

# La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

**Vaccinazione "chiama" vaccinazione: il caso della pertosse.** Nessun dubbio che la vaccinazione anti-pertossea sia utile ed efficace per il bambino. Ma nulla è gratis: l'immunità vaccinale non è permanente e i casi di pertosse nell'adolescente e nell'adulto sono segnalati come in continuo aumento. E non si può negare che una malattia con tosse prolungata in età lavorativa ha un costo personale e sociale non irrilevante. Non meraviglia quindi che qualcuno abbia sperimentato cosa succede se si decide di vaccinare gli adulti: tra 15 e 65 anni, con una dose "ridotta" di vaccino acellulare (Ward J. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63). Ebbene sì, lo studio ci dice che qualcosa di misurabile succede. Nei due anni di follow-up, un'infezione certa da *Bordetella pertussis* (malattia con tosse prolungata, PCR positiva su espettorato) è stata documentata in 9 tra i 2400 casi del gruppo controllo (vaccinati contro l'epatite A) e in uno soltanto tra i 2500 vaccinati con vaccino acellulare anti-pertossoico, con una protezione del 90%. E adesso chi li (ci) ferma più? Vaccinate, vaccinate, vaccinate concludono gli Autori del lavoro (e dell'editoriale, Halperin S. pag. 1615-6).

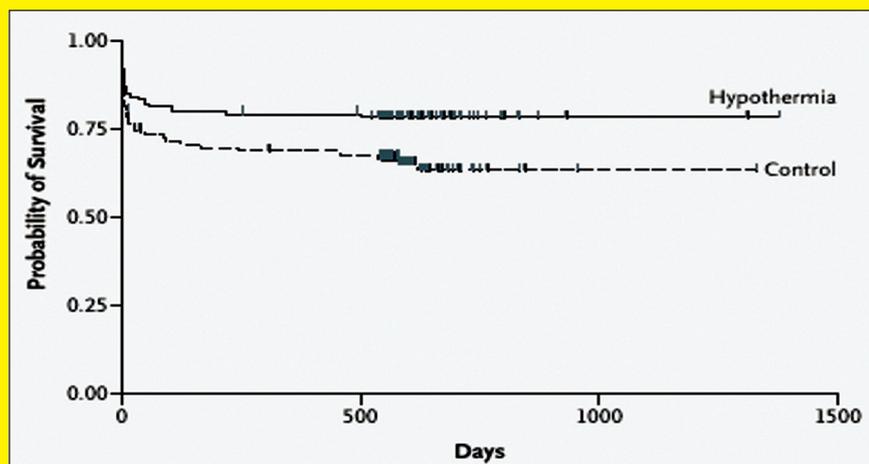
**Una dose di ciprofloxacina nel colera (e altre diarreie).** Qualcuno potrebbe obiettare che a noi, che stiamo da questa parte del mondo, di come si cura il colera non ci può interessare più di tanto. Eppure che una dose singola (20 mg/kg) di ciprofloxacina sia risultata parimenti efficace a un trattamento standard con 12 dosi di eritromicina (12,5 mg/kg ogni 6 ore per tre gg) nel trattamento di bambini con diarrea acuta da *Vibrio cholerae* (60% dei casi non hanno più scariche liquide in 48 ore) è una notizia così buona per gran parte del mondo che non possiamo fare a meno di darla (Saha D, et al. *Lancet* 2005; 366:1085-93). Questo approccio era risultato ancor più efficace (92% di risoluzione della diarrea a 48 ore) nel trattamento del colera dell'adulto (Khan WA. *Lancet* 1996; 348:296-300) ma, si sa, la diarrea dei bambini è più difficile da curare. La singola dose di ciprofloxacina, ovviamente in associazione alla terapia reidratante con la soluzione glucosalina, rappresenta una terapia effettivamente praticabile nei Paesi poveri (come in Bangladesh, dove è stato

condotto lo studio), non solo per semplicità, ma anche per costi (0,1 dollari/paziente vs 0,6 dollari/paziente del trattamento standard). Per inciso (da tenere a memoria per noi ricchi quando andiamo nei Paesi poveri) la singola dose di ciprofloxacina rimane il trattamento di scelta anche per la diarrea del viaggiatore (Salam I, et al. *Lancet* 1994;344:1537-9). Quindi, tutto facile e un solo antibiotico da tenere a mente. Almeno fino a quando, anche nel caso della ciprofloxacina, non spunteranno le resistenze.

**Prognosi della fibrosi cistica e geni modificatori.** È ben noto che soggetti con fibrosi cistica portatori della stessa mutazione (specie nel caso della mutazione più frequente, che è la delezione Delta F 508) possono avere una grande variabilità clinica, in particolare per quanto riguarda la gravità del quadro polmonare. È pertanto ragionevole ipotizzare che l'evoluzione della malattia sia governata anche da altri geni capaci di modulare l'effetto indotto dalla mutazione primaria: i geni modificatori appunto. Tra questi, i candidati principali sono i geni che modulano la risposta flogistica, o il rimodellamento della matrice extracellulare o la risposta autonoma. Un gigantesco studio ("bello e impossibile" per ogni comune mortale...), condotto su 1300 soggetti fibrocistici, ha valutato la correlazione tra mutazioni di 10 possibili geni modificatori e la funzione polmonare (Drumm M, et al. *N Engl J Med* 2005;353:1443-53). In maniera inequivocabile, una mutazione a carico del gene che codifica per il TGF-beta 1 è risultata

correlata a un andamento particolarmente severo della malattia polmonare. Il TGF-beta 1 (come molte citochine) non si sa bene che funzione abbia: fa tutto e il contrario di tutto. Agisce da pro e anti-infiammatorio, agisce rimodellando la matrice extracellulare, ha in pratica la tipica funzione di "modulatore" (da una parte accende, dall'altra controlla che si spenga la risposta e ripara). Mutazioni del TGF-beta 1 sono già state correlate a una prognosi peggiore nei pazienti con asma, e questo ci conforta, perché è coerente con quanto succede nel fibrocistico, ma sono risultate "protettrici" nel caso della malattia polmonare cronica ostruttiva, e questo ci dice che dobbiamo capire ancora tanto, e che siamo lontani dalla possibilità di un utilizzo pratico di questa pur importantissima "scoperta". Ma è chiaro che già potremmo pensare a sperimentare (lavorando insieme, su grandi numeri se ne saremo capaci) schemi terapeutici differenziati per pazienti con prognosi diversa.

**Congelare i neonati per prevenire l'encefalopatia ipossico-ischemica: una conferma.** Lo avevamo già letto sul *Lancet* poco tempo fa (Glukman PD, et al. *Lancet* 2005;365:663-70) e ora ci viene riconfermato da un poderoso (quanto rigoroso ed elegante) studio controllato su 239 neonati a termine con encefalopatia moderato-severa post-ipossica: l'ipotermia previene la mortalità e anche la disabilità moderato-severa, compresa la paralisi cerebrale (Shankaran S, et al. *N Engl J Med* 2005;353:1574-84). Nello studio in



Confronto della sopravvivenza nei neonati con encefalopatia ipossica trattati con ipotermia e nel gruppo di controllo (*N Engl J Med* 2005;353:1574-84).

## La pagina gialla

questione l'ipotermia (temperatura esofagea di 33°) è stata ottenuta avvolgendo il bambino in copertine raffreddate ed è stata prolungata per 72 ore (vedi Figura). Due grandi studi, pubblicati su due grandi riviste in poco tempo. Forse è vero quindi, anche se l'editorialista (Papile LA, pag. 1619-20) invoca ulteriori conferme. Chissà cosa ne pensano i neonatologi italiani!

**Sempre più grassi.** Continuiamo a dircelo: l'obesità è allo stato epidemico, anche in età pediatrica. Se ne sono accorti anche gli inglesi (Stamatakis E, et al. *Arch Dis Child* 2005;90:999-1004) grazie a uno studio che ha mostrato un aumento dell'obesità nelle bambine della scuola elementare dall'1,8% al 4,5% tra il 1984 e il 1996, fino al 6,6% nel 2002-3 (le cifre sono appena appena inferiori per i maschietti). L'incremento dimostra una chiara accelerazione negli ultimi 5 anni e, come del resto si sapeva, è più accentuata nelle classi sociali più disagiate. Un quasi contemporaneo "seminario" pubblicato sul *Lancet* (Haslam D, *Lancet* 2005;366:1197-209) riporta i dati epidemiologici a livello mondiale (almeno il 10% dei bambini sono classificabili come sovrappeso o obesità), sottolineando come, a qualsiasi età, questa condizione sia correlata con una vera e propria morbidità. Quella sindrome metabolica, che oltre alla resistenza all'insulina e alla malattia cardiovascolare e ipertensiva, comprende tra l'altro i tumori e la steatoepatite (condizione potenzialmente evolutiva sulla quale certamente dovremmo saperne di più e di cui sentiremo parlare ai Confronti in Pediatria dal prof. Maggiore). Certamente, una delle difficoltà nell'approccio terapeutico all'obesità, sottolineano gli Autori dell'articolo del *Lancet* (da non perdere!), rimane il fatto che i pazienti, ma spesso anche i medici e i pediatri, non sono consapevoli del fatto che l'obesità è di per sé una malattia e dell'importanza di combatterla (non perdetevi in questo numero... pag. 500, 513-525).

**Kawasaki di famiglia.** Che la genetica c'entri un po' anche con la Kawasaki lo sapevamo già: basti pensare a quanto è più frequente la malattia tra i giapponesi e gli asiatici in genere (popolazione in cui l'incidenza della malattia può raggiungere anche il 2 per mille dei

bambini sotto i 5 anni) (Holman RC, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:429-33). E sulla stessa onda era già stato scritto che la malattia, almeno in Giappone, compare 10 volte più frequentemente dell'atteso nei fratelli di un caso indice (Hirata S. *Acta Paediatr* 2001;90:40-44). Queste famiglie, tra l'altro, sono quelle nelle quali la malattia ha più probabilità di avere andamento ricorrente nello stesso individuo (Uehara R, et al. *Acta Paediatr* 2003;92:694-7). Ci "comunicano" adesso che la possibilità di casi familiari della malattia di Kawasaki è presente anche nei bambini americani, con un rischio valutabile allo 0,7% di incorrere nella malattia per un fratello di un bambino affetto (Dergun M, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:876-81). Cosa ce ne facciamo di questo racconto? Prendiamo atto, riflettiamoci sopra, non meravigliamoci se per caso ci trovassimo davanti a un caso familiare di Kawasaki ma, nel concreto, continuiamo a rassicurare la famiglia che è molto, molto improbabile che la malattia di Kawasaki "contagi" i familiari o ricorra nello stesso soggetto.

**Porpora trombocitopenica idiopatica: quale terapia?** Pochi, pochissimi casi di porpora trombocitopenica idiopatica (meno dell'1%) incorrono nella complicanza grave dell'emorragia cerebrale (Cines DB, et al. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008), e questo rischio sembra effettivamente presente solo nei casi con piastrinopenia più marcata (< 20.000 piastrine/mm<sup>3</sup>) (Kuhnet, et al. *Acta Paediatr* 1998;424(S):75-81). È in questi casi che sembra ragionevole eseguire un trattamento, ma la scelta tra corticosteroidi e immunoglobuline rimane ancora un fatto che riguarda le preferenze personali del singolo medico. Esce ora una meta-analisi degli studi comparativi tra i due approcci (Carolyn E. *J Pediatr* 2005;147:521-7) e questa meta-analisi (che ovviamente seleziona studi pediatrici) parla in favore delle alte dosi di immunoglobuline endovena. Chi è trattato con immunoglobuline, rispetto a chi è trattato con i corticosteroidi, ha circa il 30% in più delle probabilità di avere un numero di piastrine superiori a 20.000/mm<sup>3</sup> (la soglia classicamente considerata di sicurezza) dopo 48 ore. Penso che la maggior efficacia (rapidità d'azione) delle gammaglobuline stia già tra le condizioni di molti di noi che fi-

niscono anche col considerare la prontezza della guarigione con le gammaglobuline come un valido modo di confermare la diagnosi senza "sporcare il campo" con il corticosteroide.

**SCID: la clinica può "parlare" più degli esami.** La SCID X-linked è la forma più frequente di immunodeficienza combinata grave. I bambini sono di regola sintomatici dai primi mesi di vita (diarrea protratta, polmoniti severe, arresto della crescita ecc.) e sono riconoscibili sul piano del laboratorio per il basso numero di linfociti, per l'assenza dei linfociti T (CD3) a fronte di un numero anche normale di linfociti B. Può succedere, però, come nei due casi recentemente segnalati (*J Pediatr* 2005; 147:555-7) che sia solo la clinica a parlare (per esempio quella di un lattante con una grave polmonite interstiziale da *Pneumocystis carinii*) a fronte di esami di laboratorio svianti (conta linfocitaria, conta dei CD3, test di stimolazione linfocitaria normali). In questo caso potrebbe trattarsi di una forma di SCID X-linked diagnosticabile solo attraverso lo studio genetico, in particolare potrebbe essere presente una mutazione puntiforme R222C del gene gammac. Cosa importante da sapere, per fare la corretta diagnosi e avviare tempestivamente il bambino al trapianto di midollo osseo.

**Malattie di cui dovremmo saperne di più.** Un ragazzo di 12 anni presenta un impatto esofageo dopo assunzione di un pezzo di carne. E non è nemmeno la prima volta che succede. Cosa pensereste? Come ci ricorda il caso riportato su *J Pediatr* (Focht, 2005;147:540) non può trattarsi altro che di una esofagite eosinofila. Condizione che può (ma non lo è necessariamente) essere associata all'atopia, la cui diagnosi può essere confermata solo con esame endoscopico e biopsico ma che, ricordiamocelo, è la causa più frequente di disfagia per i solidi nel bambino. Volete uno slogan che può tornarvi utile? La disfagia per i solidi che compare in un bambino è una esofagite eosinofila fino a prova contraria. Se sarete fedeli al principio, vi garantisco diagnosi telefoniche e belle figure nel risolvere casi che "girano per il mondo" senza una diagnosi. Anche di questo parleremo ai Confronti in Pediatria, dove vi aspettiamo "con tutto il cuore".