

Casi indimenticabili in Pediatria ambulatoriale. I pediatri lettori di *Medico e Bambino* sono particolarmente invitati a partecipare all'incontro di Vicenza (8 febbraio 2002), presentando il loro caso indimenticabile (quest'anno ci riferiremo alla pratica ambulatoriale). Selezioneremo una trentina di casi tra quelli che riceveremo. Ci attendiamo una paginetta o due, scritte a braccio, per far capire di cosa si tratta e in particolare per farci partecipi dell'esperienza - culturale, emotiva, umana - che ha reso indimenticabile il vostro caso. Mandateci il dischetto o scriveteci per e-mail:

ventura@burlo.trieste.it
longog@burlo.trieste.it
Fate presto!

Nascere e crescere vicino alle stalle: il metodo più efficace per prevenire l'allergia. L'ambiente agricolo protegge dall'asma, dalla rinite allergica e dalla dermatite atopica: è questo l'assunto di una ricerca condotta in Svizzera, Austria e in Germania (Riedler J, et al. *Lancet* 2001;358:1129-33). Questo studio, eseguito mediante questionario, è stato condotto su migliaia di bambini da 6 a 13 anni, abitanti in aree rurali e non rurali. L'esposizione all'ambiente rurale e al consumo di latte di fattoria di bambini in età inferiore a 1 anno si associa a un'evidente riduzione di asma (1% contro 11%), di rinite da fieno (3% contro 13%) e di dermatite atopica (12% contro 29%). La prosecuzione dell'esposizione fino a 5 anni porta a un'ulteriore riduzione delle malattie allergiche, rispettivamente 0,8%, 0,8% e 8,2%. Viene concluso che un'esposizione, molto precoce nella vita, all'ambiente delle stalle e al latte di fattoria determina un forte effetto protettivo verso lo sviluppo delle malattie allergiche. Un'esperienza da controllare al più presto.

Resistenza allo pneumococco: un bluff? Sono stati studiati 86 bambini con meningite pneumococcica insorta fra il 1991 e il 1999 (Buckingham SC, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:837-43): 34/86 isolamenti non si dimostrarono sensibili alla penicillina (12 resistenti) e 17/60 non erano sensibili al cefotaxime

(12 resistenti). Ed ecco il rilievo pratico importante in questa pubblicazione: la morte, l'ammissione nell'unità di terapia intensiva, la ventilazione meccanica, i deficit neurologici focali, le convulsioni, la febbre secondaria e le neuroimmagini non si sono dimostrati significativamente associati alla sensibilità agli antibiotici. D'altra parte i bambini con ceppi penicillino-resistenti non hanno presentato più elevati livelli di leucocitosi, più basse concentrazioni di proteine e più alti livelli di glucosio nel liquor, insieme a una più bassa percentuale di sordità, in confronto con i bambini infettati con ceppi non resistenti alla penicillina. È come se la sensibilità o la resistenza alla penicillina non fossero capaci di influenzare i fattori prognostici immediati o a distanza, compresa la morte. La amoxicillina/clavulanato ad alte dosi (90/6,4 mg/kg/die) ha ottenuto la guarigione clinica e batteriologica in bambini con otite media acuta (OMA), dovuta allo *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente (Dagan R et al. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:829-37). 521 bambini in età inferiore ai 24 mesi, con OMA, sono stati trattati con amoxi/clavulanato ad alte dosi in due dosi giornaliere, per 10 giorni. La timpanocentesi è stata eseguita prima della somministrazione della dose iniziale di antibiotico e dopo 4-6 giorni, nei soggetti nei quali era stato isolato lo pneumococco. Negli isolamenti sono stati ritrovati: lo *Streptococcus pneumoniae* in 122 bambini, 34 dei quali resistenti alla penicillina (MIC fra 2 e 4 mg/mL); l'*Haemophilus influenzae* in 161 bambini; ambedue i microrganismi in 37 bambini; altri agenti in 36 pazienti. Nel 98% degli isolamenti di pneumococco è stata ottenuta un'eradicazione, compresi 31 casi sui 34 resistenti alla penicillina. Per l'emofilo l'eradicazione è avvenuta nel 94% dei bambini. Si conclude che le alte dosi di amoxicillina/clavulanato si dimostrano altamente efficaci nei bambini con OMA, anche nei soggetti in età inferiore ai 24 mesi, anche quando l'infezione era dovuta ad agenti penicillino-resistenti. Dunque, nel complesso, il problema delle resistenze allo pneumococco potrebbe non essere un problema reale,

nemmeno per i casi gravi. O, perlomeno, non dovrebbe essere questo problema (quello delle resistenze, appunto) a essere chiamato in causa per giustificare l'urgenza della vaccinazione.

Macroamilasemia nel bambino: un modello di autoimmunità glutine-dipendente. La macroamilasemia è una condizione in cui i valori delle amilasi risultano particolarmente elevati, senza che ci sia in atto un danno pancreatico. Come nel caso della macrotransaminasemia (macro-AST), questo fenomeno non è dovuto a un reale innalzamento dei valori enzimatici nel siero ma semplicemente a una ridotta clearance renale dello stesso a causa della formazione di macrocomplessi (non eliminabili) che si vengono a formare tra immunoglobuline e enzima. Questa condizione (del tutto benigna), relativamente frequente nell'adulto, è causa di infiniti e costosi (e a volte rischiosi, come nel caso della pancreatografia retrograda) accertamenti e può essere svelata centrifugando il siero (e facendo così precipitare i macrocomplessi) prima del dosaggio enzimatico. Due recenti studi (uno del gruppo del S. Raffaele di Milano) ripropongono l'osservazione di una associazione tra malattia celiaca e macroamilasemia, in età pediatrica (nell'adulto l'associazione era già stata descritta) (Deprettere AJ, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:346-348; Barera G, et al. *Pediatrics* 2001;107:E93). In questi casi la dieta senza glutine porta alla scomparsa della macroamilasemia, scomparsa dovuta, come dimostrato brillantemente dallo studio del gruppo italiano, alla negativizzazione degli autoanticorpi anti-amilasi. Dunque, per quanto l'importanza pratica dell'osservazione debba considerarsi limitata, il valore concettuale è notevole: si tratta infatti, inequivocabilmente, di un'ulteriore dimostrazione che nel celiaco possono comparire autoanticorpi (e fenomeni autoimmuni) glutine-dipendenti oltre ai ben noti EMA e alla ben nota enteropatia.

Beta-bloccanti dopo le ustioni severe. Gli ustionati gravi sviluppano

un ipercatabolismo delle proteine del muscolo dovuto all'eccesso di catecolamine. Questo fatto peggiora notevolmente la prognosi. In uno studio prospettico randomizzato (Herndon DN, et al. *NEJM* 2001;345:1223-9), tredici bambini con ustioni severe hanno ricevuto per quattro settimane terapia beta-bloccante con propranololo per os alla dose capace di ridurre la frequenza cardiaca del 20%. Nessun trattamento è stato somministrato ai 12 controlli. La terapia beta-bloccante ha ridotto la spesa energetica di base e aumentato il bilancio delle proteine muscolari dell'82% (contro un peggioramento del 27% nei controlli).

Nell'editoriale (Sheridan, 1271-2) vengono ricordati i fattori che, assieme alla risposta adrenergica, favoriscono lo stato di ipercatabolismo e la perdita di massa magra (con particolare riferimento all'azione di citochine come il TNF- α) e altri tentativi terapeutici che godono di qualche dimostrazione di efficacia (GH, insulina, steroidi anabolizzanti). L'editorialista si compiace dell'efficacia dei beta-bloccanti e ne raccomanda l'uso, nel caso degli ustionati, solo in centri specialistici. Ma potrebbe non essere così?

Tubercolosi associata all'uso di infliximab. Come si sa, l'infliximab (I) è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto verso il Tumor necrosis factor- α (TNF- α): esso viene usato con successo nel trattamento dell'artrite reumatoide e del morbo di Crohn. Circa 147.000 pazienti nel mondo sono stati trattati efficacemente con questa sostanza. Pur non essendoci prove sicure sul ruolo protettivo del TNF- α in soggetti con tubercolosi, dalla descrizione di alcuni casi di associazione è stato sospettato che ci possa essere una qualche relazione.

Per studiare questo problema sono stati esaminati 70 casi di tubercolosi, insorti dopo trattamento, in media entro 12 settimane (Keane J et al. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104). In 48 pazienti la tubercolosi si sviluppò dopo 3 o poche più infusioni del farmaco. 40 di questi pazienti avevano una TBC extrapolmonare: la diagnosi venne confermata in molti casi dalla biopsia.

Dei 70 casi, ben 64 abitavano in Paesi con una bassa incidenza di TBC. Viene concluso che una TBC attiva può svilupparsi poco dopo l'inizio di un trattamento con I; viene suggerito ai curanti di osservare attentamente il paziente, prima di prescrivere il farmaco, per scoprire l'esistenza di un'infezione tubercolare latente o di vera e propria malattia. Viene sospettato che l'infliximab contribuisca all'isolamento dei bacilli tubercolari vivi all'interno del granuloma, per cui la sua neutralizzazione renderebbe insufficiente la funzione primaria del granuloma.

Paralisi flaccida acuta da poliovirus, originato dal vaccino Sabin.

Dopo l'epidemia di polio da virus, derivato dal vaccino, manifestatasi qualche mese fa in Hispaniola (Repubblica Dominicana e Haiti), un fenomeno analogo, fortunatamente più ridotto, si è verificato nelle Filippine. Fra il marzo e il luglio 2001 si sono verificati tre casi di polio, di cui due paralitici, dovuti a poliovirus del tipo 1, derivato dal vaccino, con una variazione nella sequenza genetica del 3% in confronto al ceppo, contenuto nel vaccino Sabin: due di questi bambini avevano ricevuto tre dosi di OPV e il terzo aveva ricevuto due dosi. I tre virus isolati, pur non essendo identici, erano geneticamente simili per oltre il 99%. Per interrompere la circolazione di questi virus mutati è stata condotta un'estesa campagna di vaccinazione con OPV. In generale viene ritenuto che la più importante causa di polio paralitica post-vaccinazione (VAPP) sia la bassa copertura vaccinale contro la polio; questo non è il caso delle Filippine, dove la copertura con 3 dosi, pur non essendo elevatissima, ha raggiunto l'80%. D'altra parte i bambini colpiti erano stati vaccinati con due o tre dosi OPV, tanto da dover sospettare l'intervento di altri fattori. Da queste ripetute piccole epidemie di VAPP possiamo trarre tre conclusioni per il nostro Paese:

1. la necessità di portare la copertura vaccinale (2 IPV + 2 OPV) a livelli i più alti possibile;
2. la necessità che ogni caso di paralisi flaccida degli arti inferiori venga notificato al Ministero della

Sanità, qualunque ne possa essere la causa (compresi quindi anche i casi di sindrome di Guillain-Barré);
3. la necessità di passare il prima possibile a una schedula con 4 IPV, per ridurre e annullare la circolazione dei virus polio, contenuti nell'OPV.

Vaccino contro i rotavirus: un ripensamento pesante.

La vaccinazione con vaccino vivo attenuato contro i rotavirus è stata sospesa negli Stati Uniti per l'associazione con l'invaginazione intestinale; il rischio è stato calcolato di un caso d'invaginazione su 2500-5000 bambini vaccinati. A distanza di oltre due anni da questa decisione sono comparse alcune pubblicazioni che mettono in dubbio questa associazione temporale con la prima dose di vaccino. In uno studio ecologico sono state analizzate tutte le diagnosi di dimissione in 10 Stati americani fra il 1993 e il 1999, ed è stato calcolato, in base alle vendite di vaccino, che il 28% dei bambini era stato vaccinato contro i rotavirus (Simonsen L, et al. *Lancet* 2001;358:1224-9).

È risultato che non vi sono evidenti prove di un aumento di ammissioni in Ospedale per invaginazione intestinale durante il periodo di tempo nel quale il vaccino è stato in commercio. Addirittura il rischio di ammissione per invaginazione è sostanzialmente più basso di quello osservato in studi precedenti o messo in evidenza nel periodo immediatamente successivo alla sospensione della vaccinazione. Come spiegare risultati così discordanti rispetto agli studi precedenti? Il vaccino potrebbe, ad esempio, "precipitare" la invaginazione a breve distanza dalla prima dose in bambini fortemente predisposti ma, più in generale, sarebbe poi efficace, prevenendo l'infezione da rotavirus, a prevenire anche le invaginazioni correlate a questa infezione. In ogni caso anche gli Autori sottolineano l'eccessiva fretta con cui il vaccino è stato ritirato dal commercio per proteggere i bambini americani da un debole rischio, privando contemporaneamente i Paesi in via di sviluppo di una prospettiva di prevenzione di una infezione che causa più di un milione di morti all'anno.