

Rumori attorno allo pneumococco.

La resistenza allo pneumococco è uno dei pochi problemi che possiamo dire di non avere in Italia. Questo problema è molto sentito invece in altri Paesi, come la Spagna o il Nord America, soprattutto per quanto riguarda l'adulto. Alcune categorie di pazienti (quelli a rischio di infezione acquisita in ospedale, o i soggetti con bronchite cronica ostruttiva, o comunque quelli che sono stati sottoposti a ripetuti trattamenti antibiotici) sembrano particolarmente a rischio. Alcune linee guida, prodotte da autorevoli comitati di esperti del Nord America, suggeriscono in questi casi il ricorso in prima battuta ai chinolonici (Barlett JG, et al. *Clin Infect Dis* 2000;31:347-82; Niederman MS, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1730-54). Una piccola ma significativa casistica, raccolta in un breve periodo nello stato canadese dell'Ontario (Davidson R, et al. *N Engl J Med* 2002;346:747-50) e composta da quattro casi di polmonite lobare di dimostrata eziologia pneumococcica, ha messo in evidenza la possibilità di una resistenza dello pneumococco ai chinolonici, sia preesistente al trattamento (in questo caso il rischio sembra correlato a un precedente uso del farmaco) sia acquisita in tempi ultrarapidi durante il trattamento stesso. In entrambi i casi il paziente non guarisce. Curiosamente, in tutti i pazienti descritti nello studio lo pneumococco isolato (dall'escreato, dall'aspirato pleurico) era sensibile alla amoxicillina o al macrolide (farmaci che hanno poi permesso la guarigione). Gli Autori raccomandano di testare sempre la sensibilità dello pneumococco ai chinolonici, e raccomandano di non utilizzare i chinolonici nel caso di polmonite lobare in soggetti che abbiano già fatto uso di questi farmaci. Nello stesso numero del *New England Journal of Medicine* (Swartz MN, pag 722) c'è un articolo dal titolo un po' enfatico ("Attacking the Pneumococcus-A hundred years' war") che conclude auspicando, come da prassi in questi tempi, che si diffonda l'uso del vaccino coniugato. Noi continuiamo a essere convinti che, dalle nostre parti almeno, sia giusto continuare a raccomandare le cose semplici: dosi alte da subito (70-100 mg/kg) di amoxicillina.

Sempre più Bartonella! Qualche lume sulla causa della porpora di Schönlein-Henoch. La porpora di Schönlein-Henoch (PSH) è una vasculite dei piccoli vasi, con una patogenesi autoimmune, mediata dalle IgA. Fino a oggi la sua eziologia è rimasta oscura: sono stati sospettati di volta in volta agenti infettivi (virali o batterici), e agenti non infettivi, come punture d'insetti o alimenti. Avendo osservato un paziente con PSH in corso di infezione da *Bartonella henselae*, è stata condotta un'indagine retrospettiva nel siero di pazienti che erano stati ammalati di questa malattia (n. 18 casi) e di 57 controlli (Ayoub EM, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:28-31). I sieri di 8 dei 57 controlli (14%) e di 12 dei 18 pazienti (67%) risultarono positivi per la presenza di anticorpi contro la *Bartonella henselae* ($p < 0,0001$). È possibile che il siero di alcuni dei pazienti con titoli anticorpali negativi possa essere stato prelevato troppo precocemente (intorno agli 8 giorni dall'inizio della malattia). Da questa ricerca si constata una significativa associazione fra una precedente infezione da *Bartonella* e la PSH. La frequenza di questa associazione supera quella di altri agenti precedentemente esaminati e giustifica la ricerca degli anticorpi in tutti i soggetti con PSH. La possibilità che altri agenti siano interessati in grado minore nella eziopatogenesi della PSH è confermata dalla constatazione che in 4 dei soggetti con la ricerca degli anticorpi anti-*Bartonella* negativa il siero era stato prelevato dopo un tempo sufficientemente lungo (oltre 3 settimane) dall'inizio della malattia. È probabilmente questa una nuova "stecca" al ventaglio clinico dell'infezione da *Bartonella henselae* che, come dimostrato da due ampie casistiche italiane riportate in letteratura, quella di Pisa (Massei F, et al. *Eur J Pediatr* 2000;159:416-9) e quella di Trieste (Del Santo M, et al. *RIP* 2000;26:121-8), può dare segno di sé in maniera classica (la ben nota linfadenite loco-regionale) e in maniera atipica (ma forse più frequente), con manifestazioni sia di tipo sistemico (sindrome pseudomononucleosica, granulomatosi epatosplenica, spondilodiscite, uveite-retinite, pseudo-Crohn ecc.) sia di tipo reattivo post-infettivo (eritema nodoso, artrite, vasculite).

Trasmissione verticale dell'epatite "C" e uso di droghe. Un bello studio condotto da Massimo Resti (che già ci aveva dimostrato come l'allattamento al seno non costituisca un fattore di rischio di trasmissione dell'infezione da HCV) getta nuova luce sui fattori che condizionano il rischio di trasmissione verticale dell'epatite "C". Indipendentemente dalla coinfezione con HIV (ritenuta in passato il principale fattore favorente) è l'uso di droghe per iniezione che condiziona il passaggio del virus dalla madre al feto (Resti M, et al. *J Infect Dis* 2002;185:567-72).

Risposta alle vaccinazioni nel prematuro. Già si sapeva che i nati da parto estremamente prematuro (< 29 settimane e < 1000 g), quando vaccinati secondo il calendario, alle età cronologiche raccomandate, rispondono alla maggioranza degli antigeni contenuti nei vaccini con un più basso titolo anticorpale in confronto ai bambini nati a termine. Tuttavia uno studio all'età di 7 anni (Birmani KI, et al. *Pediatrics* 2002;109:498-504) ha dimostrato che la maggior parte di loro aveva mantenuto livelli anticorpali entro i limiti considerati protettivi. Inoltre l'avidità anticorpale, elemento essenziale nella valutazione delle difese conferite dalla vaccinazione, è, nei nati da parto estremamente prematuro, confrontabile con quella dei bambini nati a termine. È consigliabile estendere i controlli anche nelle età successive, per osservare se il gap fra i due gruppi di neonati possa estendersi al di là dei 7 anni e possa avere conseguenze durante la vita.

All'esordio del diabete mellito la statura dei bambini è più alta. Prima dell'inizio dei sintomi, i bambini con diabete mellito tipo 1 (DM-1) presentano un'iperplasia delle cellule delle isole, che si accompagna a un periodo di aumentata secrezione di insulina. Poiché l'insulina promuove la crescita lineare, i bambini che passano attraverso questa fase prodromica di iperinsulinemia e di anabolismo possono presentare un aumento della velocità di crescita, cui consegue una maggiore altezza alla diagnosi. Dallo studio di 451 bambini diabetici è risultato che i bambini con meno di 1 anno di età alla diagnosi sono più piccoli di una deviazione standard, mentre i bambini da 3 anni alla pubertà sono più

alti di circa 0,3 deviazioni standard (Diliberti JH, et al. *Pediatrics* 2002; 109:479-83). Uno studio di metanalisi della letteratura (46 pubblicazioni, di cui 36 utilizzate) conferma questo rilievo. Si conclude che i bambini più alti in generale sembra che abbiano un aumentato rischio di sviluppare DM-1, eccetto che durante la prima infanzia e la prima parte dell'adolescenza.

Ma quanto è "mala" la sanità pubblica negli Stati Uniti! Il caso dell'ex-traiimmunizzazione. Si parla di ex-traiimmunizzazione quando un bambino riceve almeno una dose in più di quelle previste nel calendario nazionale o regionale. Quale sia la dimensione di questo fenomeno in Italia non lo sappiamo, ma conosciamo quanto sia frequente negli Stati Uniti. Dietro l'ex-traiimmunizzazione c'è un difetto nella raccolta dell'anamnesi pre-vaccinale e nella consultazione della cartellina delle vaccinazioni del bambino. Nel 1997 il 21,1% dei bambini statunitensi, in età fra 19 e 35 mesi, ha ricevuto almeno un antigene in più: percentuale che corrisponde a 1.839.107 dosi non necessarie. L'ex-traiimmunizzazione rappresenta un utilizzo inutile di un vaccino, una spesa inutile, un impiego di tempo inutile e una sofferenza inutile per il bambino, che rischia anche di avere un'incidenza maggiore di effetti collaterali spiacevoli. Secondo un calcolo più recente la prevalenza dell'ex-traiimmunizzazione è stata del 15,4% nel 1999, corrispondente a 949.910 dosi in più: un livello inferiore a quello ritrovato nel 1997. Questa tendenza alla diminuzione è continuata nell'anno 2000, quando la prevalenza è stata del 10,6% (Anderson RN, et al. *JAMA* 2002;287: 963-6). Rimane tuttavia a livelli ancora troppo alti per non essere combattuta: la pratica delle vaccinazioni richiede un'informazione accurata e tempestiva, nonché un'esatta raccolta dell'anamnesi vaccinale. Sul fenomeno in Italia non sappiamo niente, e dobbiamo sperare che sia di proporzioni minori in confronto agli Stati Uniti. Bisogna sperare anche che qualcuno della Sanità pubblica capisca l'importanza del problema, e s'impegni a darci una risposta.

Il trapianto di epatociti nella cura della glicogenosi 1a. In molte malattie metaboliche ereditarie sono

stati tentati trattamenti di trapianto, alcuni seguiti da successo. Pediatri italiani dell'Università di Padova (Muraca M, et al. *Lancet* 2002; 359:317-8) hanno trapiantato 2 miliardi di epatociti vivi in un adulto, affetto da glicogenosi tipo 1a; le cellule sono state introdotte nella vena porta. Dopo una triplice immunosoppressione, a distanza di 9 mesi dal trapianto, il paziente aveva una dieta normale e non andava incontro a ipoglicemia, anche dopo 7 ore di digiuno. Viene suggerito che il trapianto di epatociti può rappresentare una via alternativa per il trattamento di questa malattia.

Celiachia in Portogallo: stessa storia, stesse conclusioni. La disponibilità di test sierologici ha permesso di ridefinire l'epidemiologia della celiachia, in particolare permettendo di dimostrare come la prevalenza della malattia sia elevata (1:100-1:250) e simile in ogni Paese. Mancava all'appello il Portogallo, dove l'unico studio di prevalenza della celiachia condotto su base clinica indicava una prevalenza negli anni Ottanta di 1:3648. Anche in questo Paese, la prevalenza calcolata sulla base di uno screening condotto con il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi e antiendomio su 536 adolescenti ha documentato una prevalenza molto più elevata (1:136) e concorde con la media europea (Antunes H. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:240).

Convulsioni febbrili e trattamento perinatale con farmaci antiretrovirali. Ormai è stata accertata l'efficacia dei farmaci antivirali nella prevenzione della trasmissione dell'HIV-1 dalla madre al proprio figlio. Per studiare l'influenza a distanza di questo trattamento, sono stati studiati 4426 bambini non infetti, esposti o meno al trattamento antiretrovirale (French Perinatal Cohort Study Group. *Lancet* 2002;359:583-4). È risultato che il rischio di convulsioni febbrili è più alto per i bambini che in epoca perinatale erano stati esposti ai farmaci antiretrovirali (p=0,0198).

Tossicità da carbamazepina e vaccinazione contro l'influenza. L'ingestione di carbamazepina (C) è una causa relativamente frequente di tossicità nei bambini. L'uso diffuso della carbamazepina per il tratta-

mento dell'epilessia, della nevralgia del trigemino e dei disordini affettivi ha avuto come conseguenza un aumento nel numero di casi d'intossicazione da C per ingestione accidentale. D'altra parte è stato visto che nella somministrazione continuativa a scopo terapeutico molti farmaci, e in particolar modo l'eritromicina, aumentano i livelli ematici di carbamazepina, presumibilmente riducendo la clearance epatica, attraverso l'inibizione del citocromo P-450. Fra i farmaci che facilitano la comparsa della tossicità da C va inclusa anche la vaccinazione contro l'influenza (Robertson WC. *Pediatr Neurol* 2002;26:61-3), come è avvenuto in una ragazza di 14 anni, a distanza di 13 giorni dalla vaccinazione. I sintomi erano rappresentati da: nistagmo, atassia e sonnolenza.

Vaccino antinfluenzale (nuovo) e asma: tutto OK. Ormai sappiamo con certezza che i bambini al di sotto dei 5 anni appartengono, come gli anziani e altri gruppi, al gruppo dei soggetti a rischio di presentare complicazioni, quando si ammalano d'influenza. Sappiamo anche che l'influenza causa spesso una ricaduta di asma che, se in forma grave, può portare all'ospedalizzazione sia di bambini che di adolescenti. Per questo l'immunizzazione annuale contro l'influenza è indicata per i soggetti che soffrono di una malattia cronica polmonare, asma compreso. Per osservare come il nuovo vaccino vivo attenuato contro l'influenza, da somministrare per via nasale, risulti sicuro e tollerato nei bambini con asma, è stato condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, in bambini di 9 anni o più con asma da moderato a grave (Redding G, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:44-8). Per prima cosa è stato rilevato che il FEV1, dopo la vaccinazione, non è differente nei due gruppi: ugualmente non vi è stata differenza fra il gruppo trattato e il gruppo controllo per il consumo di β -adrenergici e per le esacerbazioni di asma, prima e dopo la vaccinazione. Viene concluso che il vaccino vivo attenuato contro l'influenza per via nasale è ben tollerato nei bambini e negli adolescenti con asma moderato o grave. È molto probabile che potremo disporre di questo vaccino nella prossima stagione influenzale.