

Scheletri in frac. La vaccinazione antinfluenzale continua a essere universalmente raccomandata, nonostante i crescenti dubbi sollevati dalle evidenze scientifiche (Jefferson T. *BMJ* 2006;333:912-5; Jordan R, et al. *Vaccine* 2006;24:1047-62; Thomas RE, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005187; Simonsen L, et al. *Lancet Infect Dis* 2007;7:658-66). Uno studio di revisione critica della letteratura sull'argomento appena pubblicato sul *BMJ* (Jefferson T, 2009; 338:b354) (259 lavori originali relativi all'efficacia della vaccinazione antinfluenzale in diversi contesti) ci aiuta a capire come vanno le cose in concreto. Gli studi sponsorizzati dall'industria, rispetto a quelli supportati da fondi pubblici, non solo sono più spesso favorevoli al vaccino ma, di fatto, contengono spesso conclusioni ("messaggi da portare a casa") incoerenti rispetto ai risultati effettivamente ottenuti. Nonostante queste incongruenze, gli studi sponsorizzati dall'industria sono pubblicati su riviste più prestigiose (quelle con più alto *impact factor*, quelle cui "crediamo di più", magari accontentandoci di leggere solo le conclusioni riportate nell'abstract), e vengono di conseguenza più letti e citati, influenzando maggiormente le scelte operative dei singoli e dei "sistemi" che governano le scelte di Sanità pubblica. Olè.

Pediatria in sigle: FPIES. La FPIES è una forma grave di allergia alimentare, non IgE-mediata, che può essere confusa con uno stato settico o con un addome acuto chirurgico. Le caratteristiche peculiari della sindrome sono date dall'insorgenza dei sintomi a distanza variabile tra una e sei ore dall'assunzione dell'alimento incriminato (principalmente latte, soia, riso e altri cereali, pesce e carne ma anche frutta e vegetali), dalla drammaticità della reazione, dominata dal vomito con o senza diarrea e accompagnata da uno stato di prostrazione ("pseudoseptico"), dall'acidosi metabolica e dalla leucocitosi neutrofila e infine dalla negatività dei prick test e RAST. Si tratta di bambini del primo e secondo anno di vita che di regola acquisiscono la tolleranza entro i tre anni. Esiste anche una forma cronica, che in pratica coincide con la "vecchia" diar-

rea intrattabile del lattante e che comporta una grave distrofia se non riconosciuta e trattata tempestivamente. Questa FPIES (le cui caratteristiche cliniche e di laboratorio sono probabilmente dovute a una brusca liberazione di TNF-alfa antigenemediata), riconosciuta o no che fosse, faceva parte dell'esperienza comune dei pediatri della fine degli anni '70, quando la sua esistenza venne in qualche modo "certificata" da uno storico lavoro (Powell GK. *J Pediatr* 1978;93:553-60). La FPIES sembra ora tornata di moda e la letteratura sull'argomento tempestivamente fiorisce. La casistica che un gruppo australiano ha appena pubblicato su *Pediatrics* (Mehr S, et al. 2009;123:e467-72) (35 casi di FPIES per 66 episodi di reazione acuta) ci conferma tutto quello che sapevamo e che abbiamo ricordato, aggiungendo qualche sottolineatura: circa il 20% dei casi vanno incontro a successive sensibilizzazioni, e, oltre che dalla leucocitosi neutrofila, la reazione acuta può essere accompagnata dalla piastrinosi; di regola la diagnosi viene fatta solo dopo il secondo o terzo episodio, mentre il bambino è spesso indagato come per una sepsi o per un addome acuto chirurgico (ad esempio col sospetto di invaginazione). In un altro studio (Mehr S, et al. *Arch Dis Child* 2009;94:220-3), gli stessi Autori sottolineano come il riso sia il secondo alimento in causa per frequenza e come in questi casi la diagnosi sia fatta più tardi (mediamente al quarto episodio) e le condizioni del bambino siano più gravi (più frequente necessità di infondere liquidi endovenosi per correggere lo shock).

Dalla celiachia all'intolleranza genetica al glutine: non solo semantica. Capita a volte di imbattersi in un caso di sospetta celiachia (positività degli EMA, HLA compatibili, qualche disturbo vago come un dolore addominale, una lieve anemia, una crescita non perfetta, una diarrea alternante o anche la presenza di un'altra malattia autoimmune o di familiarità in assenza di ogni altro sintomo), ma di non trovare conferma della diagnosi alla biopsia intestinale per l'assenza di una franca atrofia dei villi con ipertrofia delle cripte. In questi casi la biopsia può essere pro-

prio normale normale o può mostrare i segni di un'inflammatione "aspecifica", caratterizzata unicamente da un aumento dell'infiltrazione linfocitaria. Cosa si fa in questi casi? Si può/si deve fare la diagnosi di celiachia e iniziare la dieta senza glutine? O, come i più fanno, è più ragionevole consigliare di protrarre l'esposizione al glutine, ripetendo dopo un tempo variabile (un anno?) la biopsia intestinale? Gli interventisti valorizzano quei dati della letteratura che dimostrano l'alto valore della positività degli EMA nel predire lo sviluppo in tempi variabili della enteropatia anche a fronte di una prima biopsia "normale" (Troncone R. *Acta Paediatr* 1995;84:1252-7) e che documentano come le complicazioni della malattia (dermatite erpetiforme, anemia, affaticabilità, osteopenia, dolori addominali), a volte anche irreversibili (difetto di crescita, osteoporosi, alterazioni dello smalto dentario), possano svilupparsi anche in assenza delle classiche alterazioni istologiche a livello intestinale (Savilhati E, et al. *Gut* 1992;33:206-11; Paparo F, et al. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2294-8; Kaukinen K, et al. *Dig Dis Sci* 2001;46:879-87; Tursi A, et al. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:13-7; Mohamed B, et al. *Dig Dis Sci* 2008; 53:52-61; Musthalati K, et al. *Lancet* 1999;354:744-5; Tau C. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:358-63; Aine L, et al. *J Oral Pathol Med* 1990;19:241-5). Gli attendisti sottolineano invece come non sia corretto iniziare la dieta senza glutine in assenza del criterio diagnostico ritenuto fino a oggi maggiore (subatrofia della mucosa intestinale), considerato anche il fatto che, meno è chiaro e definito il quadro clinico, più è incerta la diagnosi e meno buona rischia di essere poi la compliance alla dieta. Una risposta al quesito sembra ora giungere da uno studio finlandese (Truppa K, et al. *Gastroenterology* 2009;136: 816-23) su settanta adulti sottoposti a biopsia intestinale per la presenza di sintomi gastrointestinali e/o anemia e/o rischio familiare ed EMA positivi. In 47 casi, alla biopsia intestinale era presente la classica atrofia subtotale: tutti furono messi subito a dieta senza glutine con negativizzazione degli EMA e miglioramento dei sintomi e delle alterazioni istologiche. Ventitre casi (33%) presentavano so-

lo alterazioni aspecifiche della mucosa intestinale (aumento dell'infiltrato linfocitario) e furono randomizzati in due gruppi a ricevere da subito dieta senza glutine o a continuare una dieta libera contenente glutine. Nel primo gruppo (13 soggetti) gli EMA si normalizzarono e vi fu un miglioramento dei sintomi e dell'infiltrato infiammatorio al controllo dopo un anno. Nel secondo gruppo (10 soggetti) non vi fu alcun miglioramento della sintomatologia né negativizzazione degli EMA e le lesioni istologiche mostrarono un significativo peggioramento al controllo dopo un anno. La dieta senza glutine fu alla fine avviata anche in questo gruppo ed ebbe piena efficacia su sintomi, EMA e alterazioni istologiche. Si tratta di un lavoro storico, il primo e l'unico, fino ad ora, prospettico, randomizzato e controllato, che dimostri l'efficacia (e l'opportunità) della dieta senza glutine nei soggetti paucisintomatici EMA-positivi anche in assenza di alterazioni istologiche conclamate (o, se vogliamo, in presenza di alterazioni istologiche minime e aspecifiche). Un lavoro che ci conferma come l'evoluzione clinica della malattia celiaca possa prescindere dal grado del danno intestinale e quanto potrebbe essere opportuno, sia in termini concettuali che operativi, abbandonare il termine (intestinocentrico) di celiachia per quello più adeguato di intolleranza genetica al glutine.

Eltrombopag. È una piccola molecola non proteica somministrabile per os capace di interagire con i recettori dei megacariociti e di stimolarne la proliferazione e la maturazione. Questo effetto può essere sfruttato terapeuticamente nella porpora trombocitopenica idiopatica cronica (Bussel JB, et al. *N Engl J Med* 2007;357:2237-47), in cui, oltre all'aumentata lisi periferica, è presente un'inadeguata risposta megacariocitaria compensatoria, o anche nei casi di epatite C cronica accompagnati da piastrinopenia da blocco midollare (McHutchinson JC, et al. *N Engl J Med* 2007;357:2227-36). Dell'efficacia di questo farmaco ci dà ora conferma uno studio multicentrico randomizzato controllato che ha coinvolto 114 adulti con porpora trombocitopenica idiopatica cronica, con valore di piastrine co-

stantemente sotto i 30.000/mm³, non responsivi alle classiche terapie immunosoppressive. Alla dose di 50 mg di eltrombopag al giorno, il 59% dei trattati (contro il 19% dei riceventi il placebo) si stabilizza su valori di piastrine oltre il limite di sicurezza dei 50.000/mm³ e un altro 15% risponde aumentando la dose a 75 mg/die, con una significativa minor incidenza di eventi emorragici. Il tutto senza che siano stati registrati effetti collaterali di rilievo (Bussel J. *Lancet* 2009; 373:641-8). Potrebbe essere l'ora di sperimentare il farmaco anche nei rari casi di porpora trombocitopenica idiopatica a esordio pediatrico.

La violenza contro le donne perpetrata dal partner nell'intimità domestica è un problema di salute pubblica in tutto il mondo. Questo l'esordio di un recente editoriale del *Lancet* (Moren GC. 2009;373:278-9) che ci ricorda come la "violenza degli sposi" sia una causa quantitativamente importante in tutto il mondo di danno alla salute fisica e mentale della donna, comprensivo di mutilazioni e gravidanze non desiderate o problemi sessuali e dell'apparato riproduttivo (Campbell JC. *Lancet* 2002; 359:1331-6). La violenza spesso inizia durante la gravidanza e può essere causa di nascita pretermine o di basso peso alla nascita o di abbandono dell'allattamento al seno (Murphy CC. *CMAJ* 2001;164:1567-72; Moraes CL, et al. *Int J Gynecol Obstet* 2006;95:254-60). Uno studio (Alio AP, et al. *Lancet* 2009; 373:318-24) svolto in Cameroon dimostra come il 50% delle donne di quel Paese abbia subito almeno un episodio di violenza da parte del marito e come questo comporti un aumento del 50% di rischio di perdita del feto. In particolare, le donne esposte alla violenza del marito (soprattutto emotiva e non solo fisica) hanno un rischio raddoppiato di perdite multiple del feto. Non si sa da dove cominciare, ma gli Autori del lavoro e l'editorialista "premono" perché siano attuati interventi educativi-preventivi prima della gravidanza.

Un bambino di 9 mesi con le convulsioni. Questo è il titolo del caso clinico del Massachusetts General Hospital del *N Engl J Med* del 22 gennaio scorso (Holick M, et al. 2009;360: 398-407). Sono molto belli e istruttivi i

casi di questa rubrica, presentati come quiz a tappe e discussi via via da (veri) esperti. Sono anche uno strumento per mettersi alla prova. Nei fatti, però, se non si "indovina" dal titolo (o al massimo dopo la prima riga), non si indovina più. E in questo caso, avete già delle ipotesi sulla base del titolo? La seconda riga vi dice che c'era lieve febbre e che il bambino apparteneva a una famiglia recentemente immigrata dall'Est dell'Africa. Siamo alla seconda riga e vi sembra già troppo facile! Sì, perché è proprio come avete pensato: è una ipocalcemia (favorita dalla febbre e dal recente passaggio al latte di formula più ricco di fosforo) in un bambino di colore con rachitismo carenziale. Ed è inutile che vi ricordi che, dalle nostre parti, le mamme di colore (o asiatiche, tutte coperte coperte) che allattano meriterebbero una supplementazione di vitamina D calcolabile intorno alle 2000-4000 unità al giorno (Holick MF. *J Clin Invest* 2006;116:2062-72; Hollis BW, et al. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1752S-58S) per garantire un apporto sufficiente al bambino o che, più semplicemente, non bisogna dimenticarsi di prescrivere la supplementazione vitaminica nei lattanti di origine afroasiatica durante l'allattamento al seno. C'è poco da fare, nella realtà o nell'esercizio davanti ai casi del *N Engl J Med*, la diagnosi, quando la si fa, la si fa quasi sempre subito, sulla base di pochi elementi, utilizzando le conoscenze in maniera riflessa. Il sapere è il fondamento, ma forse il medico più bravo è proprio quello che ha (si lascia la libertà di avere) i "riflessi" più pronti e che agisce e pensa in maniera più semplice.

Confronti 2009. Il filo conduttore che questo anno ci porterà attraverso "tutta la pediatria" (quella facile e quella difficile) sarà dato non solo dalle cose da imparare ma anche da quelle che vanno dimenticate. In apertura di ogni confronto, prima dell'intervento degli esperti, ci saranno anche quest'anno i casi e le sottolineature degli specializzandi. Il momento è sempre quello: il primo venerdì e sabato di dicembre. Prendete un appunto e non mancate! (Confronti in Pediatria 2009. Pediatria facile e difficile: le cose da imparare e quelle da dimenticare. Trieste, 4-5 dicembre 2009).