

**Casi difficili (per sognare), casi "facili" (per vaccinare?), casi indimenticabili.** Sul numero del *New England Journal of Medicine* dell'11 dicembre 2003 vengono descritti alcuni casi clinici che ci sono sembrati molto interessanti per diverse ragioni. Un primo piccolo gruppo riguarda tre casi con sindrome ipereosinofila a prevalente espressione cutanea. Quest'ultima non è che una delle possibili manifestazioni della sindrome ipereosinofila primitiva, condizione caratterizzata da estrema eosinofilia periferica e danno tissutale mediato dagli eosinofili. Questi soggetti sono guariti dopo trattamento con un anticorpo monoclonale diretto contro l'interleuchina 5, l'interleuchina cioè che regola la produzione e l'attivazione degli eosinofili (Plotz, et al. *N Engl J Med* 2003; 349:2334-9). Ecco dunque dei casi che, nella loro eccezionalità, ci aiutano a capire e in qualche modo ci fanno sognare che i limiti della medicina tecnologica siano spostati estremamente in avanti. Poche pagine più avanti troviamo però la descrizione del caso di una ragazza morta di edema ed ernia cerebrale nel corso di sepsi iperacuta da meningococco (Warren, et al. pag. 2341-9). Morta oggi, come sarebbe morta ieri. Ecco dunque un caso che ci fa riflettere sui limiti della medicina attuale e, per la sua drammaticità, ci fa riflettere sulla opportunità di concentrare i nostri sforzi sulla prevenzione. E non credo proprio sia un caso che ancora poche pagine più avanti ci sia un commento ("Sounding board"; Offit P. pag. 2353-6) sul vaccino anti-meningococco. Gli Autori sottolineano che ogni anno muoiono circa 3000 persone di sepsi meningococcica negli Stati Uniti, ma la politica vaccinale di massa, in base all'analisi costo/benefici, non ha i numeri per essere proposta come favorevole. E allora? Allora «ogni medico informi individualmente genitori e giovani adolescenti del remoto rischio di una malattia così grave e consigli la spesa individuale per un vaccino che si è dimostrato efficace». Ognuno tragga le conclusioni che crede... anche sull' "organizzazione editoriale" di una rivista strepitosa-

mente bella come il *New England*. E ognuno dei lettori, visto che parliamo di casi clinici, si senta invitato a partecipare ai "Casi indimenticabili in pediatria ambulatoriale" (Vicenza, venerdì 7 febbraio 2004).

**Celiachia e difetto di IgA.** Il difetto di IgA è la forma più comune di immunodeficienza primitiva e ha una prevalenza di circa 1:400/500. Questa condizione è dieci-quindici volte più frequente tra i soggetti celiaci che nella popolazione generale. Nei casi in cui le due condizioni siano associate, la diagnosi di celiachia può essere difficile in relazione alla negatività dei test comunemente usati quali gli EMA e gli anti-tTG di classe IgA. Uno studio finlandese (Karponay-Szabo IR, et al. *GUT* 2003;52:1567-71) documenta che, in presenza di un difetto assoluto di IgA, la celiachia può essere svelata utilizzando il test degli anticorpi anti-endomisio o anti-transglutaminasi umana di classe IgG. Non è una novità assoluta, visto che l'utilità diagnostica degli EMA IgG nei soggetti celiaci con difetto di IgA era già stata documentata in uno studio collaborativo italiano, già apparso sulla stessa rivista (Cataldo F, et al. *GUT* 2000; 47:366-9), ma è una conferma di grande utilità pratica, visto che gli anticorpi anti-tTG di classe IgG sono oggi disponibili in commercio. Lo studio dà conferma poi a un'altra interessante osservazione, anche questa già fatta in passato dal gruppo collaborativo italiano (Cataldo, et al. *GUT* 1998;42:362-5) e che cioè in una minoranza dei casi il difetto di IgA (che pur appariva assoluto con valori di IgA totali < 5 mg%) si risolve in dieta aglutinata.

**"NO news, good news".** NO è il simbolo dell'ossido di azoto, una molecola dalle molteplici facce in fisiologia umana. L'ossido di azoto infatti è nel contempo uno dei più importanti mediatori fisiologici del rilassamento della muscolatura liscia viscerale e della vasodilatazione (in questo caso la sua produzione è regolata da una NO-sintetasi costitutiva) e un prodotto della flogosi (in questo caso la sua

produzione dipende dall'attivazione di una NO-sintetasi inducibile dai mediatori della flogosi e può essere utilizzata, come nel caso dell'asma, per monitorare l'attività di malattia). L'effetto vasodilatante di NO può essere utilizzato anche a fini terapeutici. Uno studio randomizzato-controllato apparso di recente sul *New England Journal of Medicine* (Schreiber, et al. 2003;349:2099-107) su neonati prefermine (< 34 settimane) con la sindrome da distress respiratorio dimostra che l'inalazione di NO per la prima settimana riduce in maniera statistica la mortalità (che rimane comunque alta e vicina al 50%) e l'incidenza successiva di malattia polmonare cronica. Questa terapia mostra un effetto preventivo anche rispetto alle forme severe di emorragia intraventricolare e di leucomalacia periventricolare.

**I rischi del parto cesareo.** Il taglio cesareo è già stato messo in correlazione con un aumentato rischio di disordini placentari alle gravidanze successive. Uno studio apparso di recente sul *Lancet* (Gordon Smith, et al. 2003;362:1779-84) e portato a termine utilizzando il registro scozzese della morbilità e mortalità perinatale dimostra ora inequivocabilmente che il rischio di morte in utero dopo la 34ª settimana di gestazione è doppio nel caso di donne con precedente parto cesareo rispetto a quelle con precedente parto vaginale. Nell'editoriale relativo al lavoro (Lumely, pag 1774) viene ribadito come gli ospedali con maternità dovrebbero monitorare la loro attività rispetto alla frequenza di tagli cesarei e nel caso di eccesso mettere in atto delle strategie correttive. Speriamo bene.

**Deficit di attenzione con iperattività: alla riscoperta del "minimal brain damage"?** Alcuni studi hanno dimostrato che i soggetti con iperattività e disturbo dell'attenzione (ultimamente se ne è parlato non poco sulle pagine di *Medico e Bambino*) hanno una sottile ma riconoscibile riduzione nel volume del lobo frontale e del nucleo caudato (Filipek, et al. *Neurology* 1997;48:589-601; Castellanos FK. JA-

MA 2002;288:1740-48). Elizabeth Sowell e collaboratori, in un lavoro di straordinaria eleganza e forza di immagini (*Lancet* 2003;362:1699-707), hanno utilizzato la risonanza magnetica ad alta risoluzione e tecniche computerizzate di analisi della superficie delle immagini per definire le dimensioni di diverse aree del cervello e per mappare le anomalie della superficie corticale in 27 bambini e adolescenti con disturbo dell'attenzione e iperattività, confrontando i dati con quelli ottenuti da 47 controlli. Gli Autori hanno così potuto dimostrare che i soggetti affetti dal disturbo dell'attenzione con iperattività hanno una riduzione delle dimensioni delle porzioni prefrontali dorsali e temporali anteriori della corteccia cerebrale. Aree associative queste effettivamente coinvolte nel regolare l'attenzione e l'inibizione.

**Influenza.** Sul *Lancet* è una messa a punto da leggere e ricca di spunti. E che si addice alla stagione. Circa il 20% dei bambini e il 5% degli adulti sviluppano l'influenza A e B nel mondo ogni anno (Nicholson. *Lancet* 2003;362:1733-45). Oltre a quello vaccinale (estremamente efficace e sicuro) nuovi approcci sono possibili, in particolare quelli diretti a curare la malattia con farmaci attivi contro la neuroaminidasi virale. Gli Autori discutono inoltre la possibile utilità dei test rapidi per la diagnosi di influenza, ma sottolineano come rimangano molti aspetti da comprendere rispetto alla differente capacità dei diversi ceppi di dare malattia severa, anche mortale, e sottolineano come sia necessario porre ancora molta attenzione epidemiologica e di ricerca per controllare i danni fatti dall'influenza ogni anno.

**Esposizione in utero all'alcol.** L'esposizione in utero all'alcol espone il prodotto del concepimento a una sindrome complessa, caratterizzata anche, nella sua forma completa, da grave ritardo di crescita intrauterino e ritardo mentale. Il sospetto di esposizione all'alcol si basa oggi su dati anamnestici, poiché i prodotti di ossi-

dazione dell'alcol scompaiono rapidamente e non possono essere dosati nel meconio (cosa invece possibile per i prodotti di degradazione di altri tossici potenzialmente usati dalla madre). In uno studio pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Bearer, et al. 2003; 143:463-9) è stato ora dimostrato che l'assunzione di alcol da parte della madre può essere documentata attraverso il dosaggio di un efiestero non ossidativo (etil-oleato) nel meconio. Un'informazione possibilmente utile sia a fini diagnostici che a fini epidemiologici qualora si volesse capire meglio i correlati clinici dell'esposizione all'alcol in utero.

**Obesità e televisione.** Le abitudini sedentarie sono sicuramente un co-fattore importante dell'obesità. E a favorirle c'è sicuramente la televisione. Fino ad ora, però, non era stato prodotto uno studio che dimostrasse in maniera inequivocabile e prospettica il rapporto tra consumo di televisione e obesità. Kaur e collaboratori (*J Pediatr* 2003;143:506-11) hanno svolto uno studio prospettico su 2223 adolescenti californiani di età compresa tra 12 e 17 anni. È stato valutato il Body Mass Index e il consumo di televisione di partenza e successivamente per tre anni. Lo studio dimostra che gli adolescenti che guardano più di due ore al giorno la televisione hanno una probabilità doppia di essere obesi.

**Rischio di malattie immunomediate e vaccinazioni.** Tra i tanti rumori di fondo che disturbano la normale attività del pediatra c'è anche quello dell'ipotetico rischio che le vaccinazioni favoriscano lo sviluppo delle malattie immunomediate, si tratti di allergia o di malattie autoimmuni. Nell'un caso si fa chiaro riferimento alla ben nota ipotesi "igienica", secondo la quale un ridotto numero di infezioni nei primi anni di vita favorisce lo sviluppo del sistema immune in senso TH2 (interleuchina 4, interleuchina 5, aumentata produzione di IgE e di eosinofili) e quindi in senso "atopico". Nell'altro si dice che le vaccinazioni possono stimolare una risposta autoimmune in ragione della similarità antigenica tra

i prodotti batterici e virali utilizzati per la vaccinazione stessa e strutture dell'organismo. Due bellissime revisioni critiche della letteratura sull'argomento sono recentemente comparse su *Pediatrics* (Offit, et al. 2003; 111:653-9) e sul *Lancet* (Wraith D. 2003;362:1659-66). Mostrano come non esista alcuna evidenza in favore dell'ipotesi di un rapporto tra vaccinazioni e malattie autoimmuni. Anzi, casomai esiste, specie per alcune malattie autoimmuni come la sclerosi multipla, una letteratura controllata che smentisce l'ipotesi. Del resto, si legge per esempio nel lavoro di Offit su *Pediatrics*, le vaccinazioni preven- gono una parte infinitesimale delle numerosissime malattie infettive del bambino e per lo più si tratta di malattie mortali (come la difterite o anche il tetano) o tremendamente invalidanti come la poliomielite: non sono queste pertanto le malattie di cui il bambino "si avvantaggerebbe" secondo la teoria igienica. Per quanto riguarda le malattie autoimmuni non v'è dubbio poi che le vaccinazioni provocano un rapporto meno intimo con l'organismo di quanto possano fare le infezioni naturali che possono persistere a lungo nell'organismo e (al caso) indurre una risposta immunologica "crociata". Lo studio di *Lancet* sottolinea infine come si debba distinguere tra autoimmunità (vale a dire la semplice produzione di autoanticorpi che è fenomeno "normale", previsto in un sistema immunitario normale e possibilmente favorito anche dalle vaccinazioni oltre che dalle infezioni) e malattie autoimmuni che sono invece l'espressione di una serie di malfunzioni complesse del sistema immunitario stesso e di organi e apparati. È confortante constatare su base scientifica ed epidemiologica, conclude il lavoro di Wraith sul *Lancet* «come il sistema immune abbia sviluppato meccanismi e controregolazioni di sicurezza per assicurarci che l'autoimmunità non proceda verso una condizione clinicamente rilevante di malattia autoimmune se non raramente». E, in ogni caso, lo ripetiamo, le vaccinazioni non risultano favorire questo rischio.