

La scalata terapeutica dell'asma di difficile controllo. Il trattamento con corticosteroidi inalatori permette il controllo dei sintomi e una buona qualità di vita in larga parte dei bambini con asma persistente. D'altra parte, utilizzando dosi relativamente basse e sicure sul piano degli effetti collaterali (come 100 µg per due volte al dì di fluticasone), più di un terzo dei casi presenta almeno un episodio di asma grave all'anno senza un controllo soddisfacente dei sintomi di base. In questi casi finisce che ognuno fa di testa sua, più o meno influenzato anche dalle "mode" del momento. Il gruppo collaborativo americano CARE (*Childhood Asthma Research and Education*) ha condotto uno studio prospettico randomizzato controllato in doppio cieco su 182 bambini tra 6 e 17 anni con asma mal controllato da due puffi di fluticasone da 100 µg/die, confrontando l'efficacia di tre diverse possibili strategie: l'aumento della dose del corticosteroide inalatorio, l'aggiunta alla terapia corticosteroidea di base di un beta-agonista a lungo effetto (LABA) o l'aggiunta di montelukast. Ogni bambino finiva col ricevere ognuna di queste terapie per quattro mesi. La compliance alle diverse terapie è stata controllata contando le pillole e le "bombolette" per la terapia inalatoria che restavano. Il 98% dei bambini ha mostrato una risposta significativamente differente ad almeno una delle tre diverse terapie. L'aggiunta dei LABA in terapia si è dimostrata la scelta migliore sia nel ridurre il ricorrere di accessi gravi e il numero totale di giorni con asma, sia nel migliorare il FEV₁ con alta significatività statistica sia nei confronti del montelukast sia della strategia basata sull'aumento di dose del corticosteroide (Lemanske R, et al. *N Engl J Med* 2010;362:975-85). Va detto tuttavia che singoli bambini sono sembrati giovare di più del montelukast o dell'aumento di dose del corticosteroide, cosa che, a detta degli Autori, sottolinea quanto sia importante saper riconsiderare le specifiche esigenze e peculiarità di ogni singolo paziente anche quando si adotti una scaletta terapeutica basata su chiare evidenze.

"Cattivo come il pane". Un largo numero di studi documenta che i sog-

getti celiaci hanno una mortalità aumentata rispetto alla popolazione generale in misura direttamente proporzionale alla gravità ed estensione del danno della mucosa intestinale, del ritardo diagnostico e della presenza di una malattia evoluta allo stadio di "celiachia refrattaria" alla dieta senza glutine (situazione tipica dell'adulto e caratterizzata dall'alto rischio di evolvere nel linfoma T enteroassociato, EATL). Una revisione critica della letteratura (Biagi F, Corazza G. *Nature Reviews* 2010;7:158-62) suggerisce che un fattore importante nel condizionare l'aumentata mortalità dei soggetti celiaci sia non solo la cattiva compliance alla dieta senza glutine ma anche la quantità totale di glutine assunta nella vita. Come a dire: per ogni celiaco ci sarebbero sia una quantità di glutine necessaria e sufficiente per produrre una malattia sintomatica sia una quantità di glutine (indifferente se assunta prima o dopo la diagnosi) sufficiente per favorire la comparsa di una patologia grave capace di condizionare un aumentato rischio di morte (in particolare il linfoma, ma anche la cardiopatia ischemica o connettiviti gravi e altre malattie autoimmuni). L'evidenza forte su cui si basa questa ipotesi è che l'aumentata mortalità dei soggetti celiaci appare significativamente correlata al consumo di glutine della popolazione di appartenenza. Ed è, tanto per scendere nel concreto, 1,26 rispetto all'atteso per un celiaco finlandese, 1,31 per un celiaco inglese, 1,77 per un celiaco irlandese, 2 per un celiaco svedese o italiano che non vive in Sicilia, e 3,8 per un celiaco siciliano.

Sopravvivenza a 20 anni del bambino con malformazioni congenite. Le malformazioni congenite rappresentano una causa ancora rilevante di mortalità neonatale e infantile, specie nei Paesi sviluppati. Uno studio basato sul follow-up di una coorte di 10.964 nati vivi con una o più malformazioni congenite notificati dal 1985 al 2003 al registro inglese di sorveglianza sulle malformazioni congenite (UK *Northern Congenital Abnormality Survey* - NorCAS) ha evidenziato come oggi l'attesa di vita a 20 anni dei bambini con malformazione congenita sia nei fatti piut-

tosto buona, superiori nel complesso l'85%, variando dal 66,2% dei bambini con malformazioni del sistema nervoso centrale al 79% dei bambini con anomalie cromosomiche, all'83% di quelli con malformazioni dell'apparato gastrointestinale, all'89,5% di quelli con cardiopatia congenita, al 93% di quelli con malformazione urinaria e al 97,6% di quelli con palatoschisi. Le cose sono dunque senz'altro migliorate rispetto al più recente passato e senz'altro tutto questo è dovuto, almeno in parte, al miglioramento dell'assistenza neonatale e delle tecniche di correzione chirurgica. Peraltro, oltre all'anno di nascita, l'unico altro fattore che appare significativamente correlato con il miglioramento dell'attesa di vita del neonato malformato è risultato essere la quota delle gravidanze interrotte per anomalie fetali (che è passata dal 12% al 18% tra il 1985 e il 2003). Un'attitudine che ha portato senz'altro a selezionare la nascita dei neonati con malformazione meno grave (Tennant P, et al. *Lancet* 2010;375:649-56).

Febbre con leucocitosi neutrofila estrema. Stando a un recente studio che ha coinvolto più di 400 bambini febbrili di età inferiore ai tre anni, la presenza di leucocitosi "moderata" (GB tra 15.000 e 25.000/mm³) si associa a infezione batterica invasiva nel 15% dei casi. Migliore valore predittivo ha invece la leucocitosi "estrema" (maggiore cioè di 25.000/mm³), che è risultata associata a un'infezione profonda, in genere una polmonite lobare, nel 40% dei casi (Brauner M, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:203-8). Insomma, tutto come sapevamo già: la conta leucocitaria può facilitare ma non risolvere da sola il problema della diagnosi. Anche se rimane assodato che a quel bambino febbrile con più di 25.000 leucociti/mm³ e obiettività negativa sarà sempre opportuno fare, dopo l'esame delle urine, una radiografia del torace.

Diagnosi di tubercolosi: rivogliamo la Mantoux! La cutireazione alla tubercolina nella diagnosi di tubercolosi ha sostanzialmente due difetti: il primo è quello di una sensibilità incompleta, specie nel caso di meningite, dove non è raro uno

stato di difetto della risposta immu-
ne; il secondo è quello di un difetto
di specificità e di non saper distin-
guere con certezza tra infezione e
sensibilizzazione dovuta a vaccina-
zione o a micobatteri atipici. A
questo secondo limite si può oggi
ovviare ricorrendo a test in vitro
dotati di maggiore specificità. Si
tratta di test, identificati dalla sigla
IGRA (*Interferon Gamma Release
Assays*), basati sul principio che un
linfocita T di un soggetto esposto a
infezione tubercolare produce in-
terferone gamma qualora riespo-
sto agli antigeni specifici e, poiché
per eseguire questi test vengono
utilizzati antigeni specifici di *Mycobacterium tuberculosis* che sono
assenti nel vaccino e nei micobat-
teri atipici, la loro positività indica
con certezza l'infezione tubercola-
re. La sensibilità di questi test è
buona ma non vi sono evidenze
convincenti, specie per l'età pe-
diatrica, che sia superiore alla
Mantoux né che sia opportuno so-
stituire la Mantoux con questo tipo
di test almeno nella pratica routi-
naria. Nonostante queste incertez-
ze, il mitico istituto inglese dell'ec-
cellenza NICE (*National Institute for
Health and Clinical Excellence*) ha
raccomandato che gli IGRA vengano
utilizzati in sostituzione della
Mantoux per la diagnosi di tuber-
colosi latente. Un recentissimo stu-
dio che ha coinvolto 333 bambini,
di cui 49 con diagnosi di TBC con-
fermata su base colturale o mole-
colare e seguiti in sei Centri del Re-
gno Unito, ci riporta alla "ragione"
attraverso evidenze concrete: la
sensibilità dei test in vitro basati sul-
la produzione di interferone è leg-
germente inferiore a quella della
Mantoux (66-78% vs 82%) e quindi
non vi è ragione di usarli, almeno in
prima battuta, in sostituzione della
Mantoux. È vero peraltro che, co-
me esistono casi di TBC risultati po-
sitivi alla Mantoux e negativi agli
IGRA, sono stati osservati anche
singoli casi risultati negativi alla
Mantoux e positivi agli IGRA. Si po-
trà/dovrà quindi ricorrere a questo
(costoso!) test nei casi di sospetta
TBC risultati negativi all'intradermo-
reazione (Bamford AR, et al. *Arch
Dis Child* 2010;95:180-6). Conclusio-
ni ragionevoli, conclusioni che do-
vrebbero aiutarci a imporre il ritor-
no sul mercato della tubercolina

per la Mantoux, fatta scomparire in
tutta fretta dal mercato dopo l'u-
scita degli IGRA.

Infezioni pneumococciche nell'era del vaccino coniugato eptavalente.

La vaccinazione anti-pneumo-
coccica con vaccino eptavalente
coniugato è in uso ormai da un de-
cennio negli USA e sembra proprio
che nessuno voglia più difenderla
(soprattutto in vista della prossima
disponibilità in commercio dei vac-
cini 10- e 13-valente...). La diffusio-
ne di questa vaccinazione ha cer-
tamente ridotto il numero assoluto
di polmoniti e meningiti pneumo-
cocciche ma, come riportato an-
che di recente sulla Pagina gialla,
ha portato a un aumento del nu-
mero di polmoniti complicate e di
empiemi, verosimilmente dovuti al
riemergere e alla virulenza di ceppi
non contenuti nel vaccino. Uno studio
promosso dal CDC (*Center for Disease Control*) di Atlanta ha
verificato che il 21% (155/753) delle
infezioni pneumococciche invasive
(termine confusivo e confondente
con cui si definiscono le infezioni ri-
guardanti sedi profonde normal-
mente sterili come, ma non solo, l'o-
recchio medio, il polmone e le me-
ningi) registrate negli USA in bambini
di età inferiore a 5 anni tra l'ottobre
del 2001 e il febbraio del 2004 è so-
pravvenuto in soggetti che aveva-
no ricevuto almeno una dose di
vaccino antipneumococcico PCV7.
In più del 60% dei casi l'infezione era
data da un ceppo non contenuto
nel vaccino. Il rischio di infezione
pneumococcica in bambini vac-
cinati è risultato significativamente
correlato all'esecuzione di un ciclo
vaccinale incompleto e alla pre-
senza (31%) di una condizione mor-
bosa associata (immunodeficienza,
pneumopatia, sindrome nefrosica
ecc.) (Park S, et al. *J Pediatr* 2010;
156:478-83).

Chetoacidosi come esordio di dia- bete: qualcosa è sfuggito al pedia- tra.

Una quota variante dal 15% al
60% dei casi di diabete di tipo 1 esor-
disce con chetoacidosi. È ben noto
che questo tipo di esordio è correla-
to a un maggior rischio di mortalità.
Peraltro sappiamo che, laddove c'è
maggior conoscenza del diabete di
tipo 1 per una sua più alta incidenza
e laddove sia stata creata maggior

allerta medico-sociale sui sintomi
che possono soffrendere un diabete
all'esordio, l'incidenza di chetoaci-
dosi diabetica è più bassa (Levy-
Marchal C, et al. *Diabetologia* 2001;
44(suppl.3): 75-80; Vanelli M, et al.
Diabetes Care 1999;22:7-9). Uno stu-
dio canadese su 3947 casi di diabe-
te di tipo 1 di recente insorgenza do-
cumenta un'incidenza globale di
chetoacidosi all'esordio del 18,6%,
con una significativa variazione in di-
pendenza dell'età (39,7% nel caso
di bambini di età inferiore a 3 anni,
16,3% nei bambini di età superiore).
Il dato più interessante e probabil-
mente più ricco di implicazioni con-
crete riguarda il fatto che circa il
40% dei casi esorditi con chetoaci-
dosi erano stati visitati in ambulatorio
dal pediatra la settimana prece-
dente e avevano ricevuto perlopiù
diagnosi di infezione urinaria e ga-
stroenterite. Una vera e propria oc-
casione persa per una diagnosi tem-
pestiva (stix urine per glucosio) e per
la prevenzione di un esordio di ma-
lattia ad alto rischio (Bui H, et al. *J Pe-
diatr* 2010;156:472-7).

Confronti in Pediatria 2010: manda- teci il vostro "trucco del mestiere".

Il filo conduttore dei Confronti di
questo anno (Trieste, 3-4 dicembre)
sarà ancora più pratico del solito.
Parleremo infatti di "trucchi del me-
stiere", di quell'insieme di azioni e
pratiche che, assieme alle cono-
scenze, ci aiutano e guidano nella
pratica clinica di ogni giorno e nel-
la risoluzione di casi, facili o com-
plessi. Oltre che per gli esperti che
sveleranno i loro trucchi personali,
vorremmo che i Confronti 2010 fos-
sero un'occasione di partecipazio-
ne diretta al dibattito anche per
tutti i pediatri presenti. Per questo,
oltre a raccomandarvi di annotare
subito l'impegno, chiediamo a tutti
voi, lettori di *Medico e Bambino* e
appassionati dei Confronti in Pedia-
tria, di mandarci, in due righe, il vo-
stro trucco del mestiere preferito: in
tema di broncopneumologia, di
oculistica, di chirurgia pediatrica, di
gastroenterologia, di adolescento-
logia, di obesità, di allergologia, di
dermatologia, di odontostomatolo-
gia, di malattie rare, di interpretazio-
ne di esami di laboratorio o... di
quello che volete voi. Due righe a
ventura@burlo.trieste.it oppure
longog@burlo.trieste.it.