

Polmonite da "piccoli" e alterata funzionalità respiratoria da "grandi". Uno studio in qualche modo irripetibile (follow-up di 35 anni di una coorte di 18.559 nati nella stessa settimana del marzo 1958 in Galles, Scozia e Inghilterra) ha dimostrato una significativa alterazione della funzionalità respiratoria (volume espiratorio forzato per secondo - FEV1, e capacità vitale forzata - FVC) nei soggetti che avevano presentato una polmonite prima dei sette anni, ma non in quelli che avevano sofferto di pertosse. L'effetto è evidente dopo aver "ripulito" i dati per le variabili confondenti come l'esposizione al fumo, il peso alla nascita e altre variabili socio-ambientali. Questo difetto non risponde all'albuterolo e non appare correlato a un meccanismo broncostruttivo (tra l'altro il rapporto FEV1/FVC non appare influenzato dalla storia di polmonite). L'interpretazione più semplice è che la polmonite causi un danno permanente della funzione polmonare, ma gli Autori propendono per l'interpretazione opposta dei dati: che cioè soggetti con un'alterazione broncopolmonare "costituzionale" di qualche tipo siano più esposti al rischio di polmonite. A favore di questa interpretazione sta il fatto che il danno funzionale a distanza non è diverso nei casi che hanno avuto la polmonite prima dei due anni (quando il polmone deve ancora completare il suo sviluppo) rispetto ai casi che hanno avuto la polmonite tra i due e i sette anni. Nessuna relazione è stata invece trovata tra la pertosse e la funzionalità polmonare a distanza e, ovviamente, questo dato rinforza l'opinione degli Autori sul fatto che il danno polmonare preesista alla polmonite (*N Engl J Med* 338, 581, 1998).

Desensibilizzazione per via sottolinguale: la storia si riapre? L'immunoterapia per via sottolinguale nei pazienti con allergia a inalanti è stata oggetto di scetticismo nell'ultima decade e, mancando dei risultati convincenti basati su studi rigorosamente controllati, è stata assimilata più all'omeopatia che alla medicina scientifica. Peraltro, uno studio randomizzato controllato italiano, del gruppo degli allergologi genovesi, su 20 soggetti con congiuntivite da acaro, dimostra come l'immunoterapia per via sottolinguale, protratta per due anni, riduca significativamente la risposta in-

fiammatoria (clinica, molecole di adesione ECP) della congiuntiva esposta al challenge locale con l'antigene (*Lancet* 351, 629, 1998). L'editorialista commenta cautamente che i risultati meritano di essere verificati in altri studi, in particolare per la ragione che esistono i presupposti biologici dell'efficacia di questa terapia (*Lancet* 351, 612, 1998). L'esposizione ripetuta della mucosa orale ad antigeni inalanti può infatti inibire selettivamente la popolazione di linfociti T-antigene-specifici, analogamente a quanto si ritiene avvenga a livello della mucosa intestinale per gli antigeni alimentari (v. anche *Medico e Bambino* 1, 53, 1998).

Tempi duri per le vaccinazioni. Identificata una nuova sindrome? Si tratta di una segnalazione di un gruppo inglese prestigioso (Royal Free Hospital; *Lancet* 351, 637, 1998), relativa a 12 bambini che, perlopiù dopo un tempo variabile dalla vaccinazione anti-rosolia-morbillo-parotite, hanno mostrato una regressione delle funzioni superiori, specie del linguaggio, con tratti autistici (senza alterazioni rilevabili alla RMN) e una colite aspecifica (spesso associata a iperplasia nodulare linfoide dell'ultima ansa intestinale). Nella maggioranza dei casi erano presenti segni di malassorbimento della vitamina B12 (aumentata escrezione urinaria di acido metilmalonico) e in alcuni erano presenti un difetto di IgA e un'anemia sideropenica. All'articolo ribatte un colpo e "durissimo" editoriale (pag. 611-612). Lo studio, viene detto, non prova né l'esistenza di una nuova condizione (la colite aspecifica e l'iperplasia nodulare linfoide sono eventi comuni) né tantomeno la sua associazione con la vaccinazione MMR. I genitori dei bambini con autismo sono poi molto propensi a individuare in un "evento esterno" l'inizio della malattia. Gli Autori dell'articolo appartengono al gruppo noto per gli studi sulle possibili relazioni tra morbillo (selvaggio e vaccinato) e morbo di Crohn, ipotesi peraltro basata su osservazioni in parte smentite (*Lancet*, 351, 646, 1998), e forse per questo motivo non esente da critiche. L'editorialista conclude con l'appello a usare la ragione e a parlare in base ai fatti, paventando che si ripeta in Inghilterra quel disastro che seguì la sospensione (a posteriori ingiustificata) della vaccina-

zione antipertossica. Condividiamo il suo punto di vista. La notizia riferita sembra piuttosto del genere "piccolo scoop" per risvegliare l'attenzione che non "osservazione forte".

Il trattamento della leucemia linfatica acuta del bambino va personalizzato. Esistono numerosi protocolli di trattamento della leucemia linfatica acuta (LLA) del bambino: i due più importanti sono quello comparso qualche anno fa nella letteratura statunitense e quello dell'AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica). La partecipazione a un protocollo richiede un'adesione strettissima alle sue indicazioni. Esistono tuttavia ragioni sufficienti per optare per un trattamento personalizzato, che tenga conto del metabolismo individuale delle sostanze usate che, come sappiamo, differisce a volte profondamente da un soggetto all'altro: anche il metabolismo delle sostanze fa parte infatti dell'"io biologico". Questa impostazione è stata di recente seguita in una pubblicazione (*N Engl J Med* 338, 499-505, 1998) riguardante 182 bambini con LLA, trattati con methotrexate ad alto dosaggio, teniposide e citarabina. Le dosi di questi farmaci sono state stabilite sulla base della sola superficie corporea nel gruppo a trattamento convenzionale, e in base alle velocità di clearance dei 3 farmaci in ciascun paziente, nel gruppo a trattamento personalizzato. In questo le dosi sono state più alte nei soggetti con metabolismo più rapido della norma e ridotte in quelli con metabolismo più lento. L'adattamento della dose di methotrexate in funzione della capacità del paziente di eliminare il farmaco si è dimostrato realmente efficace nel migliorare l'esito della malattia nei bambini con LLA della linea cellulare B.

Tre storie sulla tubercolosi. Tra il 1994 e il 1996, in un'area rurale degli USA, classificabile come a basso rischio per TBC, c'è stata un'epidemia di malattia tubercolare imputabile, dopo analisi del DNA del microrganismo, a un unico ceppo di *Mycobacterium tuberculosis*. Questo ceppo si è dimostrato estremamente più virulento per l'uomo (alta trasmissibilità per brevi contatti) e per l'animale (esperimento basato sull'inalazione aerosolica di diversi ceppi di Myco-

bacterium tubercolare). Il numero di bacilli per polmone, dopo 20 giorni dall'inalazione, è infatti risultato 100 volte superiore negli animali sottoposti a inalazione con il nuovo ceppo rispetto a quelli inalati con il classico ceppo Erdman (*N Engl J Med* 338, 633, 1998). Viceversa, altri studi dimostrano l'importanza del fattore costituzionale (*N. Engl. J. Med* 338, 640, 1998).

Studi epidemiologici del passato avevano documentato una maggior suscettibilità dell'infezione nella razza nera. Questo lavoro suggerisce che la suscettibilità/resistenza all'infezione sia regolata, nell'uomo come nel topo, da un gene che codifica per una proteina dei macrofagi (*natural-resistance-associated-macrophage-protein* o NRAMP-1). In effetti, su una larga popolazione nel Gambia, viene dimostrato come una particolare mutazione di questo gene polimorfico, anche in stato di eterozigosi, correli significativamente con la presenza di infezione.

Infine un problema pratico: quello della profilassi nel caso di viraggio tubercolinico. Questo problema riguarda oggi in maniera prevalente i bambini extracomunitari trovati tubercolino-positivi allo screening. In Inghilterra esistono già delle linee guida espresse da un comitato di esperti (*Joint Tuberculosis Committee*) che raccomandano una profilassi breve (tre mesi) associando due farmaci (isoniazide e rifampicina). L'efficacia di questo tipo di profilassi (10 mg/kg/die di entrambi i farmaci) e l'assenza di effetti collaterali vengono ora ribadite da uno studio osservazionale di 213 bambini seguiti in un distretto inglese per un periodo lungo fino a 10 anni (*Arch Dis Child* 78, 169, 1998).

Malattia di Kawasaki e sequele coronariche. È ben noto che la più temibile complicanza della malattia di Kawasaki è la vasculite coronarica, e che una quota non piccola (circa il 10%) dei casi che superano la fase acuta esitano in dilatazione o aneurisma coronarico. È noto altresì che la malattia può ricorrere nello stesso soggetto (circa il 3%). Ebbene, questo gruppo di pazienti ha un rischio significativamente più elevato di complicazione coronarica al secondo episodio: 25% se si tratta di maschi, 16% se si tratta di femmine. Lo studio che giunge a queste conclusioni ri-

guarda 32.923 pazienti con malattia di Kawasaki (di cui 1053 con la forma ricorrente) (!!), registrati e seguiti in Giappone dal gruppo storico dello stesso Kawasaki (*Arch Dis Child* 78, 163, 1998).

Pubertà precoce in bambine extracomunitarie adottate. Un gruppo italiano ha segnalato una larga casistica di bambine adottate da paesi in via di sviluppo (principalmente dall'India) in condizioni nutrizionali e di crescita marcatamente compromesse, in cui, pochi mesi dopo l'adozione, si è sviluppata una pubertà precoce che ha richiesto l'intervento terapeutico con analoghi dei fattori di rilascio delle gonadotropine. Lo scatto di crescita lineare e la correzione dello stato nutrizionale, in particolare della riserva lipidica, possono condizionare con diversi meccanismi (discussi dagli Autori) la comparsa di questo innaturale evento (*Arch Dis Child* 78, 152, 1998).

Crescita e steroidi inalanti. C'era già stata una "assoluzione con formula piena" degli steroidi inalanti (vedi "Pagina gialla" 7, 357, 1994) rispetto al problema della crescita: se è vero infatti che è documentabile l'effetto negativo (moderato) sulla crescita di questi farmaci durante il periodo di loro assunzione, è anche vero che, in funzione del recupero della velocità di crescita alla sospensione del farmaco stesso, la statura finale non viene significativamente penalizzata. Uno studio inglese (*Arch Dis Child* 78, 172, 1998) documenta come l'effetto negativo sulla crescita di fatto si esaurisca dopo le prime 18 settimane di somministrazione del farmaco (e sia massimo nelle prime sei), e raccomanda che venga rivisto criticamente il suo uso in quelle condizioni, come le infezioni respiratorie aspecifiche, in cui il farmaco viene prescritto "a cuor leggero" pur per brevi periodi, ma senza una chiara dimostrazione che si tratti di una prassi efficace.

Probabilità di morte dopo estese ustioni. Negli ultimi anni le statistiche sulla probabilità di morte dopo estese ustioni sono molto migliorate, soprattutto quando il paziente venga avviato nei centri per grandi ustionati. Dall'esame di 1665 pazienti ricoverati fra il 1990 e il 1994 a Boston sono risultate alcune considerazioni importanti

(*N Engl J Med* 338, 362-6 e 387-8, 1998): l'età media è stata di 21 anni, con amplissima variabilità, mentre l'interessamento medio della superficie corporea è stato del 14%. Il 96% degli ustionati è sopravvissuto; la degenza media è stata di 21 giorni. Sono emersi 3 fattori di rischio: l'età superiore ai 60 anni, l'estensione dell'ustione superiore al 40% della superficie corporea e infine le lesioni da inalazione. In presenza di nessun fattore di rischio la letalità è stata nulla, è salita al 3% con un fattore di rischio, al 33% con due fattori, e al 90% con tutti e tre. Gli Autori concludono che la probabilità di decesso in seguito a ustioni può essere prevista subito dopo il verificarsi dell'ustione in base a criteri semplici e obiettivi.

L'ormone rilasciante la tirotropina nella prevenzione delle malattie polmonari del pretermine.

È noto da decenni che la sindrome da distress respiratorio nei nati pretermine dipende dalla mancata secrezione nei loro polmoni del surfattante, secreto, immagazzinato e riciclato dalle cellule alveolari di tipo II. Da molto tempo si usano i corticosteroidi, somministrati alla madre prima del parto, per accelerare questa maturazione; d'altra parte sono a disposizione dei reparti di terapia intensiva prodotti sintetici o estrattivi di surfattante, da usare per via inalatoria nei soggetti a rischio o già in difficoltà respiratoria. Nonostante tutto, la letalità e le conseguenze nei sopravvissuti sono ancora elevate. È altresì noto da tempo che gli ormoni tiroidei stimolano lo sviluppo fetale polmonare sia in vitro che negli animali. In particolare è stato osservato che l'ormone rilasciante la tirotropina (TRH) riesce a superare la barriera placentare e a stimolare nel feto la secrezione di TRH, di triiodotironina, di tiroxina e di prolattina. In 13 centri del Nord America sono state reclutate 996 donne con un travaglio pretermine prima della 30ª settimana di gestazione; in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con il placebo, è stato usato il TRH per via venosa, in 4 dosi da 400 mg ciascuna, a intervalli di 8 ore. L'esame dei nati (1134) è continuato per 28 giorni. È risultato che la somministrazione prenatale combinata di TRH e glicocorticoidi non risulta offrire maggiori benefici della somministrazione dei soli glicocorticoidi.