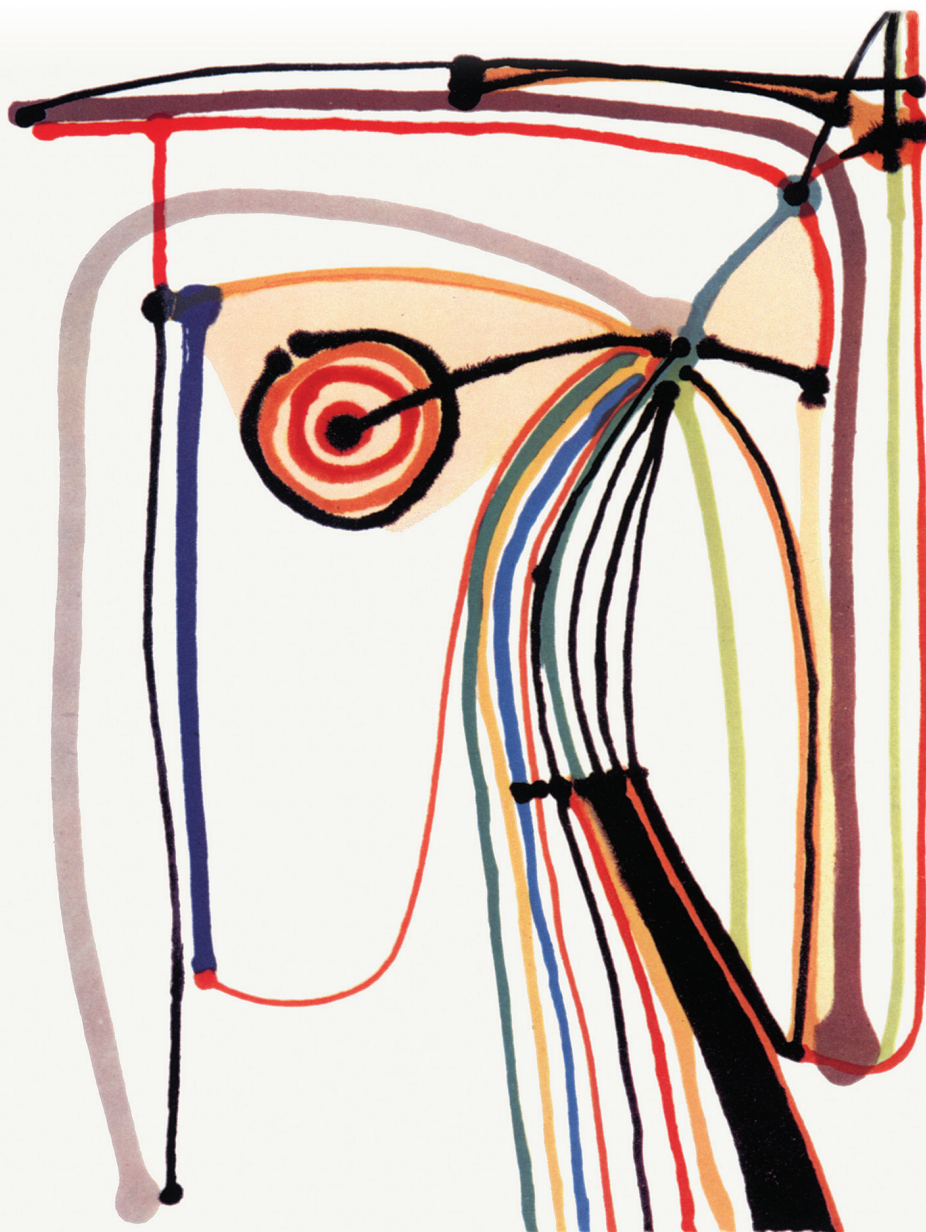


MEDICO E BAMBINO

novità in pediatria pratica
2007-2008



NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 2007-2008

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

Il compilatore di questa rubrica annuale si dichiara ancora una volta, l'ultima, insoddisfatto di questa sua annuale fatica. Ultima volta, non perché si sia deciso di chiudere questo aggiornamento periodico, che resterà, con tutta la sua utilità (quanto meno di traccia del cammino di una onorata branca della medicina, la pediatria, che in questi anni si è fatta sempre più ricca di difficoltà e di cultura, ma forse anche più povera di varietà clinica e di problemi pratici irrisolti), anche nelle prossime annate di "Medico e Bambino", ma perché è ora di cambiare compilatore, e forse anche titolo. Queste "Novità in Pediatria pratica" si stanno sempre più allontanando da quello che il titolo avrebbe voluto suggerire, la pratica, appunto, e conviene che vi si ri-avvicinino; ma per questo conviene anche che chi scrive sia più dentro alla pediatria viva di quanto non lo possa essere il compilatore attuale (cioè precedente, cioè in uscita). Sarà il prof. Alessandro Ventura il nuovo compilatore, e qui basta la parola, cioè il nome.

Per quest'anno, le cose sono andate un po' peggio degli anni scorsi. Il numero dei titoli letti e degli articoli scelti è sempre lo stesso; il numero delle novità ritenute utili al lavoro quotidiano, quelle da portare a casa nel proprio ambulatorio, quelle segnate dal bollino rosso, è sceso sotto le venti. Un bilancio, anche relativamente alla numerosità della letteratura consultata e anche a quella degli articoli scelti da recensire, deludente, almeno per chi cerca concretezza.

L'anno scorso le novità col bollino rosso erano solo di poco più numerose rispetto a quest'anno: ma in compenso vi si trovavano indicati nove argomenti rilevanti, per ciascuno dei quali il compilatore riteneva di poter segnalare: "capitolo chiuso". Quest'anno non ce n'è, o non si è stati capaci di individuarli; forse perché quasi tutti i capitoli della patologia corrente sono ormai, se non chiusi, in chiusura; o forse in via di venire, semplicemente, dimenticati; cose che sembravano importanti e non lo sono più: broncopolmonite, bronchiolite, tonsillite, convulsioni febbrili, reumatismo acuto, ora anche la diarrea acuta (ecco, forse, un argomento che si sta per chiudere).

Buon segno, in un certo senso. Vuol dire che si è fatta, comunque, della bella strada. Assieme.



Resta uno dei capitoli più ricchi, ma sono più le novità che negano le novità precedenti che non le novità nuove.

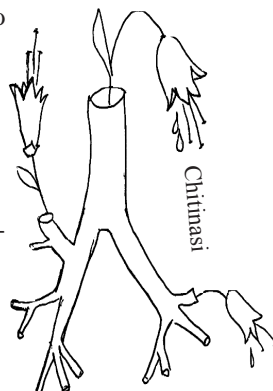
CHITINASI, CHITINASE-LIKE PROTEIN, E ASMA

La chitinasi è un importante enzima dello stress nelle piante, ed è considerata potenzialmente responsabile di poli-

ALLERGIA E ASMA

sensibilità a vegetali; inoltre è stato supposto che sostanze della famiglia delle chitinasi siano coinvolte nei processi flogistici, asma in particolare, anche nei mammiferi e nell'uomo.

In effetti, una proteina della famiglia delle chitinasi, YKL-40, ovvero chitinasi 3-like1, ovvero ancora glicoproteina umana della cartilagine 39, misurata in tre coorti di pazienti con asma (Parigi, Wisconsin, Yale), è risultata aumentata (nel



sangue e nei polmoni) nei soggetti asmatici, positivamente correlata con la gravità dell'asma, col consumo di farmaci e con l'ispessimento della parete bronchiale, e negativamente correlata con il FEV1¹.

In conclusione, l'aumento della YKL-40 caratterizzerebbe un sottogruppo di pazienti con asma severo, nei quali ricoprirebbe un probabile ruolo causale.

Una ricerca *genome-wide* in un gruppo etnico di ascendenza europea, gli Hutteriti, ha dimostrato un'associazione tra un *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) sul gene CHI3L1, codificante per YKL-40, e la presenza di alti livelli ematici di questa proteina. La presenza di questo SNP, così come il livello di YKL-40 alla nascita, risultano buoni predittori di asma in una ricerca caso-controllo².

ASMA: STORIA NATURALE E CRITERI PREDITIVI

Una coorte di 621 bambini è stata seguita da prima dei 5 anni, per altri 6 anni successivi: le caratteristiche clinico-anamnestiche che consentono di prevedere il passaggio da un wheezing a un asma persistente sono sostanzialmente due: una storia di atopia e un asma da sforzo. In presenza di entrambi questi criteri la probabilità di passare a un asma persistente è del 53,2%; in presenza di uno solo è del 17,2%; se nessuno dei due criteri è presente, la probabilità di andare incontro ad asma persistente scende al 10,9%³.

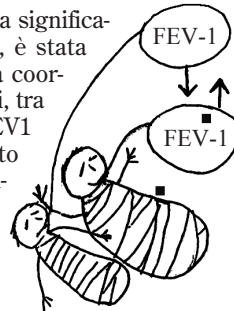
Altri fattori di rischio, complementari a questi, sono messi in evidenza dal controllo nel tempo della coorte di Tucson, seguita dal gruppo di Martinez ormai da più di vent'anni⁴. Il rischio di un asma persistente in età adulta è più basso nel maschio (che ha più asma nell'età pediatrica ma che più facilmente va incontro a guarigione spontanea), mentre la femmina ha una maggior probabilità di asma ad esordio in età adulta, senza prodromi pediatrici. Altri fattori di rischio sono la comparsa dell'asma dopo i 6 anni; la presenza, già a questa età, di una riduzione del FEV1, la presenza di una sensibilizzazione ad *Alternaria alternata* e infine la presenza di rinite allergica, anche contratta dopo la pubertà, che moltiplica per quattro il rischio di asma allergico, persistente, nell'adulto⁵.

Un ulteriore, in parte sorprendente, fattore di rischio, peraltro già messo in evidenza negli anni scorsi, sostenuto e confermato da numerose, differenti osservazioni, anche molto pesanti (come numero di bambini seguiti oppure come rigore della ricerca), è rappresentato dall'esposizione al paracetamolo: già in utero, ma specialmente nella prima e nella seconda infanzia, e anche nell'età

adulta. Si tratta di un effetto specifico (non legato alla numerosità delle infezioni, che anzi risulta essere un fattore protettivo) proprio della molecola, che comporta, in base a uno studio randomizzato controllato non recente, un rischio doppio per il paracetamolo rispetto all'ibuprofene (Lesko SM, Louik C, Vezina RM, Mitchell AA. Asthma morbidity after the short-term use of ibuprofen in children. *Pediatrics* 2002;109:e20). Lo studio più recente⁶ (numericamente enorme ma anche certamente meno rigoroso e forse meno attendibile) riguarda 20.548 bambini di 6-7 anni, seguiti in 73 centri partecipanti alla terza fase dello studio ISAACS, che mostra un rapporto lineare dose-effetto tra la quantità di paracetamolo assunto nel primo anno di vita e il rischio di sviluppare non soltanto asma, ma anche rinite allergica e dermatite atopica.

PESO ALLA NASCITA E FUNZIONE POLMONARE DA ADULTO

Una piccola, ma significativa associazione, è stata dimostrata su una coorte di 5947 soggetti, tra statura seduta, FEV1 e FVC. Il rapporto tra peso alla nascita e FEV1 comporta un incremento di 30 ml per 1 DS⁷.



ASMA: ABITUDINI TERAPEUTICHE IN AUSTRALIA E NUOVA ZELANDA, E IN UK

Niente, niente di nuovo: anche lì, nei dipartimenti di emergenza in Australia e Nuova Zelanda, c'è una consistente disparità di cura della crisi d'asma nei bambini: non tanto per la crisi moderata (salbutamolo allo spray dosato e spaziatore, più prednisone per os) quanto per la crisi severa (il 79% dei medici preferiscono il nebulizzatore per il salbutamolo spray dosato; molte diversità si registrano anche per la terapia intravenosa: aminofilina ev, 55%; magnesio ev, 87%; salbutamolo ev, con 39 differenti dosaggi)⁸.

Anche in UK ci sono notevoli differenze di trattamento da ospedale a ospedale; ma ci si sta avviando verso comportamenti tendenzialmente virtuosi: tutti sono trattati con broncodilatatori e il 90% riceve steroidi sistemici. La somministrazione di broncodilatatori mediante spaziatore è cresciuta da 24% a 41% dal 1998 al 2005; la proporzione di bambini dimessi con un programma scritto è salita dal 24% al 41%⁹.

MENO CONTROLLI = MENO STEROIDI = EGUALE EFFICACIA

Una sperimentazione clinica controllata che ha messo in paragone l'efficacia di un protocollo basato sulle linee guida del NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*) e di un altro protocollo che alle linee guida aggiunge il controllo sistematico dell'ossido nitrico espirato, considerato indice accurato di flogosi respiratoria e dunque di asma attivo, dimostra che quest'ultima raffinatezza non è utile, dunque è disturbante: i ragazzi sottoposti ai due regimi (780 in tutto) per 46 settimane ebbero lo stesso numero di giorni con manifestazioni asmatiche, e presentarono, in media, eguali parametri di funzionalità respiratoria. Ma la quantità totale di steroidi inalati fu significativamente maggiore (+119 mg) nel gruppo seguito anche col dosaggio dell'ossido nitrico.

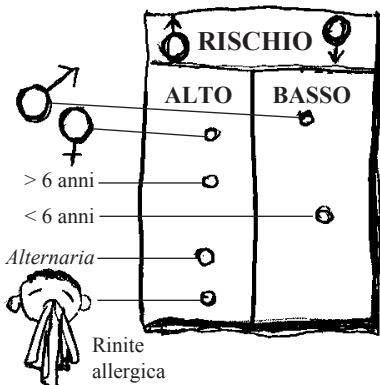
Meglio restare sul semplice¹⁰.

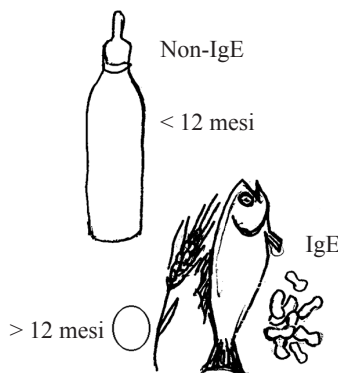
ASMA: TERAPIA PATOGENETICA CON PITRAKIRNA

Il pitrakirna è una variante dell'interleuchina 4 che inibisce il legame tra le interleuchine 4 e 13 ai rispettivi complessi recettoriali, esercitando così un effetto inibitorio sulla flogosi Th2-mediata. La somministrazione di pitrakirna per via aerosolica (la via sottocutanea sembra inefficace), prima di un challenge con aeroallergene per via inalatoria, riduce significativamente il broncospasmo rispetto al placebo. Entrerà nella pratica? Probabilmente no¹¹.

ALLERGIA AL LATTE E AD ALTRI ALIMENTI: EPIDEMIOLOGIA E PRATICA

Ritorniamo trent'anni indietro: ci vengono riproposti gli stessi risultati della storica ricerca di Gerrard che ha segnato l'avvio dello studio-malattia della ipersensibilità al latte nel primo anno di vita. Ventisei bambini su 555 (4,9%) risultarono positivi ai test di eliminazione/scatenamento per il latte vaccino (dolore, 13 casi; sintomi gastrointestinali, 7 casi; sintomi respiratori, 6 casi; dermatite atopica, 1 caso). Solo uno di questi soggetti





possedeva IgE per il latte vaccino. Di questi bambini, all'anno di età, 13 erano diventati tolleranti.

In sostanza, i numeri e la qualità della risposta sono molto vicini a quelli che erano stati segnalati trent'anni fa. Eppure, sicuramente, la grave patologia gastrointestinale con malassorbimento degli anni '70 non esiste più. Frutto della posticipazione delle diarree infettive^{12,13}.

Un simile studio, svolto su 3694 bambini di 4 anni, rivela un panorama alquanto diverso: l'incidenza di disturbi da alimenti riguarda l'11% dei bambini; ma i sintomi sono diversi (dermatite atopica, patologia respiratoria, edema del viso, orticaria); i responsabili, oltre al latte, sono le uova, il pesce, il grano e le arachidi; la reazione è per lo più IgE-mediata; si tratta, evidentemente, di un altro genere di patologia, quella tardiva, che va tenuta distinta dalla precedente¹⁴. In sostanza, una patologia "onesta", riconoscibile, abbastanza meno diffusa e specialmente meno confondente di quella troppo sovente sospettata.

Comunque, sia la pratica di mettere a dieta di esclusione la gestante¹⁵, sia quella di ritardare l'introduzione di cibi solidi, sia quella di insistere col latte materno vanto considerate ormai inutili e, almeno la prima, pericolose.

In particolare, per la prima, uno studio su topini conferma quanto, in fondo, già si sapeva: da una parte il passaggio di allergeni (inalanti e alimentari) per via diaplacentare e attraverso il latte, dall'altra il ruolo centrale di questi eventi sull'instaurarsi della (fondamentale) tolleranza immunologica^{16,17}.

Uno studio collaborativo europeo nega qualsiasi consistenza alla raccomandazione OMS (2001) di non dare cibi solidi prima dei 6 mesi per non facilitare l'insorgenza di patologia atopica. Lo studio ri-

guarda una coorte di 5000 bambini e non dimostra né un rischio aumentato di patologia atopica per chi ha ricevuto questo tipo di cibo prima dei quattro mesi, né un rischio ridotto per chi li ha ricevuti dopo i 6 mesi, sia che si tratti di bambini a rischio genetico, sia che si tratti di bambini senza familiarità atopica¹⁸.

PROBIOTICI E ATOPIA

Uno studio randomizzato e controllato, tedesco, negherebbe una serie di effetti sinora considerati acquisiti sull'efficacia dei probiotici dati alla gestante e al lattante per la prevenzione dell'atopia, almeno di quella precoce (dermatite atopica): la somministrazione di lattobacillo GG per l'ultimo mese di gestazione alla madre e per i primi 6 mesi di vita al bambino non ridurrebbe né l'insorgenza di dermatite atopica (28%!!!, forse c'è di mezzo qualche bias) né di wheezing (ma questo sintomo non è necessariamente atopico, almeno non nel primo anno di vita), né ridurrebbe il livello di IgE nei primi 2 anni¹⁹.

TRATTAMENTO DELLA SINDROME IPEREOSINOFILA CON MEPOLIZUMAB

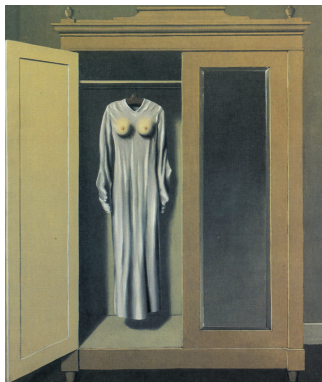
La sindrome, per definizione, comporta una eosinofilia >1500, l'interessamento di un organo bersaglio, e l'assenza di una causa riconoscibile. La maggior parte dei pazienti risponde agli steroidi, ma gli effetti secondari sono comuni, e nell'insieme la sindrome comporta una pesante morbilità. Lo studio (internazionale) sull'efficacia del mepolizumab, un anticorpo monoclonale anti-interleukina 5, avente come end point una riduzione del trattamento steroideo a <10 mg/die, ha dimostrato l'efficacia del farmaco nell'84% dei trattati (contro il 43% del gruppo placebo); un livello di eosinofili < 600/mm³, oltre alla correzione della sintomatologia clinica, fu ottenuto nel 95% dei trattati (45% del gruppo placebo)²⁰.

Bibliografia

1. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. N Engl J Med 2007;357:2016-27.

2. Ober C, Tan Z, Sun Y, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. N Engl J Med 2008;358:1682-91.
 3. Frank PI, Morris JA, Hazell ML, Linehan MF, Frank TL. Long term prognosis in preschool children with wheeze: longitudinal postal questionnaire study 1993-2004. BMJ 2008;336:1423-6.
 4. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008;372:1058-64.
 5. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. Lancet 2008;372:1049-57.
 6. Beasley R, Clayton T, Crane J, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. Lancet 2008;372:1039-48.
 7. Orfei L, Strachan DP, Rudnicka AR, Wadsworth ME. Early influences on adult lung function in two national British cohorts. Arch Dis Child 2008;93:570-4.
 8. Bahl FE, Sherif N, Borland M, et al. Pediatric acute asthma management in Australia and New Zealand practice patterns in the context of clinical practice guidelines. Arch Dis Child 2008;93:307-12.
 9. Davies G, Paton JY, Beaton SJ, Young D, Lenney W. Children admitted with acute wheeze/asthma during November 1998-2005: a national UK audit. Arch Dis Child 2008;93:952-8.
 10. Szeffler SJ, Mitchell H, Sorkness CA, et al. Management of asthma based on exhaled nitric oxide in addition to guideline-based treatment for inner-city adolescents and young adults: a randomised controlled trial. Lancet 2008;372:1065-72.
 11. Wenzel S, Wilbraham D, Fuller R, Getz EB, Longphre M. Effect of an interleukin-4 variant on late phase asthmatic response to allergen challenge in asthmatic patients: results of two phase 2a studies. Lancet 2007;370:1422-31.
 12. Kwenshagen B, Halvorsen R, Jacobsen M. Adverse reactions to milk in infants. Acta Paediatr 2008;97:196-200.
 13. Vandenas Y, Koletzko S, Isolauri E, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child 2007;92:902-8.
 14. Ostblom E, Wickman M, van Hage M, Lilja G. Reported symptoms of food hypersensitivity and sensitization to common foods in 4-year old children. Acta Paediatr 2008;97:85-90.
 15. Verhasselt V, Milcent V, Cazareth J, et al. Breast milk-mediated transfer of an antigen induces tolerance and protection from allergic asthma. Nat Med 2008;14:170-5.
 16. Miceli Sopo S. I cibi solidi nella dieta del bambino. Medico e Bambino 2008;27:21-6.
 17. Fiochi A. Alimenti solidi, evidenze liquide? Medico e Bambino 2008;27:27-31.
 18. Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al.; GINI-Group. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. J Pediatr 2007;151:352-8.
 19. Kopp MV, Hennemuth I, Heinzmann A, Urbanek R. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics for primary prevention: no clinical effects of Lactobacillus GG supplementation. Pediatrics 2008;121:e850-6.
 20. Rothenberg ME, Klion AD, Roufosse FE, et al. Treatment of patients with the hyper eosinophilic syndrome with mepolizumab. N Engl J Med 2008; 358:1215-28.





AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

Una sola novità "applicabile": il testicolo ritenuto secondario.

I NUOVI STANDARD WHO 2006 Un buco nell'acqua troppo perfetto?

Dipende, naturalmente, dai punti di vista. I nuovi standard, specialmente ora che la popolazione pediatrica tende a tralignare nel versante dell'obesità, producendo delle deviazioni importanti rispetto agli standard di ieri, deviazioni considerate anche abbastanza "maligne", avevano avuto la pretesa di indicare degli standard veri ma ideali, buoni per tutto il mondo e basati sull'osservazione reale, di bambini peraltro nutriti al seno in maniera ottimale e tagliando le deviazioni maggiori della norma. I "nuovi" standard restano dunque un parametro ideale: tuttavia, oggi, vanno usati *cum granu salis*, e, ragionevolmente, senza gettare al fuoco gli standard "vecchi".

Di fatto, non solo in Cina, in particolare a Hong Kong, un eccesso di basse stature si ritrova tra i bambini di 3 anni, ma anche in UK c'è uno squilibrio, stavolta riguardo al peso, più basso del "giusto" per i bambini inglesi alla nascita e a quelli di 12 mesi^{1,2}. Così le conclusioni dei due lavori sono che *"a universal infant growth standard may not be appropriate across populations"* e *"the WHO standard is not representative of size at birth in the UK"*.

NB. Queste sono le fisime dell'uomo bianco. Che se poi si andassero a vedere i centili reali dei bambini dell'Africa sub-sahariana si troverebbe che dopo i 6 mesi il cinquantesimo centile effettivo è molto vicino al terzo centile nostro, per peso e altezza.

Vale la pena di utilizzare i centili del peso e dell'altezza come screening nei bilanci di salute?

Dice di sì: un rapporto costi/benefici (30.000 pound per QALY) accettabile: permette di individuare tempestivamen-

te un difetto di GH (incidenza di 1/2000) o una sindrome di Turner (incidenza di 1/50.000 - 1/14.000); altre condizioni morbose, con incidenza approssimativa di 1/1000, come la celiachia, o il rachitismo non carenziale, possono essere almeno sospettate³.

RADDOPPIO DEL DIABETE TIPO 1 E VITAMINA D

Pare che sia il colpo del secolo: più vitamina D si prende da piccoli e a meno diabete tipo 1 si va incontro da grandicelli (vedi Novità 2007). Il dato viene confermato. Una metaanalisi di 4 studi caso-controllo dà una *odds ratio* (OR) di 0,71 per i bambini che avevano ricevuto una supplementazione vitaminica rispetto a quelli che non l'avevano ricevuta (c'è anche un significativo rapporto dose-effetto); e i risultati di uno studio di coorte sembrano confermare questi dati⁴.

C'entri o non c'entri la vitamina D (più no che sì), il diabete tipo 1 (come il diabete tipo 2, ma le cause sono certamente diverse) è in precipitoso aumento: +40% previsto per il 2010. La causa presunta? Come per l'atopia: l'ipotesi igienica. L'incidenza è molto maggiore nei Paesi sviluppati (in Finlandia 400 volte più che in Venezuela)⁵.

DIABETE TIPO 1: FATTORI PREDITIVI DI NEFROPATIA

Uno studio prospettico (*Oxford Regional Prospective Study*), protratto per quasi 10 anni, su più di 5000 bambini, trova una prevalenza cumulativa di microalbuminuria del 25,7% dopo 10 anni e del 50,7% dopo 19 anni di diabete, con un passaggio alla macroalbuminuria nel 13,9% dei casi, di solito attorno ai 20 anni di età. Il livello di emoglobina glicosilata, dunque la qualità del controllo glicemico, costituisce l'unico (debole) fattore implicato⁶.

DIABETE TIPO 2 E DIETA MEDITERRANEA

Vi è un'associazione netta tra il grado di aderenza alla dieta mediterranea e il rischio di diabete tipo 2: un rischio basso per un alto punteggio di aderenza (7-8) e viceversa, un alto rischio per chi ha un basso punteggio (< 3). L'effetto protettivo della dieta comporta u-

na riduzione del 35% per ogni due punti dello score. Lo studio longitudinale è stato condotto per 4 anni su 13.380 laureati⁷.

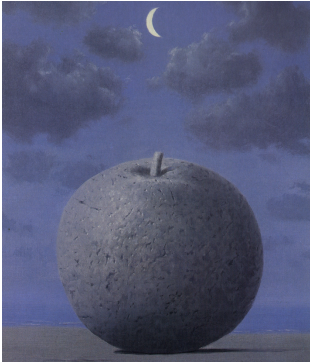
IL TESTICOLO CHE SI NASCONDE IN RITARDO

Ecco un tema seminuovo: il criptorchidismo secondario. Lo aveva riportato all'attenzione, ricordate, il *"Nordic Consensus"*, di cui si è parlato l'anno scorso⁸. Lo studio, qui, è sistematico: un gruppo di scolari olandesi (non una coorte) è stato seguito per tre anni con controlli trasversali a 6 anni (2462 scolari), 9 anni (1038 scolari), 13 anni (353 scolari). I bambini con una localizzazione testicolare dubbia sono stati inviati al centro di riferimento. La diagnosi di criptorchidismo acquisito è stata posta in 25 bambini di 6 anni (1,2%), 23 di 9 anni (2,2%) e 4 di 13 anni (1,1%). A fronte di questi, sugli stessi bambini, c'è stato un riscontro di 33 testicoli ritenuti congeniti, di cui 31 già trattati.

In sostanza, il peso statistico del testicolo ritenuto secondario è lo stesso del testicolo primitivo, anzi maggiore (52 contro 33 su 4353). In sostanza, ancora, lo screening precoce (1 anno) del testicolo ritenuto non è sufficiente⁹, e va ripetuto più volte fino ai 10 anni di età.

Bibliografia

- Hut LL, Schooling CM, Bowling BJ, et al. Are universal standards for optimal infant growth appropriate? Evidence from a Hong Kong Chinese birth cohort. *Arch Dis Child* 2008;93:561-5.
- Wright C, Lakshman R, Emmett P, Ong KK. Implication of adopting the WHO 2006 Child Growth Standard in the UK: two prospective cohort studies. *Arch Dis Child* 2008;93:566-9.
- Fayer D, Nixon J, Hartely S, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height screening programmes during the primary school years: a systematic review. *Arch Dis Child* 2008;93:278-84.
- Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008;93:512-7.
- Harjutsalo V, Sjöberg L, Tuomilehto J. Time trends in the incidence of type 1 diabetes in Finnish children: a cohort study. *Lancet* 2008;371:1777-82.
- Widmer B, Orevost AT, Ashwartz O, et al. Predictors of micro and macroalbuminuria in diabetes type 1. *BMJ* 2008;336:697-701.
- Martinez-Gonzalez MA, de la Fuente-Arillaga C, Nunez-Cordoba M, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of developing diabetes: a prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:1348-51.
- Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-43.
- Hack WW, Sijstermans K, van Dijk J, et al. Prevalence of acquired undescended testis in 6-year, 9-year and 13-year-old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child* 2007;92:17-20.



Poche novità, prevalentemente epidemiologiche; la principale riguarda la celiachia.

■ DIARREA ACUTA: VACCINI, RACECADOTRIL, MISURE IGIENICHE FINIS DIARRHOEAE

Il vaccino, presentato lo scorso anno, fa ora la sua sfilata in passerella.

In America Latina (15.183 bambini di 6-13 settimane, metà *Rotarix*, metà placebo, meno gastroenteriti, 32 contro 161, $p < 0,0001$, nessuna invaginazione, riduzione dei ricoveri ospedalieri per gastroenterite pari a 39%)¹; in 6 Paesi europei (3994 bambini, 2646 *Rotarix*, 1348 placebo, 24 episodi di diarrea in due anni nel gruppo vaccino contro 94 dei controlli, $p < 0,0001$, effetto protettivo contro la diarrea severa da rotavirus 90,4%, e contro il ricovero per diarrea da rotavirus 96,0%)².

A Hong Kong ci si limita a un calcolo economico costi-benefici: una vaccinazione universale darebbe un risultato economicamente neutro per un costo del vaccino tra 40 e 92 dollari per ciclo vaccinale³.



L'altra novità (la prima vera novità farmacologica degli ultimi 30 anni nel campo della diarrea acuta) è il racecadotril, un potente farmaco anti-secretorio (anti-encefalinas), già largamente sperimentato in Europa e dunque una novità solo per l'Italia, dove è entrato in commercio soltanto ultimamente. Una recente *review* spagnola ce lo ripropone in termini molto favorevoli⁴; ma possiamo più facilmente rimandare, per una valutazione più approfondita, a una bella "farmacoriflessione" pubblicata su *Medico e Bambino* nel gennaio di quest'anno⁵. Si tratta del primo (e unico) farmaco in grado di ridurre (quasi dimezzare) l'output fecale, in pratica l'acqua perduta con le feci, di ridurre significativamente i segni sierologici della disidratazione (la riduzione del rapporto

Na^+/K^+ nelle urine, indice indiretto di iperaldosteronismo reattivo) e la frequenza dei "ritorni" in pronto soccorso. Un farmaco vero, insomma, che previene concretamente l'unico rischio della gastroenterite, la disidratazione, e che rappresenta, a giudizio del compilatore, un pericoloso concorrente del vaccino.

In Brasile, a San Salvador, viene invece valutato un intervento di sanificazione cittadina su due coorti di bambini di 0-36 mesi di età, studiato rispettivamente prima (1997-'98) e dopo (2003-'04): viene registrata una diminuzione del 22% della prevalenza di diarrea, con 7,3 giorni di malattia per bambino rispetto ai 9,2 di prima dell'intervento. A parte i vantaggi socio-urbani, meglio il vaccino⁵.

NB. Anche per la diarrea del viaggiatore, prevalentemente dovuta a *Escherichia coli* enterotossigeno (ETEC), è stato sperimentato un vaccino, da somministrare mediante cerotto⁶.

■ INVAGINAZIONE INTESTINALE: EPIDEMIOLOGIA

Lo studio retrospettivo di 248 bambini svizzeri con diagnosi certa di invaginazione ci fornisce dati che in parte si scostano da quelli tradizionali.

Intanto l'età media, abbastanza più alta dell'atteso (2,7 anni); poi l'assenza di relazione con l'infezione da rotavirus. In realtà, 70 pazienti avevano una storia di gastroenterite concomitante ma, dei 61 di questi testati per il rotavirus, solo 5 sono risultati positivi.

Per quel che riguarda l'evoluzione, 38 soggetti si sono svaginati spontaneamente, 183 dopo clisma, e solo 67 sono stati sottoposti a intervento chirurgico. Nessun decesso. L'incidenza dell'invaginazione è stata, nei tre anni consecutivi della ricerca, pari a 38, 31 e 26 casi per 100.000 nati⁷.

■ SALINITÀ E TONICITÀ DELLE SOLUZIONI PER INFUSIONE

L'annata scorsa abbiamo già preso in considerazione la questione, in rari casi cruciale (reidratazione), ma forse per altri versi inflazionata, almeno in pediatria, dell'uso "comodo" di un mantenimento quasi mai necessario, se non forse in alcune condizioni post-operatorie.

Per la reidratazione il discorso è semplice: la soluzione da usare è quella isotonica, che l'organismo ha perduto e che corrisponde come quantità alla perdita di peso: in una disidratazione severa dal 10% al 15% del peso corporeo, facile da calcolare, da somministrare nel giro di 6 ore. L'uso delle soluzioni ipotoniche, scorretto per la reidratazione, è stato sottoposto a critica anche per la terapia di mantenimento, come causa non eccezionale di iposodiemia pericolosa.

In effetti, una ricerca trasversale effettuata in 17 ospedali su un totale di 99 bambini in infusione per 24 ore ha trovato 21 iponatremie e il 77% riceveva in effetti soluzioni iposaline. Ma, in realtà, la questione è un'altra: quasi la metà dei bambini riceveva un eccesso di fluidi, il 79% non aveva avuto un controllo dell'elettrolitemia prima dell'infusione. D'altra parte, alla domanda se sia meglio una soluzione 1,8% piuttosto che una soluzione 4,5% di NaCl, la risposta teorica è che per un mantenimento la soluzione iposalina è più "fisiologica", più vicina al fabbisogno e all'introito effettivo abituale; che però non esiste una soluzione buona per tutte le stagioni, e che il calcolo dei fabbisogni va fatto sul bambino (superficie corporea, funzione renale, perdite); e che specialmente almeno un controllo degli elettroliti prima di cominciare l'infusione, e magari un altro in corso d'opera, vanno fatti caso per caso^{8,9}.

■ LA SECONDA GIOVINEZZA DELLA CELIACHIA: DIAGNOSI DAL DITO

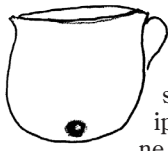
La possibilità di porre diagnosi di sicurezza (specificità 100%) o di escluderla con una confidenza dell'80% circa (sensibilità 78%), su sangue capillare e in ambito ambulatoriale, è offerta da un test recente, che utilizza le emazie come fonte di transglutaminasi e dosa gli anticorpi IgA. Solo una piccola frazione (il 15% circa) di questi bambini aveva avuto una diagnosi clinicamente guidata. Siamo a un passo da uno screening "naturale"¹⁰.



■ EMA + BIOPSIA = CELIACHIA LATENTE

Trentanove bambini su 133 studiati tra il 1996 e il 2002 erano EMA-positivi, con mucosa normale. Ri-biopsiati durante il settennio successivo, la metà circa di questi bambini mostrava segni di enteropatia. In sostanza (ma lo sapevamo), il dato è suggestivo di una pre-celiachia, di una celiachia *in itinere*¹¹.

STIPSI E ATOPIA



La questione si riferisce, evidentemente, alle vecchie ricerche italiane sulla stipsi causata da ipersensibilità alle proteine del latte vaccino, con flogosi della mucosa rettale.

La ricerca, questa ricerca, è stata negativa in questo senso: l'incidenza di stipsi cronica in 2068 bambini tra 6 mesi e 6 anni è stata di 1,8%; nessuno ebbe giovamento dalla dieta di eliminazione; l'incidenza di atopìa è risultata eguale (18% circa) tra i bambini con stitichezza e i bambini con alvo regolare¹².

DORMIRE SUPINI DIMINUISCE L'INCIDENZA DI STENOSI PILORICA IPERTROFICA?

L'ipotesi è stata avanzata in Svezia per il riscontro di una correlazione tra il calo dell'incidenza di stenosi pilorica e di SIDS. La ricerca è stata ripetuta in Scozia: tra il 1981 e il 2004 l'incidenza di stenosi pilorica ipertrofica è scesa da 4,4% a 1,3% per 1000 nati.

Un calo certo, e consistente; tuttavia la caduta dell'incidenza di stenosi pilorica ha preceduto la caduta di SIDS; dunque la correlazione causale tra i due fenomeni viene quanto meno posta in dubbio¹³.

PS. Non sappiamo e non possiamo dire se questo calo riguardi solo la Svezia (improbabile ma non impossibile) o se sia più generale: nella nostra piccola esperienza del Friuli Venezia Giulia i numeri, in questi anni, sono rimasti gli stessi: 4%.

SULLA TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN

Nessuna novità; solo una rassegna. La nutrizione parenterale esclusiva è indicata come la prima linea di intervento (mentre una nutrizione enterale parziale è indicata anche come strategia di mantenimento nel lungo termine).

Corticosteroidi (per l'induzione, non per il mantenimento), azatioprina e methotrexate sono farmaci validi per una terapia farmacologica di fondo, mentre l'infliximab è indicato per i soggetti resistenti e l'adalimumab per i pazienti allergici all'infliximab o divenuti resistenti a questo anticorpo monoclonale¹⁴.

ATRESIA DELLE VIE BILIARI: NECESSITÀ E POSSIBILITÀ DI UNA DIAGNOSI PRECOCE

L'intervento di Kasai risulta efficace nella metà dei casi nell'immediato, ma dopo i 4 anni almeno un terzo dei trattati deve effettuare il trapianto.

Non tanto male: i tempi di attesa e i risultati del trapianto sono ora molto buoni, ma anche qui la necessità (diminuzione del 75% o più della funzionalità epatica) dipende dalla precocità della diagnosi e dell'intervento: il trapianto è da fare nel 25% dei casi in cui quest'ultimo è stato effettuato entro i primi 45 giorni di vita, nel 67% dei casi se l'intervento è stato eseguito tra i 45 e i 75 giorni, nel 90% dei casi se l'intervento è effettuato ancora dopo¹⁵.

Ora, paradossalmente, i tempi della diagnosi, o meglio dell'intervento, si stanno allungando: da una media di 48 giorni nel quinquennio 1990-'94 a una media di 69 giorni nel quinquennio 2000-'04 (disattenzione? eccesso di prudenza? dispersione dei casi?)¹⁶.

A Taiwan è attivo un programma di screening per il riconoscimento dell'acolia fetale, affidato ai genitori, facilitato da una carta di riferimento "cromatica"; ha aumentato consistentemente sia la precocità della diagnosi che il successo immediato dell'intervento, salito dal 37% al 60%¹⁷.

VOMITO CICLICO: PSICOSOMATICO?

Uno studio di coorte ci dice che nel 60% dei casi la sindrome si risolve in tempi brevi e nel 40% dei casi invece rimane (grosso modo, lo sapevano tutti), e va incontro a disturbi che gli Autori considerano psicosomatici (mal di pancia, mal di testa); anche questo si sapeva, solo che entrambi i disturbi possono anche essere attribuiti a emicrania cefalalgica e/o addominale (come a qualcuno di noi pare certo, sulla conoscenza sperimentata del "reale", statistico, passaggio dall'una all'altra patologia).

L'ipotesi "psycho", e il ruolo di uno stato ansioso e del mancato successo di un trattamento che trascuri il bio-psicosociale, sono sostenuti dagli Autori, peraltro sulla base di una letteratura non convincente¹⁸.

NB. L'argomento è sempre allo studio; probabilmente la causa non è una sola; è da considerare il ruolo di varianti metaboliche compensate (SNP) del metabolismo, per i casi più severi, e di canalopatie (torniamo a qual-

che forma di emicrania, anche questa patologia geneticamente e biologicamente disomogenea) per i casi più persistenti.

LO ZUCCHERO FA TOLLERARE MEGLIO IL DOLORE DELL'INSERZIONE DI UN TUBO NASOGASTRICO

Questo, più o meno, lo si sapeva già; si tratta, comunque, di lattanti, da nutrire per via nasogastrica. Lo zucchero (saccarosio) si mette sulla lingua, in singola dose (soluzione 24%), subito prima dell'inserzione del tubicino, e l'effetto è misurato sia col *Neonatal Facial Coding Score*, sia con la valutazione del pianto, sia con il controllo della frequenza cardiaca¹⁹.



BOTULISMO DEL LATTANTE E IMMUNOGLOBULINE ANTIBOTULINO

I casi ricoverati in trent'anni al *Children's Hospital* di Los Angeles sono stati 67 (40% da tossina di tipo A e 60% da tossina di tipo B). In media, i 52 bambini che non hanno ricevuto le gammaglobuline specifiche in vena hanno avuto bisogno di 17 giorni di ventilazione meccanica; i 15 bambini trattati con gammaglobulina specifica hanno avuto un vantaggio significativo in termini di durata della degenza e della respirazione assistita²⁰.

Bibliografia

1. Linhares AC, Velazquez FR, Pérez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet* 2008;371:1181-9.
2. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1757-63.
3. Ho AM, Nelson EA, Walker DG. Rotavirus vaccination for Hong Kong children: an economic evaluation from the Hong Kong Government perspective. *Arch Dis Child* 2008;93:52-8.
4. Tormo R, Polanco I, Salazar-Lindo E, Goulet O. Acute infectious diarrhoea in children: new insights in antisecretory treatment with racecadotril. *Acta Paediatr* 2008;97:1008-15.
5. Fontana M. Il racecadotril. *Medico e Bambino* 2008;27:43-6.
6. Fench SA, Dupont HL, Bourgeois AL, et al. Use of a patch containing heat-labile toxin from *Escheri-*

chia coli against travellers' diarrhoea: a phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled field trial. *Lancet* 2008;371:2019-25.

7. Buettcher M, Baer G, Bonhoeffer J, Schaad UB, Heininger U. Three-year surveillance of intussusception in children in Switzerland. *Pediatrics* 2007;120:473-80.

8. Armon K, Riordan A, Playfor S, et al. Hyponatremia and hypokalemia during intravenous fluid administration. *Arch Dis Child* 2008;93:285-7.

9. Coulthard MG. Will changing maintenance intravenous fluid from 0.18% to 0.45% saline do more harm than good? *Arch Dis Child* 2008;93:335-40.

10. Korponay-Szabó IR, Szabados K, Pusztai J, et al. Population screening for coeliac disease in primary care by district nurses using a rapid antibody test: diagnostic accuracy and feasibility study. *BMJ* 2007;335:1244-7.

11. Grodzinsky E, Fälth-Magnusson K, Högborg L,

Jansson G, Laurin P, Stenhammar L. IgA endomysium antibodies - an early predictor for celiac disease in children without villous atrophy. *Acta Paediatr* 2008;97:972-6.

12. Simeone D, Miele E, Boccia G, Marino A, Troncone R, Staiano A. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child* 2008 Jun 18.

13. Sommerfield T, Chalmers J, Youngson G, Heeley C, Fleming M, Thomson G. The changing epidemiology of infantile hypertrophic pyloric stenosis in Scotland. *Arch Dis Child* 2008;93:1007-11.

14. Akobeng AK. Crohn's disease: current treatment options. *Arch Dis Child* 2008;93:787-92.

15. Wildhaber BE, Majno P, Mayr J, et al. Biliary atresia: Swiss national study, 1994-2004. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:299-307.

16. Wadhvani SI, Turmelle YP, Nagy R, Lowell J, Dillon P, Shepherd RW. Prolonged neonatal jaundi-

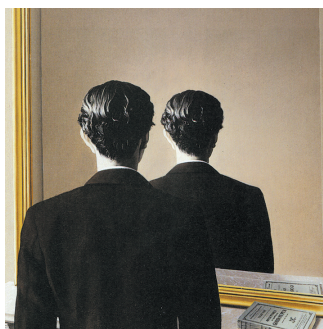
ce and the diagnosis of biliary atresia: a single-center analysis of trends in age at diagnosis and outcomes. *Pediatrics* 2008;121:e1438-40.

17. Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. *Hepatology* 2008;47:1233-40.

18. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. Outcome for children with cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child* 2007;92:1001-4.

19. Mc Cullough S, Halton T, Mowbray D, McFarlane PI. Lingual sucrose reduces the pain response to nasogastric tube insertion: a randomised clinical trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F100-3.

20. Underwood K, Rubin S, Deakers T, Newth C. Infant botulism: a 30-year experience spanning the introduction of botulism immune globulin intravenous in the intensive care unit at Childrens Hospital Los Angeles. *Pediatrics* 2007;120:e1380-5.



GENETICA

Capitolo difficile: difficile in particolare scegliere, fra i grandi progressi della materia, le novità "applicabili".

SULLA GENETICA DELLA FRAGILITÀ OSSEA

Non pare che, a differenza di quanto si era (forse) portati a presumere, l'osteoporosi senile sia legata a caratteristiche genetiche recettoriali per la vitamina D.

Uno studio *genome-wide* su una popolazione islandese di 5861 persone è alla ricerca di un'associazione tra 301.019 *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) e la densità dell'osso in corrispondenza dell'anca e della colonna lombare. Successivamente una ricerca, ristretta a 74 SNP e a 32 loci, è stata svolta su tre popolazioni, sempre di discendenza europea, ancora in Islanda, ma anche in Australia e in Danimarca¹. Varianti genetiche associate a modificazioni della densità ossea sono state trovate in tre regioni già considerate importanti a questo fine, per motivi fisiologici: una sita in 13q14 dove si trova il gene attivatore del recettore nucleare kappaB ligando (RANKL), due nel gene osteoprotegrin (OPG), sito in 8q24; e infine il recettore

1 per gli estrogeni (ESR1), sito in 6q25. Altre due regioni associate a osteoporosi e fratture per piccoli traumi sono in 1p36 e nella regione del complesso maggiore di istocompatibilità 6p21.

Un secondo studio *genome-wide* su 314.075 SNP svolto in UK ha dato risultati solo in parte simili: confermata l'associazione di osteoporosi e fragilità con la presenza di tre diversi SNP sul cromosoma 8, in vicinanza del gene OPG, e di un SNP sul cromosoma 11 in vicinanza del gene *Lipoprotein-Receptor Related Protein 5* (LRP5). Queste varianti si ritrovano in un quinto della popolazione generale e potrebbero essere oggetto di screening².

Ma, forse, per oggi o per domani, ci si potrebbe domandare: a che pro?

Tutto questo, comunque, potrebbe esortare a dimenticare le ipotesi di facilitazione dell'assorbimento del calcio in età infantile-giovanile sia mediante l'assunzione di vitamina D, sia mediante l'assunzione di latte, sia mediante l'attività fisica, per proteggere dalle fratture in età avanzata che sembrerebbero dipendere da altri meccanismi e da altri geni. O forse no. Comunque, un argomento in via di sviluppo.

SULLA GENETICA DEL NEUROBLASTOMA

Altra ricerca *genome-wide* su 1032 pazienti con neuroblastoma e 2043 controlli. Un'associazione tra la presenza di neuroblastoma e 3 *Single Nucleotide*

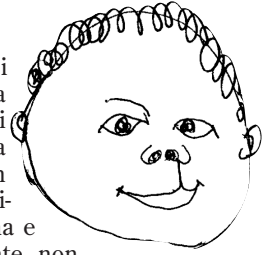
Polymorphism (SNP) e la banda del cromosoma 6p22 contenente i geni candidati FLJ22536 e FLJ44180. Una omozigosi per il più significativo dei tre SNPs, rs6939340, comporta un'associazione con OR 1,97. L'associazione con l'allele di maggior rischio in 6p22 comporta una maggiore aggressività e precocità di metastasi del neuroblastoma. Tutto, o quasi, come prevedibile, e specialmente l'oncologia finisce in genetica³.

SULLA GENETICA DELLA CARDIOMIOPERTROFIA A ESORDIO PEDIATRICO

Otto geni (MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNT3, TPM1, MYL3, MYL2, ACTC) sono associati a cardiomiopertrofia dell'adulto, in quanto codificano per sarco-proteine che, mutate, conducono alla patologia miocardica. Mutazioni di questi geni sono state trovate in 25 su 51 cardiomiopatie ipertrofiche apparentemente "sporadiche" a esordio pediatrico, e in 21 su 33 cardiopatie familiari. In sostanza, una ragionevole evidenza di una patologia genetica anche per le cardiopatie ipertrofiche a esordio precoce⁴.

SINDROME DI DOWN E PATOLOGIA EMATO-ONCOLOGICA

L'associazione della trisomia 21 con la leucemia mieloide (transitoria) a esordio neonatale è ben nota. Ma, oltre a questa, la patologia emato-oncologica di



questi bambini è particolarmente ricca: un rischio aumentato di circa 12 volte per la leucemia linfatica acuta tra i 5 e i 30 anni (e di 40 volte tra 0 e 5 anni); un rischio aumentato di 150 volte rispetto alla popolazione generale per la leucemia mieloide acuta⁵. Notevoli progressi sono stati tuttavia fatti per il trattamento di queste forme, progressi specifici per la popolazione dei bambini Down, ma non esenti da interesse per il trattamento della leucemia acuta in generale.

STORIA NATURALE DELLA SINDROME DI NOONAN

Sono seguiti per una dozzina di anni (età media 25 anni) 112 bambini con sindrome di Noonan, di cui il 35% con mutazione PTPN11 accertata: 3 morti per cardiomiopatia ipertrofica, 73 (65%) per stenosi polmonare (22 angioplastiche chirurgiche, 9 valvuloplastiche con palloncino); altezza finale media 167,4 cm per i maschi e 152,7 cm per le femmine; ritardo del linguaggio significativamente associato a disturbi di alimentazione nel primo anno di vita e necessità di scuola speciale per il 12% dei bambini che non avevano avuto disturbi alimentari contro il 58% di quelli che ne avevano avuti; necessità di scuole speciali per il 44% della popolazione dei Noonan, peraltro con un raggiungimento accademico medio non inferiore a quello della popolazione generale⁶.

STORIA NATURALE E POSSIBILE TERAPIA DELLA SCLEROSI TUBEROSA

La sclerosi tuberosa è una malattia relativamente comune; è caratterizzata da un difetto di correzione dei (micro)danni neuroanatomici e, clinicamente, dalla precoce presenza di macchie cutanee, acromiche nel primo caso, ipercromiche nel secondo. È dovuta a due geni distinti, che codificano per l'amartina e per la tuberina che coagiscono nella regolazione della P13-kinasi-AKT-mTOR-S6 per lo sviluppo e la crescita cellulare. Questo consente di considerare la possibilità di un intervento terapeutico che sostituisca il complesso bi-enzimatico amartina-tuberina in questa funzione: attualmente è in fase di iniziale valutazione un farmaco, la rapamicina. Non è previsto, e non sembra ragionevole, uno screening per questa malattia, al di là della diagnosi e del

monitoraggio clinico: principale raccomandazione, per ora, il controllo farmacologico degli eventuali episodi epilettici e il controllo clinico, oftalmologico, di neuroimmagine della pressione endocranica per il possibile sviluppo di astrocitomi a cellule giganti e di ematuria dovuta agli angiomiolipomi renali, con possibile compromissione funzionale⁷.

SINDROME DI MENKES: DIAGNOSI NEONATALE E TERAPIA

La sindrome di Menkes è una condizione molto rara, fatale, neurodegenerativa, associata a diverse mutazioni del gene per il trasporto del rame ATP7A. Sono stati studiati, tra il 1997 e il 2005, 81 bambini a rischio genetico, di cui 12 risultarono eleggibili per un tentativo terapeutico iniziato prima dei 22 giorni (somministrazione di rame). Un significativo effetto sulla sopravvivenza si è avuto nella quasi totalità dei casi (4,6 anni in media contro 1,8 anni della media "storica"). Solo due bambini hanno avuto uno sviluppo neurologico e della mielinizzazione normale, ma entrambi avevano un difetto genetico che comportava un parziale compenso del difetto di trasporto⁸.

Ha un senso tutto questo? Certamente sì, in termini di conoscenza e di futuri possibili sviluppi, certamente no in termini di sofferenza, prolungato dolore, speranze deluse per la maggior parte dei genitori. Probabilmente no anche per i fini di questa rassegna annuale di "Novità pratiche". Eppure non abbiamo (quasi) mai rinunciato a fare intravedere ai nostri lettori, medici pratici, quello che si nasconde dietro l'angolo, quello che segna la pediatria del futuro, e in parte anche quella del presente, ormai sempre meno infettivologica e meno acuta, e sempre più di difficile lettura e cultura. Non crediamo (per ora) che questo snaturi veramente questa nostra rassegna.

SULLA GENETICA DELLA LABIO-PALATOSCHISI

Studio di coorte: 2,1 milioni di bambini sono stati trattati in Norvegia tra il 1967 e il 2001 per palatoschisi e/o labioschisi; di questi è stata indagata la genealogia.

Tra i consanguinei di primo grado il

rischio relativo di ricorrenza è pari a 32 per ogni tipo di schisi e a 52 per la palatoschisi; non c'è differenza tra discendenza materna e paterna; egualmente, non c'è differenza per la concordanza genitori-figli e fratelli-fratelli. C'è comunque una franca evidenza sulla base genetica delle schisi orali, verosimilmente mediata da geni ad attività fetale, non condizionata dalla gravità del difetto e quindi, sempre verosimilmente, non multifattoriale⁹.

FIBROSI CISTICA: DIFETTOSO TRASPORTO DEL BICARBONATO E AGGREGAZIONE DEL MUCO

Per più di vent'anni si è continuato ad attribuire al difetto del canale del cloro (Cl⁻) regolatore della conduttanza transmembrana e alla conseguente povertà di acqua nei secreti mucosi. Poiché, tuttavia, si è potuto dimostrare che anche la secrezione del bicarbonato HCO₃⁻ è difettosa nella fibrosi cistica, e poiché il bicarbonato ha un ruolo cruciale per la normale espansione della mucina, con le cui molecole forma dei complessi solubili, sembra più ragionevole attribuire a quest'ultima disfunzione (o anche a quest'ultima) la causa della iper-aggregazione, scarsa solubilità e difficoltoso trasporto del muco in questa malattia¹⁰.

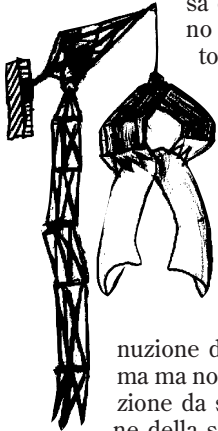
PTC124: UN TRATTAMENTO EFFICACE PER LA FIBROSI CISTICA DA MUTAZIONE NONSENSEN

Nel 10% circa dei soggetti con fibrosi cistica l'errore genetico è rappresentato da una mutazione nonsenso (stop prematuro dei codoni) nel mRNA per il regolatore della conduttanza transmembrana della FC (CFTR). Per questi pazienti viene proposta una terapia patogenetica, che consiste nell'assunzione per via orale di una piccola molecola, denominata PTC124, che induce i ribosomi a leggere selettivamente al di là dello stop dei codoni durante la traslazione del mRNA, in modo da produrre un CFTR funzionante. Una sperimentazione controllata, effettuata su 23 pazienti, in due cicli successivi di 14 giorni (separati da altri 14 giorni di intervallo), nel primo dei quali i pazienti ricevevano 16 mg/kg/die in tre dosi, e nel secondo 40 mg/kg/die, ha dato risultati parzialmente positivi: un aumento significativo del trasporto totale di Cl⁻ si è ottenuto in 16 su 23 pazienti nel primo ciclo e in 8 su 21 pazienti nel secondo, con una normalizzazione totale per 13 pazienti nel primo ciclo e per 9 nel secondo¹¹.

FIBROSI CISTICA E TRAPIANTO DI POLMONE: UN BUCO NELL'ACQUA?

Sono stati raccolti i dati della US *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry* e della *Organ Procurement and Transplantation Network* per identificare i pazienti entrati in lista d'attesa e il loro destino. Destino abbastanza crudele. In totale 248 su 514 bambini in lista sono arrivati al trapianto. La metà circa. Quattro fattori di rischio sono stati identificati: l'infezione da *Burholderia cepacia* (diminuzione della sopravvivenza, prima o dopo trapianto); la diagnosi di diabete (diminuzione della sopravvivenza, prima ma non dopo trapianto); l'infezione da stafilococco (diminuzione della sopravvivenza prima ma non dopo trapianto); l'età (diminuzione della sopravvivenza dopo trapianto). Nell'insieme, solo 5 pazienti ebbero un beneficio significativo dal trapianto, 315 un significativo rischio di danno; 76 pazienti ebbero un beneficio poco significativo; e 118 un rischio di danno poco significativo. Nell'insieme, non si può dire che il trapianto di polmone abbia rappresentato davvero uno strumento di più lunga sopravvivenza per i soggetti con fibrosi cistica¹².

Non è, evidentemente, detta l'ultima



parola, e abbiamo visto in precedenti edizioni di queste Novità che progressi significativi alla sopravvivenza dopo trapianto sono stati registrati recentemente, soprattutto con l'uso della ciclosporina per aerosol. Certamente, le cifre riportate comportano una grande delusione, ma una parte di questa delusione è legata alla insufficiente assistenza che i bambini statunitensi con malattia cronica ricevono mediamente. Da noi, per ora, le cose vanno significativamente meglio.

OSTEOGENESI IMPERFETTA E PAMIDRONATO: UN PASSO AVANTI?

Sinora il trattamento classico dell'osteogenesi imperfetta con pamidronato comportava la somministrazione, per anno e per bambino, di una dose variabile tra 3 e 12 mg/kg, in funzione della gravità del difetto. Un tentativo di raddoppiare la dose più bassa (6 mg/kg anziché 3), definendo solo due possibili scelte (6 oppure 12 mg/kg) su 12 bambini seguiti per 4 anni e controllati radiologicamente e densitometricamente con DXA, ha dimostrato comunque un migliore effetto sulla riparazione delle fratture, sulla non comparsa di nuove fratture, sulla densità ossea, e specialmente sullo sviluppo vertebrale nei bambini che ricevevano 12 mg/kg rispetto a quelli che ne ricevevano 6, senza effetti negativi né sul modella-



mento dell'epifisi né sugli indici di ricambio minerale dell'osso¹³.

Bibliografia

1. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 2008;358:2355-65.
2. Richards JB, Rivadeneira F, Inouye M, et al. Bone mineral density, osteoporosis, and osteoporotic fractures: a genome-wide association study. *Lancet* 2008;371:1505-12.
3. Maris JM, Mosse YP, Bradfield JP, et al. Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma. *N Engl J Med* 2008;358:1899-908.
4. Morita H, Rehm HL, Menesses A, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med* 2008;358:1899-908.
5. Webb D, Roberts I, Vyas P. Haematology of Down syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F503-7.
6. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child* 2007;92:128-32.
7. Osborne JP, Merrifield J, O'Callaghan FJ. Tuberos sclerosi: what's new? *Arch Dis Child* 2008;93:728-31.
8. Kaler SG, Holmes CS, Goldstein DS, et al. Neonatal diagnosis and treatment of Menkes disease. *N Engl J Med* 2008;358:605-14.
9. Sivertsen A, Wilcox AJ, Skjaerven R, et al. Familial risk of oral clefts by morphological type and severity: population based cohort study of first degree relatives. *BMJ* 2008;336:432-4.
10. Quinton PM. Cystic fibrosis: impaired bicarbonate secretion and mucoviscidosis. *Lancet* 2008;372:415-7.
11. Kerem E, Hirawat S, Armoni S, et al. Effectiveness of PTC124 treatment of cystic fibrosis caused by nonsense mutations: a prospective phase II trial. *Lancet* 2008;372:719-27.
12. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung transplantation and survival in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2007;357:2143-52.
13. Senthilnathan S, Walker E, Bishop NJ. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child* 2008;93:398-400.



Le novità principali riguardano una patologia comunque specialistica, l'artrite reumatoide giovanile, e il lupus.

UN AUTOANTIGENE PARATIROIDEO ALLA BASE DELLA POLIENDOCRINOPATIA AUTOIMMUNE DI TIPO 1

La poliendocrinopatia autoimmune di tipo 1 (APS-1) è una malattia genetica, legata a una mutazione di un gene AIRE regolatore dell'autoimmunità. Non era noto peraltro, sinora, quale fosse l'autoantigene scatenante, che è stato identificato con una ricerca certosina e molto estesa che ha coinvolto 87 pazienti con APS-1 e 293 controlli, sani o con altra patologia autoimmune. E che ha dimostrato la presenza di autoanticorpi contro una proteina (*Leucine-rich-repeat protein 5*), denominata NALP5. Autoanticorpi verso NALP5 sono stati individuati nel 49% dei soggetti con APS-1 e con ipoparatiroidismo, mentre erano assenti nei soggetti APS-1 non ipoparatiroidi, oltre che in tutti i controlli¹.

TERAPIA: "POLSI" DI CORTISONE NELLA SINDROME DI KAWASAKI "RESISTENTE"

In 63 casi (su 411 in totale) di malattia di Kawasaki resistente a una singola dose di immunoglobuline intravena (IVIg) è stata paragonata l'efficacia di una seconda dose di IVIg contro quella di un singolo bolo di metilprednisolone (IVMP). Successo nel 77% dei "resistenti" che hanno ricevuto IVMP e nel 63% dei soggetti che hanno ricevuto la seconda dose di IVIg.

Dei 17 pazienti che non hanno risposto all'una o all'altra terapia di soccorso, 12 sono andati incontro a coronaropatia. Dunque, entrambe le scelte di soccorso sono efficaci e, si dovrebbe aggiungere, necessarie: le forme resistenti sono ovviamente le più gravi e quelle in cui il rischio di danno coronarico è più alto².

TERAPIA: METHOTREXATE E ANTICORPI MONOCLONALI PER L'ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE

Vengono qui riferiti alcuni numeri, derivanti da larghe sperimentazioni con-

trollate sull'artrite reumatoide giovanile severa, tutte seguite da successo. Le sperimentazioni sono state effettuate:

- a) con methotrexate (28% di remissione clinica) e con methotrexate + etanercept (50% di remissione)³;
- b) con adalimumab (anticorpo anti-TNF) senza methotrexate (74% di remissione) o con methotrexate e adalimumab (37% di ricadute dopo 4 mesi) o con methotrexate da solo (65% di ricadute)⁴;
- c) infine con abatacept (un modulatore selettivo della co-stimolazione dei T-linfociti) in soggetti che non avevano risposto a terapie più convenzionali (70% di remissioni; 20% di ricadute in terapia contro 53% di ricadute in placebo)⁵.

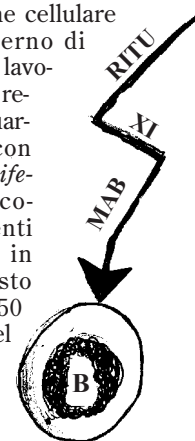
In sostanza, tutti e tre gli anticorpi monoclonali sperimentati, da soli o preferibilmente in associazione con la terapia "di fondo" a base di methotrexate, si sono dimostrati efficaci anche nelle forme severe e/o resistenti di artrite reumatoide giovanile: la lunga remissione clinica, la non progressione radiologica e la protezione nei riguardi delle ricadute sembrano essere oggi dei risultati ragionevolmente raggiungibili nella maggior parte dei casi.

TERAPIA: TOCILIZUMAB PER L'ARTRITE REUMATOIDE GIOVANILE SISTEMICA

Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale che si lega al recettore dell'interleuchina 6. Cinquantasei bambini e adolescenti (età 2-19 anni) resistenti al trattamento convenzionale sono stati trattati con 3 dosi di 8 mg di tocilizumab intervallate da 2 settimane, in aperto. I 51 pazienti che hanno risposto sufficientemente, e in cui la CRP è scesa sotto i 5 mg/l, sono stati trattati, random, con placebo o con tocilizumab per 12 settimane. Il 17% dei pazienti trattati con placebo e l'80% dei pazienti trattati con l'anticorpo monoclonale sono rimasti in remissione. In una terza fase, in aperto, di trattamento col monoclonale, una remissione sufficiente è stata ottenuta e mantenuta nel 98% dei pazienti e una remissione ottimale nel 90%. Effetti avversi: bronchite, gastroenterite, enterorragie⁶.

TERAPIA: RITUXIMAB PER IL LUPUS A ESORDIO GIOVANILE

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è essenzialmente una malattia da iperdis-regolazione della popolazione linfocitaria B. Il rituximab è un anticorpo monoclonale che induce una deplezione cellulare specifica all'interno di questa classe. Il lavoro in questione è retrospettivo e riguarda 19 bambini con manifestazioni *life-threatening* o comunque resistenti di LES, trattati in aperto con questo monoclonale (750 mg/m² ev x 2 nel corso di 15 gg), in aggiunta ad altri trattamenti immunodepressivi; i pazienti sono stati seguiti per una mediana di 20 mesi. Un netto e rapido miglioramento fu osservato nel corso del primo mese: riduzione dell'indice BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) da 14 a 6 (p < 0,005); miglioramento significativo della funzione renale, della complementemia e dell'emocromo. Cinque casi di zoster⁷.



TERAPIA: ETANERCEPT PER LA PSORIASI A PLACCHE NELL'ADOLESCENTE

La terapia della psoriasi a placche con etanercept, recettore solubile del TNF, era già stata sperimentata nell'adulto. Una sperimentazione controllata su 211 bambini o adolescenti (età 4-17 anni) ne conferma l'efficacia anche in età pediatrica: dopo 12 settimane il 75% dei trattati e il 12% dei placebo hanno raggiunto un PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) di 50 e il 27%, contro il 7%, un PASI di 90⁸.

TRAPIANTO PARZIALE DI FACCIA, A 18 MESI DALL'INTERVENTO

Si è già parlato l'anno scorso di questo sconvolgente esperimento. Sensibilità termica e tattile fine recuperate entro 6 mesi. Funzioni motorie recuperate entro 10 mesi. Ac-

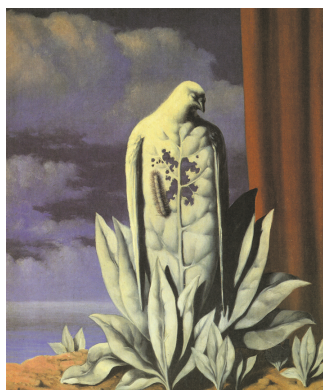
cettazione psicologica progressivamente in miglioramento. A 18 mesi, la paziente si considera soddisfatta del risultato estetico. Due episodi di rigetto, regrediti in terapia (non altri episodi dopo un intervento preventivo di foto-chemioterapia extracorporea)⁹.

Bibliografia

1. Almohammadi M, Bjorklund P, Hallgren A, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and the NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* 2008;358:1018-28.
2. Furukawa T, Kishiro M, Akimoto K, Nagata S, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of steroid pulse

- therapy on immunoglobulin-resistant Kawasaki disease. *Arch Dis Child* 2008;93:142-6
3. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET); a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008;372:375-82.
4. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008;359:810-20.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008;372:383-91.
6. Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised dou-

- ble-blind placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008;371:998-1006.
7. Podolskaya A, Stadermann M, Pilkington C, Marks SD, Tullus K. B cell depletion therapy for 19 patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Arch Dis Child* 2008;93:401-6.
8. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-51.
9. Dubernard JM, Lengelé B, Morelon E, et al. Outcomes 18 months after the first human partial face transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2451-60.



I NFEZIONE

nel 47% da stafilococco aureo (in un caso meticillino-resistente) e nel 21% da patogeni Gram-negativi; la cosa ha evidentemente massima rilevanza nei reparti di terapia intensiva¹.

di polmonite di particolare gravità, resistente alla levofloxacina e alla rifampicina, di cui 5 letali, in bambini già trattati per Tb multiresistente³.

IL "GRUNTING" È UN SEGNO DI INFEZIONE BATTERICA SEVERA?

Sì, ma non nel piccolo lattante (< 3 mesi), nel quale l'associazione con un'infezione batterica non è chiara; piuttosto nei bambini di età superiore, sia sani (p = 0,007) che affetti da una malattia cronica (p = 0,003), nei quali la comparsa di rantolo si associa significativamente a una infezione o superinfezione batterica severa e va considerato un segno di allarme².

CORTISONE NELLA MENINGITE E NELLO SHOCK SETTICO

Si tratta di argomenti ormai vecchi e ripetitivi, che non dovrebbero forse più essere né scritti né letti, a meno che non portino autentiche novità.

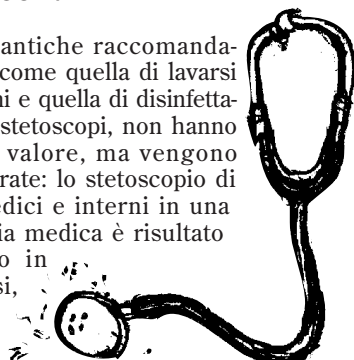
Il trattamento della meningite con steroidi associati al ceftriaxone, che ha avuto un impatto certo sui protocolli terapeutici in Occidente, peraltro con modeste prove di efficacia sul campo, ha invece sempre, o quasi, dimostrato una non efficacia, quando non un fattore aggiuntivo di rischio, nelle popolazioni a basso standard sanitario. È il caso anche di queste due segnalazioni, su circa 500 casi in Africa (risultato nullo; mortalità 50%!!!) e su altrettanti bambini in Vietnam^{4,5}.

Più o meno la stessa cosa si deve dire a proposito dello shock settico, altra condizione in cui l'uso degli steroidi era

Più che altro spigolature, paradossalmente (si tratta di infezioni!!) poco applicabili.

LO STETOSCOPIO COME VETTORE DI PATOGENI

Le antiche raccomandazioni, come quella di lavarsi le mani e quella di disinfettare gli stetoscopi, non hanno perso valore, ma vengono trascurate: lo stetoscopio di 43 medici e interni in una guardia medica è risultato infetto in 37 casi,



LA TERAPIA DELLA TB MULTIRESISTENTE INNESCA LA COMPARSA DI PNEUMOCOCCHI RESISTENTI

I numeri sono piccoli, ma l'osservazione sembra interessante, anche se lontana dall'Europa: si tratta di 12 casi

diventata così popolare da rendere quasi difficile il suo non uso. Nell'adulto, uno studio multicentrico contro placebo su circa 500 pazienti non ha dimostrato alcuna riduzione di mortalità, né nei soggetti con buona risposta cortisolemica né in quelli con cattiva risposta alla corticotropina (in realtà, la terapia steroidea mostra un misurabile effetto di sostegno della terapia antishock, ma una maggiore frequenza di complicanze infettive)⁶. Nel bambino (nel quale lo shock settico è limitato ormai alla sepsi meningococcica iperacuta) la situazione non è molto diversa. Peraltro, molti bambini con shock settico mostrano una insufficienza surrenalica grave, che non risponde alla corticotropina: in questi, in assenza di prove di efficacia, è comunque considerato ragionevole, e raccomandato, l'uso di 5 mg/kg/die di idrocortisone x 7 giorni (perché tanti?)⁷.

MENINGITE E NEURODANNO A DISTANZA

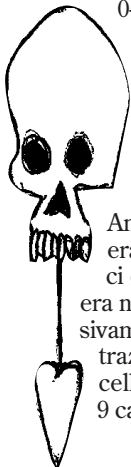
Molto si è detto, con scarsa o critica documentazione (forse per favorire l'accettazione del vaccino anti-meningococcico) sugli esiti neurocomportamentali a distanza, nei sopravvissuti.

Orbene, lo studio su 182 bambini che hanno superato una meningite batterica non da emofilo, dell'età media di 10 anni, a distanza di 4-10 anni dall'episodio acuto, non ha dimostrato significative differenze per quanto riguarda le variabili della personalità e le competenze autopercepite. Un piccolo numero presenta alcuni problemi comportamentali⁸.

MIOCARDITE E MORTE IMPROVVISA

In 28 su 1516 autopsie in soggetti 0-18 anni, effettuate in un singolo centro pediatrico durante 10 anni, era presente una istologia di miocardite (età mediana 10 mesi; la metà dei casi riguarda bambini sotto l'anno di vita). Di questi, 16 avevano una storia di morte improvvisa.

Ancora, nella metà dei casi non erano presenti segni macroscopici di cardiopatia, il peso del cuore era normale, e la diagnosi era esclusivamente istologica (focolai di infiltrazione linfocitaria, necrosi miocellulare, edema interstiziale). In 9 casi è stato isolato un virus⁹.



TB (IN INGHILTERRA E GALLES)

Riportiamo tre contributi di carattere epidemiologico, raccolti in UK, ma verosimilmente non troppo distanti dalla nostra realtà. Tra il 1999 e il 2008 vi sono stati diagnosticati 3563 casi di età < 16 anni, con una incidenza annuale di 4,3/100.000, sostanzialmente stabile nel decennio, salvo per il fatto che la proporzione tra nati in Inghilterra (2,5/100.000, percentuale in calo progressivo) e nati fuori (37/100.000, percentuale in crescita), specialmente africani (88/100.000), si è progressivamente modificata.

Ancora una volta, dunque, va sottolineato che la Tb non aumenta, anzi cala continuamente nei Paesi ricchi, e che i numeri assoluti di incidenza e prevalenza riguardano solo gli immigrati.

Il tempo medio della diagnosi, dall'inizio dei sintomi, è stato di 37 giorni. Una piccola percentuale di pazienti (nell'insieme poco più del 10%) presentava resistenza alla INH, o alla rifampicina, o era multiresistente (NB: questo non dovrebbe sorprendere trattandosi per lo più, come si è visto, di bambini nati in Africa)¹⁰.

Nell'insieme i bambini con Tb sono pochi e sono visti, all'inizio, da molti pediatri e spesso anche da medici di medicina generale; ma poi la maggior parte di questi bambini vengono seguiti da un pediatra generalista; solo nella metà dei casi la terapia è stata controllata direttamente da personale specializzato in Tb (secondo le indicazioni DOTS, ovvero *Directly Observed Therapy System*)¹¹.

Per una valutazione della presenza o meno di infezione nei contatti, le linee guida NICE raccomandano il test basato sull'interferone-gamma (IFN-gamma), piuttosto che, o in associazione, con la Mantoux. La concordanza tra i due test è stata registrata nel 98% dei casi negativi, ma solo nell'11% dei casi positivi. Probabilmente l'uso del IFM-gamma ridurrà il numero dei soggetti (comunque pochissimi) trattati con INH per chemioprophilassi di presunta infezione Tb latente¹².

HIV (IN AFRICA): MANCATO EFFETTO DELLA SOPPRESSIONE DI HERPES SIMPLEX E MANCATO CONTROLLO DELL'ASTENSIONE DALL'ALIMENTAZIONE AL SENO

Il titolo dice tutto. Un totale di 821 donne

HVS-2-positive e HIV-negative sono state trattate con aciclovir o con placebo per un tempo abbastanza lungo, da 12 a 30 mesi. L'incidenza dell'infezione da HIV, in questo tempo, è stata eguale (4,27%) nei due gruppi: dunque la soppressione dell'infezione genitale erpetica non protegge dall'infezione¹³.

Quanto alla sospensione dell'alimentazione al seno dei lattanti di donna HIV positiva, questa risulta (in Botswana, Kenya, Malawi, Uganda) insufficientemente consigliata, insufficientemente discussa e approfondita, nei fatti pochissimo controllata e addirittura non conosciuta dagli stessi operatori sanitari che hanno la donna in cura¹⁴. In realtà, togliere il seno materno a un bambino africano senza un supporto economico-alimentare vuol dire condannarlo alla malnutrizione e quasi certamente alla morte, magari diversa da quella per HIV, che nei figli di donna HIV positiva è comunque la regola. Paradossalmente l'articolo lamenta che in alcuni casi si sia dato alla madre del latte in polvere gratuito, in contravvenzione all'*International Code of Breast-milk Substitutes*. Potenza dell'imbecillità umana.

VACCINAZIONI: DURATA DELL'EFFETTO PROTETTIVO

Si tratta qui di una ricerca importante, condotta per 26 anni su 45 soggetti, riguardanti il livello anticorpale e la memoria dei B-linfociti, sia ad agenti virali o di derivazione virale (vaiolo, morbillo, parotite, rosolia, varicella, EBV) sia ad agenti non replicanti (tossina tetanica e difterica). La risposta umorale all'infezione virale è risultata di lunghissima durata, con emivita valutata da 50 anni per VZV a 200 anni per parotite e morbillo, mentre l'emivita della protezione alle tossine difterica e tetanica ha una durata rispettivamente di 19 e di 11 anni.

I B-linfociti di memoria hanno lunga vita; ma non c'è una correlazione stretta tra il loro numero e il livello dei rispettivi anticorpi, come se le popolazioni delle plasmacellule e quella dei B-linfociti di memoria fossero controllate indipendentemente¹⁵.

VACCINAZIONI: EFFETTO PROTETTIVO DEL VACCINO VERSO LA BATTERIEMIA DA PNEUMOCOCCO

La (relativa) frequenza della batteriemia pneumococcica (evento nella maggior parte dei casi autolimitato) è stata (iper)valorizzata a suo tempo, come "malattia invasiva", per promuovere la vaccinazione universale contro lo pneumococco. In effetti, questo evento è stato quasi cancellato dalla vaccinazione, come previsto (anche se senza impatto sulla pubblica salute dei bambini); materia di questo lavoro è la *Fever Without*

Localizing Signs (FWLS), evento che suggerisce l'opportunità (da noi in genere trascurata) di effettuare una emocoltura. Questa è stata effettuata, in un dipartimento di emergenza, in 148 bambini di 3-36 mesi in epoca pre-PCV7 e in 275 in epoca post-PCV7: nel primo gruppo le emocolture positive sono state 17 (10 patogeni, 7 contaminanti); nel secondo 14, ma una soltanto positiva per patogeni. La caduta è del 94,6% per il totale delle batteriemie e del 100% per le batteriemie da pneumococco.

Effetto certo, ma, come si è già detto, poco rilevante sul piano clinico; rilevante solo ai fini delle raccomandazioni NI-CE che non considerano più tra le cause "vere" di FWL la batteriemia, ma primariamente la UTI (NB: la percentuale di UTI in questi bambini è invece restata invariata: 6,8%, vs 7,2%¹⁶).

È rilevante comunque, come si è detto su queste pagine l'anno scorso, la diminuzione dei ricoveri per broncopneumite, in tutte le età, in USA.

**VACCINAZIONI:
IMPATTO DELLA VACCINAZIONE
ANTIVARICELLA IN URUGUAY**

Conformemente all'atteso (e poteva essere diversamente?) si sono molto ridotti il numero dei ricoveri per varicella (-80%) e il numero delle visite per varicella (-90%, con significative differenze per età)¹⁷.

**VACCINAZIONI: EPIDEMIA DI PAROTITE
IN ADOLESCENTI (PROBABILMENTE)
VACCINATI CON DUE DOSI**

Dopo la scelta di somministrare una seconda dose di vaccino a tutti gli scolari l'incidenza della parotite in USA aveva raggiunto i livelli storici più bassi, ed era stato programmato un "elimination goal" per il 2010. Quand'è, nel 2006, si è registrata in USA la più larga epidemia di parotite occorsa nel corso di 20 anni: 6584 casi, con la più alta incidenza tra i 18 e i 24 anni, età nella quale l'84% dei soggetti aveva ricevuto le due dosi del vaccino¹⁸. E allora? Occorrerà una terza dose? A dirlo si passa per disfattisti, ma è ovvio che diventiamo sempre più dipendenti.

**VACCINAZIONI: EFFETTI SIEROLOGICI
E PROGRESSI NELLA PREPARAZIONE
DELLA VACCINAZIONE CONTRO
IL MENINGOCOCCO C**

Il livello di anticorpi battericidi 5 anni dopo il vaccino non è esaltante (84% dei sogget-

ti ha un titolo sufficiente, > 1:8); la vaccinazione effettuata in età prepubere è meno efficace di quella effettuata in età pubere, e questo potrebbe avere rilevanza per le politiche vaccinali future¹⁹.

Nel frattempo è arrivata in fase 3 la sperimentazione del vaccino coniugato Hib-MenC-TT, contro l'emofilo, il meningococco C (che potrebbe a sua volta promuovere una diversa strategia vaccinale) e il tossoide tetanico. Dopo il ciclo di immunizzazione primaria c'è una tendenza all'esaurimento della risposta, che però viene "raddrizzato da una dose booster nel secondo anno di vita, dopo la quale il 95% dei 500 partecipanti allo studio supera il titolo di 1/128 per Hib e MenC²⁰.

**VACCINAZIONI: FATTIBILITÀ
E ACCETTABILITÀ DEL VACCINO
ANTI-PAPILLOMAVIRUS**

Intanto andiamo avanti con i vaccini di utilità ancora non dimostrata. Su una coorte di 2817 adolescenti di Manchester, il 70% circa ha accettato la prima e la seconda dose di vaccino: la mancata accettazione si rileva nelle immigrate e nelle più povere, ed è in genere dovuta a difetto di informazione (e di conoscenze) sull'assenza di effetti indesiderati e sull'efficacia reale²¹.

**VACCINAZIONI: PASSI AVANTI
DEL VACCINO ANTIMALARIA**

214 bambini sono stati sottoposti, random, a vaccinazione col vaccino anti-epatite-B e col vaccino sperimentale RTS,S/ASO2D. Il vaccino induce alti titoli di anticorpi anti-circum-sporozoite; il numero degli eventi avversi severi post-vaccinali è stato di 17 per ciascuno dei gruppi, e di un totale di 61, egualmente distribuiti nei due gruppi, nel follow-up lungo, con 4 morti (NB: è quasi certo che nessuno degli eventi in questione possa essere correlato direttamente al vaccino, ma piuttosto all'epidemiologia della morbilità/mortalità da infezione in Africa). Il vaccino sembra dunque immunogeno e ragionevolmente sicuro²². Qualche piccolo passo?



**VACCINAZIONI: EN ATTENDANT GODOT
(OVVERO PREPARIAMOCI ALL'AVIARIA)**

Intanto, di sicuro, ci prepariamo a vaccinare per la prossima epidemia di aviaria. Il rischio di una futura pandemia è valutato pari al 100%, e il principale virus candidato (probabilità non calcolabile) è H5N1. Un vaccino da somministrare in due dosi contro questo

virus è stato sperimentato su 275 volontari ed è risultato sicuro e immunogeno^{23,24}.

NB. Questa notizia fa parte di una campagna di informazione e di allarme che risale ancora ai tempi della SARS (anche quello un allarme mondiale "sgonfiato"). Con questa parentesi, e con questo "sgonfiato", non vogliamo (non sappiamo) dire se nei riguardi di questa prossima pandemia sia corretto o "gonfiato". Non sappiamo e non possiamo sapere: i danni di un'informazione, in qualche modo, comunque "controllata". Sappiamo però tre cose.

La prima è che la grandissima, storica mortalità della prima aviaria nota, la spagnola, che ha fatto tanti morti quanto le granate e le mitragliatrici sul fronte, ha colpito una popolazione molto impoverita e materialmente affamata, mentre le successive aviarie, l'asiatica e la russa, hanno fatto molto, moltissimo meno morti senza alcuna impennata della mortalità generale; dunque la mortalità dipende molto di più dallo stato della popolazione che dalla cattiveria del ceppo influenzale.

La seconda è che il vaccino, comunque, difenderà solo la popolazione ricca, già difesa dal suo stato generale, non quella povera, i 2/3 del mondo.

La terza è che sono comunque in gioco molti soldi, e anche il potere dei Ministeri della Salute di molti Stati.

Bibliografia

1. Youngster I, Berkovitch M, Heyman E, Lazarovitch Z, Goldman M. The stethoscope as a vector of infectious diseases in the paediatric division. *Acta Paediatr* 2008;97:1253-5.
2. Bilavsky E, Shouval DS, Yarden-Bilavsky H, Ashkenazi S, Amir J. Are grunting respirations a sign of serious bacterial infection in children? *Acta Paediatr* 2008;97:1086-9.
3. von Gottberg A, Klugman KP, Cohen C, et al. Emergence of laevofloxacin-non-susceptible *Streptococcus pneumoniae* and treatment for multidrug-resistant tuberculosis in children in South Africa: a cohort observational surveillance study. *Lancet* 2008;371:1108-13.
4. Scarborough M, Gordon SB, Whitty CJ, et al. Corticosteroids for bacterial meningitis in adults in sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 2007;357:2441-50.
5. Nguyen TH, Tran TH, Thwaites G, et al. Dexamethasone in Vietnamese adolescents and adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* 2007;357:2431-40.
6. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008;358:111-24.
7. Aneja R, Carcillo JA. Wath is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007;92:165-9.
8. Ritchi L, Jenekens-Schinkel A, van Schooneveld M, et al. Behaviour is not really at risk after surviving meningitis in childhood. *Arch Dis Child* 2007;92:165-9.
9. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Malone M, Burch M, Sebire NJ. Clinicopathological features of paediatric deaths due to myocarditis, an autopsy series. *Arch Dis Child* 2008;93:594-8.

10. Abubakar I, Laundry M, Frenche CE, Shingadia D. Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999 to 2006. Arch Dis Child 2008;93:1017-21.
11. Adalat S, Paliwalla M, Novelli V, Riordan FA. A survey of tuberculosis services in the UK. Arch Dis Child 2008;93:575-7.
12. Taylor RE, Cant AJ, Clark JE. Potential effect of NICE tuberculosis guidelines on paediatric tuberculosis screening. Arch Dis Child 2008;93:200-3.
13. Watson-Jones D, Weiss HA, Ruzizoka M, et al. Effect of herpes simplex suppression on incidence of HIV among women in Tanzania. N Engl J Med 2008;358:1560-71.
14. Chopra M, Rollins N. Infant feeding in the time of HIV: rapid assessment of infant feeding policy and programmes in four African countries scaling up prevention of mother to child transmission pro-

- grammes. Arch Dis Child 2008;93:288-91.
15. Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. N Engl J Med 2007;357:1903-15.
16. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localizing signs post-pneumococcal conjugate vaccine. Arch Dis Child 2008 Jun 6.
17. Quian J, Ruettimann R, Romero C, et al. Impact of universal varicella vaccination of one-year-olds in Uruguay: 1997-2005. Arch Dis Child 2008;93:845-50.
18. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, et al. Recent resurgence of mumps in the United States. N Engl J Med 2008;358:1580-9.
19. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. BMJ 2008;336:1487-91.
20. Pace D, Snape MD, Westcar S, et al. A novel com-

- bined Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine as a booster dose for toddlers: a phase 3 open randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008;93:963-70.
21. Brabin L, Roberts SA, Stretch R, et al. Uptake of first two doses of the human papillomavirus vaccine by adolescent schoolgirls in Manchester. BMJ 2008;336:1056-8.
22. Aponte JJ, Aide P, Renom M, et al. Safety of the RTS,S/ASO2D candidate malaria vaccine in infants living in a highly endemic area of Mozambique: a double-blind randomised control phase I/IIb trial. Lancet 2007;370:1543-51.
23. Ehrlich HJ, Mueller M, Oh HM, et al. A clinical trial of a whole-virus H5N1 vaccine derived from cell culture. N Engl J Med 2008;358:2573-84.
24. Nicoll A. Children, avian influenza H5N1 and preparing for the next pandemic. Arch Dis Child 2008;93:433-8.



NEFRO-UROLOGIA

AUMENTARE LA DOSE DI STEROIDI NELLA NEFROSÌ DURANTE GLI EPISODI INFETTIVI INTERCORRENTI

Sono stati seguiti nel tempo 40 bambini con sindrome nefrosica in remissione e terapia di mantenimento a basso dosaggio (0,6 mg/kg a giorni alterni). Alternativamente,



durante gli episodi infettivi (virali) intercorrenti, è stata somministrata una dose di placebo ovvero una dose aggiuntiva di 5 mg di prednisolone x 7 giorni. La probabilità di una ricaduta della nefrosi passa dal 48% dopo gli episodi che avevano ricevuto il placebo al 18% dopo la terapia "rinforzata"².

IL CORTISONE FA BENE, OLTRE CHE AL DOLORE, ANCHE ALLA NEFRITE DI SCHÖNLEIN-HENOCH (DARLO SUBITO A TUTTI?)

Dai 201 articoli raccolti dai database Medline e dal Cochrane Controlled Trial Register sono stati individuati 15

lavori eleggibili per una meta-analisi. I pazienti con porpora di Schönlein-Henoch trattati con corticosteroidi hanno ottenuto una risoluzione del sintomo entro le prime 24 ore alquanto più sovente che nei pazienti non trattati; il trattamento precoce con corticosteroidi inoltre riduce significativamente la probabilità di andare incontro a una nefropatia cronica³.



Solo tre voci, ma tutte importanti.

IDRONEFROSÌ PRENATALE

Sono state studiate retrospettivamente l'evoluzione e la storia clinica di 125 casi di idronefrosi diagnosticata in epoca prenatale, divisi in due gruppi: i casi con modesto aumento dello spessore antero-posteriore delle pelvi (tra 1,5 a 14 mm, 106 casi) e quelli con uno spessore > 15 mm (19 casi). Nel primo gruppo si verificarono 4 sole infezioni urinarie, e un intervento chirurgico fu considerato opportuno in un solo caso; nel secondo gruppo si registrarono 5 infezioni urinarie e un intervento chirurgico fu richiesto in 7 casi. La conclusione è stata che nei soggetti con dilatazione pelvica < 15 mm è giustificato soltanto un controllo post-natale non invasivo, e che nemmeno la cistouretrografia è indicata¹.

Bibliografia

1. de Kort EH, Bambang Oetomo S, Zegers SH. The long-term outcome of antenatal hydronephrosis up to 15 millimetres justifies a noninvasive follow-up. Acta Paediatr 2008; 97:708-13.
2. Abeyagunawardena AS, Trompeter RS. Increasing the dose of prednisolone during viral infections reduces the risk of relapse in nephrotic syndrome: a randomised controlled trial. Arch Dis Child 2008;93:226-8.
3. Weiss PF, Feinstein JA, Luan X, Burnham JM, Feudtner C. Effects of corticosteroid on Henoch-Schönlein purpura: a systematic review. Pediatrics 2007;120:1079-87.



NEUROPSICHIATRIA

RESEZIONE CHIRURGICA DEI GLIOMI E MAPPAGGIO DELLE FUNZIONI LINGUISTICHE DELLA CORTECCIA

Questa segnalazione ci appare interessante sia dal punto di vista delle conoscenze di fisiopatologia del linguaggio sia dal punto di vista dell'approccio chirurgico. Si tratta di 250 pazienti con glioma, sottoposti a studio preliminare per identificare le aree funzionalmente coinvolte nel linguaggio ed evitarle al momento della resezione, che veniva praticata a non meno di 1 cm di distanza dal confine di ciascuna area sensibile.

Il risultato pratico di questa strategia è stato buono: dopo una settimana dall'intervento 194 pazienti non avevano avuto nuovi disturbi del linguaggio; in 56 sono stati registrati dei peggioramenti o dei deficit nuovi: ma a 6 mesi dall'intervento solo 4 su 243 sopravvissuti presentavano ancora qualche difetto residuo. Il mappaggio preoperatorio della corteccia permette dunque di ridurre al minimo i danni funzionali.

Ma, forse più interessante ancora, lo stesso mappaggio ha dimostrato una sorprendente variabilità nella localizzazione delle aree linguistiche all'interno dell'emisfero dominante; queste aree, verosimilmente, si sono strutturate in epoca post-natale e comunque hanno dovuto "tener conto" dell'esistenza dei gliomi nella loro localizzazione/strutturazione⁴.

PARALISI CEREBRALE: LE ATTESE DELLA FAMIGLIA

Lo studio riguarda le famiglie di 21 bambini con tetraplegia, seguiti in un ambulatorio multidisciplinare anche per motivi alimentari, all'interno di un ospedale di insegnamento, a Sydney. Lo scopo era quello di confrontare le attese, le percezioni e i sentimenti della famiglia, comparate con quelle dell'équipe terapeutica, su cinque sub-temi: l'interazione bambino-genitore, la qualità dei servizi sanitari, il benessere emotivo dei bambini, il loro benessere fisico, la socializzazione.

Non inattesa, i criteri di valutazione e la percezione d'insieme e su questi singoli aspetti erano molto diversi nei genitori rispetto all'équipe: per esempio, l'attenzione all'aumento di peso da parte di quest'ultima e al sentimento del bambino di essere amato da parte della famiglia. La discussione è risultata fruttuosa e ha messo in rilievo la capacità dei genitori di valutare puntualmente il benessere emozionale e sociale del bambino⁵.

LA SINDROME DEL COMPLESSO REGIONALE DOLOROSO

La sindrome (*Complex Regional Pain Syndrome type 1*, CRPS 1), in passato definita distrofia simpatico-riflessa (RSD), consiste in un disturbo doloroso e incapacitante, che si verifica a seguito di un intervento, o di una lesione "minore" a un arto: condizione non rara nell'adulto, ma alquanto più infrequente e meno nota nel bambino.

Il lavoro censito mette a confronto 78 bambini e ragazzi (età media 13 anni) con 951 adulti: la localizzazione è più frequente agli arti inferiori che agli arti superiori; l'arto colpito è in genere più freddo all'esordio, e le manifestazioni simpatiche sono più marcate⁶.

In realtà, la comparsa di CRPS 1 nel bambino deve far sospettare l'esistenza di un disturbo funzionale/disautonomico sottostante (dismotilità gastrointestinale, emicrania, vomito ciclico, stanchezza cronica), spesso dovuto a una malattia mitocondriale ereditata dalla madre.

È quanto è stato rilevato su 500 pazienti seguiti per problemi genetici, sette dei quali erano andati incontro a CRPS 1: tutti avevano, in realtà, un difetto mitocondriale⁷.

AUTISMO: MICRODELEZIONE E MICRODUPLICAZIONE SU 16P11.2; ASSENZA DI PEPTIDI OPIOIDI SOSPETTI

L'autismo (spettro autistico) è un'alterazione di sviluppo del SNC, che dà luogo a una sindrome complessa, ereditaria, a penetranza incompleta, probabilmente oligofattoriale, quasi sicuramente non avente un'unica causa. L'autismo è associato a numerose sindromi genetiche ben definite, a particolari *Single Nucleotid Polymorphism* (SNP) e anche ad alcune significative deviazioni metaboliche a carico di neuromodulatori, come la reolina e la dopamina. L'associazione con una microdelezione di 593 kb è stata ritrovata complessivamente 10 volte, in uno studio sistematico su 751 famiglie con almeno un malato, su 512 bambini con una diagnosi certa o sospetta di sindrome autistica e in altri 299 adulti egualmente affetti: una incidenza di circa 1%. Con circa la stessa incidenza è stata trovata anche la microduplicazione reciproca. L'anomalia è stata considerata come un fattore di rischio di alta penetranza⁸.

Un'ipotesi patogenetica un po' obsoleta, e forse una questione intrigante sulla complessità della sindrome autistica, è legata alla presunta associazione con disturbi intestinali, ipersensibilità al latte e al glutine, difetto secretorio pancreatico, malassorbimento o iperassorbimento. In questo panorama un po' confuso è stata avanzata l'idea di un assorbimento patologico di peptidi oppioidi. Uno studio caso-controllo sull'urina di 65 ragazzi autistici e su 158 controlli studiata in cromato-

Tanta materia, ma con "applicabilità" più per i servizi che per il medico di famiglia. Comunque, fa cultura.

SCLEROSI TUBEROSA E ASTROCITOMA GIGANTE

Su 179 soggetti con diagnosi di sclerosi tuberosa, una storia di astrocitoma gigante GCA sintomatico era presente in 10 casi. Ai restanti è stato effettuato un esame radiologico con gadolinio, e di questi il 59% mostrava la presenza di noduli subependimali, che nel 17% dei casi superavano il cm di diametro. Ce n'è abbastanza per considerare opportuno uno screening sistematico nei soggetti con sclerosi tuberosa¹.

IPOTIROIDISMO CONGENITO E SVILUPPO COGNITIVO

L'ipotiroidismo congenito modifica le capacità cognitive? Sembra di no, naturalmente se è trattato tempestivamente: di 21 bambini, trattati entro la prima quindicina di giorni, il QI era in media di 100, senza valori al di sotto della norma. C'era semmai un eccesso di sovrappeso e di soggetti con impaccio motorio².

AGENESIA ISOLATA DEL CORPO CALLOSO E NEUROSVILUPPO

L'agenesia "pura" del corpo calloso influisce, di per sé, poco sulle performance di sviluppo: lo conferma un follow-up di 3-16 anni di 20 bambini, di cui 11 con assenza completa del corpo calloso (negli altri l'agenesia era solo parziale). Le tappe normali dello sviluppo venivano raggiunte in epoca normale nella metà dei pazienti e relativamente poco in ritardo in un altro 25%. Le disabilità più gravi erano quasi sempre associate ad altre anomalie di formazione coesistenti³.

grafia liquida ad alta pressione (HPLC) non ha trovato alcuna differenza tra le due serie e in particolare ha mancato di individuare nelle urine picchi interpretabili come oppioidi⁹.

IPOTERMIA COME PREVENZIONE DEL NEURODANNO: ESPERIMENTO SENZA SUCCESSO

L'argomento non è nuovo per queste pagine (vedi Novità 2007). Si tratta di una sperimentazione clinica controllata (ipotermia, iniziata entro 8 ore dall'evento lesivo, 32,5 °C x 24 h, contro normotermia 37 °C), su un totale di 225 bambini che avevano ricevuto un insulto traumatico encefalico grave. I risultati non sono stati favorevoli, con un maggior numero di morti e di sequele nel gruppo sottoposto a ipotermia. Forse l'intervento va ristretto ai casi neonatologici, nei quali i risultati erano in precedenza apparsi promettenti¹⁰.

LA SINDROME TENSIONE-STANCHEZZA NEL BAMBINO DI MENO DI 12 ANNI: ESISTE?

Sì, sembra che esista. Gli Autori, all'interno di un servizio sanitario a Bath, utilizzando strumenti di rilevamento "obiettivi" (*"inventory"*), hanno raccolto, dal 2004 al 2007, 178 casi di sindrome tensione-stanchezza, su 216 valutati, rigidamente rispondenti agli stessi criteri RCPCH utilizzati per l'adulto. Di questi, 32 (16%) erano sotto i 12 anni: presentavano un 40% di assenze scolastiche sul totale dei giorni, un punteggio di Chadler di 8,29 (score massimo possibile 11) e un *pain visual analogue score* di 39,7 (score possibile da 0 a 20)¹¹.

NB. Anche da questa ricerca risulta, evidentemente, una sostanziale rarità della sindrome al di sotto di una certa età; tuttavia, il recensore non può fare a meno (presuntuosamente) di asserire che la cosa non rientra nella sua lunga esperienza, anche se abbastanza spesso la cosiddetta febbriola innocente, quasi sempre accompagnata da sintomi dolorosi e da assenze scolastiche (e tuttavia, nella sua esperienza, sempre esitata in guarigione), può per alcuni versi somigliare alla sindrome tensione-fatica.

DEPRESSIONE, INIBITORI DEL RE-UPTAKE DELLA SEROTONINA E SUICIDIO O AUTOLESIONISMO

Altra questione a lungo "trascinata". Questi inibitori, si è detto, aumentano i

pensieri suicidi: ma, e i suicidi? Quelli pare proprio di no.

Comunque, i numeri sono questi: durante gli anni 1999-2003 si è assistito a un raddoppio delle prescrizioni: durante questo periodo l'incidenza del suicidio "vero" è diminuita del 3,9% all'anno, mentre la percentuale di ricoveri per autolesionismo è aumentata del 5,7% all'anno per le femmine e dell'1,1% all'anno per i maschi. Dopo il 2003, a seguito di un *regulatory act*, il numero delle prescrizioni è tornato a quello del 1999, senza alcuna evidenza di un cambiamento statisticamente significativo nell'incidenza dei suicidi e degli atti autolesionistici.

Tanto rumore per nulla? In concreto, se vogliamo avere dei numeri con validità statistica, dobbiamo anticipare la data delle prime osservazioni al 1990: da quella data al 2005 il calo è stato significativo, e i valori del 2005 sono i più bassi degli ultimi 30 anni¹².

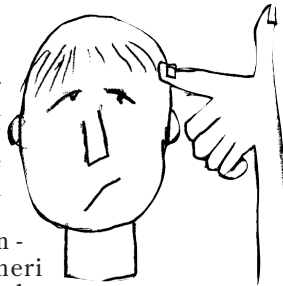
LA DEPRESSIONE ADOLESCENZIALE SI NASCONDE

Su 967 adolescenti medicalmente stabili e senza preoccupazioni di carattere psichiatrico, 197, cioè il 20%, presentavano invece, in accordo con il *Beck Depression Inventory II*, sintomi di depressione da moderata a severa. Caratteristiche del gruppo dei depressi erano rappresentate da una maggiore prevalenza del genere femminile, da uno scarso coinvolgimento sociale, da amicizia con persone decedute recentemente di morte violenta oppure andate incontro a episodi di autolesionismo, o comunque con problemi amorosi mal risolti.

Insomma, la depressione dovrebbe essere conosciuta meglio sia dai medici che dagli adolescenti, che dai loro genitori¹³.

LA DIAGNOSI DI DISTURBO NEUROPSICHIATRICO AUTOIMMUNE POST-STREPTOCOCCICO (TIC, DISORDINE OSSESSIVO, PANDAS) È SPESSO POSTA CON ECCESSIVA FACILITÀ

Si tratta di una ricerca su una serie di 176 pazienti, valutati retrospettivamente



per una storia di tic e disturbo ossessivo-compulsivo (sindrome di Tourette), osservati in un ambulatorio specialistico ovvero in comunità; orbene, la diagnosi di disordine autoimmune post-streptococcico è stata posta più spesso in comunità che nell'ambulatorio specialistico; non solo, ma è stata posta quasi sempre senza un adeguato sostegno di laboratorio: si tratta di 27 casi, diagnosticati senza consulenza immunologica o psichiatrica, di cui 22 sono stati trattati impropriamente con antibiotici e 2 con terapia immuno-modulante, senza alcuna evidenza laboratoristica che suggerisse una diagnosi di infezione streptococcica in atto o pregressa.

Si tratta di un fenomeno abbastanza diffuso anche da noi, cioè a dire di una sostanziale inflazione della controversa diagnosi di PANDAS¹⁴.

ADHD E ADDITIVI



Questione che si trascina da molti anni, sempre, dobbiamo dire, confermata dall'esperienza obiettiva.

Anche qui, la ricerca condotta su 153 bambini di 3 anni e 144 bambini di 8-9 anni ha dimostrato che la somministrazione di sodio benzoato più una miscela di additivi produce un aumento dei segni misurabili di iperattività in entrambe le classi di età. Insomma, gli additivi non saranno la causa diretta dell'ADHD, ma certamente non fanno bene, non solo agli iperattivi, ma anche ai bambini normali. Un motivo in più per non dare loro bevandine dolci o simili¹⁵.

■ SERVE, ALLO SVILUPPO EMOTIVO-COGNITIVO DEL BAMBINO, IL COINVOLGIMENTO DEL PADRE NELL'ALLEVAMENTO?

L'argomento viene affrontato in una rassegna di 22 studi su questo tema specifico, altri 16 sugli effetti dello stato socio-economico (SES) della famiglia, e altri 11 sul SES della popolazione: pare di sì. Il coinvolgimento attivo del padre (cominciando anche dalla semplice coabitazione) riduce la comparsa di proble-



mi di comportamento nei ragazzi e di problemi psicologici nelle ragazze, e migliora anche, in entrambi i generi, lo sviluppo cognitivo; e questo specialmente nelle famiglie svantaggiate (basso punteggio SES), dove il coinvolgimento paterno si accompagna nel futuro lontano a una più bassa incidenza di delinquenza e di stato socio-economico insoddisfacenti¹⁶.

PROGRAMMI DI INTERVENTO DI STIMOLO PRECOCE PER LO SVILUPPO DEI BAMBINI SVANTAGGIATI (AD ES. BASSO PESO ALLA NASCITA)

Gli antenati di questo tipo di intervento risalgono agli anni '50 e sono stati condotti negli Stati Uniti: si trattava di valutare se i figli di famiglie svantaggiate, e in particolare di madri con basso livello cognitivo e culturale, potessero trarre vantaggio da una precoce istituzionalizzazione accompagnata da un intervento intensivo di educazione e di stimolo. La risposta era stata positiva, ma la cosa era rimasta lì.

Oggi il bersaglio principale di questo tipo di intervento è il bambino nato di peso < 1500 g. I programmi più accuratamente valutati, oggi, sono il NIDCAP (*Newborn Individualized Care and Development Assessment Program*), svedese, per i bambini nati di peso < 1500 g, e lo IHDP (*Infant Health and Development Program*), statunitense, per i bambini di peso < 2500 g. Nell'insieme, ci sono risposte abbastanza precise: questi programmi servono tanto meglio quanto più entrambi i genitori vi sono coinvolti, una stimolazione per tempi lunghi migliora sia l'interazione bambino-genitori sia lo sviluppo cognitivo; l'intervento cognitivo è più importante ed efficace che quello motorio; infine, e come sempre, i risultati meglio misurabili si ottengono nelle famiglie svantaggiate.

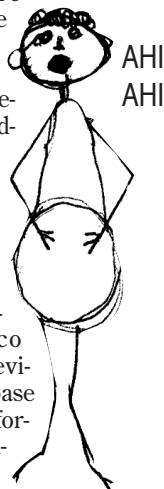
In conclusione, al di là dell'intervento francamente terapeutico, e riunendo questa citazione alla precedente, l'impegno biparentale e, più in generale, la qualità educativa della famiglia hanno un ruolo misurabile sullo sviluppo cognitivo e relazionale¹⁷.

ANSIA, STRESS SCOLASTICO, MAL DI PANCIA, TELEVISIONE, LINGUAGGIO

Gli *stressor* scolastici, e specialmente le persecuzioni da parte di pari, ma anche l'eccesso di richieste da parte degli insegnanti, e l'essere trattati male da parte di questi ultimi, hanno un ruolo molto importante sia sulla cefalea che sui dolori addominali ricorrenti, considerati dolori psicosomatici, con un OR che va da 3,1 a 8,6. Tali sindromi dolorose si accompagnano a segni di malessere psicologico che, secondo ogni evidenza, sono poi alla base del disturbo somatoforme. Così dimostra ricerca trasversale su 2588 ragazzi svedesi¹⁸.

Una ricerca in parte simile, ma longitudinale (4 anni), con risultati un poco differenti (differenti anche rispetto a quanto si è detto poco sopra sulle differenze di genere nel dipendere dall'ambiente scolastico), è stata fatta in UK su 1411 ragazzi di 11-14 anni, e riguarda specificamente il dolore addominale definito cronico (CAP), in realtà, per lo più, ricorrente. Questo colpisce le ragazze tre volte più spesso che i ragazzi, e in sostanza riguarda circa il 20% della popolazione scolastica. Il solo fattore predittivo per le ragazze è dato da almeno un episodio di cefalea (r.r. 2,1). Per i ragazzi, invece, i fattori predittivi con significatività statistica sono numerosi: sonnolenza diurna e/o pigrizia (r.r. 3,0), mancanza di piacere nella scuola (r.r. 2,0), esposizione psicosociale avversa (r.r. 2,3), bassa statura (r.r. 1,9). Insomma, siamo sempre nella psicosomatica¹⁹.

L'ansia è dunque alla base della maggior parte dei fenomeni psicosomatici dello scolaro: il disturbo sociale d'ansia riguarda il 50% dei bambini di 11 anni e addirittura l'80% dei ragazzi di 18. Gli studi di neuroimmagine indicano nella amigdala e nell'insula le sedi del disturbo funzionale, e l'indagine familiare permette di individuarne la ereditabilità. Si tratta di un disturbo migliorabile, con farmaci e con interventi psicodinamici nella maggior parte dei casi²⁰.



Infine, televisione e linguaggio sono oggetto di una ricerca retrospettiva, su 56 bambini con ritardo del linguaggio e su 110 bambini normali: tra i primi c'è una prevalenza significativamente maggiore di storie di precoce esposizione alla televisione. In conclusione, i bambini che cominciano a guardare la televisione prima dei 12 mesi per più di 2 ore al giorno cominciano a parlare più tardi²¹.

NB. Non è detto, tuttavia, a giudizio del censore, che tra le due cose esista un rapporto causale: è abbastanza ovvio infatti che i bambini più precocemente esposti alla televisione godano anche di minori attenzioni genitoriali, e in linea di massima appartengono a famiglie culturalmente più povere.

INTERCETTARE UN RITARDO DEL LINGUAGGIO A 2 ANNI DI ETÀ RISPARMIA INSUCCESSI E BOCCIATURE

Lo studio è stato condotto in due tempi (a 15 e a 24 mesi) su un totale di 9419 bambini, in 55 centri di salute, nei Paesi Bassi. Una parte dei bambini (gruppo di controllo) ha seguito una valutazione di routine, senza un'attenzione specifica al linguaggio; i restanti (gruppo di intervento) sono stati sottoposti a uno screening strutturato, basato su un questionario proposto ai genitori e su alcuni test elementari effettuati sui piccoli. I bambini che presentavano un significativo ritardo del linguaggio erano poi sottoposti a una ulteriore valutazione multidisciplinare e audiologica e conseguentemente trattati se ne evidenzia la necessità.

I bambini sono stati rivisti all'età di 8 anni: 2,7% nel gruppo di intervento e 3,7% nel gruppo di controllo erano seguiti in classi speciali; 4,9% nel gruppo di intervento e 6,1% nel gruppo di controllo avevano subito almeno una bocciatura; 8,8% nel gruppo di intervento contro 9,7 nei controlli aveva disturbi del linguaggio; 2,8% nel gruppo di intervento contro 4,2% dei controlli avevano difficoltà di *spelling*. Nessuna differenza tra i due gruppi riguardava la lettura (4,7% di difficoltà in entrambi i gruppi).

MORTALITÀ NEI BAMBINI CON CONVULSIONI FEBBRILI

Uno studio caso-controllo su 1.675.643 bambini danesi, di cui 55.215 avevano avuto convulsioni febbrili, ha

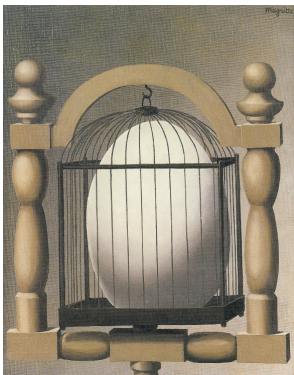
dimostrato un piccolo eccesso di mortalità in questi ultimi rispetto ai bambini che non avevano presentato questo tipo di patologia (132/100.000 contro 67/100.000). Questo eccesso riguarda però solo i bambini con convulsioni complesse (> 15 m') o ricorrenti nelle 24 ore successive; questo suggerisce un ruolo giocato da anomalie neurologiche preesistenti. Questo largo studio epidemiologico conferma, in sostanza, la benignità del fenomeno, e va considerato come un fattore di rassicurazione per i genitori²².

Bibliografia

1. O'Callaghan FJ, Martyn CN, Renowden S, et al. Sub-ependymal nodules, giant-cell astrocytomas and the tuberous sclerosis complex: a population-based study. Arch Dis Child 2008;93:751-4.
2. Arenz S, Nennstiel-Ratzel U, Wildner M, et al. Intellectual outcome, motor skills and BMI of children with congenital hypothyroidism: a population-based study. Acta Paediatr 2008;97:447-50.
3. Chadie A, Radi S, Trestard L, et al. Neurodevelopmental outcome in prenatally diagnosed isolated a-

- genesis of the corpus callosum. Acta Paediatr 2008; 97:420-4.
4. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS, et al. Functional outcome after language mapping for glioma resection. N Engl J Med 2008;358:18-27.
5. Morrow AM, Quine S, Loughlin EV, Craing JC. Different priorities: a comparison of parents and health professionals' perceptions of the quality of life in quadriplegic cerebral palsy. Arch Dis Child 2008; 93:119-25.
6. Tan EC, Zijistra B, Essink ML, et al. Complex regional pain syndrome type I in children. Acta Paediatr 2008;97:875-9.
7. Higashimoto T, Baldwin EE, Gold JJ, et al. Reflex sympathetic dystrophy: complex regional pain syndrome type I in children with mitochondrial disease of maternal inheritance. Arch Dis Child 2008;93: 390-7.
8. Weiss LA, Shen Y, Korn JM, et al. Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. N Engl J Med 2008;358:667-75.
9. Cass H, Grongras P, March J, et al. Absence of urinary opioid peptides in children with autism. Arch Dis Child 2008;93:745-50.
10. Hutchinson JS, Ward RE, Lacroix J, et al. Hypothermia therapy after traumatic brain injury in children. N Engl J Med 2008;358:2447-56.
11. Davies S, Crawley E. Chronic fatigue syndrome in children aged 11-years-old and younger. Arch Dis Child 2008;93:419-21.
12. Wheeler BW, Gunnell D, Matcalfe C, et al. The population impact on incidence of suicide and non-fatal self harm of regulatory action against the use of selective serotonin reuptake inhibitors in under 18s in the United Kingdom: ecological study. BMJ 2008;336:542-5.
13. Biros MH, Hick K, Cen YY, et al. Occult depressive symptoms in adolescent, emergency depart-

- ment patients. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162: 769-73.
14. Gabbay V, Coffey BJ, Babb JS, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcus: comparison of diagnosis and treatment in the community and a speciality clinic. Pediatrics 2008;122: 273-8.
15. McCann D, Barrett A, Cooper A, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-years old and 8/9-year old children in the community: a randomised, double blinded, placebo controlled trial. Lancet 2007;370:1560-7.
16. Sarkadi A, Kristiansson R, Oberklaid F, Bremberg S. Father's involvement and children's developmental outcome: a systematic review of longitudinal studies. Acta Paediatr 2008;97:153-8.
17. Bonnier C. Evaluation of early stimulation programs for enhancing brain development. Acta Paediatr 2008;97:853-8.
18. El-Metwally A, Halder S, Thompson D, et al. Predictors of abdominal pain in schoolchildren: a 4-year population-based prospective study. Arch Dis Child 2007;92:1094-8.
19. Hjern A, Alfvén G, Ostberg V. School stressors, psychological complaints and psychosomatic pain. Acta Paediatr 2008;97:112-7.
20. Stein MB, Stein DJ. Social anxiety disorder. Lancet 2008;371:1115-25.
21. Chonchaiya W, Pruksanandonda C. Television viewing associated with delayed language development. Acta Paediatr 2008;97:977-82.
22. Vestergaard M, Pedersen MG, Ustergaard GM, et al. Death in children with febrile seizures: a population-based cohort study. Lancet 2008;372:457-63.



NUTRIZIONE

Resta il capitolo più ricco; ma, a differenza degli altri anni, l'obesità cala un poco (si è detto ormai quasi tutto) ed emergono i problemi della malnutrizione (anche qualche micro-problema casalingo).

TELOMERI, DURATA DI VITA E OBESITÀ

Gli obesi adulti hanno i telomeri più corti dei non obesi; e i telomeri, si sa, sono una specie di orologio biologico, più corti sono e prima si muore. Infatti, gli obesi muoiono prima, ma i bambini

obesi NON hanno i telomeri corti; quindi è solo a poco a poco che l'obesità accorcia i telomeri, spostando in avanti le lancette dell'orologio della morte¹. Contestualmente, verificando il passaggio dall'adolescente sovrappeso all'adulto obeso e da questo all'adulto con patologia cardiovascolare, si trova che gli adolescenti in sovrappeso si proiettano, a 35 anni, in un 30-37% di uomini obesi e in un 34-44% di donne obese, e questi e queste, nel 2035 daranno luogo, rispetto a oggi, a un ec-



cesso di cardiovasculopatie dal 4% al 15% superiore all'attuale, con un eccesso di 100.000 cardiopatici a causa del peso².

L'ADIPONECTINA

È un ormone buono, prodotto dagli adipociti, un ormone di pace, anti-flogistico, anti-aterogenico, regolatore del metabolismo glico-lipidico: in più è presente nel latte materno, e si sospetta che questa sia la causa o una delle cause per cui, forse, l'allattamento al seno è un fattore di protezione nei riguardi dell'obesità futura³.

L'adiponectina e il *Peroxisome-Proliferator-Activated Receptor-gamma* (PPAR-gamma) attivano il recettore PPAR-gamma del tessuto adiposo, che vi autoregola l'accumulo di grasso. I bambini sovrappeso hanno un difetto sia di adipo-

nectina che di PPAR-gamma nel tessuto adiposo omentale, proprio quello che è più difficile eliminare, in quello che è segno premonitore di sindrome metabolica già nel bambino⁴.

GRASSO INTRA-ADDOMINALE, SINDROME METABOLICA E PRESSIONE ARTERIOSA

Uno studio molto esteso e accurato su 324 adolescenti, in cui la presenza di grasso addominale (valutata mediante risonanza magnetica) viene messa a confronto con una serie di dati biologici (pressione arteriosa, glicemia a digiuno, insulinemia, lipidemia, proteina C reattiva, funzionalità del sistema nervoso autonomo), ha portato alle seguenti conclusioni: la povertà di grasso intra-addominale si associa all'assenza di sindrome metabolica, mentre la presenza di abbondante grasso intra-addominale si associa a sindrome metabolica (aumento dei trigliceridi, bassi valori di colesterolo ad alta densità, aumento della proteina C reattiva) nel 13,8% dei maschi e nell'8,3% delle femmine. Solo nei maschi vi è un'associazione con un aumento della pressione arteriosa, che a sua volta va attribuita a una iperattività del sistema simpatico⁵.

OBESITÀ: FATTORI DI RISCHIO E DI PROTEZIONE. LATTE MATERNO, PREOCCUPAZIONE PARENTALE, TELEVISIONE, BEVANDE DOLCI, LUOGO DI VITA, SUPPORTO SOCIALE. O NO?

Si rimette tutto in discussione: non è che ce se ne sorprenda. Cominciamo con i miracoli del latte materno: il confronto è su un gruppo non grande di coppie madre-figlio (63), metà delle quali aveva ricevuto le tradizionali indicazioni per l'allattamento, e l'altra metà indicazioni speciali con particolare attenzione al problema della prevenzione del sovrappeso. Bene: quelle del primo gruppo allattarono mediamente più a lungo, e nei fatti ebbero bambini con peso mediamente più alto che nel secondo. Inoltre i lattanti che stavano attaccati meno tempo (< 10 min) pesavano più dei succhiatori lenti⁶.

I soliti noti? Televisione, bevande, attività fisica? Uno studio di coorte, su 300 ragazzi e ragazze in tre Stati rurali dell'Ovest USA, negherebbe qualunque seria relazione statistica⁷.

In verità, un altro studio longitudinale, dalla nascita ai 7 anni, su 871 bambini (Nuova Zelanda) riconosce come variabili indipendenti associate ad adiposità a 7 anni il peso e l'età della madre, il genere (femminile) del bambino, l'attività sedentaria e le ore passate davanti alla televisione. Le altre variabili indipendenti sono il ritmo di crescita (alto peso alla nascita, crescita troppo rapida nel primo anno, e specialmente il peso raggiunto a 3,5 anni. Peraltro, la maggior parte di questi fattori di rischio non sono modificabili⁸.

Nemmeno l'attività fisica delle ragazze? Si sa che nelle adolescenti si registra un calo dell'attività fisica che coincide con un aumento dell'adipe. Ma, a sua volta, l'attività fisica dipende dal substrato e sostegno sociale: le ragazze che ne hanno molto si muovono molto di più⁹.

Allora il luogo? Qui c'è una ricerca in UK: ci sono differenze regionali? Sì, ci sono: un po' più di sovrappeso in Irlanda del Nord e nel Galles che in Inghilterra; e, in Inghilterra, più bambini grassi a Londra che nelle Regioni dell'Est e del Sud Est (ma non in altre). Il senso? Non si sa, ma pare proprio che i soliti noti menzionati prima non c'entrino. Che c'entrino abitudini o politiche che, magari senza saperlo, supportino le barriere per il movimento libero o per le abitudini alimentari?¹⁰

La preoccupazione dei genitori? Non c'è; semplicemente, i genitori non si preoccupano del peso, né si accorgono del sovrappeso: solo quando i bambini sono veramente obesi se ne preoccupano, ma metà sì e metà no¹¹. E, in linea di massima, i genitori non sembrano badare al peso del loro bambino: si preoccupano solo quando si accorgono che questo nuoce alla loro autostima e qualità della vita¹². Poi, quando entrano in terapia, si sentono poco sostenuti da parenti e amici e sentono sottovalutato il problema del bambino.

Forse è anche per tutto questo che le regole di prevenzione danno frutti così magri. E bambini così grassi.

OBESITÀ: PREVENZIONE

Il capitolo rimane inconcludente e insoddisfacente. Da una parte le regole per prevenire efficacemente sono deboli, dall'altra sono di difficile trasferimento nelle persone, dall'altra ancora è difficile utilizzare misurazioni obiettive. Così, il tentativo di trasferire in Inghilterra

i metodi di un sistema statunitense di prevenzione scolastica dell'obesità, basato su lezioni concernenti televisione, attività fisica e alimentazione sana, ha dato risultati praticamente nulli¹³.

Il tentativo di misurare gli effetti dell'attività reale, mirata a seguire le raccomandazioni ufficiali di fare almeno un'ora di attività fisica e misurata con accelerometro, su una coorte di circa 200 ragazzi e ragazze, non ha dimostrato alcuna relazione tra attività fisica e BMI. Solo il 42% dei ragazzi e l'11% delle ragazze seguivano le linee guida raccomandate¹⁴.

Inoltre, uno studio longitudinale sugli allievi di una scuola di Cristo ha messo in evidenza che le significative differenze ottenute dopo il primo anno tra il gruppo di studio e il gruppo di controllo svanivano dopo altri due anni di controllo¹⁵.

A sua volta, l'attività fisica rappresenta una variabile personale, relativamente poco influenzabile: il grado dell'attività di un ragazzo di 10-11 anni è debolmente ma significativamente associato all'attività fisica dei genitori durante la gravidanza e nei primi anni seguenti: chissà mai che, stimolando l'attività dei giovani genitori, si ottengano dei figli più attivi?¹⁶ È vero però, viceversa, che *strong evidence was found that school based interventions with involvement of the family and community and multicomponent interventions can increase physical activity in adolescents*¹⁷. Non disarmare.

OBESITÀ: TERAPIA

Se gli strumenti per la prevenzione sono deboli, non va molto diversamente per gli strumenti farmacologici di terapia. Si parla essenzialmente dell'adulto: per il bambino la terapia farmacologica è *out of limits*, ma conviene sapere. Gli effetti sul peso sono modesti: 2,9 kg in meno con l'orlistat, 4,2 kg in meno per la sibutramina; 4,7 kg in meno per il rimonabant. Tutti, non senza qualche effetto indesiderato, esercitano anche un effetto anti-diabetico e di miglioramento sul profilo lipoproteico del siero¹⁸.

Molto più potente, ma evidentemente da riservare alla grande obesità, è l'effetto della chirurgia bariatrica.

DIETE DIMAGRANTI A CONFRONTO

La ricerca che qui riferiamo non è stata fatta sui bambini né sugli adolescenti,

ma solo su adulti: in effetti, i pediatri preferiscono utilizzare diete "equilibrate", mentre quelle messe a confronto in questa ricerca sono, almeno per due di loro, "squilibrate" (e tuttavia utilizzabili nell'adolescente: ed è questo il motivo per cui si è deciso di recensirla). Si tratta rispettivamente della dieta mediterranea, con restrizione calorica, della dieta con basso contenuto di grassi e restrizione calorica e, infine, della dieta con basso contenuto di carboidrati (< 40 g/die) senza restrizione calorica. L'aderenza ai protocolli è stata molto alta (95% nel primo anno, 85% nel secondo anno). I migliori risultati sul peso si ottengono con la dieta a basso contenuto di carboidrati (5,5 kg contro 4,6 kg per la dieta a basso contenuto di grassi e 3,3 kg per la dieta mediterranea). La dieta a basso contenuto di carboidrati ha un effetto migliorativo specialmente sui lipidi, quella mediterranea specialmente sull'equilibrio glucidico (quest'ultima osservazione può "personalizzare" la scelta)¹⁹.

OBESITÀ VERSUS MALNUTRIZIONE. MALNUTRIZIONE EDEMIgena ED EFFUSIONE PERICARDICA

La comparsa dell'obesità nei bambini della popolazione indiana non si accompagna a una riduzione degli indici di malnutrizione (indici peraltro che sono alquanto più deboli di quelli per la diagnosi di malnutrizione severa). In due province del Pakistan il sovrappeso e/o l'obesità erano presenti rispettivamente nel 3% e nel 5,7%; i bambini sotto peso (< 2 DS) sono risultati rispettivamente il 29,7% e il 27,3%; i bambini *stunted*, infine, sono risultati il 16,7% e il 14,3%²⁰.

Nell'Africa sub-sahariana, e nelle forme di malnutrizione severa con edemi, denominate genericamente kwashiorkor, la presenza di un versamento pericardico (ecografia) è comune. La terapia dietetica è sufficiente a riassorbire il versamento²¹.

MALNUTRIZIONE MATERNA E INFANTILE, E "CAPITALE UMANO"

La sottanutrizione della madre e del bambino si traduce, nell'età adulta, in una significativa riduzione dell'efficienza del "capitale umano": forte associazione con bassa statura, cattiva scolarità, bassa produttività economica e, per le donne, bassa parità. Non solo: ma il basso peso del bambino, alla nascita e nei primi mesi di vita, si associa, nell'adulto, a bassa tolleranza per lo zucchero, e a diabete²². Si passa così dal danno da fame al danno da semplice "sufficiente disponibilità di alimenti".

MALNUTRIZIONE: PREVENZIONE VERSUS RECUPERO

Restiamo ancora in Africa, anzi a Haiti, comunque sulla malnutrizione severa. Finora, la maggior parte degli sforzi (di regola educazionali, associati a supporto alimentare) sono rivolti al recupero dei bambini malnutriti con vario grado di severità (in effetti, in Africa, la grande maggioranza dei bambini sono dei malnutriti che qui sarebbero considerati severi, sotto il terzo, ma anche sotto il primo centile).

Una recente ricerca ha messo a confronto non bambini ma comunità (20) e due diverse politiche, una di prevenzione su tutti i bambini di 6-23 mesi e una recuperativa su bambini di 6-60 mesi. I risultati, a parità di impegno, sono migliori nel primo gruppo: *stunting*, *underweight* e *wasting* erano migliori di 4-6 punti percentuali, e gli indici medi di peso per statura e peso per età erano migliori per +0,24 z-score ($p < 0,0001$)²³.

NB. È probabile che, per male che sia, l'organizzazione sanitaria di Haiti e la possibilità di una *food assistance* siano migliori e più facili che in Africa. Comunque questo rimane un segnale forte, in termini anche economici, di costo/beneficio.

CARENZE, INTEGRAZIONI, ABITUDINI NUTRIZIONALI NEL PRIMO ANNO DI VITA ED EFFETTI A DISTANZA

Un'integrazione proteica della dieta dalla nascita ai 24 mesi, in una popolazione povera (guatemala), produce un aumento significativo (3,46 punti) del QI a distanza di vent'anni, rispetto ad altrettanti soggetti (2000 circa) che non avevano usufruito di tale supplementazione²⁴.

Ma effetti negativi di un periodo di malessere nutrizionale nell'età del latitante si possono registrare anche in Occidente. Sono stati rivisti, all'età di 8 anni, 130 bambini che avevano avuto difficoltà di crescita nel primo anno di vita, e paragonati a 119 bambini che avevano presentato invece una crescita adeguata. I bambini con crescita adeguata presentavano al controllo una statura e un peso mediamente maggiori, una maggiore abilità matematica, e un maggiore impegno scolastico, senza differenze riguardo al QI e alla capacità di lettura. In sostanza, viene da concludere, anche una modesta malnutrizione, quale si può osservare per un motivo o per l'al-

tro anche in un Paese ricco, ha effetti, sia pure marginali, sullo sviluppo psichico e somatico successivo. Potrebbe essere, però, che dietro alla piccola *failure to thrive* ci fosse in realtà un difetto di adeguatezza materna e di interazione madre-bambino: questo cambierebbe, ma solo di un po', la natura delle conclusioni, restando assodato che un difetto relazionale o nutrizionale nel primo anno non rimane senza effetti negativi sullo sviluppo²⁵.

Infine, anche solo le abitudini alimentari scorrette che possono verificarsi in un asilo-nido possono avere effetti negativi "trascinati" in età successive. Qui si tratta, al contrario che nelle precedenti osservazioni, di infrazioni abituali "per eccesso": per esempio la precoce introduzione di cibi solidi e/o un eccesso di apporto calorico, più facili da verificarsi in asilo-nido (*non parental child care*).

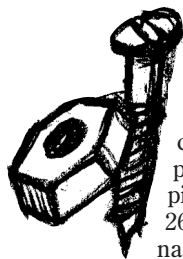
Una tra le tante rivoluzioni sociali verificatesi negli ultimi decenni è quella del lavoro femminile: passato, negli USA, dal 24% nel 1970 al 57% nel 2000. Questo passaggio, assieme all'aumento della frequentazione di *day care* (che interessa il 72% dei bambini dai 6 mesi ai 2 anni di vita), è stato accompagnato da un raddoppio della prevalenza dei divizi in sovrappeso, dal 7% al 12%; questo aumento è associato a una maggiore probabilità dei bambini che ricevono cure non parentali di venire allattati al poppatoio (OR 0,58), di assumere cibi solidi precocemente (OR 1,73) e di aumentare più rapidamente di peso rispetto ai bambini che restano in famiglia: tutti effetti non irrilevanti per ciò che riguarda l'epidemia di obesità pediatrica che negli USA, più che nel resto del mondo, sta modificando i parametri di normalità dell'incremento ponderale²⁶.

MALNUTRIZIONE, INFEZIONE, VITAMINA A E ZINCO

L'argomento non ha niente di nuovo: sia la vitamina A che lo zinco hanno un dimostrato effetto di rinforzo sul sistema immune e la loro somministrazione sistemica si accompagna spesso a significative modificazioni degli indici di morbilità e mortalità. Solo che questo non succede sempre, né per miracolo: una singola somministrazione di vitamina A alla nascita, in Guinea-Bissau, non modifica in alcun modo questi indici (e d'altronde, i primi mesi di vita, in Africa, non sono usualmente caratterizzati da carenza di vitamina A, data la sufficiente prevalenza del-

l'alimentazione al seno). Invece, la somministrazione sistematica di 30 mg giornalieri di zinco elementare, su 90 bambini malati di colera (Bangladesh), ha ottenuto una significativa riduzione della durata della malattia e dell'output fecale²⁷.

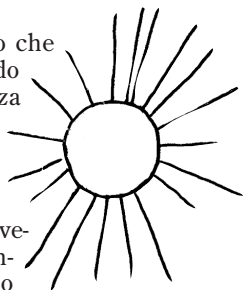
FERRO ALIMENTARE E FERRITINA SERICA NEL LATTANTE



Confrontando gli effetti di una dose giornaliera di 1 mg di ferro medicale contro quelli di 1,3 mg di ferro alimentare (carne), si è visto che, a 9 mesi, i bambini del primo gruppo avevano valori più alti di ferritina (46 µg/l vs 26), ma più bassi di emoglobina (115 g/l vs 120), mentre il contrario si verificava, ovviamente, nell'altro gruppo. Come se il ferro alimentare venisse più facilmente utilizzato per la sintesi dell'emoglobina, e quello medicale per l'accumulo delle riserve²⁸. In realtà si tratta, per quel che riguarda l'emoglobina, di differenze assai piccole; mentre l'effetto del ferro medicale sulle riserve potrebbe anche essere, alla fine, non fisiologico. In sostanza, quisquille.

■ IPOVITAMINOSI D NEI LATTANTI E NEI DIVEZZI, IN USA

Forse quello che ci vanno dicendo circa l'esistenza di un difetto di vitamina D nei lattanti non supplementati ha qualcosa di vero. La prevalenza di un franco difetto di vitamina D (< 20 ng/ml) tra i bambini di età < 2 anni, negli Stati Uniti, si colloca su 12%, mentre la prevalenza di una concentrazione subottimale (< 30 ng/ml) raggiunge il 40%, indipendentemente dal colore della pelle: l'associazione con un'alimentazione al seno non supplementata con vitamina D per i lattanti e di una scarsa



assunzione di latte per i divezzi è significativa. Dei bambini con bassi livelli serici di vitamina D, il 7% presenta segni radiologici di rachitismo e il 32% presenta segni radiologici di demineralizzazione²⁹.

Una rassegna delle evidenze disponibili in letteratura fornisce una conferma di massima a questi dati, pur con criteri di valutazione più stretti per definire uno stato carenziale o subcarenziale (da < 5 ng/ml a < 12 ng/ml per definire una carenza franca; da < 10 ng/ml a < 32 ng/ml per definire una subcarenza): nei lattanti alimentati al seno e non supplementati durante i mesi invernali si registra un 78% di soggetti con deficienza di vitamina D³⁰.

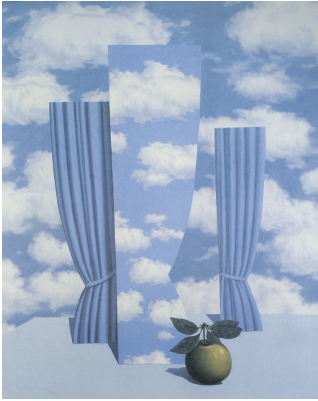
Bibliografia

1. Zanolli R, Mohn A, Buoni S, et al. Telomere length and obesity. *Acta Paediatr* 2008;97:952-4.
2. Bibbins-Domingo K, Coxso P, Plechter MJ, et al. Adult overweight and future adult coronary heart disease. *N Engl J Med* 2007;357:2371-9.
3. Savino F, Petrucci E, Nanni G. Adiponectin: an intriguing hormone for Pediatrics. *Acta Paediatr* 2008;97:701-5.
4. Li X, Linqvist S, Angsten G, et al. Adiponectin and peroxisome-proliferator-activated receptor gamma expression in subcutaneous and omental adipose tissue in children. *Acta Paediatr* 2008;97:630-5.
5. Syme C, Abrahamovitz M, Leonard GT, et al. Intra-abdominal adiposity and individual component of the metabolic syndrome in adolescent. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:453-61.
6. Walshaw CA, Owens JM, Scally A, Wakshaw MJ. Does breastfeeding method influence infant weight gain? *Arch Dis Child* 2008;93:202-6.
7. Laurson K, Eisenmann JC, Moore S. Lack of association between television viewing, soft drinks, physical activity and body mass index in children. *Acta Paediatr* 2008;97:795-800.
8. Blair NJ, Thompson JM, Black PN, et al. Risk factor for obesity in 7-years-old european children: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child* 2007;92:866-71.
9. Raudsepp L, Viira R. Changes in physical activity in adolescent girls: a latent growth modelling approach. *Acta Paediatr* 2008;97:647-52.
10. Hawkins SS, Griffiths LJ, Cole TJ et al. Regional differences in overweight: an effect of people or place? *Arch Dis Child* 2008;93:407-13.
11. Wake M, Hardy P, Sawyer MG, et al. Comorbidities of overweight/obesity in Australian preschoolers: a cross-sectional population study. *Arch Dis Child* 2008;93:502-7.
12. Steward L, Chapple J, Hughes AR, et al. Parents journey through treatment for their child's obesity: a qualitative study. *Arch Dis Child* 2008;93:35-9.
13. Kipping RR, Payne C, Lawlor DA, et al. Randomised controlled trial adapting US school obesity

prevention to England. *Arch Dis Child* 2008;93:469-73.

14. Metcalf BF, Voss LD, Hosking J, Jeffery AN, Wilkin TJ. Physical activity and the government-recommended level and obesity-related health outcomes: a longitudinal study (Early Bird 37). *Arch Dis Child* 2008;93:772-7.
15. James J, Thomas P, Kerr D. Preventing childhood obesity: two years follow-up results from the Christchurch Obesity Prevention Programme School (CHOPPS). *BMJ* 2007;325:762-2.
16. Mattocks C, Ness A, Deere K, et al. Early life determinants of physical activity in 11 to 12 year olds: cohort study. *BMJ* 2008;336:26-9.
17. Van Sluijjs EM, McMinn AM, Griffin SJ. Effectiveness of interventions to promote physical activity in children and adolescents: systematic review of controlled trials. *BMJ* 2007;335:703-7.
18. Shai I, Schwartzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
19. Rucker D, Padwal R, Curiosi C, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007;335:1194-9.
20. Jafar Th, Quadri Z, Islam M, et al. Rise in childhood obesity with persistently high rates of undernutrition among urban school aged Indo-Asian children. *Arch Dis Child* 2008;93:373-8.
21. Ahmad S, Ellis JC, Nesbitt A, Molyneux E. Pericardial effusion in children with severe protein energy malnutrition resolve with therapeutic feeding: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 2008;93:1033-6.
22. Victoria CG, Adair L, Fall C, et al. Maternal and child undernutrition consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371:340-57.
23. Ruel MT, Menon P, Habicht JP et al. Age-based preventive targeting of food assistance and behaviour change and communication for reduction of childhood undernutrition in Haiti: a cluster randomised trial. *Lancet* 2008;371:588-95.
24. Stein A, Wang M, Di Girolamo A, et al. Nutritional supplementation in early childhood, schooling, and intellectual functioning in adulthood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:612-8.
25. Black MM, Dubowitz H, Krishnakumar A, Starr RH Jr. Early intervention and recovery among children with failure to thrive: follow-up at age 8. *Pediatrics* 2007;120:59-69.
26. Kim J, Peterson K. Association of infant child care with infant feeding practices and weight gain among US infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:627-33.
27. Benn CS, Diness BR, Roth A, et al. Vitamin A: high dose supplementation at birth. A randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2008; 336:1416-20.
28. Domelloef M, Lind T, Loennerdal B, et al. Effects of mode of oral iron administration on serum ferritin and hemoglobin in infants. *Acta Paediatr* 2008;97:1055-60.
29. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162:505-12.
30. Rovner AJ, O'Brien KO. Hypovitaminosis D among healthy children in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:513-19.





Qui c'è materiale "naturale" per il pediatra di famiglia.

INTERVENTI DI CARATTERE FISICO PER RIDURRE LA DIFFUSIONE DELLE INFEZIONI VIRALI. FATTI O FANTASIE?

Fatti, fatti. L'analisi di 138 *full paper* su 2300 studi "scansionati", sia pure di qualità variabile, comprendenti studi di coorte, sperimentazioni controllate, studi di osservazione, studio caso-controllo (tra cui 6 studi caso-controllo, mirati specificamente alla prevenzione della SARS e di qualità sufficiente a consentire di sottoporli a meta-analisi, alcuni tipi di interventi "forti", con risultato positivo: lavaggio delle mani, mascherina, guanti, copri-abiti), consente di affermare che gli interventi tradizionali di carattere fisico (isolamento, distanziamento sociale, barriere, prevenzione personale, misure generali di igiene) sono realmente efficaci, oltre che di basso costo, per ridurre la diffusione dei virus respiratori, specialmente tra i bambini più piccoli. Per il lavaggio delle mani avevamo già trovato prove certe di efficacia (inversamente proporzionali, peraltro, alla situazione di igiene ambientale)¹.

TONSILLITE: AMOXICILLINA UNA VOLTA AL GIORNO

Continua il gioco della riduzione delle dosi alla ricerca di una compliance che nella mente del medico deve essere sentita come irraggiungibile (che differenza farà una volta al giorno rispetto a due?). La somministrazione di una singola dose giornaliera di amoxicillina (1500 mg per pazienti di peso > 30 kg; 750 mg per pazienti di peso < 30 kg) non è inferiore alla penicillina V in due somministrazioni (500 o 250 mg/dose), nei riguardi della eradicazione del GABHS a 3-6 gg (95%), 12-16 gg (94%), 26-36 gg

(92%): 177 casi con amoxicillina, 176 casi con penicillina. Lavoro serio, quasi troppo².

PFAPA. COLCHICINA???

Nove pazienti con episodi di PFAPA, con intervallo libero eguale o inferiore a 14 gg, sono stati trattati con colchicina, che ha allungato l'intervallo tra gli episodi in 8 su 9. Forse bisogna esser matti a fare queste prove (e forse anche a riferirle)³.

OTITE: ANALGESICI E ANTIBIOTICI

La lignocaina al 2% in soluzione acquosa, per uso topico, dà un sollievo rapido (in 10 min) all'otalgia di presunta otite media. Lavoro un po' ridicolo, evidentemente, anche se condotto con tutte le misure, compresa la misura del dolore con la *Bieri facies scale*; e di modesta utilità, considerando la usuale brevità del dolore dell'otite, e d'altronde corrispondente al comune sapere raccolto col vecchio *Otalgan*; ma, con i tempi che corrono, forse tutto fa brodo⁴.

L'antibiotico è raccomandato (in UK) per l'otite dei bambini sotto i due mesi (otite, per inciso, che colpisce più i maschi e che è spesso accompagnata da bronchiolite e diarrea). Questa indicazione a utilizzare comunque un trattamento antibiotico empirico in questi piccoli lattanti è più che in accordo con tutti gli studi di efficacia/inefficacia degli antibiotici nell'otite, che comunque li raccomandano (per prudenza) almeno sotto l'anno.

Il motivo, un po' ingenuo, per cui lo raccomandano gli otorini inglesi è che queste otiti sono prevalentemente da pneumococco e da emofilo, come testimoniano le colture, e che, ciò malgrado, nel 70% dei casi non c'è né febbre né leucocitosi neutrofila, sicché non si può far conto sul laboratorio per riconoscerne la causa batterica (in realtà sappiamo che anche nel bambino più grandicello l'otite, anche batterica, raramente si accompagna ai segni flogistici del laboratorio, in specie alla PCR)⁵.

PAROTIDITE RICORRENTE E TERAPIA OCCLUSALE

L'ipotesi di partenza è che una malocclusione con conseguente sbilanciamento

to delle forze masticatorie possa essere quanto meno un fattore favorente la parotidite ricorrente. Tredici pazienti (4-14 anni) con malocclusione sono stati trattati mediante l'applicazione di un *device* dentario e 9 di questi hanno avuto un netto miglioramento o la cessazione delle ricadute (ricerca italiana).

NB. Si tratta naturalmente, e non poteva essere diversamente, di uno studio pilota. Se, come dovrebbe forse avvenire, la pratica si diffondesse attraverso una ricerca collaborativa multicentrica, questa dovrebbe essere sperimentata contro trattamenti più convenzionali, cortisonici e antibiotici⁶.

BRONCHIOLITE E CPAP

La somministrazione di O₂ mediante CPAP anziché mediante mascherina o sonda nasale migliora significativamente l'ipercapnia (diminuzione media di 0,92 kPa, contro un aumento medio di 0,04 kPa col trattamento tradizionale (29 bambini di età < 1 anno)⁷. Ma questo, ci sembra, non basta a cambiare la regola generale: la bronchiolite non ha bisogno di terapie farmacologiche e ha in pratica una mortalità uguale a zero.

BRONCOPOLMONITE: TREND, CRITERI DIAGNOSTICI, TERAPIA

Prima domanda: qual è il trend dei ricoveri per empiema in Occidente? La risposta è: in aumento, quanto meno in Scozia, specialmente nell'ultimo decennio⁸.

L'aumento riguarda i casi di empiema, per tutte le età < 15 anni a partire dal 1998 (da < 10 a 37/1.000.000/anno), e in particolare per l'età 1-4 anni (da 6,5 a 66/1.000.000/anno). I ricoveri per polmonite, circa cento volte superiori a quelli per empiema, restano costanti per tutte le età, meno che per l'età 1-4 anni, per la quale aumentano in media di 50/1.000.000 per anno, a partire dalla fine degli anni '90; i ricoveri per crup rimangono costanti dal 1980 a oggi.

Gli Autori pensano che questa dissociazione tra aumento dei ricoveri per polmonite e quello dei ricoveri per empiema dipenda da una questione di patogenicità batterica o di suscettibilità d'ospite (conclusione innocua e poco discutibile).

Seconda domanda: è possibile differenziare la polmonite batterica da quella virale o da *Mycoplasma pneumoniae*? La

risposta è sempre la stessa: no; solo una procalcitonina < 1,0 ng/ml è un predittore indipendente di eziologia batterica. Non lo sono né il quadro radiologico né il reperto ascoltorio (di quello percussorio non si parla, né del grado di compromissione clinica)⁹.

NB. Lo studio retrospettivo riguarda 101 casi di broncopolmonite acquisita in comunità, distribuiti, sulla base dei dati anticorpali, in 18 casi di polmonite pneumococcica, 20 di polmonite atipica e 22 di polmonite virale (la distribuzione mostra dunque un eccesso di polmoniti virali rispetto all'atteso; non è considerata l'eziologia da associazione, che sappiamo molto comune, specie tra virus e pneumococco); non sono prese in considerazione, come è stato detto, né la gravità clinica, che a noi sembra invece importante, né l'eventuale alterazione stetoscopica. L'osservazione, che non è sostanzialmente diversa da altre riportate nelle due ultime decadi, potrebbe esser vera in sé (anche se resta difficilmente credibile, in assoluto) oppure dipendere da un appiattimento verso il basso della gravità della polmonite, qualunque sia l'eziologia.

Terza domanda: la tanto temuta resistenza alla penicillina ha un peso effettivo nell'efficacia della terapia antibiotica corrente, in particolare dell'amoxicillina/ampicillina? La risposta, valutata su larghi numeri in alcuni Paesi poveri, sembra essere no, in accordo con quanto già segnalato in questa rubrica; e l'amoxicillina/ampicillina è ancora, dappertutto, il farmaco di scelta. Le ricerche qui riportate sono forse difficilmente paragonabili alle nostre: ci consentono comunque di dire che la polmonite severa si può curare senza ricovero, che di polmonite anche molto severa non si muore o è molto difficile morire, anche nei Paesi in cui lo stato nutrizionale è mediamente scadente, e che i beta-lattamici rimangono comunque i farmaci di scelta. Precedenti ricerche, sempre condotte nei Paesi poveri, e qui recensite, danno la certezza che anche in quelle condizioni la terapia orale (amoxicillina) vale come quella parenterale.

In Bangladesh, per mancanza di letti, sono stati trattati in *day care* 234 bambini di 2-59 mesi su 251 che si erano presentati, con polmoniti gravi o gravissime, senza decessi e con 11 soli ricoveri¹⁰.

Un altro largo studio collaborativo (*Severe Pneumonia Evaluation Research Study*, SPEARS), svolto in 7 Paesi africani, sudamericani e asiatici, sulla polmonite molto seve-

ra, mostra la superiorità dell'associazione ampicillina-gentamicina rispetto al cloramfenicolo, anche per la polmonite da stafilococco aureo, il più rappresentato nel campione; e naturalmente per la polmonite da pneumococco¹¹.

Nell'America latina (240 bambini con polmonite severa) non è risultata nessuna associazione tra un fallimento clinico della terapia e la dimostrazione in vitro di resistenza alla penicillina (**NB.** La resistenza alla penicillina non comporta una resistenza all'ampicillina/amoxicillina). Gli Autori concludono che la terapia di scelta per la polmonite è rappresentata dalla penicillina/ampicillina in vena!!!!¹²).

Ultima domanda: dopo la guarigione da una polmonite, come funziona il polmone? La risposta è "non bene". In un follow-up su 103 casi e 248 controlli, i casi sono risultati avere 2,4 volte più probabilità di avere tosse persistente; 5,5 volte più probabilità di avere una morfologia toracica imperfetta; e presentano inoltre un significativo difetto della FEV1 e della FVC (paradossalmente i figli di non atopici, e solo loro, hanno più probabilità di andare incontro ad asma)¹³. Naturalmente la cosa può anche essere letta non nel senso che questi siano esiti della polmonite ma piuttosto nel senso che la polmonite è facilitata da ciascuna di queste piccole anomalie.

ETÀ GESTAZIONALE E PESO ALLA NASCITA COME FATTORI DI RISCHIO DI PATOLOGIA RESPIRATORIA

Il basso peso alla nascita e la bassa età gestazionale sono due fattori di rischio associati a patologia respiratoria e specificamente a patologia bronco-ostruttiva nel bambino e nell'adulto. Questo è in parte dovuto a fattori meccanici, legati alle dimensioni del torace e alla statura da seduto (indipendentemente dalla statura da adulto), misure che si associano positivamente (sempre nell'adulto) ai valori di FEV1 (aumento di 30 ml per ogni incremento di 1 DS di peso alla nascita e di 19 ml per il corrispondente incremento di statura da seduto) e di FVC¹⁴. Vedi anche nel capitolo dedicato all'asma.

Più in generale, i bambini estremamente pretermine presentano un continuum di cattiva salute respiratoria che è massimo per quelli che hanno avuto una displasia broncopolmonare e per quelli che erano stati dimessi in supplementazione di O₂.

In tutti il PEF è mediamente più basso che nei compagni di classe, e più basso ancora in quelli che avevano avuto displasia broncopolmonare o necessità di supplementazione con O₂¹⁵.

INFEZIONI RESPIRATORIE VIRALI: CORRELAZIONE CON L'INCIDENZA DI POLMONITE PNEUMOCOCCICA

La ricerca è stata condotta nel corso di 6 successive stagioni invernali, durante le quali sono stati visti 435 bambini con polmonite pneumococcica, 6963 con infezione da VRS, 1860 con infezione da virus influenzale, 1459 con infezione da virus parainfluenzale, 818 con infezione da adenovirus, 253 con infezione da metapneumovirus (questi ultimi raccolti solo negli ultimi 5 mesi della ricerca).

È stata osservata una correlazione tra incidenza dell'infezione pneumococcica e precedente incidenza di infezione da VRS (fino a 4 settimane dopo l'attività del virus), e di infezione da virus influenzale e da metapneumovirus (fino a 2 settimane dopo l'attività dei due virus respiratori). I sierotipi del pneumococco più spesso in causa sono stati i seguenti: 1, 19A, 3, 7F¹⁶.

QUANTE VACCINAZIONI ANTINFLUENZALI OCCORRONO PER RIDURRE DI UNA UNITÀ IL NUMERO DEI RICOVERI NEI BAMBINI DEI PRIMI 5 ANNI?

Il numero, calcolato per un'efficacia protettiva del vaccino pari al 50%, è di 1031-3050 per i bambini tra 6 mesi e 2 anni e di 4255-6897 per i bambini dai 2 ai 5 anni. Per risparmiare una visita ambulatoriale attribuibile a influenza (cioè, in pratica, un caso di malattia) occorrono molte meno vaccinazioni: da 12 a 42 per bambini sotto i 5 anni¹⁷.

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE E RISCHIO DI POLMONITE (NEL VECCHIO)

Come fa ben intendere il titolo di questa citazione, qui i bambini non c'entrano. Tuttavia, fino a pochi anni fa, la vaccinazione antinfluenzale era raccomandata SOLO per i vecchi, allo scopo di prevenire la broncopolmonite.

Oggi le indicazioni si sono moltiplicate e si cerca disperatamente di arruolare alla vaccinazione antinfluenzale la maggiore percentuale possibile di bambini, con risultati epidemiologici, per dire il vero, molto deboli; ma non può non colpire il fatto che anche quella indicazione "classica" è in realtà fasulla. Infatti, dallo studio su una popolazione di 1173 casi di anziani con broncopolmonite e 2346 controlli risulta che la vaccinazione antinfluenzale NON è associata a un ridotto ri-

schio di polmonite (OR 0,92)¹⁸. Se tanto mi dà tanto!

■ IL MIELE CALMA LA TOSSE

In 106 bambini di età media tra 4 e 5 anni con infezione respiratoria indifferenziata è stata comparata l'efficacia della somministrazione di un cucchiaino di miele oppure di una dose standard per il peso di destrometorfano, o ancora di nessun trattamento. L'efficacia è stata valutata su alcuni parametri prevalentemente soggettivi (sia sul sonno del bambino che sul sonno dei familiari, che sulla severità della tosse che sul fastidio dimostrato dal bambino nei riguardi del sintomo). Rispetto alla scelta di non far niente (scelta che comunque è stata seguita da un apparente miglioramento), la somministrazione di miele è risultata significativamente efficace ($p < 0,01$), mentre l'effetto del destrometorfano si collocava a metà strada, senza differenze significative né rispetto al miele (efficacia apparente un po' inferiore) né al "nessun trattamento" (efficacia apparente un po' superiore). L'efficacia del miele è stata attribuita all'effetto antiossidante e antimicrobico dei composti fenolici (più abbondanti nel miele "scuro"), ma forse anche all'effetto del "dolce" sulla salivazione e forse sull'idratazione dei secreti, oltre che a un effetto emolliente sul faringe, effetti questi forse

più evidenti nei casi di tosse secca, non produttiva. Un altro meccanismo chiamato in causa è stato quello della liberazione di oppioidi endogeni¹⁹.

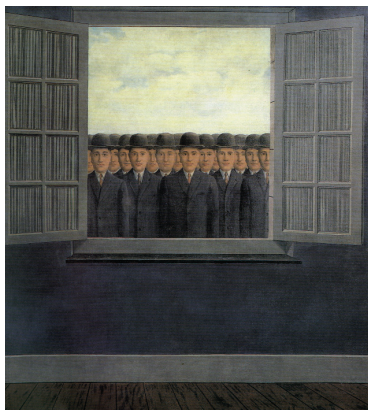
Bibliografia

1. Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ* 2008; 336:77-80.
2. Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-day amoxicillin versus twice-day penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Arch Dis Child* 2008;93:474-8.
3. Tasher D, Stein M, Dalal I, Somekh E. Colchicine prophylaxis for frequent periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis episodes. *Acta Paediatr* 2008;97:1090-2.
4. Bolt P, Barnett P, Babl FE, Sharwood LN. Topical lignocaine for pain relief in acute otitis media: results of a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Arch Dis Child* 2008;93:40-4.
5. Berkun Y, Nir-Paz R, Ben Ami A, et al. Acute otitis media in the first two months of life: characteristics and diagnostic difficulties. *Arch Dis Child* 2008;93:40-4.
6. Bernkopf E, Colleselli P, Broia V, de Benedictis FM. Is recurrent parotitis in childhood still an enigma? A pilot experience. *Acta Paediatr* 2008;97:478-82.
7. Thia LP, McKenzie SA, Blyth TP, Minasian CC, Kozłowska WJ, Carr SB. Randomised controlled trial of nasal continuous positive airways pressure (CPAP) in bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2008;93:45-7.
8. Roxburgh CS, Youngson GG, Townend JA, Turner SW. Trends in pneumonia and empyema in Scottish children in the past 25 years. *Arch Dis Child* 2008;93:316-8.
9. Korppi M, Don M, Valent F, Canciani M. The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children. *Acta Paediatr* 2008;97:943-7.
10. Ashraf H, Jahan SA, Alam NH, et al. Day-care management of severe and very severe pneumonia, without associated co-morbidities such as severe

malnutrition, in an urban health clinic in Dhaka, Bangladesh. *Arch Dis Child* 2008;93:490-4.

11. Cardoso MR, Nascimento-Carvalho CM, Ferro F, et al. Penicillin-resistant *Pneumococcus* and risk of treatment failure in pneumonia. *Arch Dis Child* 2008;93:221-5.
12. Asghar R, Banajeh S, Egas J, et al. Chloramphenicol versus ampicillin plus gentamycin for community acquired very severe pneumonia among children aged 2-59 months in low resource settings: multicentre randomised controlled trial (SPEAR study). *BMJ* 2008;336:80-4.
13. Eastham KM, Hammal DM, Parker L, Spencer DA. A follow-up study of children hospitalised with community-acquired pneumonia. *Arch Dis Child* 2008;93:755-9.
14. Orfei L, Strachan DP, Rudnicka AR, Wadsworth ME. Early influences on adult lung function in two national British cohorts. *Arch Dis Child* 2008;93:570-4.
15. Hennessy EM, Bracewell M, Wood N, et al. Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch Dis Child* 2008;93:1037-43.
16. Ampofo K, Bender J, Sheng X, et al. Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics* 2008;122:229-37.
17. Lewis EN, Griffin MR, Szilagyi PG, Zhu Y, Edwards KM, Poehling KA. Childhood influenza: number needed to vaccinate to prevent 1 hospitalization or outpatient visit. *Pediatrics* 2007;120:467-72.
18. Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA. Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *Lancet* 2008;372:398-405.
19. Paul IM, Beiler J, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin CM Jr. Effect of honey, dextromethorphan, and no treatment on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1140-6.





PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Qui, quasi tutto riguarda il Terzo Mondo. Ma "I care".

MORTALITÀ < 5 ANNI E MDG 4

La mortalità globale < 5 anni è scesa da 110/1000 nel 1980 a 72/1000 nel 2005; e da 13,5 milioni a 9,7 milioni; per l'intervallo tra il 1990 e il fatidico 2015 è previsto un calo del 27%, molto inferiore a quello programmato, che avrebbe dovuto essere del 67/1000.

Una parte consistente del calo fin qui ottenuto riguarda l'Asia, il Sud America, il Nord Africa, l'Europa, mentre il peso del parziale fallimento previsto è tutto a carico dell'insufficiente miglioramento nell'Africa sub-sahariana, che presenta anche un calo insufficiente della fertilità¹.

La Tanzania rappresenta la principale eccezione, con una importante accelerazione dei risultati positivi negli ultimi anni (da una mortalità di 141,5/1000 nel 1990 a una mortalità del 83/1000 nel 2004, con una riduzione del 40%), dovuta a un raddoppio e a una decentralizzazione della spesa pubblica per la salute, con una copertura aumentata per alcuni interventi-chiave (politica vaccinale, trattamento integrato delle malattie del bambino, zanzariere trattate con insetticida, supplementazione di vitamina A, immunizzazione, campagna per l'allattamento al seno esclusivo)². Dei 68 Paesi con priorità di bisogni (sono i Paesi che da soli "producono" il 97% della mortalità < 5 anni e della mortalità materna), solo altri 16 sono sulla buona strada.

Gli aiuti economici che stanno, in parte, alla base di questi (nel complesso insoddisfacenti) risultati sono cresciuti di molto, ma non abbastanza, negli ultimi anni (da un totale di 2119 milioni di dollari

nel 2003 a 3482 milioni nel 2006, con un aumento del 66% dei fondi destinati alla salute del bambino)³. Il gap tra bisogno e copertura economica è poi molto diverso da Paese a Paese, e va da un 20% in Tajikistan e in Perù a un 70% in Etiopia e nel Ciad, con una media del 43%. Anche questo gap è in progressivo (ma insufficiente) miglioramento, in media di 0,9 punti percentuali per anno, a partire dal 1990⁴.

Ma il problema va al di là del miglioramento delle cure: sarebbe necessaria una riduzione della povertà, della promiscuità e quanto meno una migliore alimentazione. Un bambino che viva in uno *slum* in India nei primi 18 mesi di vita si ammala in media 12 volte, tra patologia respiratoria e gastrointestinale, e trascorre un quinto della sua esistenza da malato⁵.

MORTALITÀ MATERNA E MDG 5

Nella corsa alla riduzione della mortalità materna (MDG 5) i passi sono stati molto piccoli. Valutando tutti i Paesi del mondo, nel 2005, si sono avute 535.900 decessi, corrispondenti a una incidenza di 402 morti per 100.000 nascite, di cui il 50% nell'Africa sub-sahariana e il 45% in Asia, con un decremento, a partire dal 1990, del 2,5% all'anno. Questo decremento, tuttavia, non ha riguardato l'Africa sub-sahariana, nella quale la mortalità materna è rimasta invariata⁶.

Il calo registrato è dovuto in parte a una riduzione delle morti per aborto e a un migliore accesso alle cure ostetriche. Gli investimenti sulle levatrici, sulle cure ostetriche in emergenza e sull'utilizzo più diffuso della ventosa manuale, sono stati altrettanto importanti. Ma, per avere risultati migliori, sarà necessario andare più a fondo, non tanto nelle cure mediche specifiche quanto nella riduzione della povertà, nell'educazione alle donne, nel migliorare l'accesso alle cure dei più poveri^{7,8}.

RICORDANDO ALMA ATA

Il numero del 13 settembre di *Lancet* ospita una serie di articoli dedicati a una rivisitazione, a distanza di trent'anni, delle storiche dichiarazioni di Alma Ata: "Salute per tutti nell'anno 2000" (1978).

Quella è stata, nello stesso tempo, una dichiarazione rivoluzionaria (equità, giustizia sociale, promozione della salute, partecipazione della comunità, uso appropriato delle risorse) ma utopistica, seguita da un clamoroso, quasi scontato e quasi ridicolo, fallimento. L'utopia ha sbattuto il naso contro la realtà, e la salute per tutti è ben lontana dall'essere arrivata; i più realistici MDG proposti vent'anni dopo Alma Ata pongono al 2015 quella che dovrebbe essere solo una prima tappa verso l'irraggiungibile traguardo della salute per tutti, e già si vede che anche allora quel più modesto traguardo sarà lontano dall'essere raggiunto.

Comunque, rivolgersi indietro e rivedere il cammino percorso resta fondamentale per procedere. Il conflitto teorico di questi ultimi vent'anni è stato tra l'implementazione di "battaglie" selettive e verticali (contro la malaria, la Tb, l'HIV, per le vaccinazioni) e la costruzione di sistemi comprensivi di cure primarie (orizzontali) *facility-based*: oggi si tende all'integrazione tra queste due tendenze, che non necessariamente sono in conflitto.

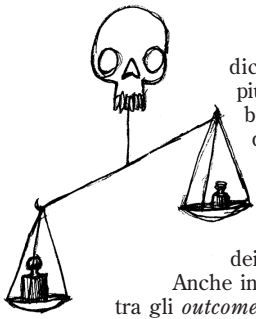
I 30 Paesi poveri che hanno ottenuto la maggiore riduzione nella mortalità < 5 anni (la Thailandia è al primo posto, con un calo dell'8,5% all'anno) si sono impegnati nella copertura e nella equità delle cure primarie (vaccinazioni, pianificazione familiare) come nello sviluppo e nella *governance* in settori della società non direttamente collegati alla sanità (istruzione, protezione sociale, infrastrutture)⁹⁻¹².

DISEGUAGLIANZE, SALUTE E BENESSERE

Uno studio osservazionale correla la mortalità in 126 Paesi (dati WHO) sia al grado di povertà che a quello di disuguaglianza tra classi (dati *Annual Reports of the United Nations Development Programme*). Nelle classi di età 15-29 e 25-39 anni la mortalità è più strettamente correlata al grado di disuguaglianza che non al grado di povertà globale. Per ogni livello di guadagno globale, la mortalità è più alta dove la disuguaglianza è maggiore¹³.

Questo vale sia nei Paesi ricchi che nei Paesi poveri: solo che nei Paesi ricchi (Stati Uniti) il parametro non è più soltanto la mortalità ma anche specialmente il grado di benessere (gravidezze in *teen-ager*, basso peso alla nascita, omicidi in età giovanile, obesità, performance educazionali, abbandono scolastico, problemi di salute mentale). Questi in-





dicatori sono correlati, più che alla povertà globale, alla percentuale di bambini in povertà relativa e alle disegualianze di guadagno piuttosto che al guadagno medio dei cittadini¹⁴.

Anche in Europa le differenze tra gli *outcome* di salute (ma anche con la cruda mortalità) sono legate prima che ad ogni altro fattore alle disegualianze socioeconomiche (che a loro volta hanno a che fare con l'educazione, con l'accesso alle cure, coi comportamenti di salute); si rilevano però alcune particolarità: differenze piccole per gli stati del Sud; molto più consistenti per le regioni dell'Est del Baltico, forse dovute alle diverse abitudini al consumo dell'alcol e del tabacco, o anche alla qualità della sanità pubblica¹⁵.

PROBLEMI DELL'OCCIDENTE: SCREENING DEL NEUROBLASTOMA, ESPOSIZIONE A PM10, RIEDUCAZIONE DELL'AMBLIOPIA, QUANTITÀ E QUALITÀ DELLE CURE AMBULATORIALI IN USA

Brevi cenni: lo screening per il neuroblastoma fatto a 6 mesi aumenta il numero delle diagnosi e ne riduce la percentuale di mortalità¹⁶; il controllo dell'inquinamento ambientale da polveri sottili e la conseguente riduzione dell'esposizione mostrano una significativa associazione negativa con la riduzione del FVC e del FEF 25-75¹⁷; il confronto randomizzato tra l'efficacia di un trattamento occlusivo

dell'ambliopia totalizzante (12 ore al giorno) e di un trattamento al risparmio (6 ore al giorno) dimostra un simile (buon) recupero per entrambi i tipi di prescrizione (nei fatti però, in entrambi i gruppi, i tempi di occlusione erano mediamente molto più bassi rispetto ai tempi prescritti)¹⁸. Infine, il numero delle visite pediatriche ambulatoriali, negli USA, risulta alquanto inferiore (in media 46,5%) rispetto a quello delle visite raccomandate e/o programmate: 67,6% per la patologia respiratoria acuta (aderenza alle cure 92,0%), 53,4% per la patologia cronica, 40,7% per gli interventi di prevenzione (aderenza alle cure 34,5%)¹⁹.

Bibliografia

1. Mourray CJ, Laakso T, Shibuya K, Hill K, Lopez AD. Can we achieve Millennium Development Goal 4? New analysis of country trends and forecast of under-5-mortality to 2015. *Lancet* 2007;370:1040-54.
2. Masanja H, de Savigny D, Smithson P, et al. Child survival gains in Tanzania: analysis of data from demographic and health surveys. *Lancet* 2008;371:1276-83.
3. Greco G, Powell-Jackson T, Borghi J, Mills A. Countdown to 2015: assessment of donor assistance to maternal, newborn, and child health between 2003 and 2006. *Lancet* 2008;371:1268-75.
4. Boerma JT, Bryce J, Kinfu Y, Axelson H, Victora CG, and Countdown 2008 Equity Analysis Group. Mind the gap: equity and trends in coverage of maternal, newborn and child health services in 54 Countdown countries. *Lancet* 2008;371:1259-67.
5. Gladstone BP, Mulyil JP, Jaffar S, et al. Infant morbidity in an Indian slum birth cohort. *Arch Dis Child* 2008;93:479-84.
6. Hill K, Thomas K, AbouZahr C, et al. Estimates of maternal mortality worldwide between 1990 and 2005: an assessment of available data. *Lancet* 2007;370:1311-9.
7. Cavagnero E, Daelmans B, Gupta N, Scherpbier

- R, Shankar A. Assessment of the health system and policy environment as a critical complement to tracking intervention coverage for maternal, newborn and child health. *Lancet* 2008;371:1284-93.
8. Chowdhury ME, Botlero R, Koblinsky M, et al. Determinants of reduction in maternal mortality in Matlab, Bangladesh: a 30 year cohort study. *Lancet* 2007;370:1320-8.
9. Rohde J, Cousens S, Chopra M, et al. 30 years after Alma-Ata: has primary health care worked in countries? *Lancet* 2008;372:950-61.
10. Lawn JE, Rifkin S, Were M, et al. Alma-Ata 30-years on: revolutionary, relevant, ant time to revitalize. *Lancet* 2008;372:917-27.
11. Walley J, Lawn JE, Tinker A, et al. Primary health care: making Alma-Ata a reality. *Lancet* 2008;372:1001-7.
12. Rosato M, Laverack G, Grabman LH, et al. Community participation: lessons for maternal, newborn, and child health. *Lancet* 2008;372:962-71.
13. Dorling D, Mitchell R, Pearce J. The global impact of income inequality on health by age: an observational study. *BMJ* 2007;335:873.
14. Pickett KE, Wilkinson RG. Child wellbeing and income inequality in rich societies: ecological cross sectional study. *BMJ* 2007;335:1080.
15. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med* 2008;358:2468-81.
16. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, et al. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet* 2008;371:1173-80.
17. Downs SH, Schindler C, Liu LJ, et al. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med* 2007;357:2338-47.
18. Stewart CE, Stephens DA, Fielder AR, Moseley MJ; ROTAS Cooperative. Objectively monitored patching regimens for treatment of amblyopia: randomized trial. *BMJ* 2007;335:707.
19. Mangione-Smith R, DeCristofaro AH, Setodji CM, et al. The quality of ambulatory care delivered to children in the United States. *N Engl J Med* 2007;357:1515-23.



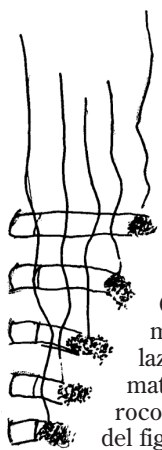


PERINATOLOGIA

Molto specialistico, ma con impatto sulla cultura generale del pediatra.

GRAVIDANZA: FUMO MATERNO E LCPUFA NEL NEONATO

Il livello degli acidi grassi poli-insaturi a lunga catena è più basso nei nati da fumatrici (che nemmeno hanno smesso di fumare alla fine della gravidanza, > 5 sigarette/die) che nei figli di non fumatrice. Il profilo degli acidi grassi a 4 giorni di vita mostra, nei figli di fumatrice persistente, alti livelli di acido linoleico e alfa-linolenico e bassi livelli sia dei prodotti metabolici della serie n-6 (acido omega-gamma linolenico e acido arachidonico) sia della serie n-3 (e acido docoesaenoico, DHA: in sostanza un difetto nel metabolismo di sintesi degli LCPU-



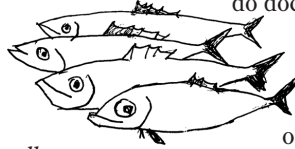
FA). I figli delle donne che hanno smesso di fumare alla fine del terzo trimestre mostrano un simile difetto, ma limitato alla serie n-3. Il peso pre-gravidanza correla indipendentemente col livello di LCPUFA. Studio caso-controllo su 159 coppie madre-bambino; ricerca italiana¹.

Questi dati possono essere messi ragionevolmente in relazione con gli effetti del fumo materno sia sullo sviluppo neurocognitivo e comportamentale del figlio, sia sulla sua predisposizione alla patologia atopica, sia sul peso alla nascita. La fumatrice gravida con difficoltà di smettere avrebbe il dovere di ricorrere alle numerose opzioni farmacologiche e di sostegno che l'aiutino a interrompere questa perniciosa abitudine².

OLIO DI PESCE ALLA MADRE E SVILUPPO COGNITIVO DEL FIGLIO

La somministrazione a 33 gestanti, dal ventesimo giorno di gravidanza fino

alla nascita, di olio di pesce (2,2 g di acido docoesaenoico, DHA, e 1,1 g di acido eicosapentaenoico, EPA), confrontata con quella di olio di oliva, dato a 39 gestanti di controllo, è stata seguita da un significativo miglior score medio di coordinazione mano/occhio, 114 vs 108, $p < 0,02$. Gli effetti non sono macroscopici; tuttavia le evidenze di un ruolo precoce dei LCPUFA nello sviluppo encefalico si stanno accumulando³.



GRAVIDANZA E LOPERAMIDE

L'uso della loperamide come anti-diarroico all'inizio della gravidanza si accompagna a un maggior rischio di malformazioni (OR 1,43), di placenta previa, e di indicazione al cesareo⁴.

FLOGOSI MATERNO-FETALE E PROTEZIONE DALLO STRESS RESPIRATORIO

Lo studio include 724 bambini nati con meno di 30 settimane e ricoverati in terapia intensiva. In tutti i casi, le madri avevano ricevuto terapia steroidea. L'analisi di regressione dimostra che sia la maggiore età gestazionale (OR 0,72) sia l'evidenza di una risposta flogistica materna o materno-fetale, vale a dire la corio-amnionite isolata (OR 0,49) e la corio-amnionite associata a vasculite ombelicale (OR 0,23), rappresentano dei consistenti fattori protettivi nei riguardi dello sviluppo di sindrome da distress respiratorio (RDS). Viceversa, le gravidanze multiple, l'ipertensione gravidica e un Apgar < 4 alla nascita rappresentano dei fattori di rischio nei riguardi della RDS⁵.

CARDIOPATIE CONGENITE E DANNO NEURALE PRENATALE

I bambini nati a termine con cardiopatia congenita presentano, a carico dell'encefalo, anomalie funzionali e biochimiche simili a quelle che si riscontrano nei bambini pretermine, e che riflettono un difetto dello sviluppo intrauterino. Diminuzione del rapporto N-acetilspartato/colina ($p < 0,003$); aumento del rapporto lattato/colina ($p < 0,08$); aumento del 4% nella diffusibilità media ($p < 0,001$) e diminuzione del 12% nell'anisotropia della so-

stanza bianca ($p < 0,001$), con lesioni anatomiche della sostanza bianca nel 30% dei casi⁶.

EFFETTI SOCIALI E MEDICI DELLA NASCITA PRETERMINE

Si tratta di un tema inevitabile, poiché è troppo evidente che la nascita pretermine, affrontata con spirito tra sportivo e religioso, rappresenta il VERO PROBLEMA della neonatologia. I dati sono norvegesi, e riguardano la coorte dei nati tra il 1967 e il 1983: una fotografia. Ecco i dati: 903.402 nati vivi; 1822 nati vivi tra la 23° e la 27° settimana (17,8% sopravvissuti, con 9,1% di paralisi cerebrali, 4,4% di ritardo mentale, 10,6% di pensioni per disabilità), 2805 tra la 28° e la 30° (57,3% sopravvissuti), 7424 tra la 31° e la 33° (85,7% sopravvissuti)⁷.

MAGNESIO SOLFATO PER PREVENIRE LA PARALISI CEREBRALE: SERVE POCO

Una sperimentazione controllata contro placebo: le gestanti a rischio imminente di parto pretermine (24-31 settimane) ricevevano o il placebo oppure 6 g di solfato di magnesio in bolo, seguito da un'infusione costante di 2 g/h. La ricerca è stata condotta su 2241 donne. L'incidenza di paralisi cerebrale è stata eguale nei due gruppi (11,3% contro 11,7% nei controlli), ma nel gruppo dei trattati le paralisi di gravità moderato-severa sono state meno frequenti (1,9% vs 3,5%)⁸.

NEUROSVILUPPO, NEURODANNO E SOPRAVVIVENZA NEL VLBW: FATTORI PROTETTIVI E DI RISCHIO, TENTATIVI DI IPERALIMENTAZIONE E DI SUPPLEMENTAZIONE

È un argomento sempre caldo e tuttavia, possiamo aggiungere, sempre in (moderato) miglioramento, legato evidentemente a una progressiva migliore qualità delle cure. Vediamo in sintesi.

Per la sopravvivenza: uno studio condotto nel Regno Unito, che ha messo a confronto due coorti di nati di peso estremamente basso, VLBW (1994-1999 e 2000-2005), evidenzia una percentuale invariata di morti in sala parto, ma un netto miglioramento della mortalità nei neonati VLBW che erano stati ricoverati in terapia intensiva neonatale (da 174/490 a 236/497, $p < 0,001$), mentre nessuno dei nati a 22 settimane, nel cor-

so dei 12 anni di studi, è sopravvissuto (questo per i *teocoon* italiani che hanno voluto anticipare a 22 settimane l'obbligo di terapia intensiva); per i nati a 23 settimane non c'è stato alcun miglioramento (da 18% a 19% di sopravvivenza)⁹.

Per il neurodanno: uno studio francese su 1817 bambini nati tra la 22° e la 32° settimana e 396 controlli, studiati a 5 anni, mostra: una prevalenza del 9% di paralisi cerebrali; una prevalenza del 5% di disabilità severa, una prevalenza del 9% di disabilità moderata, e una prevalenza del 25% di disabilità "minori". Nel gruppo di controllo le prevalenze relative erano pari rispettivamente a zero, zero, 3% e 12%. Il 42% del gruppo dei pretermine è dovuto ricorrere a prestazioni di *special care*¹⁰.

Uno studio molto più largo, su 16 centri europei, limitato però alla sola prevalenza delle paralisi cerebrali, dimostra una consistente riduzione nel tempo di questo tipo di danno, che scende da 60,6 a 39,5 per 1000 VLBW. Il calo di incidenza di questo tipo di neurodanno si è verificato però quasi soltanto nella fascia relativamente alta di peso (1000-500 g) mentre, e naturalmente, la maggior incidenza della paralisi cerebrale si verifica nei neonati con età gestazionale e peso più bassi¹¹. I tentativi di migliorare il neurosviluppo si basano sulla qualità delle cure e specialmente dell'alimentazione (enterale o parenterale) nel post-partum. La supplementazione di glutamina non ha dato risultati migliori, in 40 VLBW supplementati rispetto a un gruppo di 32 controlli¹². Il rischio principale (limitante) connesso alle pratiche di rialimentazione è l'enterocolite necrotizzante (NEC), ma solo sperimentazioni controllate multicentriche potranno dare indicazioni più certe (per ora manca quasi tutto, se non l'evidenza che il latte di formula aumenta il rischio di NEC e che i migliori risultati sul neurosviluppo si hanno nei bambini in cui si riesce a ottenere la migliore e più rapida crescita ponderale). Anche i prebiotici e i probiotici, così come la protezione contro gli antagonisti dei recettori per l'H2, vanno considerati tra i possibili fattori protettivi¹³. Il punto chiave per far aumentare sia il peso che la circonferenza cranica resta un'alimentazione ottimale, tendenzialmente un'iperalimentazione, il cui limite è tuttavia da definire, forse anzi da ricercare caso per caso. In una sperimentazione controllata su 142 pretermine (< 29 settimane) i bambini nel gruppo di intervento (iperalimentazio-

ne) non hanno mostrato un vantaggio significativo rispetto ai controlli, ma c'è da dire che, malgrado tutto, l'80% di questi risultavano comunque in debito di apporto proteico ed energetico; e rimane anche il fatto che un'insoddisfacente circonferenza cranica (-2 DS rispetto alla norma) era presente nel 20% dei bambini che, qualunque fosse l'intenzione di iper- o normo-nutrire, si erano trovati ad avere un difetto dell'apporto proteico-calorico¹⁴.

VLBW E TERAPIA INTENSIVA: SOPRAVVIVENZA, NEURODANNO E FATTORI DI PROTEZIONE

È stata presa in considerazione una coorte di 4446 soggetti nati tra la 22° e la 25° settimana: 49% sono morti; 61% sono morti o hanno avuto un profondo danno; 73% sono morti o hanno avuto un danno consistente. I fattori di protezione, in aggiunta all'età gestazionale, sono il genere femminile, il miglior peso alla nascita, la non gemellarità, l'aver ricevuto terapia steroidea prenatale¹⁵.

CAFFEINA PER LE CRISI DI APNEA: EFFETTO A DISTANZA

La terapia con metilxantine delle crisi di apnea fa parte dell'armamentario tradizionale, *time-honoured*. Mancava ancora uno studio sugli effetti a distanza. Bene, nessuna cattiva sorpresa, anzi buone: 2006 pretermine con peso alla nascita tra 500 e 1250 g sono stati trattati metà con caffeina e l'altra metà con placebo: nel gruppo trattato ci sono un po' meno morti (42,2% vs 46,2%, $p < 0,008$), un po' meno paralisi cerebrali (4,4% vs 7,3%, $p < 0,009$) e un po' meno ritardi cognitivi (33,8% vs 38,3%, $p < 0,04$)¹⁶.

BASSO SCORE DI APGAR: EFFETTO A DISTANZA SUL QI

Qui non si tratta più di soggetti pretermine, ma di nati a termine: il rischio di trovarsi da grandi con un basso livello di QI è significativamente maggiore ($p < 0,03$) nei bambini che avevano avuto un basso punteggio di Apgar, specialmente se questo valore era persistito basso per un tempo prolungato (OR 1,35), e abbastanza di meno se il tempo è stato breve (OR 1,14). L'associazione tra un punteg-

gio solo transitoriamente basso e un QI < 81 è soltanto dello 0,7%¹⁷.

DISEGUAGLIANZE EDUCAZIONALI DELLA MADRE E PREMATURITÀ

Una situazione socio-economica svantaggiata è tra i fattori di rischio noti di nascita pretermine (OR 1,89 per le madri con il livello più basso nei confronti delle madri col livello più alto). Un'analisi delle componenti di questo fattore di rischio mostra che la maggior parte di questo aumentato rischio è legato a fattori biologici, come la pre-eclampsia, l'età, il peso, la presenza di psicopatologia, i problemi economici; una parte è però dovuta a fattori legati ad abitudini e stile di vita modificabili mediante programmi di intervento (alcol, tabacco, abitudini alimentari)¹⁸.

AUSTRALIA: SORVEGLIANZA PER LA SINDROME FETO-ALCOLICA (FAS)

È una ricerca condotta dall'*Australian Pediatric Surveillance Unit* (APSU), col contributo di 1150 pediatri-sentinel-la. I casi confermati sono stati 92 in 4 anni, con un aumento progressivo di anno in anno. Solo il 6,5% è stato diagnosticato alla nascita; il 63% è stato riconosciuto dopo i 5 anni; il 53% presentava microcefalia e l'86% evidenzia un danno neurologico; il 65% era indigeno e il 51% aveva un fratello con FAS¹⁹. Una bella disgrazia.



PERDITA DI PESO E DISIDRATAZIONE IPERNATREMICA NEI NEONATI ALIMENTATI AL SENO

Da uno studio su 299 soggetti risulta che i bambini allattati al seno perdono in media il 6,4% del loro peso prima di cominciare a crescere (contro il 3,7% degli allattati al poppatoio), e il 54% di questi (contro il 39%) ci mette più di 8 giorni per riguadagnare il peso della nascita. Poi la crescita rimane eguale per i due gruppi, circa 1% del peso corporeo al giorno). Dunque, come già si sapeva, l'allattamento al seno comporta un maggior rischio di disidratazione²⁰. Questa, di solito, è moderata e clinicamente mal riconoscibile. In ogni modo, la pratica di

pesare i neonati tra la 72° e la 92° ora comporta un riconoscimento più precoce dell'ipernatemia (3 gg vs 6, $p < 0,01$), una ipernatemia più lieve (in media 147 mEq vs 150, $p < 0,01$), una molto più alta percentuale di bambini dimessi in allattamento al seno (73% vs 22% $p < 0,001$)²¹.

SIDS: FATTORI DI PROTEZIONE E DI RISCHIO; POLIMORFISMI DEL RECETTORE PER LA SEROTONINA 5-HTT

La SIDS è la morte improvvisa senza causa riconoscibile. Malgrado si sia registrata una diminuzione nell'incidenza del 50-90% dopo le campagne di sensibilizzazione in favore della posizione supina del neonato (e contro l'esposizione al fumo materno, il sovrariscaldamento, il lettino troppo morbido), la SIDS rimane la più importante causa di morte tra la fine del primo mese e la fine del primo anno di vita.

Discrete evidenze suggeriscono che la condivisione della stanza (senza *co-sleeping*) e l'uso del succhiotto possano essere dei fattori di protezione²²; ma quasi certamente la SIDS è sostenuta anche da fattori costituzionali non modificabili, in particolare da polimorfismi genetici del trasporto della serotonina (probabilmente a carico del *promoter* del gene 5-HTT, che sembra essere differenzialmente implicato nelle morti in posizione prona rispetto alle morti in altre posizioni²³), da una difficoltà al risveglio, da anomalie maturative del controllo autonomo cardio-respiratorio (tra cui il QT lungo). Per rimanere a quello che si può fare per ridurre ancora l'incidenza della SIDS, le prossime campagne dovrebbero riguardare soprattutto l'esposizione al fumo.

■ SIDS: LA TESTA SOTTO LE COPERTE COME FATTORE DI RISCHIO



Una rassegna sistematica di studi di popolazione, con controllo tra pazienti deceduti e bambini di pari età, ha messo in evidenza, in 10 studi, l'osservazione "testa sotto le coperte" nell'ultimo sonno, con una prevalenza di questo dato pari al 24,6% tra le vittime di SIDS (contro una prevalenza del 3,2% nei controlli), con un OR di 9,6. Da questi dati si

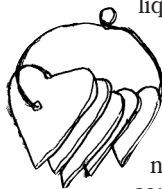
dovrebbe dedurre che tenere la testa coperta costituisce un importante fattore di rischio modificabile, e che l'eliminazione di questo fattore potrebbe ridurre di 1/4 il numero dei morti per SIDS²⁴.

SIDS ED "EXPLAINED SUDI": DIVERSITÀ DEI FATTORI DI PROTEZIONE E DI RISCHIO

Il principale fattore di rischio della SIDS è la posizione prona, che non è invece un fattore di rischio per la *explained Sudden Unexplained Death in Infancy* (*explained SUDI*), che a sua volta è dovuta, nella maggior parte dei casi (58%), a infezione respiratoria (broncopneumite 22%), come risulta da uno studio post-mortem su 1516 casi²⁵; l'allattamento al seno nelle prime 2 settimane di vita è un fattore protettivo nei riguardi della SIDS ma non della *explained SUDI*; invece, una svantaggiata situazione socio-economica, così come il fumo materno, sono fattori di rischio per entrambe le condizioni²⁶.

TACHIPNEA TRANSITORIA DEL NEONATO (TTN) E POLIMORFISMI DEL RECETTORE BETA-ADRENERGICO

Questa sindrome ben nota e sostanzialmente benigna è attribuita principalmente a un ritardato riassorbimento del liquido polmonare, processo catecolamino-dipendente.



Alla ricerca di polimorfismi associati alla sindrome sono stati genotipizzati 73 neonati che avevano presentato TTN e 55 controlli. I neonati TTN sono prevalentemente maschi (70% vs 49%, $p < 0,001$), hanno un peso alla nascita più basso (3120 vs 3396 g, $p < 0,001$), una gravidanza più breve (38,4 vs 39,4, $p < 0,001$) e nascono più spesso da cesareo (71% vs 26%, $p < 0,001$). Un polimorfismo beta1Ser49Gly differisce significativamente tra casi e controlli; una situazione di omozigosi per beta1Gly49 ha un rischio di TTN molto più alto (OR 18,5) rispetto ai portatori dell'allele beta1Ser49²⁷.

MADRI IMPIEGATE E ALLATTAMENTO AL SENO

L'anno scorso, una simile ricerca svolta in Scandinavia dimostrava una (i-

nattesa) maggior prevalenza dell'allattamento al seno tra le donne lavoratrici rispetto alle casalinghe. In Australia le cose vanno diversamente: a 6 mesi le donne impiegate *full-time* allattano nel 39% dei casi, quelle impiegate part-time nel 44% dei casi, e le casalinghe nel 56% dei casi²⁸. Mogli e buoi dei Paesi tuoi.

TORCICOLLO E PLAGIOCEFALIA NEI NEONATI SANI



Osservati durante la degenza post-partum, il 63% di 102 bambini sani presentano una o più asimmetrie tra collo e capo: 16% hanno torcicollo, 13% asimmetrie della mandibola, 42% asimmetrie facciali, 61% asimmetrie del neurocranio. Secondo gli Autori l'identificazione di queste anomalie minori è utile per stabilire indicazioni e raccomandazioni circa le posizioni in culla e/o la terapia fisica per prevenire l'evoluzione in deformazioni cranio-facciali più severe²⁹.

NB. Perché mai il curatore ha pensato di presentare questa stupida ricerca? Perché questa rubrica pretende, oltre che di portare novità utili all'attenzione del pediatra, anche di indicare lo stato dell'arte e le tendenze della pediatria odierna. E questo lavoro, che a sua volta pretende non solo di individuare delle anomalie che non possono esser tali se interessano più della metà dei neonati, ma anche di trarne delle indicazioni per scegliere le posture e addirittura per indicare le linee di una fisioterapia (come se quelle anomalie non dovessero "guarire" da sole), indica una deviazione al tempo stesso frivola e preoccupante di una pediatria che ha perso buona parte delle sue patologie e delle sue necessità di intervento, e se ne inventa.

■ DEPRESSIONE POST-PARTUM

Il confronto tra un intervento multiplo (farmacoterapia più psicoterapia di gruppo, controllo e supporto all'aderenza al trattamento) e un intervento "usuale" (farmacoterapia più breve intervento psicoterapico, consultazione medica oppure affidamento all'esterno) in un ambulatorio di cure primarie rivolto a 230 puerpere di condizione sociale bassa (in un Paese considerato ancora "in via di sviluppo", il Cile) dimostra la superiorità del primo approccio, sia sul punteggio della depressione sia sulla durata della farmacoterapia³⁰.

NB. Anche qui, il senso della scelta del con-

tributo non riguarda tanto lo studio in sé, quanto l'esempio di come una condizione comune, ma certamente trascurata nella nostra realtà medica "avanzata", venga affrontata sistematicamente e su larga scala in un Paese alquanto più povero e con importanti squilibri sociali.

**MADRI CANGURO:
VALUTAZIONE OBIETTIVA DELL'EFFETTO
PELLE-A-PELLE SUL COMPORTAMENTO
DI FRONTE AL DOLORE**



Il comportamento di 30 lattanti prematuri, sia durante il trattamento "canguro" sia durante il trattamento tradizionale in culla, è stato valutato secondo il metodo osservazionale naturale in condizioni di tranquillità e durante e dopo la puntura per il *blood test stick*: nel periodo "canguro" si sono osservati una minore disorganizzazione motoria e un aumento dei segni di attenzione, sia positivi che negativi³¹.

**SUCCHIOTTO:
PERCHÉ LE MAMME CAMBIANO IDEA**

È molto semplice: quelle che "cedono" al succhiotto è perché non ne possono più del figlio che grida; quelle che invece hanno cominciato dando il succhiotto e poi hanno desistito, lo hanno fatto perché era il bambino che lo rifiutava. Di fatto, poi, a 5 mesi il 78% dei bambini succhia il succhiotto (studio longitudinale su 174 coppie madre-bambino, in Austria)³².



Bibliografia

1. Agostoni C, Riva E, Giovannini M, et al. Maternal smoking habits are associated with differences in infants' long-chain polyunsaturated fatty acids in whole blood: a case-control study. *Arch Dis Child* 2008;93:414-8.
2. Pauly JR, Slotkin TA. Maternal tobacco smoking, nicotine replacement and neurobehavioural development. *Acta Paediatr* 2008;97:1331-7.
3. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2 (1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008;93:F45-50.
4. Källén B, Nilsson E, Otterblad Olausson P. Maternal use of loperamide in early pregnancy and delivery outcome. *Acta Paediatr* 2008;97:541-5.
5. Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10 year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008 May 7.
6. Miller SP, McQuillen PS, Hamrick S, et al. Abnormal brain development in newborns with congenital heart disease. *N Engl J Med* 2007;357:1928-38.
7. Mosler D, Lie RT, Markestad T, et al. Long term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008;359:262-73.
8. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. A randomized, controlled trial of magnesium sulphate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008;359:895-905.
9. Field DJ, Dorling JS, Manktelov BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008;336:1221-3.
10. Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20.
11. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (< 1500 g) or born prematurely (< 32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50.
12. van Zwol A, van den Berg A, Huisman J, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birthweight infants after enteral glutamine supplementation in the neonatal period. *Acta Paediatr* 2008;97:562-7.
13. Chauhan M, Henderson G, McGuire W. Enteral feeding for very low birth weight infants: reducing the risk of necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008;93:F162-6.
14. Tan MJ, Cooke RW. Improving head growth in preterm infants: a randomised controlled trial. *I: neonatal outcomes. Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008;93:F337-41.
15. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity-moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672-81.
16. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, et al. Long-term effects of caffeine therapy per apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007;357:1893-902.
17. Odd DE, Rasmussen F, Gunnell D, et al. A cohort study of low Apgar score and cognitive outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008;93:F115-20.
18. Jansen P, Tiemeier H, Jaddoe V, et al. Explaining educational inequalities in preterm birth. The generation R Study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2008 June 18.
19. Elliott EJ, Payne J, Morris A et al. Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance study. *Arch Dis Child* 2008;93:732-7.
20. Crossland DS, Richmond S, Hudson M, et al. Weight change in the term baby in the first 2 weeks of life. *Acta Paediatr* 2008;97:425-9.
21. Iyer NP, Srinivasan R, Evans K, et al. Impact of an early policy on neonatal hypernatremic dehydration and breast feeding. *Arch Dis Child* 2008;93:297-9.
22. Moon RY, Horne RS, Hauck FR, et al. Sudden infant death syndrome. *Lancet* 2007;370:1578-87.
23. Opdal SH, Vege A, Rognum T. Serotonin transporter gene variation in sudden infant death syndrome. *Acta Paediatr* 2008;97:861-5.
24. Mitchell EA, Thompson JM, Becroft DM, et al. Head covering and the risk for SIDS: findings from the New Zealand and German SIDS case-control studies. *Pediatrics* 2008;121:e1478-83.
25. Weber MA, Ashworth MT, Risdon RA, Hartley JC, Malone M, Sebire NJ. The role of post-mortem investigations in determining the cause of Sudden Unexplained Death in Infancy (SUDI). *Arch Dis Child* 2008;93:1048-53.
26. Vennemann M, Bajanowski T, Butterfass-Bahloul T, et al. Do risk factors differ between explained sudden unexpected death in infancy and sudden infant death syndrome? *Arch Dis Child* 2007;92:133-6.
27. Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphism in the beta-adrenergic receptor (ADRB. encoding genes? *Acta Paediatr* 2008;97:1346-50.
28. Cooklin AR, Donath SM, Amir LH. Maternal employment and breastfeeding: results from the longitudinal study of Australian children. *Acta Paediatr* 2008;97:620-3.
29. Stellwagen L, Hubbard E, Chambers C, Jones KL. Torticollis, facial asymmetry and plagiocephaly in normal newborns. *Arch Dis Child* 2008;93:827-31.
30. Rojas G, Fritsch R, Solis J, et al. Treatment of postnatal depression in low-income mothers in primary-care clinics in Santiago, Chile: a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1629-37.
31. Ferber SG, Makhoul IR. Neurobehavioral assessment of skin-to-skin effects on reaction to pain in preterm infants: a randomized, controlled within subjects trial. *Acta Paediatr* 2008;97:171-6.
32. Pansy J, Zotter H, Sauseng W, et al. Pacifier use: what makes mothers change their mind? *Acta Paediatr* 2008;97:968-71.

L'immagine di pag. 639 è di Alberto Burri, "Litografia 10", Città di Castello, Collezione Burri. Le immagini all'interno dell'articolo sono di René Magritte.