

**Divinum opus est sedare dolorem (Il dolore, Lancet e "Confronti in Pediatria").** Non siamo in grado di riassumere i contenuti in poche righe, ma ci sembra doveroso segnalare la "strepitosa" serie di undici articoli del *Lancet* centrati sul dolore (353, pp. 1546, 1607, 1610, 1695, 1784, 1865, 1959, 2051, 2145, 2229, 2233; 1999). Si tratta di un insieme di messe a punto molto aggiornate che, partendo dalla fisiopatologia, affrontano i vari aspetti del problema fino a definire delle linee guida per una terapia ragionata delle diverse sindromi algiche. Il tema del dolore è anche quello che quest'anno abbiamo proposto come filo conduttore dei "Confronti in Pediatria" (Trieste, 3-4 dicembre 1999). Un tema che potrebbe essere sentito come ostico o, al contrario, come troppo banale, o poco rilevante dal punto di vista della pratica professionale (di fatto il numero delle iscrizioni è alquanto inferiore rispetto agli anni scorsi). Noi pensiamo, al contrario, che sia un tema molto vivo; e ce lo conferma la ricchezza dei contenuti nella serie degli articoli di *Lancet*, che raccomandiamo a ciascuno, e specialmente a chi verrà alle giornate triestine, di leggere direttamente. Ci permettiamo anzi di rinnovare l'invito a partecipare a questa edizione dei Confronti, che non avrà gli svantaggi del sovraffollamento degli anni scorsi.

**Ferro e spasmi affettivi: una conferma.** Lo spasmo affettivo (quella condizione che gli inglesi chiamano *breath holding* e che ogni pediatra conosce bene) è una condizione relativamente frequente. Una serie di studi (ripetuti qualche anno or sono anche sulla pagina gialla) (*J Pediatr* 130, 547, 1997; *J Pediatr* 126, 395, 1995) aveva posto l'attenzione sul possibile ruolo eziopatogenetico dell'anemia sideropenica e sulla efficacia del ferro per os per correggere questo disturbo. Una recente esperienza su 91 casi, pubblicata sugli *Archives of Disease in Childhood* (81, 261, 1999), conferma il dato. L'anemia sideropenica (Hb < 10.5, VGM < 75) era presente in due terzi dei casi, e in tutti questi il disturbo è significativamente migliorato o scomparso del tutto dopo trattamento con ferro per os. Gli spasmi affettivi non si sono invece modificati per caratteristiche e frequenza in quei bambini, senza anemia, che non avevano ricevuto il ferro.

**È in arrivo la "pillola" per i diabetici? È**

noto che l'insulina esplica la sua azione legandosi a un recettore specifico: tirosin-kinasi. Quest'ultimo è costituito da un tetramero con una componente extracellulare alfa, cui si lega l'insulina, e una componente transmembrana beta, che si auto-fosforila in conseguenza del legame stesso, e dà inizio alla catena degli eventi cellulari che caratterizzano l'azione dell'insulina stessa. Recentemente (*Science* 284, 974, 1999) è stata identificata una piccola molecola non peptidica (L-783,281, metabolita di un fungo, *Pseudomassaria sp.*) che è capace di mimare l'azione dell'insulina legandosi in maniera assolutamente specifica alla componente beta del recettore dell'insulina. Questa molecola è attiva in vivo (topi predisposti geneticamente al diabete tipo adulto: *db/db*, *ob/ob*) anche quando somministrata per os. Di fatto, quindi, il legame diretto alla parte intracellulare del recettore conferisce a questa molecola una efficacia non solo nel diabete insulino-dipendente (dove l'insulina non c'è) ma anche nel diabete di tipo adulto dove il problema è dato principalmente dalla perdita di affinità tra insulina e recettore alfa extracellulare.

**Febbre ricorrente, tonsillite, afte recidivanti: già visto, già detto, già fatto.** È un modello di bambino che conosciamo bene. Ha una età di 2-4 anni, presenta episodi febbrili (con temperatura in genere molto elevata e stato di prostrazione) con una puntualità esasperante (ogni 3-4 settimane); la tonsillofaringite e la linfadenite laterocervicale spesso sono riconoscibili, ma qualche volta no, così per le afte orali. Non c'è risposta all'antibiotico. Non se ne conosce l'eziologia. Non è chiaro se si tratta di "riattivazioni" virali (EBV, Adenovirus) con attivazione infiammatoria eccessiva per un difetto dei meccanismi regolatori (feed back citochinico) o di una vera e propria malattia autoimmune. Ne abbiamo parlato l'anno scorso a Perugia, ne abbiamo scritto sulle pagine elettroniche. Da pediatri di esperienza sappiamo che il problema può protrarsi per anni e che la tonsillectomia è risolutiva, ma anche che una singola dose di corticosteroidi è in grado di decapitare gli episodi (anzi è questo un criterio di riconoscimento della malattia). A questa condizione è stato dato un nome (febbre ricorrente con tonsillite e linfadenite e afte), il cui acronimo è PFAPA. In due articoli sul *Journal of Pediatrics*, accompagnati da un editoriale (135, pp 1, 15, 1998), se ne

conferma l'esistenza, se ne afferma la relativa frequenza e la buona prognosi, se ne delinea la diagnosi differenziale (con la febbre mediterranea - etnia, dolori addominali, polsiosite, con la sindrome da iper IgD - IgD molto elevate, dolori addominali -, con la malattia di Behçet e il morbo di Crohn - scadimento progressivo delle condizioni generali, indici di flogosi alterati anche fuori dagli episodi -) e si afferma ufficialmente (finalmente?) che in alternativa alla tonsillectomia la singola dose di steroide all'inizio dell'episodio rappresenta un trattamento lecito ed efficace, oltre che una modalità per porre la diagnosi di certezza.

**Dermatofagoide: un allergene armato per superare le barriere mucose.** L'integrità della mucosa bronchiale costituisce una naturale barriera alla penetrazione di allergeni inalatori e, di fatto, una naturale protezione verso la successiva sensibilizzazione. L'antigene Der p1 contenuto nelle feci del dermatofagoide (che è di regola il primo degli allergeni inalatori cui l'atopico si sensibilizza) è capace di aumentare la permeabilità degli epitelii alle macromolecole, distruggendo (denaturando) le cosiddette giunzioni strette intracellulari (*tight junctions*). Ottenuta la "rottura" della barriera mucosa, il dermatofagoide può penetrare l'epitelio, può essere "processato" dalle cellule immunologiche della mucosa, e indurre, in soggetti predisposti, la sensibilizzazione (*J Clin Invest* 104, 123, 1999). Viene da domandarsi se, poiché larga parte dei dermatofagoidi inalati raggiungono il tubo digerente, il dermatofagoide stesso non possa agire allo stesso modo sulle giunzioni strette degli enterociti, aumentando la permeabilità intestinale e favorendo quindi la sensibilizzazione ad allergeni alimentari. Sarebbe un motivo di più per praticare la profilassi della polvere nei neonati al rischio. Ma, naturalmente, resta tutto da dimostrare.

**Sindrome di Turner: oltre i 155 cm.** Due importanti studi collaborativi, uno olandese (*Arch Dis Child* 80, 36, 1999), l'altro inglese, su una casistica di 485 casi seguiti per almeno 10 anni (*Arch Dis Child* 80, 221, 1999), pongono l'accento sulla reale utilità della terapia con ormone della crescita nell'ottimizzare la crescita staturale delle ragazze con sindrome di Turner. Nel loro insieme i due lavori concludono che il successo terapeutico è correla-

to al dosaggio (almeno 30 U/mq di ormone alla settimana, frazionate in dosi quotidiane), alla durata e alla precocità dell'intervento (almeno 5 anni, cominciando prima dei 10 anni), ed è predetto dalla crescita nel primo anno di trattamento. Nessun vantaggio ulteriore si ottiene frazionando ulteriormente il dosaggio con 2 iniezioni giornaliere. Non possiamo non ricordare che (come dimostrato da un brillante studio collaborativo italiano coordinato da Margherita Bonamico) la sindrome di Turner si associa in una quota del 5-10% a una malattia celiaca "silente". È ragionevole pensare che in questi casi la prognosi staturale sia peggiore, e poco modificabile dalla terapia ormonale. Ricordatevi di dosare gli EMA in tutti i casi.

**Celiachia: tempo di screening?** Stando agli ultimi studi che hanno utilizzato il dosaggio degli EMA per lo screening di popolazione, la reale prevalenza della malattia celiaca si aggira intorno a 1:100. Non si sa peraltro se la popolazione dei celiaci asintomatici si trovi effettivamente della diagnosi e della dieta senza glutine. Uno studio del gruppo finlandese del solito Markku Maki ha pubblicato recentemente un importante contributo che, insieme ad altri, farebbe pendere la bilancia dalla parte del sì. In questo studio, viene data evidenza di come larga parte di un gruppo di giovani celiaci "asintomatici" diagnosticati con lo screening siano risultati osteopenici (densitometria) e come la densità ossea sia significativamente migliorata dopo la dieta senza glutine (*Lancet* 354, 744, 1999). L'opportunità dello screening è di fatto sostenuta anche da altre evidenze. La presentazione clinica della malattia è solo raramente di tipo gastroenterologico, ed è di fatto per questa ragione che la maggior parte dei casi sfuggono alla diagnosi clinica. I cosiddetti "asintomatici" (lo sono appunto solo nel senso gastroenterologico del termine) sono di fatto esposti a un aumentato rischio di morbidità complessa sia di ordine nutrizionale (come nel caso dell'anemia, della bassa statura ecc.) che di ordine immunologico (malattie autoimmuni). Lo studio collaborativo italiano sulla relazione tra celiachia e malattie autoimmuni, ai cui risultati preliminari abbiamo fatto anche in passato numerosi riferimenti, è stato recentemente pubblicato (*Gastroenterology* 117, 297, 1999). Viene data evidenza di come l'elevata prevalenza di malattie autoimmuni nei giovani

adulti celiaci (dermatite erpetiforme, IDDM, tireopatie, alopecia, epilessia con calcificazioni endocraniche, sindrome atassica ecc.) sia diretta funzione della durata dell'esposizione al glutine, e di come una diagnosi precoce della malattia (esposizione al glutine per un tempo inferiore a 2-3 anni) permetta di abbattere questo rischio.

**Vaccinazione anti-epatite B: efficace a "qualsiasi intervallo".** Il vaccino contro l'epatite B (VHB) fornisce una protezione altamente efficace contro le infezioni da HBV. Il VHB viene comunemente somministrato con tre dosi al tempo 0, 2, 6 mesi. Sappiamo d'altra parte che qualunque sia l'intervallo di tempo fra una dose e l'altra non si verifica mai la necessità di dover riprendere la vaccinazione dall'inizio. Mancano tuttavia prove recenti in accordo con questo modo di pensare. Per ottenere un'ulteriore conferma è stato condotto uno studio nel quale l'intervallo fra la prima e la seconda dose e fra la seconda e la terza dose è stato di 12 mesi: per valutare l'immunogenicità è stato eseguito un prelievo di sangue un mese dopo la terza dose (*Pediatrics* 103, 1243-7, 1999). A questo punto oltre il 98% di tutti i bambini aveva concentrazioni anti-HBs uguali o superiori a 10 mUI/ml. La concentrazione media geometrica anticorpale (GMC) era elevata in ambedue i gruppi: 5687 mUI/ml per i bambini che avevano ricevuto la schedula 0, 2, 6, e 3159 per i bambini con la schedula 0, 12, 24 mesi. Viene quindi confermato che non ha importanza il tempo intercorso fra una dose e l'altra, anche se si deve ammettere che per ottenere una copertura più rapida è bene rispettare la schedula 0, 1-2, 6 mesi.

**Invasione intestinale dopo vaccinazione contro i rotavirus.** Ormai sembra che la vaccinazione contro i rotavirus, nonostante alcune remore iniziali, fosse entrata a vele spiegate fra le vaccinazioni consigliate nei bambini. In USA il 31 agosto 1998 un vaccino antirotavirus tetravalente (RotaShield, della Wyeth Laboratories) è entrato in commercio per la vaccinazione nel primo anno di vita. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) e l'Accademia Americana di Pediatria, insieme all'Accademia Americana dei Medici di Famiglia, avevano raccomandato l'uso di routine per il vaccino contro i rotavirus nei lattanti sani. Ma fra il primo set-

tembre 1998 e il 7 luglio 1999, 15 casi d'invasione intestinale (Invl) sono comparsi fra i bambini che erano stati vaccinati con questa nuova preparazione, per cui è stato consigliato di sospendere la vaccinazione. I casi sono stati segnalati all'Adverse Event Reporting System (VAERS), un sistema di sorveglianza passivo, sostenuto dalla Food and Drug Administration; a questo sistema VAERS, grossolano quanto si vuole, ma tempestivo e fortemente informativo, vengono notificati tutti gli eventi avversi ai farmaci, e quindi anche ai vaccini, che Aziende farmaceutiche, personale addetto all'assistenza, ma anche i soggetti vaccinati e le loro famiglie, possano rilevare. In 13 su 15 (87%) l'Invl si sviluppò dopo la prima delle 3 dosi di vaccino e in 12 (80%) i sintomi si svilupparono entro una settimana da una qualsiasi delle dosi di vaccino contro i rotavirus. 8 dei 15 pazienti richiesero un intervento chirurgico e a uno venne eseguita una resezione di 18 cm dell'ileo distale e del colon prossimale. Tutti i bambini guarirono. L'età media di questi 15 bambini fu di 3 mesi (limiti da 2 a 11 mesi). Delle 15 notificazioni, 14 avvennero spontaneamente (è qui la forza del VAERS!) e una fu identificata attraverso la sorveglianza dopo l'entrata in commercio (*MMWR* 48, 577-81, 1999). L'incidenza dell'ospedalizzazione per Invl fra i bambini non vaccinati in età inferiore ai 12 mesi fu di 51 casi su 100.000 bambini/anno: è interessante rilevare che nella Invl, diciamo spontanea, l'età media è di 7 mesi (da 5 a 9 mesi), un'età più avanzata di qualche mese in confronto a quanto avviene nella Invl post-vaccinazione. Si pensa che siano state somministrate 1,5 milioni di dosi di vaccino. L'incidenza della Invl fra i soggetti vaccinati è stata calcolata in 125 casi/100.000 lattanti per anno. La cosa più grave è che già negli studi, prima di concedere la licenza dell'entrata in commercio del vaccino, si erano già verificati 5 casi di Invl su 10.054 soggetti vaccinati, contro un solo caso nei 4.633 controlli: una differenza che, per la limitatezza dei numeri, è risultata non statisticamente significativa. Sulla base di questi rilievi fu permessa l'immissione in commercio del vaccino e l'Invl venne compresa fra le reazioni contrarie potenziali, ricordate sulla scheda informativa. Il Center for Disease Control and Prevention di Atlanta ha per ora raccomandato soltanto di posticipare la somministrazione del vaccino nei bambini che avrebbero dovuto riceverlo.