce che la vitamina D non è l'unico fattore di ossificazione e che altre caratteristiche nella composizione del latte facilitano l'assorbimento del calcio nei bambini allattati al seno²⁷.

VITAMINE E MINERALI

C'è una sola novità veramente meritevole di attenzione, e questa non riguarda, o solo indirettamente, i bambini (l'acido folico dato alla madre previene le malformazioni): si tratta della faccenda dei rapporti tra acido folico e vitamina B12 e omocisteina. È noto il rapporto tra alti livelli di omocisteina nel sangue e rischio di malattie vaso-occlusive: orbene, la concentrazione di omocisteina è risultata inversamente proporzionale al livello di acido folico, meno strettamente al livello di B12 e ancor meno al livello di B6²⁸.

Da 500 a 5000 microgrammi di acido folico producono una consistente diminuzione del livello di omocisteina anche nei soggetti con valori medi di folemia e omocisteinemia. Questo, assieme alla nozione che una supplementazione dello stesso ordine previene le malformazioni del tubo neurale, suggerisce che l'assunzione consigliata di acido folico e i livelli popolazionistici di acido folico siano subottimali.

L'idea di una supplementazione a tutta la popolazione (anziché solo alle donne che programmano un figlio, ai soggetti con patologia cardiovascolare e a quelli con bassi livelli di folati e alti livelli di omocisteina) si affaccia alla ribalta (*Eat right and take a multivitamin*)²⁹.

Un discorso non troppo diverso si può fare per la vitamina D: uno studio trasversale sulla popolazione adulta (ma abbiamo già visto che questo è vero anche nell'adolescente e anche nel bambino allattato al seno) ha trovato valori subottimali di 25-OH vit.D nel 44% dei casi³⁰.

L'editoriale "The need for more vitamin D"³¹ rappresenta per sé una proposta vicina a quella relativa all'acido folico: è vero che interessa prevalentemente l'anziano, ma è anche vero che stiamo imparando che è il pediatra che prepara un anziano in buona salute, e che questo è particolarmente vero per ciò che riguarda l'osso.

Per la vitamina A, sul cui ruolo anti-infeettivo i contributi sono sempre più numerosi (TB³²; shigellosi³³; polmoniti³⁴), l'opinione generale è che l'efficacia della sua somministrazione consista nella correzione di livelli subottimali, e dunque che riguardi soltanto, o almeno prevalentemente, i bambini dei Paesi poveri, ma che sia indiscutibile³⁵, legata sia a un effetto sul sistema immunitario che a una protezione delle mucose.

Per la vitamina C ci sono invece evidenze, anche nei Paesi avanzati, concernenti un consistente effetto protettivo nei riguardi delle infezioni respiratorie^{36,37}. È possibile che questi effetti (per lo più ottenuti con modeste supplementazioni) siano dovuti a uno stato di subcarezza diffuso; ma alcune evidenze suggerirebbero anche un'efficacia intrinseca delle alte dosi (1-2 g): *Eat right and take a multivitamin*²⁹.

Bibliografia

1. Tauber M, Jouret B, Fouroux M, Rochiccioli P: Prise en charge de l'obésité de l'enfant et de l'adolescent: on doit se mobiliser. *Arch Pédiatr* 5, 595, 1998.
2. Kaufer K, Ariza A: The epidemiology of overweight in children: relevance for clinical care. *Pediatrics* 101, 103, 1998.
3. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR: Percentiles for body mass index in US children 5 to 17 years of age. *J Pediatr* 132, 211, 1998.
4. Charney E: Childhood obesity: the measurable and the meaningful. *J Pediatr* 132, 193, 1998.
5. Bouchard C: Obesity in adulthood-the importance of childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 337, 927, 1997.
6. Whitaker RC, Wright JA, Pepe MS, et al: Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity. *N Engl J Med* 337, 869, 1997.
7. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, et al: The effect of age and the association between body mass index and mortality. *N Engl J Med* 338, 1, 1998.
8. Frankel S, Gunnell DJ, Peters TJ, et al: Childhood energy intake and adult mortality from cancer; the Boyd Orr cohort study. *BMJ* 316, 499, 1998.

BMJ 316, 499, 1998.

9. Daniels SR: Overweight and cholesterol elevation. Which is the chicken and which is the egg? *J Pediatr* 132, 393, 1998.
10. Pietrobello A, Faith MS, Allison DB, et al: Body Mass Index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J Pediatr* 132, 204, 1998.
11. Soerensen TH, Sabroe S, Rothman KJ, et al: Relation between weight and length at birth and body mass index in young adulthood: cohort study. *BMJ* 315, 1137, 1997.
12. Whitaker RC, Dietz WH: Role of perinatal environment in the development of obesity. *J Pediatr* 132, 768, 1998.
13. Ravelli ACJ, van der Meulen JHP, Michels RPJ, et al: Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. *Lancet* 351, 173, 1998.
14. Fiorotto ML, Davis TA, Schocknecht P, et al: Both maternal over- and undernutrition during gestation increase the adiposity of young adults pregnancy in rats. *Obes Res* 3, 131, 1995.
15. Goran MI, Gower BA, Nagy TR, Johnson RK: Developmental changes in energy expenditure and physical activity in children; evidence for a decline in physical activity in girls before puberty. *Pediatrics* 101, 887, 1998.
16. Maffeis C, Zaffanello M, Schutz Y: Relationship between physical inactivity and adiposity in prepubertal boys. *J Pediatr* 131, 288, 1997.
17. Willi SM, Oexmann MJ, Wight NM: The effect of high-protein, low-fat, ketogenic diet on adolescents with morbid obesity: body composition, blood chemistries and sleep abnormalities. *Pediatrics* 101, 61, 1998.
18. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, et al: Relation of infant diet to childhood health: seven year follow-up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 316, 21, 1998.
19. Wold AE, Adlerbeth I: Does breastfeeding affect the infant's immune response? *Acta Paediatr* 87, 19, 1998.
20. Pabst HF, Spady DW, Pilarski LM, et al: Differential modulation of the immune response by breast- or formula feedings in infants. *Acta Paediatr* 86, 1291, 1997.
21. Xanthou M: Human milk cells. *Acta Paediatr* 86, 1288, 1997.
22. Rekering LR, Granoff DM, Erikson J, et al: Modulation of immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 101, 342, 1998.
23. Newburg DS, Peterson JA, Ruiz-Palacios GM, et al: Role of human milk lactadherin in protection against symptomatic Rotavirus infection. *Lancet* 351, 1160, 1998.
24. Morgan C, Davies L, Corcoran F, et al: Fatty acid studies in term infants fed formula milk containing long polyunsaturated fatty acids. *Acta Paediatr* 87, 136, 1998.
25. Jensen CL, Prager TC, Fraley JK, et al: Effect of dietary linoleic/alpha linolenic acid ratio on growth and visual function of term infants. *J Pediatr* 131, 200, 1997.

26. Carlson SE: Functional effects of increasing omega-3 fatty acid intake. *J Pediatr* 121, 173, 1997.
27. Park MJ, Namgung R, Kim DH, Tsang RC: Bone mineral content is not reduced despite low vitamin D status in breast milk-fed infants versus cow's milk based formula fed infants. *J Pediatr* 132, 641, 1998.
28. Homocysteine Lowering Trials Collaboration: Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 316, 894, 1998.
29. Oakley GP: Eat right and take a multivitamin. *N Engl J Med* 338, 1060, 1998.
30. Thomas MK, Lloyf-Jones DM, Thadhani RI, et al: Hypovitaminosis D in medical patients. *N Engl J Med* 338, 777, 1998.
31. Utiger R: The need for more vitamin D. *N Engl J Med* 338, 828, 1998.
32. Hanekom WA, Potgieter S, Hagbes EJ, et al: Vitamin A status and therapy in childhood pulmonary tuberculosis. *J Pediatr* 131, 925, 1997.
33. Hossain S, Biswas R, Kabir I, et al: Single dose vitamin A treatment in acute shigellosis in Bangladesh children: randomized double blind controlled trial. *BMJ* 316, 422, 1998.
34. Si NV, Grytter C, Vy NNT, et al: High dose vitamin A supplementation in the course of pneumonia in vietnamese children. *Acta Paediatr* 86, 1052, 1997.
35. Sommer A: Vitamin A prophylaxis. *Arch Dis Child* 77, 191, 1997.
36. Hemila H: Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr* 77, 59, 1997.
37. Hemila H: Vitamin C intake and susceptibility to pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 16, 836, 1997.

ORL E PNEUMOLOGIA

STREPTOCOCCUS PYOGENES E STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE: TONSILLITI, OTITI E ANTIBIOTICI

Due sole parole sulle resistenze dello streptococco piogene ai macrolidi: interessa circa il 10% dei ceppi¹² e dipende dall'uso che si fa dei macrolidi in quel determinato Paese; se l'uso è smodato, la resistenza sale; se è controllato, scende (dunque, non usare i macrolidi nelle tonsilliti).

Anche la sensibilità dello *S. pneumoniae*, responsabile della maggior parte delle otiti (e almeno delle più severe), delle sinusiti e delle polmoniti dipende dall'uso degli antibiotici, non solo per quell'area geografica in cui si usano di più ma anche per quel determinato paziente in cui sono stati usati da poco³⁴: ceppi resistenti sono stati trovati (in Spagna) nel 90% dei soggetti con otite resistente alla terapia antibiotica (nel 32% dei soggetti non trattati di recente e nel 50% dei soggetti già trattati) e (in Israele) nel 79% dei soggetti già trattati.

Questi dati sono in accordo con quelli riportati lo scorso anno, e impongono con forza una politica di consapevole restrizione delle indicazioni all'uso degli antibiotici.

Il CDC e la American Academy of Pediatrics hanno promosso le raccomandazioni per un uso giudizioso degli antibiotici nelle malattie del tratto respiratorio alto⁵, principi che peraltro sembrano ancora troppo larghi rispetto ai veri bisogni.

Indicazioni più larghe, che comprendono programmi per l'educazione dei familiari, sono espresse in un numero di *Pediatr Infect Dis J* dedicato all'otite⁶; valutazioni effettuate su più di 100.000 bambini, e sulle relative scelte antibiotiche, confermano che gli antibiotici

più costosi non sono i migliori e che la probabilità di una ricaduta di otite entro il mese è semmai minore usando l'amoxicillina piuttosto che le ultime cefalosporine⁷. Tuttavia resta l'impressione che tutto questo parlare sia solo apparenza.

Il fatto è che la scelta dell'antibiotico non è importante, che il vero problema è se trattare o non trattare, e che le differenze cliniche tra trattare e non trattare sono molto basse⁸, e che la migliore misura profilattica resta quella di non fumare in casa⁹. Un capitolo in buona parte fasullo, che noi medici abbiamo contribuito a confondere e a gonfiare come un pallone, e che attribuiamo ad ansie materne che noi stessi abbiamo prodotto¹⁰.

RINITE, URI, ANTIBIOTICI E IMMUNOGLOBULINE SPRAY

I finlandesi hanno elaborato un prodotto a base di IgA che cercano di usare in ogni modo. Una preparazione spray per via nasale si è dimostrata comunque un efficace strumento per la prevenzione della rinite¹¹. Ci sarà anche un problema di costi; ma i risultati ci sono.

Meglio che usare l'antibiotico...

...che tuttavia viene prescritto¹² (Canada, ancora una volta: tutto il mondo è Paese) dal 24% dei medici per una URI senza tosse al terzo giorno di malattia (NB: una URI senza tosse rappresenta il 10% delle cause di visita). Negli Stati Uniti va ancora peggio¹³. I forti prescrittori (> 75° centile), che sono anche i medici più anziani e più esperti, prescrivono l'antibiotico nell'80% dei casi; i deboli prescrittori (> 25° centile) prescrivono l'antibiotico nel 16% dei casi (NB: lo studio riguarda 34.624 episodi di URI).

BRONCHIOLITE E CORTISONE

Segnaliamo due lavori per ri-dimostrare (vedi anche le Novità dello scorso anno) l'inutilità sia della terapia steroidea per via generale¹⁴ sia della terapia steroidea inalante¹⁵ sui sintomi, sulla durata e sul wheezing post-bronchiolite.

CLAMIDIA

Una ricerca, effettuata mediante sierologia, tampone nasofaringeo e PCR su 360 bambini con infezione respiratoria¹⁶, ha mostrato un'insufficiente sensibilità della sierologia sotto i 5 anni di vita contro una positività della ricerca diretta della *Chlamydia pneumoniae* nel 10% dei bambini ammalati con età inferiore a 2 anni, nel 19% dei bambini con età dai 2 ai 4 anni, del 32% (nei maschi) e del 21% (nelle femmine) nei bambini dai 5 ai 16 anni di età.

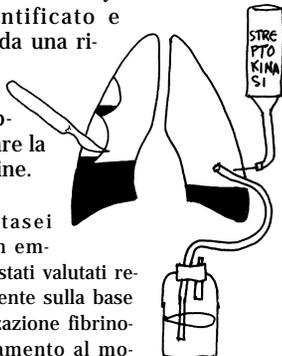
Nei più piccoli la malattia non è grave, ma tende a durare a lungo. Da tener presente che la durata media dei sintomi nei soggetti clamidia-positivi era di 21 giorni. Sono dati certamente molto interessanti, ancora più consistenti di quelli presentati in questa rubrica gli anni scorsi, che comportano una revisione dell'atteggiamento clinico specialmente nei riguardi dei bambini con tosse protratta.

EMPIEMA, ECOGRAFIA, CHIRURGIA

L'ecografia tradizionalmente non è un esame per il torace. E tuttavia, in questi anni, ha fornito un grande aiuto nel definire l'entità e la qualità dei ver-

samenti pleurici, contribuendo moltissimo per la collocazione ottimale del drenaggio o anche soltanto dell'ago per la puntura esplorativa. Questo aiuto viene quantificato e qualificato da una ricerca prospettica¹⁷, che potrebbe modificare la nostra routine.

Quarantasei bambini con empiema sono stati valutati retrospettivamente sulla base dell'organizzazione fibrinosa del versamento al momento del ricovero, e del fatto di essere o non essere stati sottoposti a intervento chirurgico. La durata del ricovero non è stata diversa nei pazienti con basso grado di organizzazione dell'essudato, sia che fossero sottoposti a chirurgia (toracosopia, sbrigliamento, toracotomia) sia che avessero ricevuto un drenaggio (8 giorni); è stata invece lunga il doppio nei soggetti con alto grado di organizzazione dell'essudato, per i quali peraltro non è stata fatta una scelta operatoria. Quelli con alto grado di organizzazione dell'essudato che sono stati operati hanno avuto una degenza breve, uguale a quella dei soggetti con essudato poco organizzato. In sintesi, un essudato molto organizzato fin dal momento del ricovero suggerisce un intervento chirurgico immediato. In



Novità 1997 riportavamo i risultati di una politica basata, invece, sulla streptochinasi; riteniamo che questa possa essere considerata una forma di chirurgia incruenta.

Bibliografia

1. Seppala H, Klaukka T, Vuopio-Variola J, et al: The effect of changes in consumption of macrolide antibiotics on erythromycin resistance in group A streptococci in Finland. *N Engl J Med* 337, 441, 1997.
2. Orden B, Perez Trallero E, Montes M, Martinez R: Erythromycin resistance of *Streptococcus pyogenes* in Madrid. *Pediatr Infect Dis J* 17, 470, 1998.
3. Del Castillo F, Baquesro-Artigao F, Garcia-Pera A: Influence of recent antibiotic therapy on antimicrobial resistance to *Streptococcus pneumoniae* in children with acute otitis media in Spain. *Pediatric Infect Dis J* 17, 94, 1998.
4. Leibovitz E, Raiz S, Piglanski L, et al: Resistance pattern of middle ear fluid isolates in acute otitis media recently treated with antibiotics. *Pediatr Infect Dis J* 17, 463, 1998.
5. Dowell SF, Marcy SM, Phillips WR, et al: Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 101, 163, 1998.
6. Klein JO: Protecting the therapeutic advantage of antimicrobial agents used for otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 17, 571, 1998.
7. Berman S, Byrns PJ, Bondy J, et al: Otitis media antibiotic prescribing patterns, outcomes, and expenditures in a Pediatric Medicaid population. *Pediatrics* 100, 585, 1997.
8. Marchetti F: Trattare o non trattare. Il caso dell'otite media acuta. *Medico e Bambino* 7, 453, 1998.
9. Adair-Bischoff CE, Sauvé R: Environmental tobacco smoke and middle ear disease in preschool-age children. *Arch Pediatr Adolesc Med J* 127, 152, 1998.
10. Ryding M, Konradsson K, Kalm O, Prelner K: Sequelae of recurrent otitis media. Ten-year follow-up of a prospectively studied cohort of children. *Acta Paediatr* 86, 1208, 1997.
11. Heikkinen T, Ruohla A, Ruuskanen O, et al: Intranasally administered immunoglobulin for the prevention of rhinitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 17, 367, 1998.
12. Davy T, Dick PM, Munk P: Self-reported prescribing of antibiotics for children with undifferentiated acute respiratory tract infections with cough. *Pediatr Infect Dis J* 17, 457, 1998.
13. Mainous AG, Hueston WJ, Love MM: Antibiotics for cold in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 349, 1998.
14. De Boeck K, Van der Aa N, Van Lierde S, et al: Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a double-blind dexamethasone efficacy study. *J Pediatr* 131, 919, 1997.
15. Richter H, Seddon P: Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the preventin of postbronchiolitic wheezing. *J Pediatr* 132, 849, 1998.
16. Normann E, Gnarpe J, Gnarpe H, Wettergreen B: *Chlamydia pneumoniae* in children with acute respiratory tract infections. *Acta Paediatr* 87, 23, 1998.
17. Rammath R, Heller RM, Ben-Ami T, et al: Implication of early evaluation of parapneumonic effusions in children with pneumonitis. *Pediatrics* 101, 68, 1998.

PEDIATRIA PREVENTIVA

È un capitolo tradizionalmente debole, non perché non sia ricco e stimolante, ma perché è pieno più di buone intenzioni - o di critiche, o di constatazioni ovviamente pessimistiche - che non di fatti. Quest'annata non fa eccezione.

La numerosità dei titoli e i limiti dello spazio costringeranno a una presentazione molto sintetica dei singoli argomenti.

SCREENING

La rassegna si apre con alcuni giudizi severi sullo screening della displasia dell'anca. Il primo¹ riguarda lo screening clinico, ed è negativo per l'alto numero dei falsi negativi (70%); il secondo² riguarda lo screening ecografico, ed è negativo per l'alto numero dei falsi positivi (che arrivano dal 7 fino al 20% della popolazione studiata).

Il primo dei due giudizi viene dall'Inghilterra, e si basa su uno studio di sorveglianza riguardante i bambini sotto i 5 anni sottoposti a intervento chirurgico per displasia d'anca. La percentuale sui nati è risultata pari a 0,78/1000 nati vivi. Questa percentuale è molto vicina a quella di prima dello screening. Il 70% di questi casi non avevano ricevuto una diagnosi allo screening neonatale, ma in seguito a segnalazione dei genitori, per la metà, e alla normale routine medica per quel che rimane. Si potrebbe obiettare che un 30% di riconoscimento è sempre meglio di niente, e che la preoccupazione dei genitori è comunque un segno che lo screening, per sé, produce conoscenza.

Il secondo lavoro, sull'ecografia, che pur riconosce i grandi pregi degli studi di Graf e di Harke e Kumarr, sottolinea però le incertezze della tecnica, l'inevitabile (?) alto numero dei falsi positivi, gli alti costi di uno screening su tutta la popolazione (un minimo di 10 milioni di dollari/anno per i 100.000 nati in Svezia, 5 volte tanto per noi), e la bassa efficacia di uno screening limitato ai bambini a rischio (poiché la maggior parte delle displasie colpisce i bambini non a rischio), la non conoscenza della storia naturale di una correlazione certa tra coxartrosi precoce dell'adulto e displasia neonatale, dunque la debolezza dell'ipotesi che lo screening prevenga esiti minori a distanza.

Lo screening per la sordità³ è considerato invece necessario; l'età media di

Lo screening per la sordità³ è considerato invece necessario; l'età media di

diagnosi sono i 18 mesi, malgrado la diffusione del test di distrazione (fatto da personale non medico a 8 mesi).

Il costo dei test in uso in Inghilterra viene confrontato, distretto per distretto, e lo screening neonatale universale risulta essere il meno costoso e il più efficace².

Lo screening visivo⁴ prescolare per il riconoscimento di ambliopia e disturbi di refrazione non è sostenuto da una evidenza di risultati (il che non vuol dire che sia senza risultati).

In realtà, un'indagine su adulti ambliopici indica che questo problema è assai meno esistenzialmente disturbante di quanto si vada dicendo, mentre tutti i soggetti sottoposti a occlusione per rieducare l'occhio ambliope ricorda quell'esperienza come fortemente disturbante.

Quanto ai difetti di refrazione non c'è alcuna evidenza, semmai il contrario, circa l'utilità di una correzione precoce.

I risultati di un lavoro di revisione commissionato dal NHS suggeriscono di interrompere il finanziamento di questa pratica. Per contro, negli Stati Uniti e in Canada si è deciso di continuare. Il problema dovrebbe forse venire riaffrontato attraverso ricerche controllate prospettiche⁵.

EDUCAZIONE SANITARIA

Un titolo accattivante ("Health education: evidence of effectiveness"), che a sua volta sintetizza il contenuto di un testo della International Union for Health Promotion and Education, JUPHE, ci esorta a non arrenderci⁶. In realtà, credo non si possa disconoscere che l'educazione sanitaria, prevalentemente effettuata a titolo personale e personalizzata, vada considerata uno strumento medico (quotidiano) di potenza non inferiore a quello farmacologico, anche se più difficile a praticare e di effetto meno immediato; ma credo che sarebbe irrealistico attribuirgli un ruolo messianico.

C'è, in questo libro, un elenco dei successi dell'educazione sanitaria: sull'asma (82 bambini "educati" in un corso di 10 ore, e poi confrontati ai controlli: stanno meglio e si sentono più a posto); sulla igiene orale (efficacia dell'educazione all'uso di misure igieniche; all'acquisizione di corrette abitudini ali-

mentari; di iniziative civiche per la fluorazione delle acque; e così via); sull'allattamento al seno (interventi preparatori, educazionali e di sostegno, in special modo rivolti alle classi più svantaggiate, con notevole effetto sulle percentuali raggiunte e mantenute); sulle abitudini dietetiche (in interventi sugli scolari, mirati a migliorare le abitudini domestiche); sulle abitudini sessuali; anche, e con molta forza, sull'acquisizione di "abilità sociali" (progetto Perry), sul bullismo (progetto Olweus), sull'abuso e sulla negligenza da parte delle famiglie (Child Developmental Program).

Non si può non sottolineare che questi successi coronano sforzi rivolti a relativamente piccoli gruppi di popolazione; interventi pilota, sostanzialmente sperimentali, spesso sostenuti da significative erogazioni di fondi, da motivazioni molto vivaci ma non immortalizzabili, da desiderio di successo, da desiderio di pubblicazione. Ma, assieme ai successi elencati dallo JUPHE, bisognerebbe saper registrare il numero delle mancate iniziative, degli interventi non fatti, degli interventi non riusciti, degli interventi abortiti. Si potrebbe però dire che tutto ciò che attiene direttamente alla salute ha una grande probabilità di successo; e, in effetti, si può toccare con mano la flessione della gravità di molte patologie (dall'asma alla carie); che meno successo hanno avuto le campagne di recupero, di rieducazione dei giovani delinquenti, di prevenzione dell'abuso, della droga, dei comportamenti pericolosi, e via dicendo.

L'ADOLESCENTE E IL RISCHIO

Non è servita, ad esempio, una campagna per l'uso del casco per i giovani ciclisti: l'effetto è stato solo transitorio⁷.

Né questo può sorprenderci, quando vediamo la città attraversata da giovani senza casco che corrono come schegge su potentissimi cinquantini per i quali la legge non prevede l'uso del casco, e che sono visibilmente altrettanto o più veloci, insicuri, rumorosi e pericolosi delle cilindrate per cui il casco è obbligatorio.

Non c'è dubbio che gli adolescenti siano un gruppo a rischio, ma nel nostro atteggiamento nei riguardi dell'individuo che attraversa questa età difficile non dobbiamo dimenticare l'enorme distanza che c'è tra fatto-



ri di rischio e comportamenti effettivamente autonocivi; che correre un rischio fa parte del comportamento inevitabilmente "sperimentale" dei non adulti; e che la grande maggioranza degli adolescenti segue nei fatti comportamenti "prudenti" (per esempio usando il preservativo)⁸.

Il rischio di gravidanza precoce, essenzialmente per i gruppi sottoprivilegiati (neri, ispano-americani), è associato all'aver subito abuso sessuale in età giovanile o pediatrica. Stiamo già parlando di qualcosa che ha a che fare con la violenza⁹.

VIOLENZA

Le radici della violenza risultano sempre le stesse: l'esposizione alla violenza da bambino¹⁰. Uno studio su 3735 ragazzi tra 14 e 19 anni (per i 2/3 neri o ispano-americani) mostra che l'esposizione alla violenza e il trauma psicologico spiegano assieme il 50% dei comportamenti violenti. Ma fino a che punto il problema ci riguarda? La questione si può scomporre nelle due domande: «Il pediatra può fare qualcosa?» e «È il pediatra che deve fare qualcosa?». Se la risposta al secondo quesito dipende dalla prima, la risposta è: «We have no choice but to act»¹¹.

Il pediatra non può, da solo, cambiare la vita di un giovane. Ma, se si rende costantemente disponibile in qualità di adulto degno di fiducia, può contribuire a modificarla; se ha acquistato familiarità con i servizi di salute mentale, può rappresentare un tramite fondamentale. È un discorso quasi identico a quello che riguarda l'educazione al non uso di tabacco, alcol e sostanze nocive. È un discorso realistico?

FATTORI SOCIO-ECONOMICI NEL BAMBINO E MORTALITÀ IN ETÀ ADULTA

Abbiamo visto, nel capitolo sulla nutrizione, che un eccesso dietetico è associato ad aumento di mortalità per cause cardiovascolari e per cancro. Un'altra causa, di segno opposto, è la povertà della famiglia: avere un padre salariato costituisce un fattore di rischio per avere un lavoro manuale e per vivere in aree sottoprivilegiate; e anche per morire di infarto, carcinoma gastrico e polmonare, malattie respiratorie¹². Piove sul bagnato.

LA SALUTE DEI BAMBINI: UN AFFARE DI GLOBALITÀ

È il titolo di uno speciale del *BMJ*. Ci limitiamo a leggerne i titoli, di per sé espressivi¹²⁻¹⁶:

“Children health: start at home”; “The importance of parenting in child health: doctors and government should do more to support parents”; “Breast feeding: the baby friendly initiative: must adapt and develop to succeed”; “Protecting children from armed conflict”; “Violence begins at home. Domestic strife has lifelong effects on children”; “Parents, parenting, and family breakdown”.



Questi titoli, e gli interessi che sottendono, sono una spia del viraggio che ha fatto la pediatria, o almeno la letteratura pediatrica, in questi anni.

Un lungo percorso che va dalla cura del

la malattia (che non c'è più) alla cura della salute (che pretesel), alla funzione dei servizi sociali, al ruolo del pediatra come mediatore tra questi e il bambino, al coinvolgimento della famiglia, all'attenzione puntata sugli equilibri interni di quest'ultima, sugli affetti, sull'intervento possibile per evitare o attenuare i danni della rottura del contesto familiare, per incidere sugli stessi sentimenti e sui comportamenti della società; oppure soltanto lo sfogo (velleitario?) di una categoria (noi, i pediatri) in cerca di identità e con un bisogno di onnipotenza.

ADOLESCENTI E SERVIZI

I servizi sociali e socio-sanitari rappresentano la risposta obbligatoria (anche se spesso puramente ipotetica o virtuale) alla maggior parte dei problemi trattati in questo capitolo sulla prevenzione. Come li vogliono, gli adolescenti? La cosa che più richiedono¹⁷ è la *confidentiality*; i requisiti per garantirla sono contenuti nell'acronimo PPARLS: *proximity, previous experience, attendance* (con un genitore), *relationship* (tra il procuratore e il contesto sociale, scolastico e familiare), *legal obligation, severity*.

Bibliografia

1. Godward S, Dezateux C: Surgery for congenital dislocation of the hip in the UK as a measure of outcome of screening. *Lancet* 351, 1149, 1998.

2. Hansson G, Jacobsen S: Ultrasonography screening for developmental dysplasia of the hip joint. *Acta Paediatr* 96, 913, 1997.

3. Stevens JC, Hall DMB, Davis A, et al: The costs of early hearing screening in England and Wales. *Arch Dis Child* 78, 14, 1998.

4. Stewart-Brown SL, Snowdown SK: Evidence-based dilemma in pre-school vision screening. *Arch Dis Child*, 78, 406, 1998.

5. Jugnoo S Rahi, Dezateux C: The future of preschool vision screening services in Britain. *BMJ* 315, 1247, 1997.

6. Tones K: Health education: evidence of effectiveness. *Arch Dis Child* 77, 189, 1997.

7. Logan P, Leadbetter S, Gibson RE, et al: Evaluation of a bicycle helmet giveaway program-Texas. *Pediatrics* 101, 578, 1998.

8. Michaud PA, Blum RW, Ferron C: “Bet you I will”. Risk or experimental behavior during adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 224, 1998.

9. Fiscella K, Kitzman HJ, Cole RE, et al: Does child abuse predict adolescent pregnancy? *Pediatrics* 101, 620, 1998.

10. Song L, Singer MI, Anglin TM: Violence exposure and emotional trauma as contributors to adolescent's violent behaviours. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 531, 1998.

11. Smith GD, Hart C, Blane D, Hole D: Adverse socioeconomic conditions in childhood and cause of specific adult mortality: prospective observational study. *BMJ* 315, 1631, 1998.

12. Ratcliffe J: The importance of parenting in child health. *BMJ* 316, 1545, 1998.

13. Malik ANJ, Cutting WAM: Breast feeding: the baby friendly initiative. *BMJ* 316, 1348, 1998.

14. Southall D, Abbasi K: Protecting children from armed conflict. *BMJ* 316, 1550, 1998.

15. Hall D, Lynch MA: Violence begins at home. *BMJ* 316, 1551, 1998.

16. Tripp JH, Cockett M: Parents, parenting, and family breakdown. *Arch Dis Child* 78, 104, 1998.

17. Oppong-Odiseng ACK, Heycock EG: Adolescent health services-though their eyes. *Arch Dis Child* 77, 115, 1997.

PERINATOLOGIA

GRAVIDANZA: ABORTIVITÀ E ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI

Ne abbiamo già parlato l'anno scorso. Quest'anno riprendiamo l'argomento sulla scorta di un contributo¹ che dimostra come effettivamente gli anticorpi anti-fosfolipidi di classe IgG siano in grado di ridurre la capacità dei trofoblasti e delle cellule endoteliali di produrre annessina V, una proteina con potente attività anticoagulante legata alla sua alta affinità coi fosfolipidi anionici, e in grado quindi di accorciare il tempo di coagulazione e di facilitare le trombosì. In effetti si è visto che il trattamento con

aspirina e, meglio, con aspirina + eparina riduce il rischio di aborto nelle donne con anticorpi anti-fosfolipidi (Kutteh WH: *Am J Obstet Gynecol* 174, 1584, 1996).

SCREENING PER IL DOWN

Una serie di reperti ecografici (la brevità del femore, la pielectasia, lo spessore della plica nucale, le cisti del plesso corioideo, l'iperecogenicità dell'intestino) sono stati proposti in passato come criteri di sospetto di aneuploidia e quindi come possibili indicazioni per

una amniocentesi anche al di sotto dei 35 anni. Tuttavia tutti questi reperti sono risultati eccessivamente operatore-dipendenti per essere proposti come screening universale. Più recentemente è stato testato, con differente successo, un parametro meglio discriminante, la translucenza nucale. Anche per questo dato, tuttavia, la sensibilità e la specificità sono risultate differenti in differenti casistiche.

Recentissimamente, Taipale e colleghi, proponendo con discriminante una translucenza di spessore superiore a 3 mm tra la 10^a e la 15^a settimana di gestazione, hanno trova-

to un'associazione di questo reperto rispetto alla sindrome di Down pari al 54%, e pari al 62% rispetto all'insieme delle trisomie 21, 18 e 13, con specificità e sensibilità molto alte.

Nel frattempo anche il classico test sierologico basato sul riconoscimento della diminuzione dell'alfa-fetoproteina e dell'estriolo coniugato, e di un aumento del hCG, si è arricchito con la misurazione della proteina gravidica A e della subunità libera beta del hCG³. Con questa misurazione è stato possibile, nelle prime 15 settimane di gravidanza, individuare 48 Down su 61, con una sensibilità vicina all'80% e una percentuale di 5% di falsi positivi (mentre, nel corso dello stesso screening, la translucenza nucale si è dimostrata insufficientemente attendibile). In conclusione, la diagnosi prenatale di trisomia nelle donne di età inferiore ai 35 anni sembra essere molto promettente, sia pure con una percentuale di falsi positivi (che vuol dire di amniocentesi) ancora elevata.

A uno screening (sierologico o ecografico) precoce si dovrebbe associare però una politica di amniocentesi precoce; ipotesi che peraltro sembra aver bisogno di un momento di riflessione. Un confronto tra l'amniocentesi molto precoce (11-12^a settimana di gravidanza) e l'amniocentesi a metà trimestre (15^a settimana) ha dimostrato una maggiore frequenza di perdite fetali totali (7,6% contro 5,9%) e di piede equino-varo (1,3% contro 0,1%) dell'amniocentesi molto precoce⁴.

CURE NEONATALI

Il problema della vitamina K e il problema della vitamina E

Sembrava risolto: il sospetto di un'azione pro-oncogena della somministrazione intramuscolare di vitamina K avanzato da Golding nel '90 e confermato da uno studio caso-controllo nel '92 è stato poi smentito, e apparentemente cancellato, da ampie ricerche successive. Quest'anno, però, una ricerca prospettica⁵, mentre escludeva definitivamente (?) il rischio di tumore solido, ha dimostrato un rischio generico di tumore di 1,44, e un rischio doppio di leucemia entro i successivi 6 anni, per i bambini che avevano ricevuto la vitamina K intramuscolare. Una ricerca retrospettiva "ecologica" - valutazione dell'incidenza di tumore in funzione della politica concernente la vitamina K da parte dell'ospedale di Contea - non sconfirma del tutto questo rischio.

NB: Ricordiamo che la pratica di somministrare una singola dose intramuscolare di vitamina K ha mostrato di prevenire la malattia emorragica tardiva (a 2-6 settimane), mentre la somministrazione orale si è dimostrata insufficiente se non ripetuta settimanalmente (1 mg) o quotidianamente (0,025 mg). Il nodo gordiano non è stato tagliato⁷, e l'orientamento sembra essere quello di limitare la somministrazione di vitamina K intramuscolo ai bambini a maggior rischio, scegliendo per gli altri la somministrazione orale ripetuta.

Nello stesso tempo vengono rivalutate, mediante una ricerca di meta-analisi⁸, le osservazioni di Johnson sulla efficacia relativa della vitamina E nella prevenzione della retinopatia del pretermine di peso molto basso: sebbene l'incidenza complessiva della ROP non risulti diversa nei bambini trattati con vitamina E rispetto ai non trattati, vi è una significativa riduzione (dimezzamento) dei casi più severi (ROP stadio 3).

LA SIDS

I contributi d'annata sono numerosi. Primo, certamente il più importante è quello del gruppo di Peter Schwartz⁹ sul prolungamento del QT come fattore di rischio. Non si può parlare di novità in senso stretto, perché le prime segnalazioni (su 10.000 casi sottoposti a sorveglianza) risalgono a più di 10 anni fa (Schwartz PJ, et al: *Circulation* 66, 496, 1982). Tuttavia la rilevanza numerica della casistica (34.442 casi studiati mediante ECG alla nascita nel corso di 19 anni e seguiti per il primo anno di vita, di cui 24 morti di SIDS e 10 da altre cause) e l'evidenza dei risultati (12 su 24 bambini deceduti

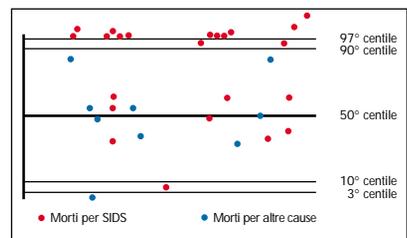
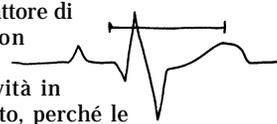


Figura 16. Distribuzione dei valori di QT/RR alla nascita nei soggetti deceduti poi per SIDS (punti rossi) e nei soggetti deceduti per altre cause (punti blu). Più della metà dei soggetti deceduti per SIDS e nessuno dei soggetti deceduti per altre cause ha un QT>90° centile.

per SIDS avevano un QT > 440 msec, ovvero > 97° centile, mentre tutti i bambini deceduti per altre cause avevano un QT < 90° centile) conferiscono alle osservazioni relative un peso ancora maggiore. Difatto c'è un rischio di morte pari a 1,53% per i bambini con QT > 97° centile e pari a 0,037% per i bambini con QT normale (Figura 16).

Simili dati erano stati riportati da Southall e colleghi su 7254 neonati, di cui 6 su 15 morti per SIDS avevano un QT > 90° centile.

Poiché il QT si allunga nel secondo-terzo mese, che è l'età in cui si verifica più comunemente la SIDS, gli autori concludono:

- 1) che l'aumento del QT in epoca neonatale, indice di uno squilibrio neurovegetativo transitorio (e forse di una variante "minore" della sindrome familiare del QT lungo, per la quale peraltro sono stati individuati sinora 5 differenti errori genetici), costituisce un elevato fattore di rischio di SIDS;
- 2) che la SIDS probabilmente, almeno in questi casi, è dovuta a fibrillazione ventricolare, indotta da un qualunque stimolo adrenergico;
- 3) che forse un trattamento con beta-bloccanti per i primi 6 mesi per i bambini con QT > 97° centile potrebbe essere giustificato, anche se questo comporta una terapia farmacologica in 100 bambini per salvarne forse 2.

Altri fattori di rischio per SIDS sono stati individuati in passato e confermati da larghe ricerche caso-controllo condotte a termine in quest'anno da studi caso-controllo: fattori socio-demografici¹⁰ (giovane età materna, stato nubile della madre, elevato ordine di genitura, basso grado di educazione sia materna che paterna, disoccupazione sia materna che paterna; molti di questi fattori essendo a loro volta fortemente correlati al fumo materno); fattori neonatali¹¹ (basso peso alla nascita, nascita pretermine, ritardo di crescita intrauterino); questi fattori hanno un effetto moltiplicatore, anche di molte volte, nei riguardi dei fattori di rischio legati al decubito; il massimo effetto di questa moltiplicazione di fattori si documenta per l'età tra le 13 e 24 settimane ed è maggiore per il sesso femminile); fattori legati ad abitudini materne^{10,11,12} (in primo luogo il fumo, che risulta in assoluto il fattore di rischio maggiore, in tutte le casistiche, subito dopo il QT-lungo e la posizione non supina; poi l'assunzione di elevate quantità di caffeina in gravidanza); fattori ambientali^{13,14,15} (l'abitudine di tenere coperte le vie respiratorie, l'uso di una coperta imbottita, l'uso di materassi morbidi).

Tutto questo è in accordo con le ipo-

tesi eziopatogenetiche prevalenti di uno squilibrio neurovegetativo, di una immaturità dei centri respiratori, di una sincope neurocardiogenica, di un disturbo della respirazione (dal re-breathing all'accumulo di anidride carbonica fino al franco soffocamento).

Alcune "curiosità" possono offrire ulteriori spunti a questa progressiva chiarificazione di un quadro un tempo misterioso e del significato dei fattori di rischio sinora riconosciuti: i bambini che dormono in posizione prona hanno una soglia di risveglio di fronte a stimoli esterni più elevata di quelli che dormono supini¹⁶, in accordo con l'ipotesi di una più o meno lenta asfissia da ingombro delle alte vie respiratorie; la condivisione del letto con la madre facilita il risveglio¹⁷, in accordo col fatto che la condivisione del letto, se la madre non fuma, riduce il rischio di SIDS; nelle vittime di SIDS è stata dimostrata una diminuzione della tirosina-idrossilasi nelle cellule del nucleo del vago e nella sostanza reticolare superficiale ventrolaterale, indicativa di un difetto funzionale dei neuroni adrenergici e noradrenergici in quelle sedi¹⁸, diminuzione che potrebbe essere dovuta ad asfissia cronica e nello stesso tempo essere alla base di un anormale riflesso neurocardiogeno o neuro-respiratorio¹⁹ (Figura 17).

Ma tutto questo cambia poco; il principale fattore modificabile resta la posizione nel sonno, essendo difficilmente modificabili sia l'abitudine al fumo che quella al caffè che, soprattutto, le condizioni socio-economiche.

In Norvegia²⁰ la campagna per la posizione supina ha portato l'incidenza della SIDS da 0,35% a 0,03%; e tuttora 5 su 6 morti per SIDS sono stati trovati in posizione prona, sicché la posizione nel sonno rimane (malgrado tutto!) il fattore di rischio maggiore, assieme al tenere la testa coperta. Anche in Nuova Zelanda²¹,

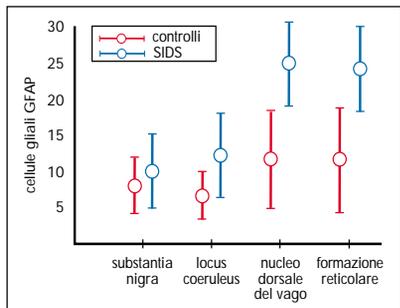


Figura 17. Concentrazione di cellule gliali positive per GFAP (Proteina acida fibrillare della glia). Queste cellule sono associate a neuro-ni catecolaminici.

dove la campagna di informazione contro il procubito ha dimezzato l'incidenza di SIDS (da 4,1 a 2,0 per 1000 nati) sebbene l'abitudine al procubito si sia molto ridotta (3%), questa rimane associata, assieme al decubito sul fianco, a un elevato rischio di SIDS (OR 6,57!); il fumo materno, se non associato ad altri cofattori di rischio, dà un OR di 5,01. Negli Stati Uniti²², dove si lamenta l'assenza di una campagna nazionale, l'abitudine al procubito è cambiata relativamente poco (dal 70% al 29%), mentre l'incidenza della SIDS, che pure è in diminuzione progressiva (dal 1,37/1000 nati nel '87 allo 0,84/1000 nati nel '95), è calata in misura molto inferiore a quella registrata nei Paesi dove una campagna è stata fatta, e in apparente indipendenza dal cambio di abitudine. Naturalmente questo cambio si è verificato in maniera tanto più insufficiente quanto più elevati erano i fattori di rischio socio-economico (bassa età materna, bassa scolarità, fumo materno, razza nera, allattamento al poppatoio); l'alto rischio si associa anche con la mancata consapevolezza dei fattori di rischio modificabili (prima di tutto la posizione nel sonno) e con l'uso di culle che facilitano il re-breathing e l'accumulo di CO₂¹⁵.

RAPPORTO MADRE-BAMBINO

Due modalità assistenziali "antiche", o "arcaiche", o "primitive", sono state rivalutate negli ultimi anni: quella delle madri canguro²² e quella della "doula"²³, una persona "aggiunta", non tecnica, addestrata a dare conforto, rassicurazione, incoraggiamento alla partoriente.

Uno studio colombiano su una larga casistica (1084 neonati di peso inferiore a 2000 g, randomizzati per essere sottoposti a una assistenza tradizionale oppure alla tecnica della mamma-canguro) ha confermato la piena affidabilità "medica" di questo approccio, e di un vantaggio sui temi di degenza. Niente di nuovo, per la verità, solo una conferma su larga scala. Uno studio di meta-analisi sugli effetti della doula dimostra una riduzione della durata del travaglio, del ricorso al cesareo, o all'analgesia; inoltre un effetto positivo, a 6 settimane,

sull'allattamento al seno, sull'autostima, sulla incidenza di depressione, sulle attenzioni date al neonato e sulla qualità dell'allevamento; infine un effetto indiretto, sempre posi-



tivo, sulla qualità e quantità di interazioni padre-madre durante il parto.

Al di là del prevedibile effetto psicosomatico della "doula" sullo svolgimento del parto, queste osservazioni sono rilevanti anche nei riguardi di un altro fenomeno, forse sopravvalutato ma non trascurabile, che è la depressione post-partum, un evento che riguarda una madre su 10. Nemmeno questa è una novità; tuttavia meritano di essere segnalati due contributi abbastanza esaurienti^{24,25}.

Risulta da questi studi che la depressione puerperale (incidenza 10% circa) ha come ovvi fattori di rischio una storia di depressioni precedenti, una situazione familiare e/o economica insoddisfacente, e anche il temperamento (irritabilità, povertà motoria) del neonato. Il cane si mangia la coda, perché la depressione materna influisce a sua volta negativamente sullo sviluppo cognitivo, sulle abilità sociali, sulla qualità dell'attaccamento, sul comportamento del figlio valutato a 12 e 18 mesi. Sia la psicoterapia che la farmacoterapia (che, abbiamo visto, è un sostegno personale qualificato anche solo durante il parto) sono in grado di curare o prevenire la depressione puerperale.

Bibliografia

1. Rand JH, Wu X, Andree HAM, et al: Pregnant loss in the antiphospholipid-antibody syndrome - a possibile thrombogenic mechanism. *N Engl J Med* 337, 154, 1997.
2. Taipale P, Hilesmaa V, Salonen R, Ylostalo P: Increased nuchal translucency as a marker for fetal chromosomal defects. *N Engl J Med* 337, 1654, 1997.
3. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al: Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 338, 955, 1988.
4. Canadian early and mid-trimester amniocentesis trial (CEMAT) group: Randomized trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 351,242, 1998.
5. Passmore SJ, Draper G, Brownbill P, Kroll M: Case-control studies of relation between



- childhood cancer and neonatal vitamin K administration. *BMJ* 316, 178, 1998.
6. Parker L, Cole M, Craft AW, et al: Neonatal vitamin K administration and childhood cancer in the North England. *BMJ* 316, 189, 1998.
 7. von Kries R: Neonatal vitamin K prophylaxis: the gordian knot still awaits untying. *BMJ* 316, 161, 1998.
 8. Raju TNK, Langenberg P, Bhutani V, et al: Vitamin E prophylaxis to reduce retinopathy of prematurity: a reappraisal of published trials. *J Pediatr* 131, 844, 1997.
 9. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al: Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 338, 1709, 1998.
 10. Daltveit AK, Irgens LM, Oeyen N, et al: Sociodemographic risk factors for sudden infant death syndrome: association with other risk factors. *Ann Paediatr* 87, 284, 1998.
 11. Oeyen N, Markestad T, Skiaerven R, et al: Combined effect of sleeping position and prenatal risk factors in sudden death syndrome: the nordic epidemiological SIDS study. *Pediatrics* 100, 613, 1997.
 12. Ford RPK, Schluter PJ, Mitchell EA, et al: Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 78, 9, 1998.
 13. Scheers NJ, Dayton CM, Kemp JS: Sudden infant death with external airways covered. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 540, 1998.
 14. Poonsonby AL, Dwyer T, Couper D, Cochrane J: Association between use of a quilt and sudden infant death syndrome: case-control study. *BMJ* 316, 195, 1998.
 15. Kemp JS, Livine M, White DK: Softness and potential to cause rebreathing: differences in bedding used by infants at high and low risk for sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 132, 234, 1998.
 16. Franco P, Pardou A, Hassid S: Auditory arousal threshold are higher when infants sleep in the prone position. *J Pediatr* 132, 240, 1998.
 17. Mosko S, Richard C, McKenna J: Infant arousal during mother-infant bed sharing: implications for infants sleep and sudden infant death syndrome research. *Pediatrics* 100, 849, 1997.
 18. Obonai T, Yasuhara M, Nakamura T, Takashima S: Catecholamine neurons alteration in the brainstem of sudden infant death syndrome victims. *Pediatrics* 101, 285, 1998.
 19. Ledwige M, Fox G, Matthews T: Neurocardiogenic syncope: a model for SIDS. *Arch Dis Child* 78, 481, 1998.
 20. Skadberg BT, Morild I, Markestad T: Abandoning prone sleeping: effect on the risk of sudden infant death syndrome. *J Pediatr* 132, 340, 1998.
 21. Mitchell EA, Tuohy PG, Brunt JM: Risk factors for sudden infant death syndrome following the prevention campaign in New Zealand: a prospective study. *Pediatrics* 100, 835, 1997.
 22. Charpak N, Ruiz-Pelaez JG, Figueroa Z, Charpak Y: Kangaroo mother versus traditional care for newborn infants < 2000 grams: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 100, 682, 1997.
 23. Klaus MH, Kennell JH: The doula: an essential ingredient of childbirth rediscovered. *Acta Paediatr* 86, 1034, 1997.
 24. Cooper PJ, Murray L: Prediction, detection, and treatment of postnatal depression. *Arch Dis Child* 77, 97, 1997.
 25. Murray L, Cooper PJ: Effects of postnatal depression on infant development. *Arch Dis Child* 77, 99, 1997.

ASSOCIAZIONE CULTURALE PEDIATRI

INCONTRO NAZIONALE DEI DIPARTIMENTI MATERNO-INFANTILI

Todi, sabato 10 aprile 1999

I Dipartimenti materno-infantili sono stati realizzati in un numero oramai non piccolo di sedi. I problemi che si pongono quotidianamente ai dirigenti meritano di essere affrontati non più singolarmente ma con la conoscenza di quanto avviene nel più vasto campo nazionale. Questo incontro vuole essere una prima presa di contatto fra i dirigenti, estesa ovviamente a chi è interessato al problema.

Mattino: ore 9

Inroduzione (C. Vannini, Perugia)

I PROBLEMI

I bisogni di assistenza e i modelli organizzativi possibili per affrontarli

(G. Tamburlini, Trieste)

Un rapporto difficile: Dipartimento M.I. e Distretti (M. Farneti, Cesena)

L'attribuzione del budget: al Dipartimento o al Distretto?

(G. Ferretti, Roma)

La metodologia di lavoro: operare per progetti (P. Ghiotti, Torino)

Pomeriggio: ore 14.30

LE SOLUZIONI DATE AI PROBLEMI

(Commenti al come, nelle varie sedi, sono stati affrontati i problemi di cui sopra)

La Basilicata (N. D'Andrea); il Lazio (M.E. Trillo);

il Piemonte (A. Ravaglia); la Romagna (A. Alberti);

l'Umbria (C. Vannini); il Veneto (V. Murgia)

LE PROPOSTE

La formazione dei dirigenti e del personale (Gruppo di lavoro ACP)

Un'associazione dei D.M.I (C. Vannini, Perugia)

CONCLUSIONI (G.C. Biasini, Cesena)

INFORMAZIONI

1. Dr Carlo Vannini, tel 075/88 58 254-252

2. Oppure ritagliare e spedire la sottostante scheda al dr Carlo Vannini, Ospedale di Todi - Marsciano (PG)

Sono interessato ad avere informazioni sul convegno "Incontro Nazionale dei D.M.I."

Cognome Nome

Indirizzo Tel