

NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 1998-1999

FRANCO PANIZON

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

Anche quest'anno la collezione di "novità" che popola questa rubrica a scadenza annuale è ridondante: un po' meno di 200 voci, dunque meno dell'anno scorso (ma manca, ci torneremo dopo, il capitolo sulla pediatria preventiva); 200 voci uscite da una rassegna di circa 4000 titoli. Poche? Troppe? Tutte e due le cose; perché sono poche 200 voci su 4000 titoli, troppe, perché è difficile pensare a 200 "vere" novità in un anno. In effetti, non si tratta (non si è mai trattato) di novità ma piuttosto di lavori contributivi, essendo contributivo anche un lavoro che nega una novità dell'anno prima oppure un lavoro che la rinforza significativamente. Così il fiume di queste nostre Novità continua una sua strada lenta e un po' capricciosa, con le sue scoperte e le sue contraddizioni, meandro per meandro, zigzagando come se fosse senza meta, ma in realtà procedendo sempre nella sua direzione principale, spinta dalla pressione delle conoscenze alla sua sorgente.

Sulle 200 voci, quale più quale meno rilevante, si possono però facilmente individuare (li abbiamo segnalati con un bollino rosso, come i quadri già venduti nelle Mostre personali) una quindicina scarsa di contributi, di filoni di particolare rilevanza; e non sono pochi, filoni, o notizie, o semi-novità, cose che devono essere lette, che devono essere conosciute, quasi indipendentemente dalla loro immediata fruibilità. Tra le più significative, in mezzo a queste già significative, ci sembra di poter segnalare le notizie riguardanti l'assetto immunologico del neonato (TH2 orientato anche nei non atopici), con il viraggio successivo, l'ipersensibilizzazione agli inalanti e la tolleranza agli alimenti acquisita nel primo anno di vita, il continuo aumento delle conoscenze sulla celiachia, la rivalutazione della clinica nella definizione dei dolori ad-

dominali ricorrenti, la storia naturale dell'epatite C contratta in età infantile, la revisione della sindrome da stanchezza cronica post-infettiva in età pediatrica, e infine la sindrome delle febbri ricorrenti con tonsillite, adenite, afte, o FPAFA.

I capitoli più ricchi di notizie per il pediatra sono quelli della nutrizione, della gastroenterologia, dell'otorinolaringoiatria. Non c'è dubbio che i maggiori progressi in questi anni siano stati fatti nel campo della genetica, materia che peraltro compare e ricompare poi dappertutto. Ma sono progressi che nella maggior parte dei casi forniscono un contributo di conoscenza più che di operatività.

Il grandioso "Progetto genoma" sta avviandosi alla conclusione, in un tempo e con risultati forse inimmaginabili, almeno da noi medici del quotidiano; viene via via sostituito dal "Progetto proteoma", che ha come bersaglio l'individuazione della proteina codificata per ogni carattere genetico (è possibile che questa strada dia più risultati pratici di quanti non ne abbia dati l'ingegneria genetica, sinora deludente). Manca quest'anno il capitolo sulla pediatria preventiva. Come mai? Forse solo stanchezza (è l'ultimo capitolo). Forse anche una stanchezza specifica di individuare cose, per lo più nell'ambito della educazione sanitaria o dell'intervento sociale, che si raccontano e poi non si fanno (naturalmente, un po' di prevenzione generica si trova in tutti i singoli capitoli, a cominciare da quello sull'allergia e a finire con quello sul neonato). È comunque un piccolo tradimento. Forse il prossimo anno.

Il contributo italiano, scusate questo annuale richiamo campanilista un po' troppo provinciale, ma sentito, è decoroso: 15 lavori, circa il 7% del totale.

ALLERGIA E ASMA

● BASI MOLECOLARI

Tutta la letteratura sull'atopia e sull'asma sembra ruotare attorno al problema dell'imprinting: c'è davvero qualcosa, e cos'è che produce una deriva nei bambini di questa generazione e li fa diventare più atopici (più asmatici) che i bambini delle generazioni precedenti?

Non c'è dubbio che il principale contributo sull'atopia sia quello riguardante lo sviluppo della memoria allergene-specifica, dalla nascita alla fine del secondo anno di vita¹.

Lo studio riguarda la capacità di sviluppare una risposta linfoproliferativa e citochinica a uno stimolo allergenico specifico e la qualità di questa risposta. Sono stati studiati 18 bambini ad alto rischio genetico di atopia (e rivelatisi successivamente atopici) e 13 controlli "non atopici". Alla nascita "sembrano" tutti atopici, nel senso che rispondono tutti allo stimolo allergenico (con ovaalbumina,

con allergene di gatto e di acaro), sia con una risposta linfoproliferativa, sia con la produzione di citochine (prevalentemente Th2, poco INF- γ , molta IL-4); paradossalmente, i non atopici fanno più IL-4 (ma anche IL-6, IL-10, IL-13) che i non atopici. Implicitamente questo vuol dire anche che tutti sono già sensibilizzati alla nascita verso questi allergeni. Col passare del tempo però la risposta si fa più costituzione-orientata: i non atopici producono sempre meno IL-4 e sempre più INF- γ e gli atopici inversamente (Figura 1).

Nello stesso tempo si osserva un progressivo aumento della risposta ai pneumoallergeni (gatto, acaro), una riduzione fino alla abolizione della risposta a trofoallergeni (uovo) e la comparsa (fino al momento della vaccinazione) non misurabile, di una sensibilità al tossoide tetanico (Figura 2).

Queste osservazioni confermano l'idea che la prima infanzia corrisponda a un momento unico, sensibile, durante il quale matura la "costituzione immunologica", cioè la natura della risposta; un momento durante il quale si può considerare possibile una manipolazione "profilattica". Nello stesso tempo, lo studio ha fornito l'evidenza della trasmissione diaploacentare della sensibilità a pneumo e trofoallergeni; della successiva acquisizione di sempre maggiore sensibilità ai pneumo e viceversa di tolleranza sempre maggiore ai trofoallergeni (tolleranza acquisita e dovuta proprio alla loro necessaria assunzione): tutto questo in accordo con le notizie "forti" sinora acquisite (inefficacia della assunzione/eliminazione di trofoallergeni e rilevanza invece della esposizione/protezione dall'acaro nel condizionare le manifestazio-

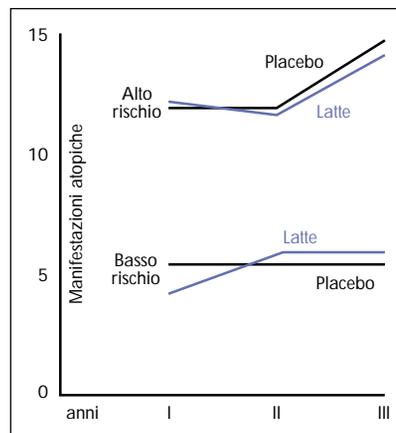


Figura 3. Inefficacia dell'astensione dal latte vaccino nella prevenzione della patologia atopica: questa è uguale, sia nel basso che nell'alto rischio, indipendentemente dalla dieta.

ni cliniche dell'atopia) (Figura 3).

Le risposte possibili al quesito di fondo (quale o quali possono essere i fattori che intervengono nella definizione dell'equilibrio Th1/Th2 durante questo periodo) sono forse già in nostro possesso. Di uno di questi fattori, l'esposizione all'acaro, abbiamo appena parlato.

Un altro fattore ragionevolmente documentato sembra dover essere il fumo materno.

Un terzo fattore certamente importante è il latte materno che, secondo l'interpretazione dei pediatri finlandesi, potrebbe agire, banalmente, modificando la flora intestinale, considerata a sua volta, come si è visto nell'animale da esperimento *germ-free*, un importante condizionatore della maturazione immunologica², e altri invece agli acidi grassi poli-insaturi a lunga catena³.

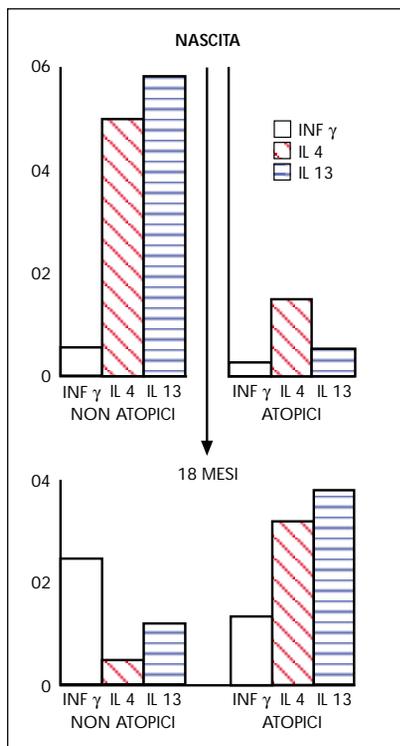


Figura 1. Cambiamento del profilo della risposta citochinica allo stimolo allergenico specifico dalla nascita (profilo Th2, con basso INF- γ e alte IL-4 e IL-13) al secondo anno di vita (profilo Th1) con contemporanea differenziazione tra atopici e non atopici.

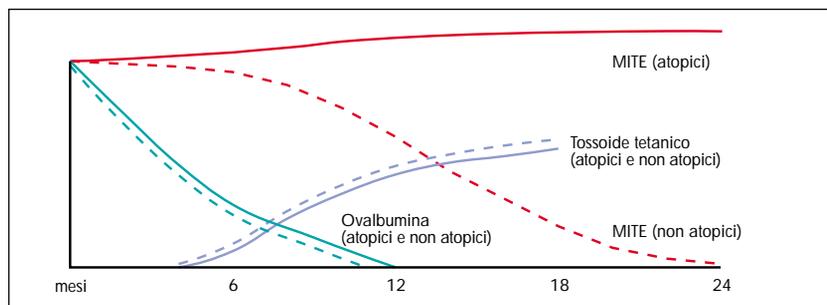


Figura 2. Alla nascita atopici e non atopici sono già sensibili alla ovaalbumina e all'acaro; la sensibilità all'acaro si accentuerà negli atopici nel secondo anno di vita, quella all'ovaalbumina sarà sostituita, negli atopici e nei non atopici, dalla tolleranza. La sensibilità alla tossina tetanica compare dopo vaccinazione (NB: il disegno esprime tutto ciò in modo ipersintetico).

I lattobacilli eserciterebbero la loro funzione trasformando gli allergeni sensibilizzanti in peptidi tollerogeni; e questo potrebbe spiegare l'asserito effetto protettore dei latt parzialmente idrolisati (Chandra RK, *Annals of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 24, 380, 1997). È un discorso troppo lungo per essere risolto qui, forse troppo teorico, certamente interessante. Si aggancia a quello, sviluppato dal gruppo finlandese della Isolauri, sull'effetto protettivo dei lattobacilli sull'allergia alimentare (Kirjavainen e coll., *Allergy* 54, 909, 1999).

L'ultimo fattore, il più "di moda", è l'esposizione precoce alle infezioni.

Tre lavori recenti rafforzano questa opinione ormai diffusa: dal primo⁴ si deduce che, per il primogenito, l'età dell'entrata in comunità (scuola materna, asilo nido) influenza la successiva storia atopica (prima si entra in comunità e meno si diventa atopici); dal secondo⁵ risulta che una scelta "antroposofica" di allevamento dei bambini (rinuncia ai vaccini, all'eccesso di igiene, uso molto limitato degli antibiotici, uso di vegetali fermentati spontaneamente, contenenti lattobacilli) riduce il rischio di patologia atopica, anzi, che c'è una relazione inversa tra misure di carattere antroposofico e patologia allergica; dal terzo⁶ si riconferma l'esistenza di una relazione inversa tra numerosità della fratria e patologia asmatica (ma non eczematosa).

NB: Queste osservazioni non vanno prese come assolute: in realtà ci sono prove abbastanza convincenti sull'effetto di imprinting asomogeno di alcune infezioni specifiche, cioè di quelle da VRS e da *Bordetella pertussis*. Viceversa, due altri lavori dimostrano che né la breve esposizione neonatale al latte vaccino⁷ né la prolungata astensione da parte della madre nutrice nei riguardi di trofoallergeni "forti"⁸ modificano la successiva storia allergologica del bambino.

Questo non vuol dire che la dieta di eliminazione, fino alla sospensione del latte materno, non trovi indicazione terapeutica in bambini ipersensibili ad alimenti assunti dalla madre, come sottolineano 100 casi di eczema riportati da Isolauri e collaboratori⁹ (Figure 4 e 5).

PROTEZIONE DALL'ACARO E PREVENZIONE DELL'ASMA

Un dissonante lavoro di meta-analisi¹⁰ sembrerebbe provare l'inefficacia dei metodi chimici (assolutamente ineffica-

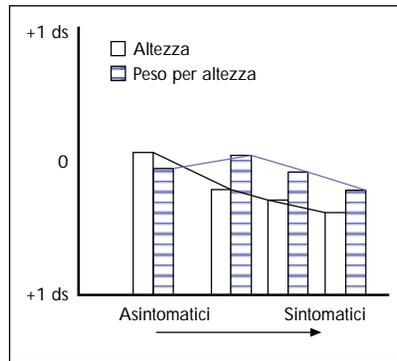


Figura 4. Effetto negativo, sull'altezza e sul peso, del latte materno nei bambini con dermatite atopica sensibilizzati al seno verso trofoallergeni comuni.

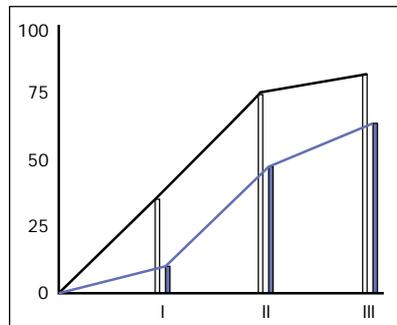


Figura 5. Efficacia (colonna vuota) e difficoltà (colonna piena) della eliminazione di uno (I) due (II) o più (III) trofoallergeni dalla dieta materna in bambini con dermatite atopica.

ci), fisici (efficacia molto dubbia) e combinati (forse un po' meglio, ma ancora senza nessuna vera significatività) nel proteggere, sia dall'acaro sia dall'asma, i soggetti già sensibili.

NB: Questa osservazione non contraddice però quella della letteratura ormai non più recentissima sulla efficacia della protezione del lattante prick-negativo nei riguardi della sua successiva sensibilizzazione e sintomatologia.

TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'ACCESSO D'ASMA: IPRATROPIO, AMINOFILLINA, DISTANZIATORI

Una ricerca clinica controllata, in cieco, su 427 bambini, ha dimostrato una efficacia (marginale ma significativa) dell'aggiunta di ipratropio bromuro a una terapia standard con albuterolo + prednisone¹¹. Un lavoro di meta-analisi su 37 lavori, di cui 10 eleggibili¹², dimostra l'efficacia dell'aggiunta di un anti-colinergico (ipratropio o atropina) alla terapia

broncodilatatrice con β_2 -stimolanti, nell'asma severa del bambino o dell'adolescente, non nell'asma lieve: non produce effetti collaterali di rilievo; può risparmiare il ricovero in 1 su 11 soggetti. (*NB:* Anche qui, niente di nuovo, sostanzialmente una conferma di quanto la letteratura, la pratica e il buon senso ci avevano detto sinora).

Per quanto riguarda l'aminofillina, duramente criticata l'anno scorso, compare quest'anno una ricerca clinica controllata che sembra riabilitarla¹³: 163 bambini ricoverati per asma severo, non responsivi ai β_2 -stimolanti, sono stati trattati con salbutamolo in largo dosaggio +ipratropio+steroidi in vena; la ricerca ha dimostrato che i bambini assegnati al gruppo trattato con aminofillina avevano avuto un miglioramento significativo della spirometria a 6 ore rispetto ai controlli, e una migliore saturazione di ossigeno a 30 ore.

Infine il distanziatore: anche nel bambino ospedalizzato, purché non troppo grave, il distanziatore risulta essere uno strumento terapeutico efficace, altrettanto efficace (o migliore) e meno costoso rispetto al nebulizzatore: uno studio randomizzato su 63 bambini, trattati o con 5 mg/h di salbutamolo per nebulizzazione o con 10 puff da 100 microgrammi, ha visto una degenza più breve e un migliore effetto a distanza in questi ultimi¹⁴.

STERIODI INALANTI

Nessuna vera novità. Un trattamento con steroidi inalanti x 10 giorni (budesonide ad alta dose) è superiore al placebo nel controllo dei sintomi dell'asma infettivo; questo trattamento, confrontato a una breve terapia (3 gg) con steroidi orali, ugualmente efficace, si dimostra "teoricamente" superiore, in quanto, a differenza dell'altro, non produce alcun effetto sulla escrezione urinaria del cortisolo, sull'osteocalcina, sulla produzione di collagene tipo I e di procollagene¹⁵.

NB: Questo studio sembrerebbe dar ragione alla diffusa abitudine di trattare l'asma aggiungendo al β_2 -stimolante "un poco" di steroide inalante. In verità le dosi utilizzate in questo e negli studi precedenti in cui lo steroide inalante si è dimostrato efficace in acuto, sono molto maggiori delle dosi consuete; il trattamento va mantenuto per 10 giorni anziché per 3 e, infine, gli effetti collaterali del trattamento steroideo sistemico, ugualmente se non più efficace, sono solo "effetti di laboratorio", certamente importanti se protratti nel tempo, biologicamente irrilevanti se mantenuti per breve tempo e non troppo spesso ripetuti. In un tempo in cui, giustamente, alla compliance, e anche ai costi, viene data im-

portanza, anche questi aspetti debbono essere considerati. In ogni modo, chi consideri questa strada percorribile deve essere coerente, e prescrivere lo steroide inalante alla giusta dose.

Un trattamento con 800 microgrammi/die di budesonide in due dosi giornaliere per 4 settimane riduce significativamente la velocità di crescita, e la produzione di collagene tipo 1 e di procollagene; la stessa dose in unica somministrazione non esercita gli stessi effetti¹⁶.

NB: Questo lavoro, in parziale contraddizione col precedente, va letto, a nostro avviso, allo stesso modo: le alte dosi di steroidi inalanti protratte nel tempo trovano rare indicazioni e riguardano esclusivamente l'asma cronico con iper-reattività bronchiale "resistente". In questi casi, un breve periodo, un paio di settimane, di steroidi orali, è in genere più efficace. Nella pratica corrente le dosi < 400 microgrammi, dimostrate sostanzialmente prive di effetti collaterali, vanno prescelte.

Infine, un confronto tra alte dosi (800 gamma) di budesonide e alte dosi (400 gamma) di fluticasone: i due farmaci, a questi dosaggi, hanno effetti simili, ma con un maggiore svantaggio (ridotta crescita) della budesonide¹⁷ (*NB:* Stesso commento che per il lavoro precedente: non c'è quasi mai bisogno di salire troppo con le dosi: meglio tenersi a dosi sicure e possibilmente a cicli non troppo protratti: qualche mese).

ANTAGONISTI DEI LEUCOTRIENI

Continua la serie un po' propagandistica dei lavori sull'utilizzo degli antagonisti dei leucotrieni in pediatria: 336 bambini con asma attivo persistente (1/3 dei quali trattati anche con steroidi inalanti) hanno ricevuto, per 8 settimane, placebo oppure Montelukast, antagonista recettoriale dei leucotrieni, alla dose di 5 mg/die: l'effetto sul FEV1 mattutino del Montelukast è stato significativo¹⁸.

Un altro antagonista, lo Zafirlukast, è stato sperimentato in cieco sull'asma da sforzo, contro placebo, a dosi di 5, 10, 20, 40 mg, 4 ore dopo la somministrazione del farmaco. A tutte le dosi c'è stato un effetto protettivo dello Zafirlukast¹⁹.

NB: In verità, come sottolinea anche un editoriale di commento²⁰, questi studi non dimostrano che gli antagonisti dei leucotrieni sostituiscano un reale progresso nella terapia

dell'asma: gli steroidi inalanti sono più efficaci, meno costosi, più lungamente sperimentati rispetto a questi ultimi arrivati, che a loro volta sono solo di poco più efficaci rispetto ai β_2 -stimolanti "long-acting"; inoltre, mentre gli effetti collaterali degli steroidi inalanti a basso dosaggio sono minimi e ben noti, sugli anti-leucotrieni pende il sospetto, non confermato ma neppure escluso, di favorire la vasculite tipo Churg-Strauss. Una più estesa sperimentazione sul campo e un confronto costi/benefici con gli altri presidi terapeutici sarebbero necessari per un uso *evidence-based* di questa classe di farmaci.

● CETIRIZINA: OVVERO UN TENTATIVO DI PREVENZIONE SECONDARIA DELL'ASMA

Abbiamo dedicato un largo spazio di questa nostra rassegna annuale all'argomento generale dell'imprinting atopico e della sua possibile manipolazione volontaria (latte materno) o involontaria (esposizione all'acaro, fumo, infezioni), dunque alla possibilità di una prevenzione primaria dell'atopia. Non possiamo passare sotto silenzio, anche per la rilevanza del contributo italiano, una sperimentazione collaborativa internazionale²¹ sulla possibilità di una prevenzione secondaria, basata su un intervento farmacologico (cetirizina somministrata per 18 mesi) a bambini piccoli (secondo anno di vita) che nel primo anno avessero presentato una manifestazione atopica (eczema). I primi risultati di questo studio mostrano che una frazione dei bambini sottoposti alla sperimentazione, cioè quelli che alla fine del primo anno di vita erano già sensibilizzati (prick) a pneumoallergeni, vengono significativamente protetti nei riguardi dell'asma fintanto che sono sotto la protezione della cetirizina; per valutare il reale effetto preventivo della precoce e protratta somministrazione dell'antistaminico sarà necessario mantenere un lungo follow-up²¹.

NB: I risultati di questa sperimentazione sono già stati trattati sulle pagine di *Medico e Bambino*^{22,23}. Per ora dimostrano soltanto che la cetirizina, come a suo tempo il ketotifene, esercita un effetto protettivo nei riguardi dell'asma, probabilmente attraverso il suo effetto protettivo sulla degranulazione degli eosinofili, un effetto in parte simile a quello degli antileucotrieni. Questa osservazione non è sprovvista di valore e, tuttavia, come per i leucotrieni e a suo tempo per il ketotifene, non basta ancora a giustificare un uso basato sull'evidenza.

DERMATITE ATOPICA

Si tratta di una patologia che, almeno da noi, sembra in crescita meno tumultuosa rispetto all'asma, meno strettamente connessa alla costituzione atopica, e soggetta a fenomeni epidemiologici, oltre che genetici, diversi. Non si applica, per esempio, alla dermatite atopica nessuna delle "nuove regole" che sembrano andar bene per l'asma, circa la relazione inversa con le dimensioni della famiglia e con l'età di ingresso nell'asilo-nido^{4,6}. La sua dipendenza dalla costituzione atopica e dalla trofoallergia è mal dimostrabile nelle forme a esordio tardivo, ma trova continue conferme nelle forme ad esordio precoce: nel lavoro già citato⁹ la sua dipendenza dalla dieta materna (nei bambini allattati al seno) è stata dimostrata in 100 casi consecutivi; e il suo significato di marker predittivo per l'asma allergico costituisce la base del tentativo di prevenzione secondaria a base di cetirizina²¹.

Uno studio recente è dedicato al ruolo della tossina stafilococcica 1 (TSST-1) (*NB:* I bambini con dermatite atopica hanno una scarsa risposta cellulosa-mediata verso i superantigeni-SAG, dello stafilococco, uno dei quali è la TSST-1; l'enterotossina B dello stafilococco, che è un altro SAG, produce sulla pelle intatta delle lesioni simili a quelle della dermatite atopica; lo *Staphylococcus aureus* colonizza in grande quantità e regolarmente la cute dei soggetti con dermatite atopica; riaccensioni non spiegate della dermatite atopica sono attribuibili allo stafilococco aureo e vengono controllate dall'antibiotico).

Nel lavoro in questione sono stati dosati, in bambini con dermatite atopica (e nei controlli), gli anticorpi contro le enterotossine A e B (SEA e SEB) e contro la tossina della sindrome dello shock tossinico (TSST-1): la risposta immune aumenta, nei bambini con dermatite atopica, dai 6 mesi ai 7 anni ed è significativamente maggiore (probabilmente per la maggiore esposizione) rispetto ai controlli. Questi dati forniscono un appoggio indiretto all'idea che lo stafilococco giochi un ruolo nella storia naturale della dermatite atopica, e sembra negare che la colonizzazione da stafilococco aureo nei bambini con eczema sia l'espressione di una deficiente capacità di risposta anticorpale²⁴.

La dermatite atopica si accompagna a un disturbo del sonno²⁵ (sonno frammentato, anche al di fuori delle crisi di grattamento) e a un difetto marginale dei parametri di crescita²⁶ nel periodo prepuberale (ridotta velocità di crescita, età ossea ritardata), simile a quello che si osserva nei bambini con ritardo co-

stituzionale della statura. Le due osservazioni suggeriscono la coesistenza di una sottile patologia psicosomatica (secondaria o concomitante alla dermatite atopica).

Da ultimo, notazione impertinente, ma non insensata: otto creme a base di erbe cinesi utilizzate per la cura della dermatite atopica su undici testate contenevano desametasone in quantità significativa²⁷.

Bibliografia

1. Prescott SL, Macaubas C, Smallcombe T, et al: Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 353, 196, 1999.
2. Bjoerksten B: Allergy priming early in life. *Lancet* 353, 167, 1999.
3. Goldman AS: Association of atopic diseases with breast-feeding: food allergens, fatty acids, and evolution. *J Pediatr* 134, 5, 1999.
4. Kraemer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann H-E: Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. *Lancet* 352, 450, 1998.
5. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al: Atopy in children of families with an antroposophic lifestyle. *Lancet* 353, 1485, 1999.
6. Ponsonby A-L, Couper D, Dwyer T, Carmichael A: Cross-sectional study of the relation between sibling number and asthma, hay fever, and eczema. *Arch Dis Child* 79, 328, 1998.
7. de Jong MH, Scharp-van der Linden V, Alberse RC, et al: Randomized controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 79, 126, 1998.
8. Hattevig G, Sigurs N, Kjellman B: Effects

of maternal dietary avoidance during lactation on allergy in children at 10 years of age. *Acta paediatr* 88, 7, 1999.

9. Isolauri E, Tahvanainen A, Peltolaq T, Arvola T: Breast-feeding of allergic infants. *J Pediatr* 134, 27, 1999.
10. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M: House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 317, 1105, 1998.
11. Zorc JJ, Pusic MV, Lebet R, et al: Ipratropium bromide added to asthma treatment in the Pediatric Emergency Department. *Pediatrics* 103, 748, 1999.
12. Plotnick LH, Ducharme FM: Should inhaled anticholinergics be added to beta2-agonists for treating acute childhood and adolescent asthma? A systematic review. *BMJ* 317, 971, 1998.
13. Yung M, South M: Randomized controlled trial of aminophylline for severe acute asthma. *Arch Dis Child* 79, 405, 1998.
14. Dewar AL, Stewart A, Cogswell JJ, Connert CJ: A randomised controlled trial to assess the relative benefits of large volume spacers and nebulizers to treatment acute asthma in hospital. *Arch Dis Child* 80, 421, 1999.
15. Hedlin G, Svedmyr J, Ryden A-C: Systemic effects of a short course of betamethasone compared with high-dose inhaled budesonide in early childhood asthma. *Acta Paediatr* 88, 48, 1999.
16. Heuck C, Wolthers OD, Kollerup G, et al: Adverse effects of budesonide (800 gamma) on growth and collagen turnover in children with asthma: a double blind comparison of once-daily versus twice-daily administration. *J Pediatr* 133, 608, 1998.
17. Ferguson AC, Spier S, Manjra A, et al: Efficacy of high-dose inhaled steroids in children with asthma. A comparison of fluticaso-

ne propionate with budesonide. *J Pediatr* 134, 422, 1999.

18. Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al: Montelukast for chronic asthma in 6-to 14 year-old children. *JAMA* 279, 1181, 1998.
19. Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, et al: The leukotriene D4-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children. *J Pediatr* 134, 273, 1999.
20. Kerckmar CM: Leukotriene receptor antagonist treatment of asthma. Are we there yet? *J Pediatr* 134, 256, 1999.
21. ETAC Study Group: Allergic factor associated with the development of asthma and the incidence of cetirizine in a double blind, randomized, placebo controlled trial: first report of ETAC. *Pediatr Allergy Immunol* 9, 116, 1998.
22. De Benedictis FM, Boner A, Businco L: Dalla dermatite atopica all'asma: possibilità di prevenzione farmacologica. I risultati dello studio ETAC. *Medico e Bambino* 18, 421, 1999.
23. Marchetti F: Sui risultati dello studio ETAC: una scelta sul campo. *Medico e Bambino* 18, 425, 1999.
24. Campbell DE, Kemp AS: Production of antibodies to staphylococcal superantigens in atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 79, 400, 1998.
25. Reuveni H, Chapnick G, Tal A, Tarastuk A: Sleep fragmentation in children with atopic dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153, 249, 1999.
26. Patel L, Clayton PE, Addison GM, et al: Linear growth in prepubertal children with atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 79, 169, 1999.
27. Keane FM, Munn SE, du Vivier AWP, et al: Analysis of chinese herbal creams prescribed for dermatological conditions. *BMJ* 318, 563, 1999.

AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

Pubertà precoce nella femmina

Lo Zoladex LA, un analogo del GnRH con effetto protratto, somministrato alla dose di 10,8 mg ogni 12 settimane per via iniettiva, valutato sulla velocità di crescita, sulle modificazioni dell'ecografia pelvica, sulla stadiazione pubertaria, è stato efficace in 9 ragazze con pubertà precoce centrale; in altre 3 ha dovuto essere somministrato con maggiore frequenza (9 settimane). Non ha dimostrato effetti collaterali¹.

Telarca prematuro

Quarantadue bambine con telarca prematuro (comparso prima dei 3 anni di età) sono state seguite nel tempo: 13,5% di questo gruppo, una percentuale più alta di quella trovata a un controllo (storico) nella popolazione generale, ha avuto un menarca anticipato (prima degli 11 anni di età).

L'anticipazione era però in accordo con l'età del menarca materno.

La statura finale è risultata normale, leggermente più alta rispetto a quella

calcolata in base all'altezza dei genitori.

In conclusione, il telarca prematuro può essere un marker di maturazione sessuale precoce costituzionale (come lo è di lieve iper-estrogenismo; vedi Novità 1998), senza però che questo comprometta la statura finale².

Pubertà tarda nel maschio

Uno studio retrospettivo su 36 ragazzi trattati con testosterone per pubertà ritardata ha messo in evidenza una differenza molto evidente nella risposta tra i soggetti con ritardo costituzionale rispetto a quelli con difetto primitivo di gonadotropine³. Il trattamento con testosterone è risultato molto efficace (aumento della velocità di crescita da 4,3 cm/anno a 11,2 cm/anno, aumento di 0,6-0,8 cm del maggiore asse del testicolo in 4 mesi, aumento significativo del livello sierico di testosterone) nei 23 ragazzi in cui è stata posta la diagnosi finale di ritardo costituzionale di pubertà (CDP). In 6 dei 7 bambini obesi, la ri-

sposta è stata molto simile. Nei 5 bambini con probabile difetto di gonadotropine, la risposta è stata insufficiente. Gli Autori suggeriscono che anche la risposta alla terapia con testosterone costituisca un utile criterio differenziale tra la pubertà tarda costituzionale (che risponde) e il difetto primitivo di gonadotropine (che non risponde, e dove occorrerà ricorrere a una terapia sostitutiva più sostenuta).

Ormone della crescita

Come sempre, rappresenta il capitolo con più voci. Certamente quella maggiormente destinata ad avere ripercussioni pratiche (con conseguenze che possono essere considerate probabilmente negative, sia sul piano della spesa che della filosofia dell'intervento medico e della farmaco-dipendenza del medico e della gente) è l'osservazione, in controtendenza, della efficacia del GH (0,3 mg/kg per 2-10 anni) dimostrata su 121 ragazzi/e con bassa statura idiopatica

(statura < 3° centile, velocità di crescita < 50° centile, livello massimale di GH dopo stimolo > 10 µg/l). La differenza media tra la statura finale prevista e quella effettivamente raggiunta è stata, per gli 80 ragazzi che hanno raggiunto l'età adulta, di + 5,0 cm per i ragazzi e di + 5,9 per le ragazze, e di + 9,2 cm per i ragazzi e di + 5,7 cm per le ragazze rispetto a quella dei coetanei di statura analoga, non trattati⁴.

Un altro lavoro, sempre in controtendenza riguardo alle ultime pubblicazioni sul tema, sembra dimostrare, su 72 bambini con deficit di GH e su 59 bambini con bassa statura idiopatica, un effetto significativo sul comportamento e sull'umore. Il QI medio di questi bambini presi in gruppo è vicino alla media (leggermente inferiore), ma il comportamento (Child Behaviour Checklist) è significativamente peggiore ($p < 0,01$). Il trattamento con GH non modifica il QI, ma migliora significativamente lo score comportamentale sia nei soggetti con deficit di GH sia in quelli con bassa statura costituzionale⁵.

NB: Un commento pessimistico su questi dati⁶ compare sullo stesso numero di *NEJM* dove viene pubblicato il lavoro citato al n.4. Ma la bassa statura è una malattia? si domanda retoricamente il commentatore. E il tratta-

mento, così lungo e così costoso, potrà essere considerato, anche se efficace, di qualche rilevanza clinica o psico-sociale? E come mai in due soltanto dei lavori pubblicati negli anni Novanta (oltre a questo) è stata ottenuta una statura finale superiore all'atteso (ma comunque inferiore al bersaglio genetico)? E quanti dei soggetti trattati, al di là del risultato medio, hanno avuto effettivo vantaggio, visto che il risultato finale non è in alcun modo prevedibile? E come avremo il coraggio (ma certamente ne avremo il dovere) di dire ai genitori di un bambino la cui statura prevedibile sarà inferiore all'atteso, che anche 10 anni di trattamento con GH non saranno sufficienti a procurargli la statura che il bersaglio genetico avrebbe promesso? Che non sappiamo se il trattamento aumenterà la sua statura finale di 2,5, di 5, o di 7 cm rispetto al non trattamento? E d'altra parte, possiamo noi continuare a praticare una medicina senza rispondere alla pressione della società, dei genitori, e dei nostri stessi dubbi?

Un ultimo lavoro, stavolta negativo. In un recente passato, specie per il bambino più piccolo, nel quale il dosaggio del GH sotto stimolo può risultare troppo impegnativo, si era proposto il dosaggio dell'Insuline-like Growth Factor I (IGF-I) e della IGF-binding proteina 3 (IGFBP-3). Il lavoro qui recensito⁷, retrospettivo, riguarda 521 soggetti sani,

sui quali sono stati calcolati i valori di riferimento, e 318 bambini con bassa statura. Con entrambi i risultati normali, la specificità del dosaggio sarebbe molto buona (99% di corretta esclusione del deficit di GH); ma la sensibilità del test resta molto bassa (15%).

Bibliografia

1. Paterson WF, McNeill E, Reid S, et al: Efficacy of Zoladex LA (gosereline) in the treatment of girls with. *Arch Dis Child* 79, 323, 1998.
2. Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, et al: Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. *Arch Dis Child* 79, 173, 1998.
3. Kaplowitz P: Delayed puberty in obese boys: comparison with constitutional delayed puberty and response to testosterone therapy. *J Pediatr* 133, 745, 1998.
4. Hintz RL, Attie KM, Baptista J: Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *NEJM* 340, 502, 1999.
5. Stabler B, Siegel PT, Clopper RR: Behavior change after growth hormone treatment of children with short stature. *J Pediatr* 133, 366, 1998.
6. Oberfield SE: Growth hormone use in normal short children - a plea for reason. *NEJM* 340, 557, 1999.
7. Mitche'll H, Dairtani MT, Nanduri V: Failure of IGF-I and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child* 80, 441, 1999.

GASTROENTEROLOGIA

● CELIACHIA

La scoperta della celiachia continua, specialmente per quei Paesi, come gli Stati Uniti, che non l'avevano ancora scoperta. Ne dà il tono un editoriale¹ (di un italiano in America) dal titolo "Tissue transglutaminase: the holy Grail for the diagnosis of celiac disease, at last?". Il dosaggio della transglutaminasi umana, in Elisa, costituisce una metodica economica e altamente riproducibile, con una specificità del 100% e una sensibilità del 99% per la diagnosi di malattia celiaca.

Un altro editoriale, italo-americano², dal titolo "Celiac disease, a reappraisal?" pone invece l'accento sulla morfologia dell'eterodimero DQ alfa/beta, codificato dal DQAI*0501 del sistema HLA e presente nella quasi totalità dei soggetti celiaci. È interagendo con il recettore linfocitario caratterizzato da questa specifica conformazione molecolare che il complesso transglutaminasi/glutine promuove, in maniera ancora non perfetta-

mente compresa, una patologia autoimmune a carico dell'intestino (malattia celiaca) o della cute (dermatite erpetiforme) o dell'encefalo (epilessia con calcificazioni) o del pancreas (diabete tipo I) o di ogni altro sistema o apparato: il titolo di un altro editoriale³ suona "Gluten hypersensitivity: a many headed hydra". La ipersensibilità al glutine, o malattia celiaca, si configura ormai come un modello unico di malattia autoimmune. Un lavoro collaborativo su 909 celiaci, 1268 controlli e 163 soggetti con morbo di Crohn, condotto nell'ambito della SIGEP⁴, dimostra inequivocabilmente ($p < 0,000001$) la relazione tra la durata dell'esposizione al glutine (leggi ritardo diagnostico) e la comparsa di patologia autoimmune, che nei celiaci di età tra 10 e 25 anni con esposizione di almeno 10 anni raggiunge una prevalenza del 23% (contro il 2,8% dei controlli), e che arriva a superare il 35% nei soggetti con diagnosi posta dopo i 20 anni. Le malattie autoimmuni presenti nella lista sono il diabete (3,9%), la

dermatite erpetiforme (3,5%), l'epilessia con calcificazioni (1,5%), l'alopecia (1,3%), le connettiviti (1,3%), la tiroidite autoimmune (1,2%), l'epatite autoimmune (1,1%); poi la gastrite atrofica, la psoriasi, l'atassia, la colite ulcerativa, l'anemia emolitica, la trombocitopenia, la neutropenia, la malattia di Addison, con prevalenza tra lo 0,9 e lo 0,1% (Figura 1).

Un lavoro israeliano riporta come una novità 3 casi di alopecia correlata alla celiachia⁵, ma abbiamo visto dalla statistica italiana che di vera novità non si tratta, ma solo del segno dell'entusiasmo del neofita.

Una pubblicazione di qualche anno fa (*Lancet* 347, 369, 1996) aveva portato l'attenzione sull'associazione tra celiachia e atassia idiopatica. Gli stessi Autori ritornano su questa condizione che definiscono "atassia da glutine"⁶: si tratta di una atassia sensoriale, spesso associata a neuropatia periferica, con o senza segni di atrofia cerebellare, tutti AGA positivi, HLA DQ2 o DRA/DQ8 come sono

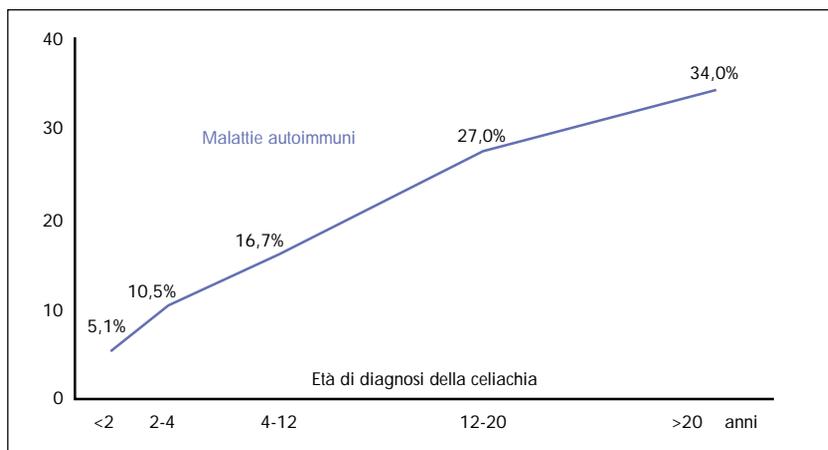


Figura 1. Il ritardo nella diagnosi di celiachia comporta una prevalenza di malattie autoimmuni straordinariamente elevata, fino al 34%, se la diagnosi è fatta dopo i vent'anni.

di norma i celiaci, non sempre associata a enteropatia. Alcuni dati preliminari suggerirebbero che si tratti di una patologia da autoanticorpi glutine-dipendenti diretti contro le cellule di Purkinje.

Forse un po' meno importante, ma certo non da trascurare, la relazione trovata tra celiachia silente e osteopenia. Un dato che di per sé, secondo Marku Makki, giustificherebbe lo screening per la celiachia e che si aggiunge a quel 35% di malattie autoimmuni che a nostro avviso bastano e avanzano per giustificare la ricerca⁷.

DIARREA ACUTA

C'è un supplemento su *Acta Paediatrica* dedicato alla epidemiologia della enterite da Rotavirus e ai vaccini anti-Rotavirus; il loro insieme merita una menzione. Ne riferiremo più particolareggiatamente tre: uno sulla stagionalità e diversità dei gruppi di Rotavirus A in Europa⁸, uno sulla epidemiologia da Rotavirus in Italia⁹, e due^{10,11} sugli studi concernenti la messa a punto di un vaccino specifico, e in particolare (il vero motivo del supplemento) per focalizzare l'attenzione sul vaccino registrato negli Stati Uniti durante l'estate 1998, di cui si è già parlato in questa rubrica l'anno scorso.

I Rotavirus del gruppo A rappresentano dovunque la causa maggiore di diarrea acuta nei bambini sotto i 4 anni. I sierotipi da G1 a G4, in Europa, coprono più del 90% dei casi, con un 8% di sierotipi non G1-4. La percentuale di questi ceppi non tipizzabili varia da un Paese all'altro, raggiungendo il 18% in Gran Bretagna e ben il 27% in Italia. In Italia la mag-

gior parte dei casi è comunque dovuta al sierotipo 1 e, in minor misura, al sierotipo 4. La stagionalità prevalente è invernale, con un massimo in dicembre per la Spagna, in febbraio per l'Italia e la Spagna, tra febbraio e marzo per l'Inghilterra e il Galles, in marzo per i Paesi scandinavi. Il primo vaccino sperimentato in Europa è stato messo a punto dalla SmithKline in Belgio e sottoposto a sperimentazione controllata in Finlandia, ex Jugoslavia, Italia, Svizzera, Austria e Gran Bretagna. Prove di efficacia effettuate in Finlandia col vaccino bovino vivo, ceppo RIT 4237, hanno dimostrato: una protezione piuttosto contro la malattia che contro l'infezione, piuttosto contro i casi gravi che contro i casi lievi, piuttosto di tipo eterotipico che omotipico. Un altro vaccino bovino, ceppo WC-3, è stato sperimentato in Francia.

Più recentemente un vaccino da Rhesus, tetravalente (RRV-TV), è stato sperimentato in Finlandia, e infine registrato negli Stati Uniti e in alcuni Paesi europei. Negli Stati Uniti la registrazione è avvenuta il 31 agosto del '98: è un vaccino vivo, da somministrare per via orale in tre dosi successive, efficace, senza effetti indesiderati, con un rapporto costo/efficacia considerato positivo, e dunque raccomandato negli Stati Uniti. La sua utilità in Europa necessita di valutazione, anche se non si vede quali differenze si potranno riconoscere rispetto alle conclusioni statunitensi. Dal 30 al 50% delle ospedalizzazioni per diarrea acuta tra i bambini sotto i 5 anni è dovuta al Rotavirus, e anche sopra i 5 anni un bambino su 60 circa viene ricoverato ogni anno per diarrea da Rotavirus.

Sempre sulla diarrea acuta registriamo due articoli rispettivamente sulla prevenzione¹² e sulla cura¹³ mediante il probiotico per eccellenza, il *Lactobacillus*

GG. Il primo dei due articoli dimostra che il *Lactobacillus rhamnosus* ceppo GG, preso una volta al giorno o 6 giorni alla settimana per 15 mesi, riduce l'incidenza della diarrea acuta nei bambini malnutriti, al poppatoio (in quelli al seno bastano i lattobacilli autoctoni). Il secondo riferisce di uno studio riguardante 123 bambini ricoverati a Helsinki per diarrea acuta, il 92% dei quali da Rotavirus, trattati con una soluzione gluco-salina ipotonica (224 mOsm/l, Na 60 mOsm/l, glucosio 64 mOsm/l) e, alternativamente, con lattobacilli GG, in cui il lattobacillo ha ridotto significativamente i tempi della diarrea, della correzione dell'acidosi, della ripresa ponderale.

NB: I commenti che ci sentiamo di fare riguardano da una parte il discreto interesse teorico delle osservazioni che ripropongono la reale efficacia dei probiotici, dall'altra lo scarso interesse pratico, per il costo enorme della prevenzione e per gli effetti solo marginali della terapia.

● DOLORI ADDOMINALI RICORRENTI

Una tendenza diffusa, non sappiamo ancora quanto produttiva, a differenziare su base clinica i dolori addominali ricorrenti (DAR), non può essere trascurata.

I DAR - definiti da Apley e Naish come almeno 3 o più crisi dolorose, abbastanza severe da disturbare l'attività, che si verificano nel corso di 3 mesi - possono venire distinti in tre categorie.

La prima è composta dai casi di *dolore organico*, con una causa riconoscibile (ulcera duodenale, malattia di Crohn, pancreatite, altro).

La seconda categoria comprende i casi di *disordini funzionali* gastrointestinali, per i quali non è possibile individuare un test positivo, ma che possono ragionevolmente essere attribuiti a disturbi della motilità, o della secrezione, o della sensibilità. Questi disturbi, a loro volta, possono essere suddivisi in due categorie: la sindrome dell'intestino irritabile e la sindrome dispeptica. La sindrome dell'intestino irritabile comprende una sottovarietà prevalentemente dinamica e una prevalentemente statica. In entrambi i casi c'è il dolore legato alla defecazione (o che scompare con la defecazione).



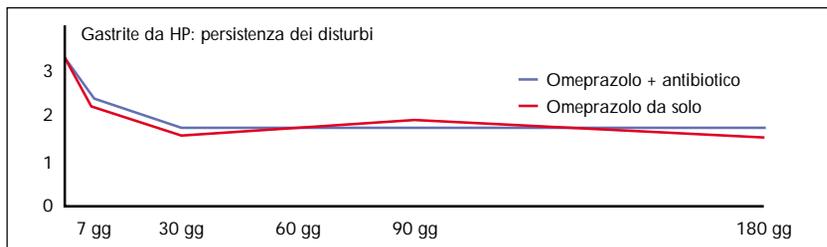


Figura 2. L'eradicazione (terapia antibiotica) dell'*Helicobacter pylori* non modifica significativamente la sintomatologia clinica della gastrite rispetto al trattamento antiacido.

ne, o che, viceversa, si accompagna a un senso di evacuazione incompleta); ci può essere distensione addominale, ed eventualmente la presenza di muco nelle feci. La sindrome dispeptica ha pure due varietà: una varietà pseudo-ulcerosa (in cui predomina il dolore epigastrico, spesso notturno, in cui sono efficaci gli anti-acidi) e una varietà con dismotilità (in cui prevale la tendenza al vomito e all'eruttazione, e la ripienezza post-prandiale) in cui sono efficaci i procinetici.

Il terzo gruppo, quello dei *dolori non organici*, è sostanzialmente caratterizzato dall'assenza delle caratteristiche del primo o del secondo gruppo¹⁴.

NB. Si potrebbe suggerire che a questa terza categoria debba ascriversi l'emicrania addominale, ovvero la sindrome periodica, a cui più volte ci siamo riferiti in questa rubrica. Questo modello, derivato sostanzialmente dalla gastroenterologia dell'adulto, comporta un approccio terapeutico differenziato: terapia con anticolinergici, come la dicitolmina, o depressivi triciclici (anch'essi dotati di effetto anticolinergico), come la amitriptilina, nell'IBS; terapia con antiacidi nella sindrome dispeptica pseudo-ulcerosa, o con metoclopramide o domperidone nella sindrome dispeptica con dismotilità; terapia sintomatica (FANS + metoclopramide) nell'emicrania addominale. Non è ancora chiaro (nemmeno nell'adulto) se questo approccio clinico, che comunque tende a inquadrare i DAR nell'ambito della patologia psicosomatica, potrà essere di effettivo aiuto ai pazienti; è probabile però che possa dare un contributo all'autostima del medico conferendogli una vernice di professionalità.

Le basi fisiopatologiche delle due sindromi disfunzionali non sono chiare; il loro reale rapporto con una effettiva dismotilità o disfunzione secretoria gastrointestinale è lontano dall'essere dimostrato, e l'orientamento generale prospetta semmai un disturbo della sensibilità viscerale. Si può ormai ragionevolmente escludere che la sindrome di-

speptica sia legata all'infezione di *Helicobacter* (Figura 2), sia in base alla mancata correlazione già segnalata gli anni scorsi in questa rubrica (vedi Novità 1997, 1998) sia anche per il mancato o minimale effetto sui disturbi clinici della eradicazione dell'*Helicobacter*^{15,17}, mentre esiste qualche osservazione che lega lo IBS all'enterite infettiva (IBS consecutiva a diarrea da *Salmonella* o da *Shigella*: *J Infect* 29, 1, 1994; *BMJ* 314, 779, 1997). Uno studio recente caso/controllo¹⁸ su una coorte di 318 pazienti (adulti) che avevano avuto una gastroenterite batterica e di 584.308 controlli ha dimostrato, nell'anno successivo, il verificarsi di 14 casi di IBS nel primo gruppo (4,4%) e di 2027 casi nel gruppo di controllo (0,3%).

SINDROME DELLA PSEUDO-OSTRUZIONE

La sindrome della pseudo-ostruzione cronica (CIIPS) è un disordine raro della motilità intestinale che dà luogo a occlusioni ricorrenti in assenza di un'evidenza meccanica; è causato da un disturbo non ben definito della muscolatura intestinale, a volte anche del tratto urinario, usualmente associato a un disordine dell'immunità e (quindi) interpretabile come possibilmente auto-immune (vedi anche Novità 1998). Viene qui recensito uno studio condotto su 44 bambini raccolti nel corso di 20 anni¹⁹; nella maggior parte dei casi i sintomi sono cominciati nel primo anno di vita. Lo studio microscopico, ultramicroscopico, immuno-istochimico, enzimatico, del tratto stenotico dell'intestino ha permesso di riconoscere una patologia interessante primariamente la muscolatura (22 casi) o il sistema nervoso autonomo (16 casi); lo studio manometrico si accorda coi dati istologici e permette di distinguere tra forme miopatiche e neuropatiche.

Le forme miopatiche avevano una prognosi peggiore e una più spiccata familiarità (la malattia si presenta come sporadica, come autosomica recessiva o come X-associata). Il trattamento medico comporta l'uso di antituberici e colestiramina per decontaminare l'in-

testino infetto per la disturbata motilità, e di procinetici (cisapride) con parziale successo; il trattamento chirurgico è quasi sempre necessario per superare gli episodi occlusivi (un'ileostomia è stata praticata in 31 casi, con risultati spesso transitori; 32 pazienti hanno dovuto ricorrere alla nutrizione parenterale, e 10 di questi in maniera permanente. Dei 44 pazienti, solo 20 sono viventi al momento della pubblicazione dell'articolo e alimentati per via enterale).

REFLUSSO GASTROINTESTINALE

La terapia di scelta per il reflusso gastrointestinale nei soggetti con paralisi cerebrale e/o deficit intellettuale è suggerita essere quella medica. Cinquantadue bambini istituzionalizzati con esofagite comprovata endoscopicamente (gradi da I a IV) sono stati trattati con omeprazolo 40 mg/die (metà dose per i bambini sotto i 20 kg di peso) per 3 mesi, poi con una dose ridotta di mantenimento per altri 3 mesi. Il controllo endoscopico suggeriva il successivo comportamento, ed eventualmente l'aumento della dose. In tutti è stato registrato un marcato miglioramento o la guarigione clinica dei sintomi gastrointestinali.

In uno studio clinico controllato in doppio cieco²⁰, la cisapride non si è mostrata superiore al placebo nel controllare i sintomi (pianto, vomito, pH-metria).

IPERSENSIBILITÀ ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO

Una correlazione tra stipsi e ipersensibilità alle proteine del latte vaccino è "da sempre" considerata possibile. Tuttavia, un notevole interesse ha suscitato un lavoro in doppio cieco²¹ su 65 pazienti, selezionati su 118 bambini di meno di 6 anni, osservati tra il '94 e il '98 per stipsi, trattati senza successo con lassativi, di cui 49 con ragadi o altri segni di flogosi perianale. Di questi la metà è stata messa in dieta con soia e l'altra metà con latte vaccino, per 15 giorni; dopo una settimana di intervallo senza né latte né soia, le diete sono state invertite. In 45 bambini su 65 la dieta di soia ha dimostrato di risolvere il problema della stipsi e contemporaneamente quello della patologia anale. Di quelli che hanno risposto alla dieta 31 avevano un RAST positivo per il latte vaccino, contro solo 4 dei 21 che non avevano avuto successo. La causa della stipsi sarebbe un'anite anti-corpo-mediata.

STIPSI

Un editoriale di accompagnamento al lavoro precedente²² sottolinea la frequenza (35% circa) della stipsi nei bambini tra 4 e 7 anni, comunque più alta della frequenza della IPLV, che raggiunge nelle statistiche più generose il 7%, ma che si risolve nel 90% dei casi entro il primo anno di vita.

La diagnosi differenziale tra la stipsi anche grave e il megacolon è stata probabilmente sopravvalutata²³ (NB: Personalmente credo che il dubbio sopravvenga molto raramente, e che la semplice palpazione rettale, col riscontro di fecaloma nell'ampolla, sia sufficiente a dirimere il problema nella grande maggioranza dei casi). Uno studio retrospettivo su 141 biopsie rettali effettuate per escludere la diagnosi di Hirschsprung (di cui solo 17 positive!) ha messo in evidenza che in tutti i casi di Hirschsprung, i primi sintomi si sono presentati nel primo mese di vita (in 10 casi già alla nascita, con ritardata emissione di meconio). Secondo gli Autori basta il dato anamnestico di un esordio successivo alla quarta settimana per escludere la diagnosi di Hirschsprung e risparmiare la biopsia²⁴.

Per la stipsi incoercibile, nelle forme da contrattura dello sfintere per ragade inveterata, il trattamento locale, con pomata alla nitroglicerina o con tossina botulinica, può risolvere brillantemente la situazione²⁵.

TRAPIANTO DI FEGATO DA VIVENTE

Il trapianto di fegato costituisce ormai un intervento correntemente eseguito, sia pure in centri specialistici, in alcune patologie epatiche irreversibili del bambino, in particolare la cirrosi da difetto di α -1-antitripsina e da atresia biliare. L'insufficiente disponibilità di fegato da cadavere ha condotto a elaborare una tecnica di trapianto parziale di fegato da donatore vivente (vedi anche Novità 1997). Questo progresso tecnico (e umano) ha permesso di ridurre i tempi di attesa e di abbassare la mortalità preoperatoria dal 10% al 2%, e di migliorare la percentuale di attecchimento dal 75% al 90%, cancellando quasi il rischio di trombosi arteriosa o venosa, mentre è aumentata (dal 14% al 34%) la frequenza di complicanze biliari²⁶.

NB: A dire il vero, nella realtà italiana, anche con trapianto da cadavere, la lista d'attesa per trapianti pediatrici si è fatta breve, il fabbisogno (circa 100 casi/anno) e i risultati di esperienze sono assai buoni.

Un altro progresso, ancora più straordinario, è fornito dal trapianto di epatociti. Fin dal 1969 è stata sperimentata una metodica per separare gli epatociti mediante collagenasi



e, conseguentemente, ripetuti tentativi di trapianto di epatociti liberi sono stati effettuati in condizioni di insufficienza epatica gravissima ma reversibile, con risultati discutibili (Mito M, Kusano M, *Cell Transplantation* 2, 65, 1993), nell'uomo e nel ratto. Recentemente un trapianto di

epatociti liberi (circa il 5% della massa epatica del donatore) sono stati infusi per via percutanea nella vena porta di un neonato con malattia di Crigler-Najjar, con un effetto clinico e con un aumento della bilirubin-uridin-difosoglucuronato-glucuronosil-transferasi stabili nel tempo, espressione di un attecchimento probabilmente definitivo²⁷. Considerando la relativa facilità di ottenere, di criopreservare, di far moltiplicare in vitro o dopo il trapianto le cellule del donatore, questa tecnica apre la strada a una terapia non solo dell'insufficienza epatica acuta, ma anche delle malattie metaboliche a espressione esclusivamente o prevalentemente epatica²⁸.

Bibliografia

1. Fasano A: Tissue transglutaminase: the holy Grail for the diagnosis of celiac disease, at last? *J Pediatr* 134, 134, 1999.
2. Bransky D, Troncone R: Celiac disease: a reappraisal. *J Pediatr* 133, 181, 1998.
3. Hadjivassiliou M, Davies-Jones GAB: Gluten sensitivity: a many headed hydra. *BMJ* 318, 1710, 1999.
4. Ventura A, Magazzù G, Greco L, et al: Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *Gastroenterology* 117, 1, 1999.
5. Naveh Y, Rosenthal E, Ben-Arieh Y: Celiac disease-associated alopecia in childhood. *J Pediatr* 134, 362, 1999.
6. Hadjivassiliou RA, Grynewald RA, Chatopdhiyay AK, et al: Gluten ataxia. *Lancet* 342, 1582, 1998.
7. Mustalhati K, Collin P, Slavanen H, et al: Osteopenia in patients with silent celiac disease warrant screening. *Lancet* 351, 344, 1999.

8. Koopmans M, Brown D: Seasonality and diversity of group A Rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl* 426, 14, 1999.
9. Ruggeri FM, Declich S: Rotavirus infection among children with diarrhoea in Italy. *Acta Paediatr Suppl* 426, 66, 1999.
10. Vesikari T: Rotavirus vaccine studies in Europe. *Acta Paediatr Suppl* 426, 9, 1999.
11. Glass RI, Bressee JS, Parashar UD, et al: First Rotavirus vaccine licensed: is there really a need? *Acta Paediatr Suppl* 426, 2, 1999.
12. Oberhelman RA, Sheen P, et al: A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 134, 15, 1999.
13. Rautanen T, Isolauri E, Salo E, Vesikari T: Management of acute diarrhoea with low osmolarity oral rehydration solutions and *Lactobacillus* strain GG. *Arch Dis Child* 79, 157, 1998.
14. Hyams J, Hyman P: Recurrent abdominal pain and the biopsychosocial model of medical practice. *J Pediatr* 133, 473, 1998.
15. Talley NJ, Jamnson J, Lauritsen J: Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 month's follow-up. *BMJ* 318, 833, 1999.
16. Hyams J, Hyman P: Recurrent abdominal pain and the biopsychosocial model of medical practice. *J Pediatr* 133, 473, 1998.
17. Tollerig NJ, Jonnsens J, Louritzen J: Eradication of *Helicobacter pylori*. *NEJM* 339, 1869, 1998.
18. Rodriguez LG, Ruigomez A: Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 318, 565, 1999.
19. Heneyke S, Smith VV, Spitz L, Milla PJ: Chronic intestinal pseudo-obstruction: treatment and long term follow-up of 44 patients. *Arch Dis Child* 81, 21, 1999.
20. Cohen RC, O'Loughlin EV, Davidson GP, et al: Cisapride in the control of symptoms in infants with gastroesophageal reflux: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr* 134, 287, 1999.
21. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA: Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 133, 214, 1998.
22. Iacono G, Cavataio F, Montalto G, et al: Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *N Engl J Med* 339, 110, 1998.
23. Loening-Bauke V: Constipation in children. *NEJM* 339, 1155, 1998.
24. Ghosh A, Griffiths DM: Rectal biopsy in the investigation of constipation. *Arch Dis Child* 79, 266, 1998.
25. Brisinda G, Giorgio M, Bentivoglio AR, et al: A comparison of injections of *Botulinum* toxin and topical nitroglycerin ointment for the treatment of chronic anal fissure. *N Engl J Med* 341, 65-69, 1999.
26. Reding R, deVillè deGoyet J, Delbeke I, et al: Pediatric liver transplantation with cadaveric or living related donors: comparative results in 90 elective recipients of primary graft. *J Pediatr* 134, 280, 1999.
27. Fox IJ, Roy Chowdhury J, Kaufman SS, et al: Treatment of Crigler-Najjar syndrome by hepatocyte transplantation. *N Engl J Med* 338, 1422, 1998.
28. Roy Chowdhury J, Roy Chowdhury N, Strom SC, et al: Human hepatocyte transplantation: gene therapy and more? *Pediatrics* 102, 647, 1998.

GENETICA

SINDROME DA IPER-IgE

La sindrome da iper-IgE, che pochi hanno visto ma che tutti conoscono, ha finalmente una sua definizione genetica, anche se il gene non è stato né localizzato né clonato. Uno studio esaustivo è stato condotto su 30 pazienti e su 70 relativi¹.

Le caratteristiche non-immunologiche della sindrome erano presenti in tutti i pazienti che avevano raggiunto gli 8 anni (mancata caduta della dentatura decidua, fratture ricorrenti, iperlassità ligamentosa, scoliosi). La triade - ascessi, polmonite, iper-IgE - era presente nell'85% dei soggetti che avevano raggiunto gli 8 anni. La sindrome si trasmette come carattere autosomico dominante a espressione variabile: dei 27 relativi a rischio di malattia 10 erano completamente espressi, 11 erano sani, e 6 presentavano una combinazione di disturbi immunologici minori, anomalie dentarie e scheletriche proprie della sindrome.

BASI GENETICHE DELLE SINDROMI TROMBOFILICHE

Negli ultimi anni sono state individuate alcune anomalie molecolari che predispongono alla trombosi: uno di questi consiste in un'anomalia relativamente comune (5% della popolazione caucasica), subletale a livello omozigote, quasi silente a livello eterozigote, del fattore V (fattore V di Leyden), che rende questo fattore più resistente all'effetto della proteina C; l'altra è il deficit transitorio o congenito della proteina C stessa o del suo cofattore, la proteina S. Nello stesso tempo sono state riconosciute la relativa frequenza e la possibile rilevanza clinica, anche nei bambini, degli anticorpi antifosfolipidi (vedi anche Novità 1997 e 1998).

Il ruolo giocato da questi difetti viene messo in rilievo da uno studio retrospettivo su 85 neonati o bambini con episodi tromboembolici²: la presenza di eterozigosi per il fattore V di Leyden è stata riconosciuta nel 14% dei casi (e nel 17% di quelli con trombosi arteriose cerebrali), la presenza di anticorpi antifosfolipidi nel 16,5%, un deficit della proteina S nel 3,5%. Viene in aggiunta descritto un caso di purpura fulminans in corso di varicella in un bambino eterozigote per il fattore V di Leyden, che ha presentato un deficit transitorio di proteina S³.

NB: Non è irragionevole pensare che almeno una parte di casi con purpura fulminans e con DIC settica sia favorita dalla presenza di un difetto genetico, aggravato dal difetto transitorio di proteina C o S che può accompagnare le sepsi.

DEFICIT DI LECTINA LEGANTE IL MANNOSIO E MENINGITE MENINGOCOCCICA

La lectina legante il mannosio (MBL) è un fattore dell'immunità naturale: legandosi agli zuccheri di superficie dei batteri, concorre ad attivare il sistema complementare. Difetti quali/quantitativi di MBL (a livello omozigote) sono stati dimostrati in soggetti con infezioni ricorrenti severe; ed è in discussione se, a livello eterozigote, l'anomalia possa giocare un ruolo anche nelle infezioni ricorrenti banali.

Uno studio collaborativo europeo⁴ su 266 casi di meningite meningococcica ha dimostrato che in 1/3 dei casi è presente un difetto quali/quantitativo di MBL.

SORDITÀ DA DIFETTO DEL GENE CONNESSINA-26

Il difetto qualitativo del gene CX26 che codifica per la connessina è il più importante fattore genetico di sordità.

Per individuarne le caratteristiche cliniche sono state studiate 104 famiglie affette da sordità genetica⁵. Una mutazione in CX26 è stata trovata nel 49% dei casi di sordità prelinguale e in nessun caso di sordità post-linguale. In nessun caso con difetto di CX26 il deficit uditivo (risultato da moderato a profondo) ha dimostrato tendenza al peggioramento; la radiologia dell'orecchio interno era normale, la curva audiometrica era piatta o "sloping". Le caratteristiche anamnestiche, strumentali e radiologiche, consentono di individuare i soggetti con deficit di CX26 e di orientare il consiglio genetico. La nozione della variabilità (anche intrafamiliarmente) dell'entità del deficit uditivo e la nozione associata del non peggioramento forniscono un dato prognostico utile.

DISOMIA UNIPARENTALE E BASSA STATURA

La disomia uniparentale (stesso cromosoma o parte dello stesso cromosoma ereditato da uno solo dei genitori) è una condizione ri-

conosciuta in epoca relativamente recente (è la causa delle sindromi di Angelman e di Prader-Willi). Ne viene descritto un caso (disomia uniparentale materna per il cromosoma 14), responsabile di bassa statura, con basso peso alla nascita, mani piccole, intelligenza normale e pubertà anticipata⁶.

CARDIOPATIE CONGENITE E DELEZIONE 22q11

L'argomento è già stato trattato su Novità 1997: la delezione della banda q11 del cromosoma 21 dà luogo a una sindrome da geni contigui che va dalla sindrome di Di George a una cardiopatia cono-truncale, ad alterazioni minori della fisionomia e/o del palato. Una ricerca semi-popolazionistica⁷, su tutte le cardiopatie congenite e sui casi in cui ci fosse un sospetto clinico di delezione 22q11 appartenenti a una popolazione globale di 69129 neonati ha ritrovato la delezione 22q11 in 9 bambini, con una frequenza stimata del difetto di 13/100.000. Si conclude che la delezione 22q11 è la seconda causa cromosomica di cardiopatia dopo la trisomia 21.

● MALATTIE METABOLICHE: METILMALONICO ACIDURIA E DIFETTI DEL CICLO DELL'UREA

Un tempo le malattie metaboliche, quelle conosciute, erano numerabili, semplici, sempre uguali a se stesse; oggi non è più così: le acidosi organiche, i disordini del ciclo dell'urea, i difetti della ossidazione dei grassi costituiscono delle entità di gravità variabile per ciascun difetto genetico, clinicamente simili, che spesso rimangono confuse e mal separabili tra di loro.

Per ogni specifico difetto, la variabilità di espressione (in realtà la numerosità degli errori molecolari) fa sì che lo stesso tipo di disordine dia quadri clinici che vanno dal letale all'oligosintomatico. Così è per la metilmalonico-aciduria (MMA)⁸.

Lo screening per questa malattia, che si attua nella provincia di Quebec dal 1975, ha permesso di riconoscere, su 136 casi patologici, un numero assai piccolo (14) di casi severi e un numero assai maggiore (122) di casi con metilmalonico aciduria da lieve a moderata (da 210 a 1400 micromol/mmol di creatinina). Di questi 122 casi, 66 avevano, a un anno di età, una escrezione di MMA

già normalizzata. Degli altri bambini, a 20 anni dallo screening, 9 erano stati persi al follow-up, 35 erano asintomatici, 13 non presentavano più MMA-uria e 22 solamente avevano una MMA-uria persistente. Di questi solo 13 soltanto erano sintomatici.

Per quel che riguarda il ciclo dell'ammonio, la mutazione di ciascuno dei 4 loci che codificano per le prime 4 tappe della sintesi dell'urea dà luogo a patologie simili, anche se con nomi diversi e con diversi enzimi in difetto, con manifestazioni che vanno dalla semplice intolleranza alle proteine all'iperammonemia, alla letargia, al coma, alla morte. Per questi 4 tipi di dismetabolismi, le terapie sono le stesse, e efficaci, tanto da averne modificato sostanzialmente la prognosi, almeno per i difetti meno severi. Inizialmente, negli anni Settanta i chetoacidi sia nel trattamento della citrullinemia che del deficit di transcarbamilasi a esordio neonatale; poi, negli anni Novanta, una combinazione di benzoato e fenilacetato (*Ucephan*); infine, recentissimamente, il più accettabile fenilbutirrato (*Buphenil*). Un importante lavoro retrospettivo sull'efficacia di questi prodotti nel deficit di OCT a esordio neonatale suggerisce ottimisticamente queste conclusioni⁹.

Trattamento precoce vuol dire diagnosi precoce; per la diagnosi di deficit di OCT la dimostrazione di una alcalosi respiratoria (presente in tutti i casi, per lo stimolo della iperammonemia sul centro del respiro) può costituire un utile campanello d'allarme¹⁰.

MIODISTROFIE E SARCOGLICANO

È un argomento che abbiamo già trattato più di una volta, ma acquista sempre più forza clinica. Si tratta delle miodistrofie non distrofiniche, ovvero delle distrofie da difetto dei sarcoglicani. Queste distrofie corrispondono grosso modo alla malattia dei cingoli, o *Limb Girdle Muscular Dystrophy* (LGMD), e sono dovute a una larga serie di difetti molecolari del sarcoglicano, il subcomplesso glicoproteico del complesso sarcoglicano-distrofina che, nel suo insieme, lega strettamente la matrice extracellulare alle proteine del citoscheletro. 21 pazienti con sarcoglicanopatia sono stati isolati da una coorte di 4000 soggetti con patologia neuromuscolare, di cui 18 di origine italiana. I quadri clinici andavano da un andamento rapidamente progressivo a un andamento lento, fino a un quadro del tutto asintomatico ancora in età adulta, con importanti differenze anche nell'ambito della stretta famiglia.

La diversità dell'evoluzione era parzialmente indipendente dalla collocazione del difetto molecolare (α , β , γ sarcoglicanopatie) e molto più dall'età di esordio e dalla quantità di sarcoglicano residuo alla biopsia muscolare. A differenza dalle distrofinopatie, le sarcoglicanopatie non si accompagnano a deficit dell'intelligenza; una buona prognosi clinica non è incompatibile con un importante aumento della CPK, e può essere avanzata in base alla biopsia muscolare o anche con buona approssimazione in base all'età d'esordio¹¹.

Bibliografia

1. Grimbacher B, Holland SM, Gallin JI, et al: Hyper-IgE syndrome with recurrent infections - an autosomal dominant multisystem disorder. *N Engl J Med* 340, 692, 1999.
2. Hagstrom JN, Walter J, Bluebond-Langner R, et al: Prevalence of factor V Leyden mutation in children and neonates with thrombotic disease. *J Pediatr* 133, 777, 1998.
3. Woods CR, Johnson C: Varicella purpura fulminans associated with heterozygosity for factor 4. *Pediatrics* 102, 1208, 1998.
4. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, et al: Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Lancet* 353, 1049, 1999.
5. Denoyelle F, Marlin S, Weil D, et al: Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *Lancet* 353, 1298, 1999.
6. Fokstuen S, Ginsburg C, RerNat D, et al: Maternal uniparental disomy 14 as a cause of intrauterine growth retardation and early onset of puberty. *J Pediatr* 134, 689, 1999.
7. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C: A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child* 79, 346, 1998.
8. Sniderman LC, Lambert M, Giguère R, et al: Outcome of individuals with low-moderate methylmalonic aciduria detected through a neonatal screening program. *J Pediatr* 134, 675, 1999.
9. Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW: Neonatal onset ornithine transcarbamylase deficiency: a retrospective analysis. *J Pediatr* 134, 268, 1999.
10. Thoene JG: Treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 134, 255, 1999.
11. Angelini C, Fanin MS, Freda MS, et al: The chemical spectrum of sarcoglycanopathies. *Neurology* 52, 176, 1999.

IMMUNOLOGIA

IMMUNITÀ E GENETICA: DOWN E TURNER

La tiroidite autoimmune è una condizione che interessa la metà dei soggetti con trisomia 21 dagli 8 anni in poi¹. Il controllo annuale di 85 soggetti con sindrome di Down ha dimostrato la comparsa di un ipotiroidismo in 16 bambini sotto gli 8 anni, e in 14 sopra gli 8 anni, per lo più con autoanticorpi (in tutto 32 tireopatie su 85 Down).

Nel Down d'altronde l'autoimmunità, a cominciare dalla celiachia, è patologia comune; quanto alla Turner, si tratta della condizione in cui la celiachia raggiunge la maggiore numerosità: 16 celiachie su 199 Turner (9%)².

IMMUNITÀ E GENETICA: SINDROMI AUTOIMMUNI MONOGENICHE

Approfittiamo di alcune segnalazioni per aggiornarci su alcune "nuove" sindromi autoimmuni familiari. Un gruppo di queste è costituito dalla sindrome autoimmune linfoproliferativa (ALPS), caratterizzata dalla incapacità dei linfociti stimolati da una qualunque infezione, di andare incontro ad apoptosi programmata, con ipertrofia splenica e linfonodale, aumento dei T-linfociti con recettore alfa/beta, e patologia autoimmune associata. La ALPS ha espressione clinica di gravità molto diversa, ereditarietà prevalentemente dominante. Nella maggior parte dei casi è dovuta a una mutazione

del gene APO-1 o CD95 che codifica per il recettore Fas alla superficie dei linfociti (recettore che "dà il segnale" dell'apoptosi). Una recente osservazione³ riferisce su una ALPS familiare (seguita per 4 generazioni) a evoluzione prevalentemente benigna, legata a un errore nel dominio intracellulare del Fas-recettore.

ARTRITE REUMATOIDE E ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI: PROGRESSI TERAPEUTICI

Il progresso terapeutico principale (tutt'altro che risolutivo, peraltro, e molto costoso) è quello che riguarda l'uso di una molecola ricombinante costituita da un recettore solubile del TNF- α legato ad

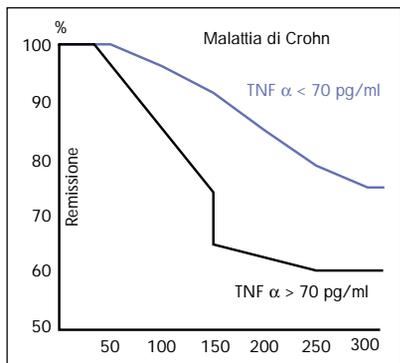


Figura 1. Un alto livello di TNF- α è molto predittivo di ricaduta nella malattia di Crohn.

frammento Fc delle immunoglobuline G (Etanercept)⁴. Questa molecola, con la sua componente recettoriale, fissa il TNF, bloccandone l'effetto e ne facilita, per mezzo del frammento FC, la sua captazione da parte del reticolo endoteliale e la sua eliminazione. L'Etanercept costituisce (specialmente perché non induce anticorpi) un progresso rispetto all'anticorpo monoclonale anti-TNF- α che, in modo analogo anche se differente, bloccando il TNF, aveva già dato successi eclatanti sia nell'artrite reumatoide che nella malattia di Crohn, due condizioni in cui il TNF sembra essere la principale molecola della flogosi⁵ (Figura 1).

L'associazione di Etanercept al methotrexate ne migliora considerevolmente l'efficacia, almeno nel medio termine, portando dal 3 al 39% la percentuale dei pazienti con score migliorato di almeno il 50% (Figura 2). Quanto al methotrexate, quest'ultimo da solo^{6,8} migliora clinicamente la malattia nel 72% dei casi (contro il 44% del gruppo placebo) e, nei responder, produce anche un

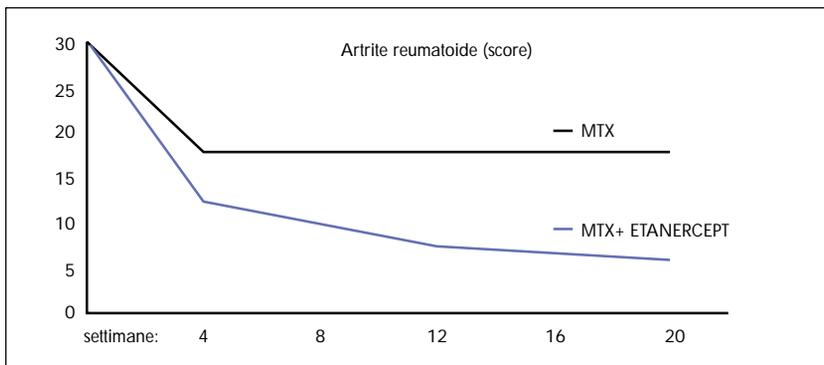


Figura 2. L'associazione di Etanercept al Methotrexate migliora consistentemente l'efficacia ormai comprovata di quest'ultimo farmaco sui sintomi clinici dell'artrite reumatoide giovanile.

significativo miglioramento radiologico.

Un altro progresso terapeutico⁹, da riservare alle forme più severe di artrite reumatoide (come d'altronde anche lo Etanercept), è l'autotrapianto di midollo autologo⁹, alla dose di 10 mg/m²/sett, di cui peraltro abbiamo già parlato (vedi Novità 1997).

Infine (anche questa, più che una novità, è una riconferma) i difosfonati (alendronato) funzionano assai bene nella prevenzione e nella terapia dell'osteopenia glucocorticoide-indotta¹⁰. La ricerca (sull'adulto) ha riguardato 477 pazienti seguiti per 48 settimane (cieco contro placebo) con consistente vantaggio radiologico e clinico (fratture vertebrali).

Bibliografia

1. Karisson B, Gustafsson J, Hedov G, et al: Thyroid dysfunction in Down syndrome: relation to nage anti thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 79, 242, 1998.
2. Bonamico M, Pasquino AM, Braschi C, et al: Celiac disease in Turner. *Pediatr Gastroenterol* J28, 548, 1999.
3. Infante AJ, Britton HA, De Napoli T, et al:

The clinical spectrum in a large kindred with autoimmune lymphoproliferative syndrome caused by a FAS mutation that impairs lymphocyte apoptosis. *J Pediatr* 133, 629, 1998.

4. Weinblatt ME, Cremer JM, Baukurst AD: A trial of etanercept, a recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *NEJM* 340, 253, 1999.

5. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, et al: Tumor necrosis factor- α and Interleukine 1- β in relapse of Crohn disease. *Lancet* 353, 459, 1999.

6. Moroldo M, Giannini EH: Estimates of the discriminant ability of definitions of improvement for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 25, 986, 1998.

7. Ravelli A, Viola CS, Ramenghi B, et al: Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *J Pediatr* 133, 262, 1998.

8. Cassidy JT: Outcomes research in the therapeutic use of methotrexate in children with chronic peripheral arthritis. *J Pediatr* 133, 179, 1998.

9. Wulffraat N, van Royen A, Bierings M, et al: Antologous haemopoietic stem-cell transplantation in four patients with refractory juvenile chronic arthritis. *Lancet* 353, 550, 1999.

10. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. *NEJM* 339, 292, 1998.

INFEZIONE

RESISTENZE: STAFILOCOCCO E PNEUMOCOCCO

Il capitolo si apre come di consueto col "bollettino delle resistenze". L'emergenza di diversi ceppi di stafilococco (in sostanza di due casi) con resistenza intermedia alla vancomicina, con esito mortale (in adulti) fa suonare un nuovo campanello d'allarme¹. Nessun peggioramento, invece, sul fronte del pneumococco. Sistemi di sorveglianza ospedaliera multicentrica per le infezioni batte-

riche invasive (IBIS) possono tenere sotto monitoraggio la situazione. In India² la percentuale dei ceppi resistenti alla penicillina è ancora molto bassa (1,3%), mentre molto alte (ovviamente, considerando l'uso di questi farmaci "obsoleti" nei Paesi poveri) sono le resistenze per il cloramfenicolo e il trimetoprim-sulfamide.

Un possibile ridimensionamento del problema della resistenza del pneumococco viene suggerito da una serie di lavori collaborativi multicentrici statuni-

tensi, di qualità peraltro non altissima^{3,6}. La guaribilità della broncopneumonia (257 episodi, dei quali 36 da ceppi resistenti), dell'osteoartrite (42 episodi, 14 dei quali da ceppi resistenti) e della meningite (180 episodi, 28 dei quali da ceppi resistenti) non è risultata correlata alla resistenza batterica; inoltre non è stata dimostrata nessuna differenza nell'evoluzione tra forme da ceppi resistenti (anche al ceftriaxone) e forme sensibili. Nell'insieme, le forme da pneumococchi resistenti sono state il 36% (sen-

sibilmente meno frequenti nel gruppo delle meningiti). La probabilità di avere un'infezione da germe resistente dipende nettamente dall'aver ricevuto un trattamento recente con β -lattamici.

NB: Si tratta di una ricerca multicentrica condotta da ospedali statunitensi. Sembra di poter dire che le cose non vanno meglio là che qua. Tra le polmoniti ci sono stati 6 morti e 52 versamenti pleurici, con 27 decorticazioni; il trattamento iniziale, nell'80% dei pazienti trattati come out-patient e nel 47% degli in-patient, è stato iniettivo, con una cefalosporina di terza generazione; tra le osteoartriti c'è stato un 30% di reliquati; tra le meningiti ci sono stati 14 morti, ma una sola da ceppo resistente; inoltre ci sono stati 41 deficit motori e 22 sordità bilaterali; sono andati, tutto sommato, peggio quelli che hanno ricevuto un trattamento aggiuntivo con desametasone rispetto a quelli che non lo hanno ricevuto.

STREPTOCOCCO A INVASIVO

I Centers for Disease Control (CDC) degli Stati Uniti hanno costituito un gruppo di lavoro per valutare il rischio di diffusione delle malattie da streptococco A invasivo nell'ambito familiare e l'utilità di profilassi antibiotica nei contatti. Le conclusioni sono negative⁷.

Uno studio caso-controllo⁸ (19 fasciiti post-streptococciche contro 29 differenti infezioni batteriche delle parti molli, sempre post-streptococciche) ha dimostrato un'associazione tra la fasciite e l'uso dell'ibuprofene come antifebbre (OR 11,5) e, nell'ambito della fasciite, un'associazione tra ibuprofene e la sindrome dello shock tossico e l'insufficienza renale (OR 16,0).

MALATTIA DI LYME

Sono stati studiati 90 bambini con malattia di Lyme; in 23 l'artrite è stata preceduta da manifestazioni acute⁹. Nel 90% dei casi si trattava di artrite di ginocchio, nella metà dei casi con un singolo episodio, nell'altra metà con una o più ricadute (fino a un massimo di 8 anni di malattia). L'artrite era caratterizzata da una cellularità tra 7000 e 99.000. Solo 2 bambini hanno sviluppato un'artrite cronica (sinoviectomia).

Le frequenti (anzi comuni) misdiagnosi di malattia di Lyme sulla base di test sierologici hanno portato a un lavoro di rivalutazione di tutti i lavori pubblicati sull'argomento durante il 1998 per definire la sensibilità e

specificità dei test commerciali (ELISA, IFA, immunoblot). Resta assodato che qualunque test è inaffidabile all'esordio della malattia, per la insufficiente sensibilità, e che, negli stadi avanzati della malattia, qualunque test sierologico ha significato solo come supporto alla diagnosi clinica, non come base primaria per una decisione di trattamento. Anche così, se i test ELISA, IFA o immunoblot sono positivi, è necessario un test supplementare con Western blot. Un test negativo con Western blot o con ELISA esclude una patologia da *Borrelia burgdorferi*¹⁰.

TINEA CAPITIS: PORTATORI SANI

La tinea capitis si può trasmettere anche attraverso portatori sani. Il 16% dei contatti (almeno un portatore nel 32% delle famiglie degli affetti) di 56 bambini affetti da tigna sono risultati portatori di *Tricophyton tonsurans* e sono rimasti tali per 2 mes.

HIV: PREVENZIONE ANTIBIOTICA BREVE DELLA TRASMISSIONE VERTICALE

In un'ampia ricerca su 939 neonati è risultato che i tassi di trasmissione perinatale sono funzione del momento dell'inizio della profilassi con zidovudina (AZT); se il trattamento è iniziato in epoca prenatale, il tasso di trasmissione è 6,1; sale al 10%, se è iniziato intrapartum, e al 16,6% se è iniziato dopo la nascita¹¹.

NB: L'interesse principale della notizia riguarda l'efficacia di trattamenti anche brevissimi, tanto che, anche iniziando la cura subito dopo la nascita, si ottengono risultati non indifferenti (16% contro il 25% della trasmissione "naturale"), e che anche trattamenti prenatali brevissimi hanno lo stesso successo (6,1% contro 8,3%) che trattamenti più protratti.

● HCV

Negli Stati Uniti il numero delle morti per HCV ha superato quello delle morti per AIDS. Probabilmente, oggi lo HCV è da considerare l'agente virale di maggiore importanza socio-sanitaria.

Ci sono due argomenti cruciali che attendono una risposta: curare o non curare le forme croniche, e allattare o non allattare (per le madri infette).

Il trattamento delle forme croniche è costoso, pesante da sopportare, insoddi-

sfacente nei risultati; in non più del 15% dei pazienti, dopo 48 settimane di trattamento con INF- α , si registra una persistente negativizzazione della viremia. Un passo in avanti, anche se non ancora la possibilità di dare una risposta francamente positiva al quesito curare/non curare, è dato dalla associazione INF- α +ribavirina. Il trattamento (912 pazienti, trattati per la prima volta, in USA; 345 pazienti, trattati in recidiva, in Europa) ha portato alla negativizzazione della viremia in quasi la metà dei casi^{12,13}.

Ma nel bambino veramente è un'altra storia, e oggi possiamo dire con ragionevole sicurezza che nel bambino non bisogna trattare. Lo studio (storico in tutti i sensi) su 458 bambini cardiopatici, infettati da epatite C per via trasfusionale e seguiti per vent'anni, ha dimostrato solo in una alterazione enzimatiche e solo in tre danni epatici, tutti peraltro con significativi fattori di rischio (scompenso cronico, co-infezione da HBV)¹⁴. La storia naturale dell'epatite C nel bambino è dunque buona.

Per quanto riguarda l'allattamento al seno, e più in generale il rischio di trasmissione madre-figlio dell'epatite C, una ricerca collaborativa italiana sembra mettere il punto fermo: si può (si deve)¹⁵.

La ricerca riguarda 403 coppie madre-figlio, seguite per 24-38 mesi. Il rischio globale di trasmissione è molto basso, e la trasmissione si verifica apparentemente in utero. Il rischio è nullo per le donne RNA negative, è correlato alla modalità dell'infezione (da trasfusione o da trattamento endovenoso) e si verifica di regola in utero (tutti i neonati infetti lo erano già alla nascita); dunque non c'è controindicazione all'allattamento al seno.

PATOLOGIA DA ENTEROVIRUS NON POLIO (NPEV)

Lo studio è stato condotto su 380 pazienti ambulatoriali, affetti da malattia della bocca, delle mani e dei piedi, da pleurodinia, da mialgia con malessere, da stomatite papulo-vescicolare, da cefalea con rigor. Il 33% (122 pazienti) è risultato effettivamente infettato da NPEV. L'infezione risulta mediamente più protratta di quanto si pensasse; prevale in estate e autunno e nei bambini più piccoli, produce sindromi differenti nell'ambito degli stessi periodi e delle stesse aree geografiche (cioè nel corso delle stesse epidemie); ha un significativo impatto economico¹⁶.

ACICLOVIR PER LA PREVENZIONE DELLA CHERATITE DA HSV

Un trattamento con 400 mg x 2/die di aciclovir per 12 mesi in soggetti con infezioni oculari ricorrenti da virus erpetico¹⁷ dimezza il rischio di ricorrenza (19% contro 32%) e di cheratite stromale (14% contro 28%).

VACCINAZIONI

Qualche polemica sulla vaccinazione antivaricella. Uno studio svizzero dà delle percentuali di ospedalizzazione, e per complicanze sostanzialmente benigne (interessamento neurologico o infezione cutanea, rarissimamente da streptococco A, e mai da streptococco A invasivo), molto più basso rispetto a quanto segnalato in USA (9/10.000 casi contro 55/10.000 casi).

La questione sul tappeto è la solita (falsa) questione del rapporto costo/benefici della vaccinazione contro la non vaccinazione¹⁸.

In compenso ci viene segnalata che è dietro l'angolo la vaccinazione contro la mononucleosi (*BMJ* 317, 423, 1998), in due versioni, una contro la principale glicoproteina dell'envelope virale (gp340), che stimola la risposta sierica neutralizzante, e una contro un peptide sintetico FLRGRAYGL, un epitopo dell'antigene nucleare 3 dell'EBV, in grado di stimolare la risposta T-citotossica.

Un ultimo cenno riguarda la vaccinazione antipneumococcica. Il richiamo a distanza con vaccino antipneumococcico (che è suggerito, per gli anziani, a distanza di 5 anni dalla prima vaccinazione) può dare una reazione locale > 10 cm alquanto più spesso di quanto non faccia la prima vaccinazione (11% contro 3%). Questa maggiore reazione locale non si associa però a patologia severa¹⁹.

LINEE GUIDA PER IL TRIAGE DELL'EMERGENZA

Lasciateci fare ancora una volta i moralisti, confrontando questo sviluppo, certamente interessante per il pediatra italiano, ma rivolto alla ricerca del superfluo, con un altro tipo di lavoro, rivolto a correggere bisogni vitali nei Paesi sottosviluppati: la semplificazione e l'introduzione di linee guida quasi meccaniche nello scegliere (triage), su bambini che arrivano in ospedale per emergenze vere, quelli che hanno bisogno immediato di cure. Si tratta nella quasi totalità dei casi di infezioni acute, spesso associate a malnutrizione. L'identificazione di pochi semplici segni, che l'infermiere "scalzo" può riconoscere, e la osservanza di un algoritmo (ETAT ovvero *Emergency Triage Assessment and Treatment*) permettono di riconoscere il paziente giusto con alta sensibilità²⁰.

Bibliografia

1. Smith TL, Person ML, Wilcox KR, et al: Emergence of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *NEJM* 340, 493, 1999.
2. Invasive Bacterial Infection Surveillance: Prospective multicentre hospital surveillance of *Streptococcus pneumoniae* disease in India. *Lancet* 353, 1216, 1999.
3. Tan TQ, Mason EO, Barson WJ, et al: Clinical characteristic of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-non susceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 102, 1369, 1999.
4. Arditi M, Mason EO, Bradley JS: Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics and outcome related to penicillin susceptibility and examethasone use. *Pediatrics* 102, 1087, 1998.
5. Bradley JS, Kaplan SL, Tan TQ, et al: Pediatric pneumococcal bone joint infections. *Pediatrics* 102, 1376, 1998.
6. Deecks SL, Palacio R, Ruvinsky R: Risk factors and course of illness among children with invasive penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 103, 409, 1999.

7. The Working Group on Prevention of Invasive Group A streptococcal infections. *JAMA* 279, 1206, 1998.
8. Zerr DM, Alexander ER, Duchin JS, et al: A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics* 103, 783, 1999.
9. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED: Lyme arthritis in children: clinical epidemiology and long-term outcome. *Pediatrics* 102, 905, 1998.
10. Brown SL, Hansen SL, Langone JJ: Role of serology in diagnosis of Lyme disease. *JAMA* 282, 62, 1999.
11. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL, et al: Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 339, 1409, 1998.
12. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, et al: Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of hepatitis C. *N Engl J Med* 339, 1485, 1998.
13. Hutchinson JC, Gordon SC, Schiff ER: Interferon alfa-2b alone, or in combination with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 339, 1493, 1998.
14. Vogt M, Lang T, Frosner G, et al: Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood donors screening. *N Engl J Med* 341, 866, 1999.
15. Resti M, Azzari C, Mannelli F, et al: Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ* 317, 437, 1998.
16. Pichichero ME, McLinn S, Robart HA, et al: Clinical and economical impact of enterovirus illness in private pediatric practice. *Pediatrics* 102, 1126, 1998.
17. Herpetic eye Disease Study Group: Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex eye disease. *N Engl J Med* 339, 300, 1998.
18. Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C: Complications of varicella in a defined central European population. *Arch Dis Child* 79, 472, 1998.
19. Jacson LA, Benson P, Sneller V-P, et al: Safety of revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine. *JAMA* 281, 243, 1999.
20. Tamburlini G, Di Mario S, Schindler Maggi R, et al: Evaluation of guidelines for emergency triage assessment and treatment in developing countries. *Arch Dis Child* 81, 1999.

NEFRO-UROLOGIA

NEFROPATIA IgA E CORTICOSTEROIDI

Qualche anno fa Novità ha riportato i brillanti risultati del trattamento con l'olio di pesce in questa che è la meno rara tra le glomerulopatie potenzialmente evolutive (30-40% di esiti in insufficienza

renale) dell'età pediatrica (vedi Novità 1996). Ora ci viene proposto uno studio collaborativo su 86 soggetti (adulti) con proteinuria persistente che, stranamente, non fa menzione di quella ricerca, e che ottiene risultati molto meno buoni a un prezzo biologico che ci sembra inevi-

tabilmente maggiore (metprednisolone iv, 1g/die x 3 gg all'inizio dei mesi 1, 3 e 5 + prednisolone orale 0,5 mg/kg/die a gg alterni x 6 mesi). Dopo 5 anni di follow-up la creatinemia è aumentata del 50% in 9 su 43 trattati e in 14 su 43 controlli^{1,2}.

**NEFRITE DI SCHOENLEIN-HENOCH
E PORPORA TROMBOTICA
TROMBOCITOPENICA**

La nefrite di SH ha un decorso usualmente molto buono da noi, meno buono in altri Paesi, e segnatamente in Giappone. Un decorso svantaggioso sembra controllato da fattori genetici: uno dei marker dell'evoluzione in insufficienza renale è la proteinuria persistente (4-8 anni dopo l'esordio): questa, nella nefrite di SH (ma non nella nefrite IgA), è 5 volte più probabile nei soggetti con un determinato genotipo (DD) dell'ACE che nei soggetti con genotipo II o ID³.

NB: Non può sembrare casuale che il trattamento con ACE-inibitore corregga sia la proteinuria che l'evoluzione in insufficienza renale delle nefriti croniche.

La porpora trombotica trombocitopenica (ma non la sindrome uremico-emolitica) è legata a un difetto di una proteasi che degrada il fattore von Willebrand: si tratta di un difetto genetico nelle forme familiari⁴, di un inibitore, di natura anticorpale, nelle forme acquisite⁵.

REFLUSSO VESCICO-URETERALE

Il reflusso vescico-ureterale regredisce spontaneamente in più di 3/4 dei casi, entro 10 anni⁶; i soggetti non operati non vanno clinicamente meglio dei soggetti operati⁷.

In 230 bambini, di cui 45 di grado III-IV, si è osservata la scomparsa (o la riduzione a un

reflusso di I grado) nel 73% dei casi con dilatazione e ancora più frequente nei reflussi senza dilatazione all'esordio. La prognosi è migliore nei maschi che nelle femmine. In 236 bambini seguiti per 10 anni, di cui 118 randomizzati per l'intervento antireflusso e 118 per un trattamento esclusivamente medico, la crescita pondero-staturale è stata la stessa.

ENURESI E VASOPRESSINA

L'argomento è stato più volte affrontato con esito incerto negli ultimi anni, ma sembrerebbe di poter affermare l'esistenza di una correlazione, peraltro abbastanza esile, tra risposta clinica alla DDAVP e disfunzionalità endocrina o vescicale, e quindi di criteri clinici predittivi.

Un primo lavoro⁸ confronta il livello di vasopressina plasmatica misurata ogni 15 minuti: c'è una relazione quadratica tra i due valori, con mancata risposta per le concentrazioni di vasopressina troppo alte o troppo basse: criteri predittivi positivi sono l'allattamento al seno, la statura, e, come si è detto, una concentrazione plasmatica di vasopressina né troppo alta né troppo bassa; sono criteri negativi il basso peso alla nascita e la scarsa crescita.

Un secondo lavoro⁹ confronta invece la risposta clinica con i livelli plasmatici di DDAVP raggiunti dopo somministrazione intravenosa del farmaco: non sembra esserci un rapporto tra la farmacocinetica del farmaco e il risultato clinico. I responder sono quelli che eliminano un'urina meno concentrata (fuori terapia); i non-responder sono

quelli che hanno una minore capacità vescicale: in altre parole, la risposta alla DDAVP sarebbe in funzione del tipo dell'enuresi: risponderebbero gli endocrinopatici, non rispondono i soggetti con disfunzione vescicale neuromuscolare.

Bibliografia

1. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB; et al: Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Lancet* 35, 883, 1999.
2. Harper L, Savage COS: Treatment of IgA nephropathy. *Lancet* 35, 860, 1999.
3. Yoshioka T, Xu Y-X, Yoshida H: Deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme predict persistent proteinuria in Henoch-Schoenlein purpura nephritis. *Arch Dis Child* 79, 394, 1998.
4. Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al: Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339, 1578, 1998.
5. Tsai HM, Chun-Yet Lian E: Antibodies to von Willebrand factor-cleaving protease in acute thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 339, 1685, 1998.
6. Wennerstroem M, Hansson BS, Jodal U, Stokland E: Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 879, 1998.
7. Wingen AM, Koskimies O, Olbing K, et al: Growth and weight gain in children with vesicoureteral reflux receiving medical versus surgical treatment: 10 year results of a prospective, randomized study. *Acta Paediatr* 88, 56, 1999.
8. Devitt H, Holland P, Butler R, et al: Plasma vasopressin and response to treatment in primary nocturnal enuresis. *Arch Dis Child* 80, 448, 1999.
9. Neveus T, Laeckgren G, Tuvemo T, Stenberg A: Osmoregulation and Desmopressin Pharmacokinetics in enuretic children. *Pediatrics* 103, 65, 1999.

NEUROPSICHIATRIA

Sindrome di Reye

Analisi dei casi osservati negli Stati Uniti, all'interno di un sistema nazionale di sorveglianza dal 1981 al 1997, 1207 casi in tutto, non più di 36 casi per anno contro i 557 registrati nel 1980, quando l'associazione con l'aspirina è stata confermata. Nel 93% dei casi la sindrome era post-infettiva, e nell'82% dei casi era presente una salicilemia significativa. Non è una novità ma è una vittoria che merita di essere registrata¹.

Sindrome del deficit di attenzione con iperattività: guaribilità clinica

Un gruppo di 85 ragazzi con sindrome del deficit attentivo con iperattività

(ADHD) e 68 controlli sono stati seguiti fino all'adolescenza. Il 20% di questi aveva una funzionalità scadente nell'ambito della scuola, della socialità e dell'emotività; il 20% era a posto per tutti e tre gli ambiti. Il restante 60% dava risultati intermedi. Un'associazione negativa col miglioramento è stata trovata con l'esposizione protratta a psicopatologia materna, numerosità del nucleo familiare, comorbidità psichiatrica e impulsività².

● Sindrome della stanchezza cronica (CFS)

Un articolo di revisione critica³ su questo tema ci sembra meriti una segnalazione, non fosse altro che per il

fatto che riporta dei numeri, anche pediatrici. Nella popolazione adulta l'incidenza è valutata a 1%; nei ragazzi (specie nell'area 11-15 anni) almeno uno studio dà un'incidenza superiore al 2% (*Rev Infect Dis* 13, 32, 1991; *J Infect Dis* 160, 722, 1989; *Pediatrics* 95, 179, 1995; vedi anche Marshall GS, *Journal of Pediatrics* 134, 395, 1999).

Ma che cos'è la sindrome della fatica cronica? Secondo la definizione originale (CDC 1998) è costituita da una stanchezza debilitante, che riduce di almeno il 50% l'attività del paziente, e da sintomi non spiegati da altra patologia medica o psichiatrica. Questi sintomi debbono comprendere almeno 8 dei

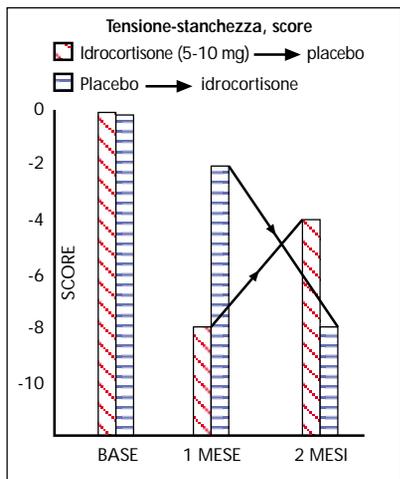


Figura 1. Il trattamento con piccole dosi di idrocortisone è significativamente efficace sui sintomi clinici della sindrome della stanchezza cronica post-infettiva.

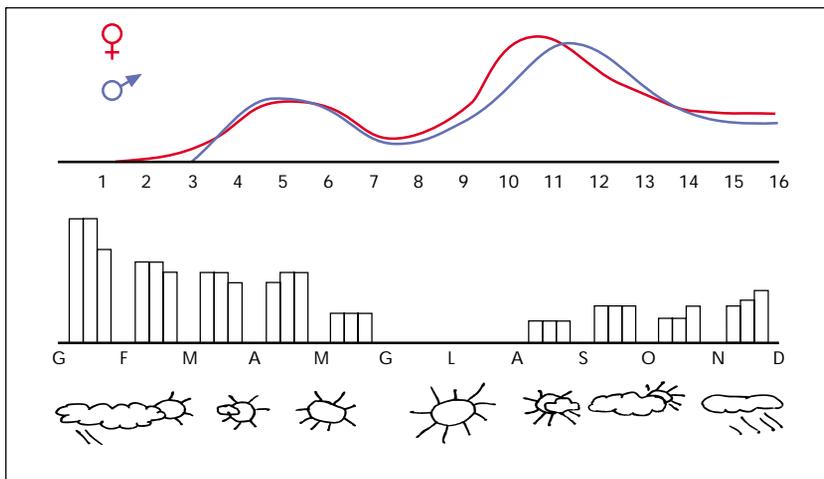


Figura 2. Dalle pagine elettroniche di Medico e Bambino (17, 446, 1998): epidemiologia per sesso, età e stagione della febbre innocente: una condizione almeno in parte assimilabile alla sindrome della stanchezza cronica post-infettiva.

seguenti (tra cui, possibilmente, due sintomi "fisici"): mal di gola, linfadenopatia cervicale o ascellare, dolente; mialgia; stanchezza dopo un'attività "normale"; cefalea; artralgia; smemoratezza e/o difetto di concentrazione e/o depressione e/o irritabilità e/o confusione; disturbi del sonno, che risulta non ristoratore; sviluppo dei sintomi maggiori nell'arco di pochi giorni; debolezza muscolare; i sintomi fisici consistono in febbre (confermata), faringite, linfonodi ascellari o laterocervicali palpabili.

Come si comprende, si tratta di una sindrome in cui il soggettivo prevale sull'oggettivo, quindi potenzialmente suscettibile di (auto)suggestione, come suggeriscono alcune epidemie circoscritte (*Lancet* ii, 1122, 1980); è spesso familiare e spesso coinvolgente la famiglia (stile permissivo, complicità più o meno consapevole come nella fobia scolare, di cui la sindrome può essere un mascheramento, e con la quale ha comunque in comune lunghe assenze e perdita dell'anno scolastico).

Come trattare? Due sperimentazioni controllate in cieco, su adulti^{4,5}, suggeriscono l'efficacia di un trattamento settoide a basso dosaggio (5-10 mg/die, ovvero 16 mg/m² di idrocortisone) (Figura 1).

Queste dosi indicano piuttosto un effetto psichiatrico (sull'attenzione, sulla vigilanza, sul tono) piuttosto che un effetto realmente anti-infiammatorio o "immunologico" del cortisone e, mentre non negano le basi post-infettive della sindrome, nemmeno contrastano l'idea

di una sindrome su prevalente base emotiva. D'altronde la mente non va mai considerata distinta dal corpo.

NB: Mi sono domandato spesso come mai non vedessi questi casi. Ho visto invece alcune centinaia di casi di quella che chiamavo e chiamo febbre innocente, di cui almeno qualche decina rispondono ai requisiti per la diagnosi di CFS, ricontrollati a distanza di mesi e anni e tutti guariti senza problemi, tutti curati senza cure se non con la CBF, cioè con parole e buon senso (Figura 2).

Melatonina e disturbi del sonno in bambini handicappati

Si tratta soltanto di un caso: una bambina istituzionalizzata con ritardo psicomotorio ed escrezione renale bassa di sulfatoxi-melatonina, e gravi disturbi del sonno. Tre milligrammi di melatonina hanno normalizzato l'escrezione urinaria del metabolita e il ritmo del sonno⁶.

NB: Il lavoro, in sé, probabilmente non giustifica la recensione: l'uso della melatonina nei disturbi del sonno dei bambini con ritardo psicomotorio probabilmente si.

Schizofrenia e risonanza magnetica

Un esame con risonanza magnetica nucleare è stato praticato a 100 soggetti a rischio genetico di schizofrenia, a 2 soggetti dopo il primo episodio, e a 30 controlli: nelle tre categorie sono state dimostrate differenze significative del volume cerebrale (primo episodio >

soggetti a rischio > controlli) e del sistema amigdala-ippocampo (primo episodio < gruppo a rischio < controlli)⁷.

NB: Si conferma da una parte l'organicità della schizofrenia e dall'altra la familiarità e la possibilità di una diagnosi preclinica. Non sono state segnalate invece, in questo lavoro, la maggior dimensione dei ventricoli laterali e la minore dimensione del lobo temporale, differenze che sono sempre presenti nel gemello monozigote affetto rispetto al non affetto.

Bibliografia

1. Delay ED, Breese JS, Holman RC, et al: Rey's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *N Eng J Med*, 340, 1377, 1999.
2. Biederman J, Mick E, Faraone SV: Normalized functioning in youths with persistent attention-deficit disorder. *J Pediatr* 133, 544, 1998.
3. Wright JB, Bewerley DW: Chronic fatigue syndrome. *Arch Dis Child* 79, 368, 1998.
4. Malhi GS, et al: Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomized crossover trial. *Lancet* 353, 455, 1999.
5. McKenzie R, O'Fallon A, Dale J: Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome. *JAMA* 280, 1061, 1998.
6. Pillar G, Etzioni A, Shahar E, Laqvie P: Melatonin treatment in an institutionalised child with psychomotor retardation and an irregular sleep-wake pattern. *Arch Dis Child* 79, 63, 1998.
7. Lawrie SM, Whalley H, Kestelman JN, et al: Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet* 353, 30, 1999.

NUTRIZIONE

OBESITÀ: EPIDEMIOLOGIA

L'obesità, più forse che negli anni scorsi, fa la parte del leone nella rassegna di quest'anno^{1,2}. È diventata il quasi ossessivo problema di salute pubblica. La sua prevalenza è quasi raddoppiata negli ultimi venti anni. Interessa prevalentemente i Paesi ex-socialisti (20-25% della popolazione), poi in Paesi con stabile economia di mercato (15-20%, senza sostanziale differenza tra le etnie conviventi), poi i Paesi dell'America Latina, dei Caraibi, della mezzaluna medio-orientale (5-10%) e, a enorme distanza, Paesi come l'India, la Cina, l'Africa subsahariana (0,5-1%); nell'insieme interessa il 7% dell'umanità, circa 250 milioni di persone (Figura 1), e sembra dovuta più a difetto di consumo che a eccesso di assunzione (Figura 2).

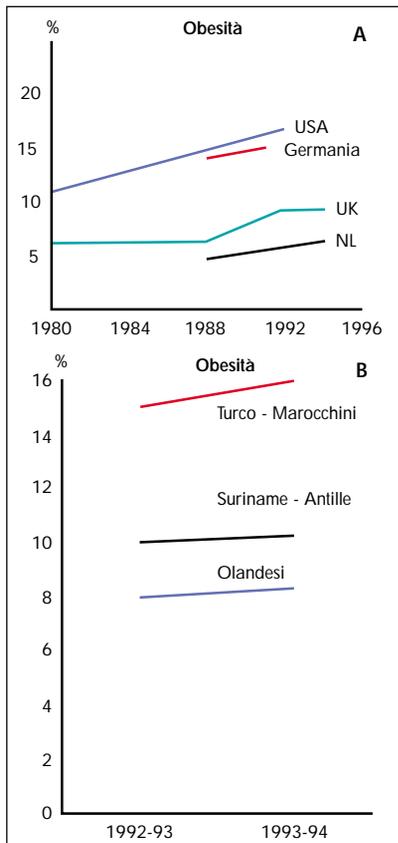


Figura 1. La prevalenza dell'obesità aumenta nei tempi lunghi (A) e anche nei tempi brevi (B), interessando in maniera diversa le varie etnie, geograficamente separate (A) o conviventi nello stesso Paese (B).

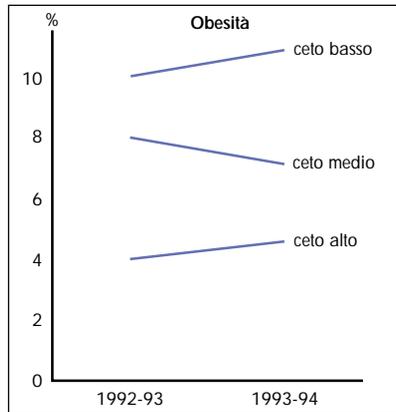


Figura 2. L'obesità sembra diminuire nei bambini del ceto medio e aumentare nei bambini dei ceti alto e basso: effetto della cultura.

Da tempo ormai la WHO raccomanda l'utilizzo del Body Mass Index (BMI) piuttosto che di ogni altro criterio (range normale per l'adulto: 18,5-24,9; sovrappeso > 25, pre-obesità 25-29,9; obesità classe I, 30-34,9; classe II, 35,0-39,9; classe III > 40). Per l'età dello sviluppo si considerano pre-obesi i bambini sopra lo 85° centile (da un BMI di 19 a 8 a un BMI di 25 a 18), e obesi quelli sopra il 97° (da 22 a 30), ma sono ancora in via di precisa definizione i centili di riferimento.

● OBESITÀ: FIOSIOPATOLOGIA E GENETICA

Gli sforzi per approfondire i meccanismi con cui il principale regolatore dell'accumulo di grasso, la leptina, funziona, non hanno prodotto grandi progressi (Figura 3).

La leptina, prodotta dagli adipociti (dunque un lipostato), ha un "braccio" anabolico, che si mette in funzione per i bassi livelli di leptina, quando l'organismo è in difetto di riserve, stimola la produzione del neuropeptide Y (NPY), aumenta l'appetito e risparmia i consumi, e un braccio catabolico, che si attiva nelle condizioni opposte, e stimola la produzione di melanocortina e di CRH- β -ACTH (ricordiamo che la molecola pro-opio-melanocortina, POMC, è forse il più antico neuromediatore, più antico del sistema nervoso più rudimentale), riducendo l'appetito e aumentando il catabolismo³. Tuttavia, solo in tre occasioni (3 famiglie, rispettivamente turca, pachistana e kabila) sono stati individuati errori molecolari monogenici riguardanti la

leptina⁴: in queste famiglie l'obesità si associa a ipogonadismo ipogonadotropo, e/o a ritardo di crescita, a difetto di produzione di GH, e/o a difetto di produzione di tireotropina, dimostrando una notevole complessità del ruolo della leptina. Nell'obesità "comune" il ruolo della leptina, che è piuttosto aumentata che diminuita nei soggetti obesi, non è altrettanto chiaro. Il gene Ob è situato nella regione cromosomica 7q31; il gene Ob-R, per il recettore della leptina, è situato in 1p32. Altri geni, situati tra 7q31 e 7q33, si sono dimostrati importanti nella produzione di super-obesità in famiglie francesi, statunitensi, messicane, canadesi, ma non negli indiani Pima, per i quali il gene Ob non sembra coinvolto. Un altro gene è coinvolto in una assoluta minoranza di obesi (4 su 121), che hanno una mutazione missenso (prolina al posto della glutammina in posizione 115) nel gene per il recettore della proliferazione perossomale (PPAR-gamma-2), che ha un ruolo centrale nella differenziazione degli adipociti⁵.

L'ipotesi di una resistenza alla leptina come base dell'obesità "comune" ha un ragionevole sostegno nella nozione della resistenza all'insulina (e in parte della resistenza al GH), e trova conferma nella efficacia di una sperimentazione clinica controllata.

Ma un ruolo forse più centrale potrebbe essere giocato (sia in termini fisiopatologici che in termini terapeutici) dalle cosiddette proteine disaccoppianti UCP, presenti nel grasso bruno e utilizzate dagli animali ibernanti e in generale per la protezione dal freddo, ma trovate anche nell'uomo, nel cervello e nel grasso (UCP2) e nella muscolatura (UCP3). Queste proteine agiscono all'interno dei mitocondri abolendo il gradiente protonico, e producendo piuttosto energia che grasso. Proteine disaccoppianti artificiali sono già state utilizzate con successo in terapia nei decenni scorsi, ma poi (provvisoriamente?) abbandonate⁶.

Un notevole interesse fisiopatologico, che sottolinea la complessità del problema, deriva dalla nota associazione tra obesità, ipertransaminemia-fegato iperlucente (o *Non Alcoholic Steato-Hepatitis*, NASH); questa condizione è considerata effetto di uno stress ossidativo, che a sua volta causa malattia aterosclerotica e diabete, e che dà origine a lipoproteine a bassa densità, che vengono fagocitate dai macrofagi e depositate nelle placche, che hanno un ruolo centrale nella formazione di steatosi epatica. Bassi livelli di anti-ossidanti (α -tocoferolo, β -

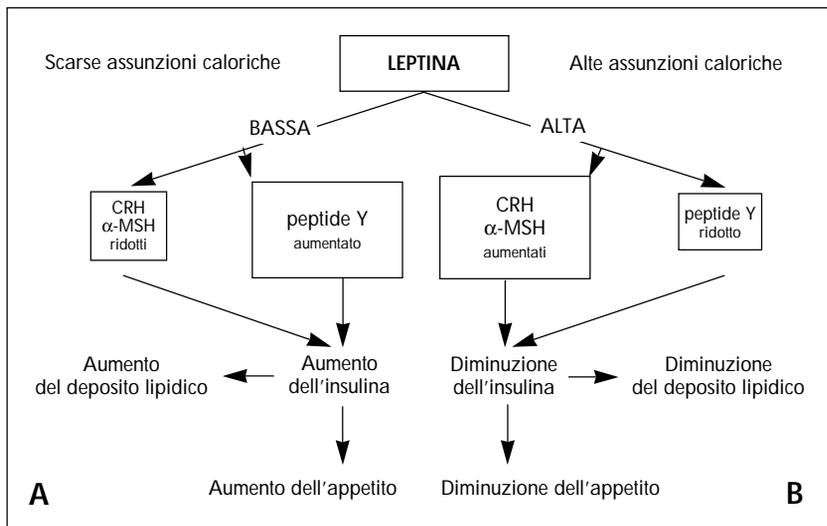


Figura 3. Schema dell'effetto della nutrizione sulla leptina e della leptina sull'accumulo del grasso. Fisiologicamente (B), il cibo aumenta la leptina, che blocca l'appetito, attraverso l'ipotalamo (produzione di corticotropina, diminuzione di peptide Y), con relativa protezione sull'accumulo di grasso. Una scarsa produzione di leptina (modello animale) o un difetto dei recettori per la leptina (modello umano) rende questa regolazione meno efficace, sicché il soggetto con tendenza all'obesità finisce per comportarsi come se mangiasse poco (aumento dell'appetito, aumento della produzione del peptide Y, ridotta produzione di CRH e α-MSH) come in A.

carotene) si osservano nei bambini obesi, che vengono corretti dalla assunzione di polivitaminici, come se il loro fabbisogno fosse maggiore; l'assunzione di α-tocoferolo normalizza le transaminasi. Queste osservazioni non servono, ovviamente, per un progetto di cura dell'obesità; ma vanno tenute in considerazione per la cura dei singoli obesi.

OBESITÀ E ASSUNZIONE CALORICA: DAL BAMBINO ALL'ADULTO

Queste ultime osservazioni correlano l'obesità del bambino con la cosiddetta "sindrome metabolica" dell'adulto (ipertensione, ipertrigliceridemia, colesterolo a bassa densità, iperinsulinemia, iperglicemia). Come dimostra un largo studio popolazionistico finlandese⁸, circa la metà dei bambini obesi restano obesi anche nell'età adulta, e questi hanno un'elevatissima probabilità di andare incontro alla sindrome metabolica (che dell'obesità non è un correlato obbligatorio), mentre questo non avverrà a nessuno dei bambini obesi che riesca a sfuggire all'obesità da adulto.

Un'altra correlazione morbosa già individuata in passato trova conferma in estese ricerche popolazionistiche⁹⁻¹¹: un elevato introito alimentare nell'età dello sviluppo, e più in generale il peso e la

statura raggiunti (espressione squisita di "buona nutrizione"), sono importanti fattori patogenetici di malignità (20% di rischio di cancro in più per ogni megajoule (MJ) in eccesso; 36% di cancro in eccesso tra i soggetti alti rispetto ai soggetti bassi; 80% di cancro in eccesso ogni 3-4 cm di statura in più); in sostanza, mangiare meno e muoversi di più sono le due ricette fondamentali per il vivere sani.

OBESITÀ: ABITUDINI E FATTORI DI RISCHIO

Come già si è accennato, l'attività/inattività fisica costituisce uno dei principali, se non il principale, fattore di eccesso di peso. Non è certo una novità, ma una ricerca popolazionistica su 4063 bambini di 8-16 anni lo conferma¹². Negli Stati Uniti la differente attività fisica (e il differente numero di ore passate alla televisione) sembra costituire uno dei fattori che aumentano la percentuale di obesi, tra le ragazze rispetto ai ragazzi e tra i neri rispetto ai bianchi. Il numero di ore passate davanti alla televisione ha un chiaro rapporto ($p < 0,001$) con il grasso corporeo e col BMI (Figura 4).

D'altra parte uno studio basato su "focus group" rivela, o meglio conferma, che le madri appartenenti a gruppi socio-economici più bassi si sforzano di dar da mangiare ai loro

bambini, sia per aumentare il loro peso (considerato il miglior indice di salute) sia per farli più buoni e felici, pur sapendo che il loro comportamento non corrisponde a quello raccomandato.

OBESITÀ: INTERVENTI TERAPEUTICI

Uno studio su 116 bambini obesi e sulle loro famiglie dimostra che il miglioramento dei comportamenti e dell'obesità è nettamente correlato alla qualità, e alle modificazioni ottenibili, della relazione madre-figlio, sottolineando ancora una volta la natura multidimensionale del problema¹³.

Una dieta a base di solo latte intero o semiscremato, o yogurth non zuccherato, in grado di fornire 3,4 MJ/die, applicata a un gruppo di ragazzi di 17 anni con BMI > 27 ha prodotto in 16 settimane una perdita di peso medio di 11 kg, contro 2, 6 dei controlli a dieta ipocalorica; se alla dieta di latte veniva aggiunta una quantità illimitata di un cibo diverso (sempre lo stesso per ogni giorno della settimana), per un apporto complessivo di 5,6 MJ, la perdita di peso era ancora molto buona (media 8,2)¹⁴.

ANORESSIA/BULIMIA E FATTORI DI RISCHIO

Uno studio di coorte basato su 60.805 ragazzi/e fornisce delle cifre statistiche sulla comparsa di disordini dell'alimentazione e sui fattori di rischio: un disordine dell'alimentazione compare nel 21,8% delle femmine e nel 6,0% dei maschi. Il fattore di rischio più importante è la dieta: se la dieta è molto stretta, il rischio è 18 volte più alto che nella popolazione generale; e se la restrizione dietetica è moderata, il rischio è solo 5 volte più alto; il secondo fattore di rischio è la presenza di psicopatologia. Di per sé il BMI e l'esercizio fisico non sono fattori di rischio; in linea di massima l'esercizio fisico sembra costituire la strada meno pericolosa di controllo del peso¹⁵.

I disordini dell'alimentazione sono più comuni nei soggetti con patologia cronica¹⁶, anche correggendo i dati per i fattori socio-familiari (abuso, difetto di comunicazione e di sostegno, monoparentalità ecc.).

NB: È chiaro che parlando continuamente di obesità, e intervenendo più o meno appropriatamente e più o meno correttamente su

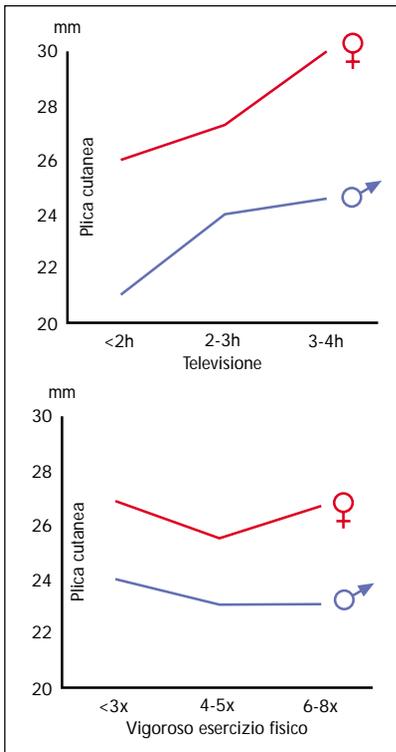


Figura 4. Effetti dell'inattività (televisione) e dell'esercizio fisico vigoroso sullo spessore della plica cutanea. L'inattività ha un effetto ingrassante maggiore di quanto lo sforzo abbia un effetto dimagrante. I due effetti non sono eguali nei due sessi: la televisione fa ingrassare di più le ragazze che i ragazzi; lo sforzo fisico fa dimagrire di più i ragazzi che le ragazze.

questo tema, noi stessi induciamo della patologia, almeno tra le persone più fragili; è altrettanto chiaro che non possiamo nascondere il capo di fronte a un problema così pervasivo, complesso, e non-darwiniano (o, se preferite, indotto dalla società) come l'obesità. È ovvio che su questo argomento dovremo essere sempre meglio armati culturalmente.

● ASSUNZIONE DI VITAMINE, OMOCISTEINA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Il problema nutrizionale connesso all'iperomocisteinemia, ai livelli di acido folico, al rischio cardiovascolare, alla patologia malformativa e al bisogno di acido folico, è stato più volte affrontato in questa rubrica (vedi anche Novità 1997, 1998), e sta assumendo proporzioni sempre maggiori^{17,18}.

È un problema correlato alla artificialità della nostra vita e della nostra

nutrizione, alla biodiversità umana (differenze molecolari enzimatiche=differenti fabbisogni), al generico problema dell'opportunità o meno di arricchire l'apporto vitaminico.

L'omocisteina è tossica per l'endotelio animale; una omocistinemia > 15 mmol/l si ritrova nel 40% dei soggetti con patologia cardiovascolare. L'omocistinuria è una malattia autosomica recessiva, caratterizzata da patologia vascolare trombotica, legata al difetto di cistatione-beta-sintetasi, che trasforma la omocisteina in cisteina; la condizione di eterozigote per questo difetto riguarda una quota minima della popolazione (0,5-1%), e si accompagna a un aumento moderato della omocisteina; molto più comunemente in causa nell'aumento moderato della omocisteinemia (e della patologia cardiovascolare o malformativa che ne risulta) sono i difetti parziali della metionina-sintetasi e della metilene-tetraidrolato-reduttasi, molto comuni nella popolazione generale anche se con notevoli differenze etniche, implicati nella rimetilazione della metionina in omocisteina, direttamente o solo in subcarezza di acido folico.

Oltre all'acido folico, anche se con minore evidenza, anche la vitamina B12 (nei soggetti carenti) e la vitamina B6 giocano il loro ruolo nel controllo della omocisteinemia. La loro assunzione è sempre più raccomandata per gli anziani, che uniscono un "fisiologico" rischio cardiovascolare a un "sociologico" rischio di malnutrizione.

Un largo studio su 3524 ragazzi negli Stati Uniti ha dimostrato: che i livelli di omocisteina sono mediamente più bassi che nell'adulto (4,9 micromol/l in media), ma che in un piccolo numero di soggetti superano le 15 micromol/l fino a un massimo di 25 micromol/l, valori potenzialmente associati a rischio cardiovascolare precoce; che esiste una debole associazione col BMI e con la pressione arteriosa; che i livelli di omocisteina sono inversamente correlati ai livelli di acido folico, di vitamina B12 e di vitamina B6.

NUTRIZIONE E INTELLIGENZA

Tutto quanto si è detto a proposito di nutrizione e tumore sembrerebbe venir contraddetto (ma è evidente che la verità sta nel mezzo) da quello che si può dire a proposito di nutrizione e intelligenza: uno studio di popolazione (3733 adulti > 71 anni) dimostra una stretta correlazione tra bassa statura e scarse performance cognitive (25% contro

9%) e prevalenza di m. di Alzheimer (4,7% contro 2,9%); una buona nutrizione, e una conseguente buona crescita nell'infanzia, migliorano le prestazioni anche da vecchio¹⁹.

Bibliografia

1. Seidell JC: Obesity: a growing problem. *Acta Paediatr Scand* 428, 46, 1999.
2. Chinn S, Hughes JM, Rona RJ: Trends in growth and obesity in ethnic groups in Britain. *Arch Dis Child* 78, 513, 1998.
3. Seeley RJ, Schwartz MW: Neuroendocrine regulation of food intake. *Acta Paediatr suppl* 428, 58, 1999.
4. Clément K: Leptin and the genetic of obesity. *Acta Paediatr suppl* 428, 51, 1999.
5. Ristow M, Mueller-Wieland D, Pfeiffer A, et al: Obesity-associated with a mutation in a genetic regulator of adipocyte differentiation. *NEJM* 339, 953, 1998.
6. Berger A, Brand M, O'Rally S: Uncoupling proteins: the untravelling of obesity? *BMJ* 317, 1607, 1998.
7. Lavine JE: Relative antioxidant deficiency in obese children. A weight contributor to morbidity? *J Pediatr* 134, 132, 1999.
8. Vanhala M, Vanhala P, Kumpusalu E, et al: Relation between obesity from childhood to adulthood and the metabolic syndrome: population based study. *BMJ* 317, 319, 1998.
9. Albanese D: Height, early energy intake, and cancer. *BMJ* 317, 1331, 1998.
10. Davey Smith G, Shipley M, Leon DA: Height and mortality from cancer among men: prospective study. *BMJ* 317, 1351, 1998.
11. Gunnell DJ, Davey Smith G, Holly JMP, Frankel S: Leg length and risk of cancer in the Boyd Orr cohort. *BMJ* 317, 1350, 1998.
12. Andersen RE, Crespo CJ, Bartlett SJ, et al: Relationship of physical activity and television watching with body weight and level of fitness among children. *JAMA* 279, 938, 1998.
13. Myers MD, Raynor HA, Epstein LH: Predictors of child psychological changes during family-based treatment of obesity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 855, 1998.
14. Summerbell Cd, Watts C, Higgins PT, Garrow JS: Randomized controlled trial of novel, simple and well supervised weight reducing diet in outpatients. *BMJ* 317, 1487, 1998.
15. Patton GC, Selzer R, Coffey C, et al: Onset of adolescent eating disorders: a population-based cohort study over 3 years. *BMJ* 318, 765, 1999.
16. Neumark-Szteiner D, Story M, Falkner Nh, et al: Disordered eating among adolescents with chronic illness and disability. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 871, 1998.
17. Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, et al: Distribution and factors associated with serum homocysteine levels in children. *JAMA* 281, 1189, 1999.
18. Mohan IV, Stansby G: Nutrition hyperomocysteinemia. *BMJ* 318, 1569, 1999.
19. Abbott RD, White LR, Ross GW, et al: Height as a marker of childhood development and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia aging study. *Pediatrics* 102, 602, 1998.

ORL E PNEUMOLOGIA

TONSILLOFARINGITE STREPTOCOCCICA

L'amoxicillina¹, 750 mg/die per 10 gg, equivale come efficacia alla fenossimetilpenicillina 250 mg/die (studio clinico controllato su 152 bambini; 4 non eradicazioni con l'amoxicillina contro 8)². Una recente ipotesi suggerisce che queste mancate eradicazioni, e la condizione di portatore sano, dipendono dalla penetrazione e dalla persistenza dello streptococco all'interno delle cellule epiteliali del faringe. Questa capacità dello streptococco è propria di alcuni ceppi, ed è controllata dal gene prtF1³.



OMA, OME, ANTIBIOTICI

La causa principale dell'otite acuta^{4,6} è l'infezione virale (dal 41% al 75% di isolamenti, nell'ordine VRS, virus parainfluenzali, virus influenzali in una prima ricerca; Rhinovirus al primo posto, VRS al secondo e Coronavirus al terzo). Il problema si aggancia a quello, spinoso, dell'uso, della scelta, della durata della terapia antibiotica. Un confronto tra terapie rispettivamente di 5 e 10 gg dà un lieve vantaggio per i 10 gg (ridicolo, ancorché significativo, per una malattia che guarisce da sé), valutato al 12°-14° giorno, all'otoscopia; il risultato si annulla al 28°-42° giorno.

NB: Non so io stesso perché recensisco ancora questo tipo di lavori; o meglio, lo so: è la documentazione di un conflitto mai spento tra diversi modi di praticare la medicina. È certo che l'otite è una malattia "anche" infettiva e "anche" batterica, e sarebbe ben strano che l'antibiotico non avesse la sua utilità; ma quello che non si misura mai è il "reale" rapporto costi/benefici; ed è ben strano che, mentre si fa di tutto per accorciare la terapia "anche" della tonsillite streptococcica, si consumi energia nel senso opposto sul trattamento dell'otite. Il problema ha la sua evidente artificialità; ma ha anche una sua ragione.

Il controllo (otoscopico) al 28°-42° giorno sposta il problema dall'OMA all'OME. Un la-

voro basato sia sull'isolamento sia sulla *Polymerase Chain Reaction* (PCR) mostra che anche nella OME (100 casi) è presente nel 30% dei casi un Rhinovirus, un VRS o un Coronavirus, e nel 10% dei casi sono presenti batteri patogeni⁷. E dunque, anche la OME va considerata una malattia con componente infettiva, nella quale l'antibiotico ha un sia pur piccolo spazio.

Uno studio clinico randomizzato su 857 bambini ha dimostrato una diminuzione dal 30 al 40% degli episodi di otite in quelli che ricevevano, sotto forma di chewing-gum o di sciroppo, circa 10 g di xilitolo al giorno (efficace anche contro la carie). Un effetto osmotico? Un effetto antibatterico sullo pneumococco? Le due ipotesi sono in concorrenza, ma i fatti rimangono e sono alquanto più consistenti di quelli ottenuti con gli antibiotici⁸.

Una ricerca di meta-analisi, su un totale di 1699 bambini, riconferma l'inefficacia (contro l'eccesso d'uso) degli antibiotici nelle URI: le complicazioni registrate sono andate dal 2 al 15%; e l'uso o il non uso dell'antibiotico non incideva sulle complicazioni e sul risultato clinico finale⁹. Uno studio per questionario su 950 pediatri (statunitensi) ci informa che solo nel 19% dei casi la scelta di usare l'antibiotico è suggerita dalla clinica, nel 12% da considerazioni medico-legali e nel 54% dalla (asserita) pressione dei genitori¹⁰. Ma questa percezione è molto più fallace di quanto il medico non pensi: un altro studio su questionario, rivolto però stavolta sia ai medici che ai genitori dei bambini, lo dimostra¹¹: il medico prescrive 10 volte più spesso l'antibiotico se "ritiene" che il genitore lo desidera; ma in realtà questa opinione, confrontata con la reale attesa del genitore, non coincide con quest'ultima; più in generale, la mancata prescrizione dell'antibiotico non scontenta nessuno. Viceversa, si dimostra che un gruppo motivato di medici, ispiratosi alle indicazioni della medicina basata sull'evidenza e informandone per iscritto i genitori, riesce a ottenere una consistente riduzione della prescrizione di antibiotici (che nella loro pratica è per ben la metà legata alla terapia dell'otite)¹².

OSTRUZIONE NASALE CRONICA, DISTURBI DEL SONNO, ALITOSI, EFFETTI INATTESI DELLA ADENO-TONSILLECTOMIA

I ragazzi con disturbi del sonno e anomalie negli scambi gassosi (SAGEA) hanno spesso un cattivo rendimento scolastico, che migliora dopo adenotonsillectomia¹³. Dopo l'intervento aumenta però, anche, consistentemente, cosa che

fa anche parte della sapienza popolare, il peso corporeo fino a consentire l'emergere, o l'aggravarsi di sovrappeso e obesità.

Uno studio particolarmente sofisticato sulle cause della alitosi¹⁴ nei bambini conferma che questo inconveniente è sempre dovuto, come nell'adulto, a cause orali e, più spesso che nell'adulto, a scolo naso-retrofaringeo (dunque a sinusite).

TOSSE

La tosse cronica è troppo spesso considerata un equivalente asmatico¹⁵. In realtà né una valutazione clinico-allergologica né una valutazione *ex juvantibus* lo dimostrano. Né beclometasone né salbutamolo hanno effetto sulla tosse persistente¹⁶, o nella tosse notturna indipendentemente dalla presenza o meno di bronco-iper-reattività¹⁷.

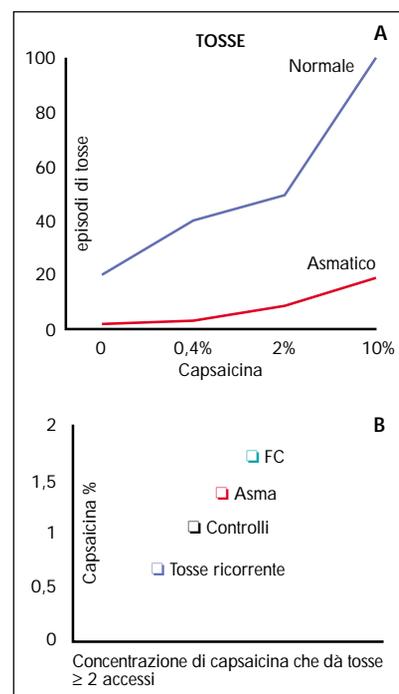


Figura 1. I soggetti con asma sono poco sensibili allo stimolo tussigeno. La concentrazione di capsaicina che induce la tosse è molto più alta negli asmatici che nei normali (A); i soggetti con tosse ricorrente (B) sono un gruppo con alta sensibilità alla capsaicina, molto superiore rispetto a quella dei soggetti con asma o fibrosi cistica (scarsamente sensibili).

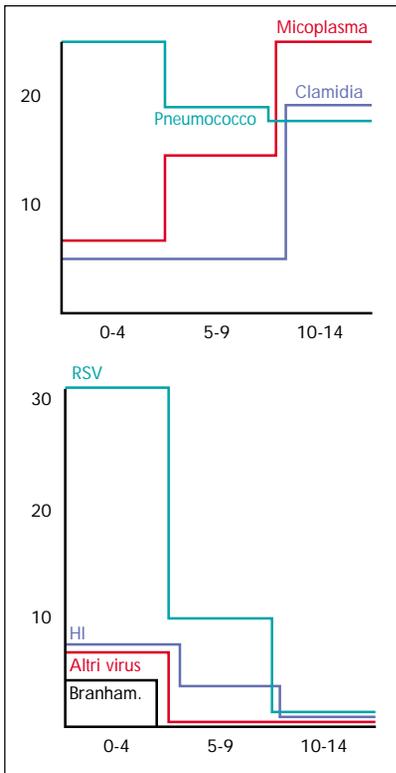


Figura 2. Prevalenza relativa dei diversi agenti infettanti nelle polmoniti insorte in comunità. Gli agenti infettanti maggiori sono il pneumococco in tutte le età, la *Chlamydia pneumoniae* e il *Mycoplasma* solo dopo i 5 anni. Dei virus, solo il VRS è importante e solo nei primi anni. Il ruolo dell'emofilo non tipizzabile e della *Branhamella* è pressoché nullo, confinato anch'esso ai primi anni.

NB: La sensibilità alla tosse, misurata come sensibilità alla capsicina (Chang AB et al, *Arch Dis Child* 77, 331, 1997), non è una caratteristica né della patologia respiratoria cronica come la fibrosi cistica o l'asma; anzi, la risposta allo stimolo tussigeno è minore in queste condizioni (Figura 1).

BRONCHIOLITE

Una delle novità di quest'anno (in realtà in sperimentazione dal 1996) è l'anticorpo monoclonale "umanizzato" Palivizumab nella prevenzione contro il VRS, che si è dimostrato efficace (nei bambini con broncodisplasia del primo semestre di vita)^{18,19}.

Il sierotipo B condiziona le forme più gravi, le "vere" bronchioliti, che in realtà non si osservano dopo i 6 mesi di vita. Nei bambini che, nel corso di malattia, producono un alto rapporto IL-

6/TNF- α la malattia è più lieve (mentre, come già si sapeva, nei bambini che fanno più IgE anti-VRS la malattia è più severa²⁰).

NB: In sostanza (e rimando all'articolo di PP. Mastroiacovo e coll. su *Medico e Bambino* n.5, 291, 1999) si dovrebbero, per motivi anatomici (interessamento del bronchiolo e dell'alveolo), eziologici, prognostici, clinici, e specialmente per una corretta valutazione dell'efficacia terapeutica, considerare bronchioliti solo le infezioni da VRS del primo semestre, con desaturazione e polipnea.

Un esempio, che serve solo a dimostrare la difficoltà a cambiare le abitudini (anche di pensiero) invase, è dato da un tentativo di intervento educativo per contrastare l'uso degli antibiotici, dei broncodilatatori, la necessità di isolamento e l'opportunità di diagnosi eziologica. Il risultato di questo intervento, anche se con alcune significatività statistiche, è poco più che ridicolo.

L'aspetto più ridicolo (a mio avviso) è che gli "educatori" hanno considerato bronchiolite in pratica tutto ciò che fischiava dalla nascita ai 24 mesi di vita²¹. Uno studio controllato sull'efficacia della budesonide o del clometasone inalanti per 8 settimane in 60 bambini con bronchiolite (limite di età: 12 mesi!) ne ha dimostrato l'inefficacia²²; infatti, la bronchiolite non è asma né bronchite asmatica. Ma quando il medico non ha niente da fare, fa lo stesso qualcosa.

BRONCOPOLMONITE

Un lavoro epidemiologico molto importante²³ è stato condotto in Finlandia sulla eziologia delle broncopolmoniti acquisite in comunità: sono stati studiati (sierologicamente) 201 casi di broncopolmonite documentata radiologicamente, su una coorte di 8851 bambini di età inferiore ai 15 anni seguiti per 12 mesi. I numeri sono quelli di sempre, con una conferma del ruolo principale dell'infezione pneumococcica a tutte le età, seguita dall'infezione da *Mycoplasma* dopo i 5 anni e da *Chlamydia* sopra i 10; dal ruolo marginale dell'infezione da emofilo e marginalissimo dell'infezione da *Branhamella* (pochissimi casi, dei primi anni di vita, quasi sempre in associazione con virus); del ruolo, quasi esclusivo, tra i virus del VRS (anche questo però confinato ai primi anni di vita) (Figura 2).

NB: L'aspetto più interessante è dato dalla dimostrazione della frequente associazione tra infezione da pneumococco e da *Mycoplasma* (1/4 circa dei casi per entrambi i patogeni) e,

secondariamente, dalla frequente associazione tra infezione batterica e infezione virale. Questo spiega alcuni casi clinici a evoluzione "difficile" e, più in generale, il mancato sfebbramento di alcune broncopolmoniti trattate "secondo ragione", e invita, sempre, al "ragionamento clinico". Il lavoro ci dà anche un'idea dell'incidenza della broncopolmonite nel bambino (circa 2%/anno).

TONSILLITE RICORRENTE NON STREPTOCOCCICA O PFAPA

Ha fatto in tempo ad arrivare anche sulle pagine "normali" di *Medico e Bambino* a cui rimandiamo per un approfondimento (Tommasini A, Lepore L: *Medico e Bambino* 18, 506, 1999), la nuova sindrome della PFAPA (*Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, Adenitis*), caratterizzata dalla febbre alta, dalla tonsillite con adenomegalia dalla frequente aftosi, dagli alti indici di flogosi e dalla pronta risposta alla singola dose di corticosteroidi^{24,26}.



La stessa sindrome, o molto simile, era stata descritta sulle pagine elettroniche di *Medico e Bambino* (17, 377, 1998), identificata come "tonsillite ricorrente da Adenovirus", perché quest'ultimo agente infettivo vi era stato trovato costantemente implicato (*Tabella*).

Età	Adenovirus	SBA	VES	PCR	Neuro	gg di febbre
4a	POS	NEG	109	N.E.	21.000	15
3a	NEG	NEG	N.E.	N.E.	N.E.	5
5a	POS	NEG	52	14,2% ml	12.000	3
2a	N.E.	NEG	48	2,6% ml	11.000	3
2a	POS	N.E. (ant)	65	17,9	8000	5
3a	N.E.	NEG	N.E.	N.E.	N.E.	3-7
4a	N.E.	NEG	103	6,6% ml	N.E.	4-7
2a	N.E.	NEG	N.E.	8,3	10.000	?
5a	N.E.	N.E.	88	6,5	9000	?
3a	NEG	N.E.	N.E.	N.E.	N.E.	5-8
5a	N.E.	NEG	N.E.	N.E.	N.E.	3-7
4a	POS	NEG	N.E.	N.E.	N.E.	5-7
6a	POS	NEG	102	9,9% ml	12.000	4-8
5a	POS	NEG	N.E.	N.E.	N.E.	?

da: *Medico e Bambino* 17, 378, 1998.

Evidenza dell'eziologia da Adenovirus nella tonsillite ricorrente.

Bibliografia

1. Feder HM, Gerber MA, Randolph MF, et al: Once-day therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *Pediatrics* 103, 47, 1999.
2. Gillespie SH: Failure of penicillin in *Streptococcus pyogenes* pharyngeal infections. *Lancet* 352, 1954, 1998.
3. Neeman R, Keller N, Barzilai A: Prevalence of internalization-associated gene prtF1 among persisting group A *Streptococcus* strain isolated from asymptomatic carriers. *Lancet* 352, 1974, 1998.
4. Heikkinen T, Thint M, Cohnmaitree T: Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *N Engl J Med* 340, 260, 1999.
5. Pitkäranta A, Virolainen A, Jero J: Detection of Rhinovirus, RSV and Coronavirus infections in acute otitis, made by reverse PCR. *Pediatrics* 102, 291, 1998.
6. Pass RF: Respiratory virus infections and otitis media. *Pediatrics* 102, 400, 1998.
7. Pitkaeranta A, Jero J, Arruda E, et al: Polymerase chain reaction-based detection of Rhinovirus, Respiratory syncytial virus, and Coronavirus, in otitis media with effusion. *J Pediatr* 133, 390, 1998.
8. Uhari M, Kontiokari T, Niemelae M: A novel use of xylitol sugar in preventing acute otitis media. *Pediatrics* 102, 879, 1998.
9. Fahey T, Stocks N, Thomas T: Systematic review of treatment of upper respiratory tract infection. *Arch Dis Child* 79, 225, 1998.
10. Bauchner H, Pelton SL, Klein JK: Parents, physicians and antibiotic use. *Pediatrics* 103, 395, 1999.
11. Magione-Smith R, McGlynn EA, Elliott MN, et al: The relationship between perceived parental expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behavior. *Pediatrics* 103, 711, 1993.
12. Cates C: An evidence-based approach to reducing antibiotic use in children with acute otitis media: controlled before and after study. *BMJ* 318, 715, 1999.
13. Gozal D: Sleep disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics* 102, 616, 1998.
14. Amir E, Shimonov R, Rosemberg M: Halitosis in children. *J Pediatr* 134, 388, 1999.
15. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ: Persistent cough: is it asthma? *Arch Dis Child* 79, 411, 1998.
16. Chang AB, Phelan PD, Carlin JB, et al: A randomized, placebo controlled trial of inhaled salbutamol and beclomethasone for recurrent cough. *Arch Dis Child* 79, 6, 1998.
17. AV: Persistent nocturnal cough: randomized controlled trial of high dose inhaled corticosteroid. *Arch Dis Child* 81, 38, 1999.
18. Redding GJ, Braun S, Mayock D: Impact of Respiratory syncytial virus immune globulin in 1996-1997. *Arch Pediatr Adolescent Med* 153, 503, 1999.
19. Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA, et al: Immunoprophylaxis with palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, for prevention of respiratory syncytial virus infection in high risk infants: a consensus opinion. *Ped Infect Dis J* 18, 223, 1999.
20. Hornsleth A, Klug B, Nir M, et al: Severity of respiratory syncytial virus disease related to type and genotype of virus and to cytokine values in nasopharyngeal secretion. *Pediatr Infect Dis J* 17, 1114, 1998.
21. Adcock PM, Sanders C, Marshall GS: Standardizing the care of bronchiolitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 739, 1998.
22. Grenville F, Foxeverard ML, Marsh MJ, Milner AD: Randomized controlled trial of budesonide for the prevention of post-bronchiolitic wheezing. *Arch Dis Child* 80, 343, 1999.
23. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, et al: Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 17, 986, 1998.
24. Thomas KT, Feder HM Jr, Lawton AR, Edwards KM: Periodic fever syndrome in children. *J Pediatr* 135, 15, 1999.
25. Padeh S, Breznik N, Zemer D, et al: Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J Pediatr* 135, 98, 1999.
26. Long SS: Syndrome of periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis (PFAPA). What isn't, what is it? *J Pediatr* 135, 1, 1999.

PERINATOLOGIA**MICROCHIMERISMO**

Sebbene non si tratti di una "novità pratica", e nemmeno di una novità in senso stretto, un cenno almeno deve essere dato ai fenomeni di microchimerismo che si verificano, nella madre, per il passaggio in circolo di cellule fetali: non solo, come è noto da moltissimo tempo, di eritrociti, ma anche di cellule nucleolate, tra cui alcune, come i linfociti o le cellule staminali, a vita lunga o lunghissima. Queste cellule aumentano nel sangue materno a fine gravidanza, e sono più numerose nei parti pretermine¹; si ritrovano accumulate nelle manifestazioni cutanee pruriginose (urticaria) e potrebbero avere a che fare con malattie autoimmuni come la sclerodermia (*Lancet* 361, 559, 1997; *N Engl J Med* 338, 1186, 1998).

MALFORMAZIONI

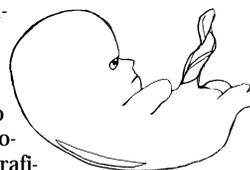
Una revisione di più di 1400 lavori², di cui 23 presi in considerazione diretta, mostra da una parte che una correlazione tra assunzione di benzodiazepine e malformazioni è debole: gli studi di coorte la negherebbero, ma gli studi ca-

so/controllo la confermano (OR 3,01 per le malformazioni maggiori; OR 1,79 per la palatoschisi). L'assunzione di alcol a piccole dosi³, anche giornaliera, non si correla a malformazioni oro-facciali; la correlazione è invece dimostrabile per assunzioni maggiori (5 drinks per occasione, almeno settimanalmente): OR 3,4.

Un monitoraggio attendibile dell'assunzione di alcol in gravidanza può essere ottenuto⁴ con metodi tradizionali (gamma-glutamyl-transpeptidasi e volume eritrocitario) o innovativi (acetaldeide e transferrina-carboidrato-deficiente).

ECOGRAFIA PRENATALE PER TRISOMIA E CARDIOPATIE: SEMILUNA IPODENSE NUCALE

La translucenza nucale è stata indicata anche recentemente come criterio forte per la diagnosi prenatale ecografica-



ca di trisomia 21; recentissimamente è stata dimostrata una correlazione abbastanza stretta tra la dimensione di quest'area iperlucida alla 13^a settimana e le malformazioni cardiache maggiori, specialmente la coartazione aortica (sensibilità dell'ordine del 50% per uno spessore dell'area > 95° centile e del 40% per uno spessore > 99° centile; specificità rispettivamente del 94% e del 99%)⁵.

NB: Una certa soggettività di valutazione fa sì che questo metodo di screening (la cui sensibilità varia, per il Down, dal 54% al 72%) non si sia generalizzato⁶. Ma a che cosa è dovuta quest'area iperlucida? A edema, evidentemente: nel Down, probabilmente, a un'anomalia della molecola del collagene VI, localizzata nel cromosoma 21; nelle cardiopatie congenite, probabilmente, a insufficienza circolatoria; in altri casi (non patologici) alla posizione. Per una miglior comprensione del problema bisogna rifarsi ai grandi numeri: 1/100 bambini (normali) ha uno spessore della semiluna ipodensa > 99° centile (3,5 mm) e 5/100 > 95° centile (2 mm). La maggior parte, dunque, degli embrioni con nuca iperlucida sono normali, e il valore predittivo positivo è apparentemente basso (1,5%) mentre il

valore predittivo negativo è molto alto (99,9%). C'è un chiaro rapporto quantitativo tra dimensioni dell'area e patologia: 90% degli embrioni con area spessa (> 3 mm) saranno neonati normali; ma solo 1/10 degli embrioni con area molto spessa (> 6 mm) sarà un neonato sano⁷.

BASSO PESO ALLA NASCITA, IPERTENSIONE E RESISTENZA ALL'INSULINA

Nel capitolo dedicato alla nutrizione è stata data particolare attenzione alla correlazione tra obesità e "sindrome metabolica" dell'adulto (ipertensione, aterosclerosi, patologia cardiovascolare, aumentata resistenza all'insulina). Qui segnaliamo l'associazione, non immediatamente comprensibile, tra il basso peso alla nascita e lo sviluppo della stessa sindrome in età adulta, ma in realtà già evidente in età prepuberale. La resistenza all'insulina potrebbe essere la chiave di volta della sindrome nel suo insieme; e lo sviluppo di questa resistenza potrebbe rappresentare un meccanismo di risparmio nelle situazioni di insufficienza nutrizionale del feto (IUGR).

DISPLASIA DELL'ANCA

La questione dello screening ecografico della displasia evolutiva dell'anca si trascina "da sempre", anche su queste pagine. Un importante fattore confondente (oltre alla componente soggettiva della diagnosi ecografica) è costituito

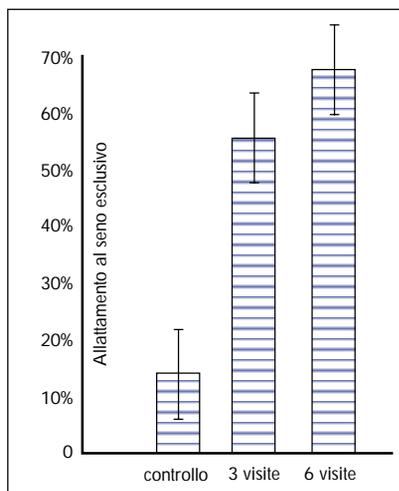


Figura 1. Efficacia delle visite domiciliari sull'allattamento al seno.

dalla frequenza di anomalie se l'esame è troppo precoce. Uno studio su 18.060 neonati (1-3 gg di vita) ha messo in evidenza anomalie significative in 55 neonati su 1000; ma al controllo (2-6 settimane) la prevalenza di DDH (Developmental Dysplasia of the Hip) è già crollata all'atteso 5%. Il controllo nei successivi 12 mesi ha dimostrato che nessuno dei casi corretti spontaneamente nel primo mese ha avuto una evoluzione patologica. Queste constatazioni, che sembrano distinguere con molta chiarezza una popolazione patologica da una pseudo-patologica, possono fornire la base per un approccio ragionevole alla questione⁸.

SIDS

Nei Paesi Bassi l'incidenza della SIDS è calata, negli ultimi anni, a 0,25 su 1000 nati. Uno studio caso-controllo⁹ (73 SIDS/146 controlli) ha messo in evidenza, a parte i fattori di rischio noti (posizione nel sonno, caratteristiche del letto), come siano rilevanti alcuni fattori immutabili (sesso maschile, bassa età materna, gemellarità, basso livello socio-economico), e altri modificabili (fumo materno, alcol, alimentazione al poppatoio). È su questi punti che va sviluppata una strategia collettiva.

NB: E in Italia? Ancora nessuna campagna nazionale è stata fatta, neppure sulla componente più elementare del problema: il prociubito. Anche dove il messaggio "back to sleep" è passato, il numero dei bambini che non mantengono la posizione supina non è basso.

A Washington, un controllo sistematico dei neonati evidenzia che, a 6 mesi, il 32% dei nati dorme a pancia in giù, e si raccomanda che i pediatri rinforzino le raccomandazioni tra il secondo e il sesto mese, quelli più a rischio¹⁰. Il ruolo del fumo materno trova un obiettivo riscontro nell'aumento significativo dei livelli di cotinina, a volte molto alto, nei neonati deceduti per SIDS¹¹.

PREMATURITÀ, SVILUPPO NEUROPSICOLOGICO, NUTRIZIONE

Circa 1/4 dei bambini di peso molto basso hanno gravi problemi di sviluppo neuropsicologico; e un altro 1/4 ha comunque dei problemi, anche se meno severi¹². Uno studio in cieco su 424 bambini pretermine, di peso alla nascita < 1850 g, seguiti fino a 7-8 anni, di cui un

gruppo alimentato con formula standard, un gruppo con formula arricchita per pretermine, e un terzo gruppo supplementato con latte materno. Nel primo gruppo si è registrata una maggiore incidenza di paralisi cerebrale; inoltre una maggior incidenza di deficit di QI (31% contro 14% se riferito all'intero gruppo, 47% contro 13% nei soli maschi)^{13,14}. Si conclude che il cervello dei neonati pretermine è vulnerabile nei riguardi di una nutrizione subottimale. I bambini che hanno ricevuto una integrazione di latte materno sono quelli che hanno avuto l'esito migliore.

Bibliografia

- Aractingi S, Berkane N, Bertheau P, et al: Fetal DNA in skin of polymorphic eruptions in pregnancy. *Lancet* 352, 1898, 1998.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, et al: Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations on oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control study. *BMJ* 317 839, 1998.
- Shaw GM, Lammer EJ: Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *J Pediatr* 134, 298, 1999.
- Stoler JM, Huntington S, Peterson CM, et al: The prenatal detection of significant alcohol exposure with maternal blood makers. *J Pediatr* 133, 346, 1998.
- Hyett J, Perdu M, Sharland G, et al: Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defect at 10-14 weeks of gestation: a population-based cohort study. *BMJ* 318, 81, 1999.
- Mol BWJ: Down's syndrome, cardiac anomalies, and nuchal translucency. *BMJ* 318, 70, 1999.
- Berger A: Science commentary: what is fetal nuchal translucency? *NEJM* 318, 85, 1999.
- Bialik V, Bialik GM, Blazer S, et al: Developmental dysplasia of the hip. *Pediatrics* 103, 93, 1999.
- Hoir MP, Engelberts AC, van Well TJ, et al: Case-control study of current validity of previously described risk factors for SIDS in the Netherlands. *Arch Dis Child* 79, 386, 1998.
- Ottolini M, Davis BE, Patel K: Prone infant sleeping despite the "back to sleep" campaign. *Arch Pediatr Adolesc Med* 153, 512, 1999.
- Milerand J, Vege A, Opdal S, Rognum TO: Objective measurements of nicotine exposure in victims of sudden infant death syndrome and in other unexpected child deaths. *J Pediatr* 133, 232, 1998.
- Wolke D: Psychological development of prematurely born children. *Arch Dis Child* 78, 567, 1998.
- Lucas A, Morley R, Cole TJ: Randomized trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 317, 1481, 1998.
- Wieman CM, Dubois JC, Berenson AB: Strategies to promote breast-feeding among adolescent mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 862, 1998.