

NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 2006-2007

FRANCO PANIZON

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

Un confronto storico tra la letteratura di quest'anno e quella degli anni scorsi mette in evidenza una netta riduzione dell'attenzione, e del relativo progresso cognitivo, nei riguardi delle branche applicative principali della pediatria tradizionale: la patologia atopica, l'immunologia clinica, la gastroenterologia, la patologia respiratoria e quella, contro un consistente aumento dell'interesse nei riguardi dell'infettivologia (ma limitatamente alle vaccinazioni), della nutrizione (e specificamente dell'obesità), della neuropsichiatria (sul versante psichiatrico) e della perinatologia.

Tutto questo rispecchia bene il momento storico che sta attraversando la pediatria in Occidente. L'aumento dell'attenzione alle vaccinazioni va attribuito certamente alla spinta dell'industria. L'aumento dell'interesse per l'obesità, anche se non comporta misurabili progressi sul versante preventivo-curativo, è certamente legato al dato epidemiologico più scottante della pediatria dell'ultimo decennio. L'attenzione allo "psico" è forse secondaria allo svuotamento dell'interesse per le malattie organiche, sempre meno impegnative, e quella alla perinatologia al progressivo prevalere del peso assistenziale routinario di quest'ultima, anche a livello del piccolo ospedale, rispetto a quello della pediatria classica. C'è forse un eccesso di notizie poco pratiche o pre-pratiche, ma il numero delle "novità-buone-per l'ambulatorio" è lo stesso di sempre (basso), circa 25 voci col bollino rosso. Molti argomenti van considerati chiusi o in via di estremo esaurimento.



ALLERGIA E ASMA

Per entrambi i filoni si tende a spostare molto indietro, nei primi mesi di vita se non in epoca prenatale, il gioco dei fattori acquisiti. In questo senso parla una ricerca che dimostra una maggiore prevalenza dell'asma a 10 anni (27% versus 14%, $p < 0,009$) nei soggetti che già alla nascita presentavano indici meno vantaggiosi (al di sotto della mediana) di funzionalità respiratoria¹. Per il filone immunologico² c'è la dimostrazione alla nascita di una più bassa produzione di interferon-gamma (citochina Th1) nei soggetti che presenteranno asma e/o altra patologia atopica in almeno tre ricerche effettuate negli ultimissimi anni.

Quanto all'esposizione a potenziali fattori di rischio in epoca prenatale o dopo, c'è larga possibilità di scelta: dal fumo materno (correlazione ormai iper-dimostrata) al basso peso alla nascita, al parto cesareo, alle infezioni materne (urinarie e respiratorie). In epoca post-natale, il principale fattore di rischio sembra essere l'infezione nel primo anno di vita da VRS (ma anche da rinovi-

rus), mentre i principali fattori protettivi sono, in apparente contrasto col precedente, la numerosità delle infezioni respiratorie in età prescolare e l'esposizione precoce a endotossina batterica.

DANNI PRECOCI ALLE VIE RESPIRATORIE

C'è peraltro, forse, una novità importante. Anzi due. Ricorderete che c'è stata, negli anni passati, una rincorsa all'indietro per capire quando (molto precocemente), e come, e se, e dove succeda qualcosa che condiziona poi, per la vita, la storia naturale della bronco-iperreattività, ovvero dell'asma, non più influenzabile se non nell'immediato né con gli steroidi inalanti né con altro rimedio. La prima novità sarebbe che l'evento condizionante sia proprio l'infezione;



ASMA: EPIDEMIOLOGIA E PATOGENESI

L'attenzione della letteratura sul tema dell'asma, o più in generale dell'allergia, appare oggi orientata piuttosto sulla ricerca dei fattori di rischio acquisito che sugli aspetti genetici, troppo numerosi e confondenti (almeno 20 geni diversi coinvolti), per essere di qualche utilità, anche solo concettuale. Potremo distinguere due filoni principali di ricerca, non nettamente separabili né mutuamente esclusivi: quello meccanico-muscolare (l'asma come anomalia anatomico-funzionale) e quello immunologico (l'asma come anomalia della risposta immune).



**ASMA E GENERE:
PRIMA I MASCHI, POI LE FEMMINE**

Tra i fattori di rischio di allergia c'è il genere: circa il doppio di frequenza, per "asthma & wheezing" tra i maschi rispetto alle femmine, prima della pubertà; circa il doppio delle femmine rispetto ai maschi in età adulta. Si sapeva, ma è oggetto di una revisione sistematica⁹.

**PREVENZIONE DELL'ALLERGIA
Capitolo chiuso?**

Sebbene non si tratti di nuove scoperte, e sebbene ogni lettore di *Medico e Bambino* possa dirci senza pensarci sopra "lo sapevamo già", merita almeno un cenno una paginetta di *BMJ* (10-minute consultation), che boccia autorevolmente, sulla base dei dati della letteratura, ogni tentativo di prevenire l'allergia mediante strategie di evitamento (di esposizione precoce a trofo- o pneumo-allergeni) in gravidanza o dopo¹⁰. Uniche indicazioni per bambini ad alto rischio la somministrazione di omega-tre, e l'evitamento del fumo passivo.

Uno studio controllato (su 17.046 coppie madre-bambino, seguite fino a 6,5 anni) non trova differenza, nei riguardi dello sviluppo di asma o di altre manifestazioni atopiche tra quelli che non avevano ricevuto il latte materno, e quelli che lo avevano ricevuto, anche in maniera esclusiva, per almeno 3 mesi, ma anche più a lungo, anche per più di 12 mesi¹¹.

Ma nemmeno questa, del mancato effetto protettivo (e semmai di un effetto svantaggioso) del latte materno, può essere considerata una novità; e se ne è già diffusamente parlato, anche sulle pagine della Rivista, oltre che in Novità, negli anni passati.

ASMA E TERMOPLASTICA BRONCHIALE

Ricorderete le recenti scoperte sulle peculiarità della muscolatura liscia bronchiale dell'asmatico (iperproliferazione in vitro, con mancata risposta all'azione antimiotica degli steroidi).

Su questo fronte, e più in generale sul fronte "muscolare" dell'asma, sta una sperimentazione terapeutica (non pediatrica) sull'effetto a medio termine della termoplastica bronchiale, un intervento il cui effetto principale è la lisi di una consistente frazione della massa muscolare locale^{12,13}.

USO "AL RISPARMIO" DEGLI STEROIDI INALANTI NELL'ASMA CRONICO

La tendenza che si coglie nella ricerca terapeutica dell'asma cronico è quella di usare dosi minime di steroidi. In un confronto fra tre modelli di cura (inalazione sistematica di beclometasone 250 mcg + albuterolo 100 mg x 2; oppure beclometasone 250 mcg x 2 + albuterolo al bisogno; oppure placebo 250 mg x 2 + albuterolo al bisogno; oppure singola dose di albuterolo 100 mg + beclometasone 250 mcg al bisogno) la migliore sembra essere l'ultima scelta, quella che appare meno razionale, ma che dà luogo a un quadro di funzionalità respiratoria migliore e a un numero di riacerbazioni minore rispetto al gruppo "solo albuterolo al bisogno" ed eguale, ma con marcato risparmio di beclometasone, rispetto agli altri 2 gruppi ("beclometasone + albuterolo sistematico" e "beclometasone sistematico + albuterolo al bisogno")¹⁴.

In un altro studio, il passaggio da una somministrazione bi-quotidiana a una mono-quotidiana di beclometasone + salmeterolo non ha mostrato alcun peggioramento di efficacia (mentre qualche peggioramento c'è stato col passaggio al montelukast).

Viceversa, l'utilizzo di dosi di fluticasone alte (da 500 mcg/die in su) o molto alte (da 1000 mcg/die in su) produce un appiattimento della risposta cortisolemica all'ACTH nella metà dei casi¹⁵. Ovviamente peggiore per le dosi più alte, che arrivano a dare ipoglicemia e sintomi psichiatrici.

L'uso di alte dosi di steroidi inalanti va considerato con molta cautela, e solo per i rari pazienti pediatrici non altrimenti curabili¹⁶.

NUOVE PROSPETTIVE DI IMMUNOTERAPIA DELLA RINITE ALLERGICA: USO DI AGONISTI DEI TOLL-LIKE RECEPTOR

Una sperimentazione in fase 2 con l'antigene del polline di graminacee Amb a1, coniugato con una sequenza nucleotidica, AIC attiva sui toll-like receptor, somministrato stagionalmente per 6 settimane a 25 soggetti (adulti) con rinite allergica, ha dimostrato un'ottima tolleranza ed efficacia clinica, associata a un aumento delle IgG specifiche e a un mancato aumento



ASMA E NATURAL KILLER

Altri aspetti riguardanti la qualità della risposta flogistica e dell'equilibrio tra popolazioni cellulari nell'asma rimangono conflittuali.

Nel giro di un anno sono comparse due ricerche contrastanti: una che denuncia un consistente aumento dei T-linfociti NK nel liquido di lavaggio bronchiale dell'asmatico, e una successiva che, utilizzando tecniche più sofisticate, ha sconsigliato l'osservazione^{6,8}.

Lasciamo per ora la questione sospesa, ricordando che le cellule NK sono in grado, anche in piccolo numero, di innescare e mantenere una potente risposta flogistica, e che il loro ruolo sembra determinante nello sviluppo dell'asma murino.

stagionale delle IgE specifiche, effetto che si è mantenuto/ripetuto anche nella stagione successiva¹⁷.

PREBIOTICI E DERMATITE ATOPICA

C'è già discreta e ben nota letteratura sull'effetto protettivo dei probiotici sullo sviluppo della dermatite atopica nei bambini a rischio. L'uso dietetico di un prebiotico, costituito da una miscela di oligosaccaridi (galatto- e frutto-oligosaccaridi a lunga catena), su 102 bambini a rischio genetico di atopìa (contro 104 trattati con placebo) ha più che dimezzato (9,8% contro 23,1%) l'insorgenza di dermatite atopica¹⁸.

Bibliografia

1. Haland G, Ladrup Carlsen KC, et al. Reduced lung function at birth and the risk of asthma at 10

years of age. *N Engl J Med* 2006;355:1682.
 2. Chung EK, Miller RL, Wilson MT, et al. Antenatal risk factors, cytokines and the development of atopic disease in early childhood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92:F68-F733.
 3. Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487.
 4. von Mutius E. Of attraction and rejection- Asthma and the microbial world. *N Engl J Med* 2007;357:1545.
 5. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;368:763.
 6. Ho L-I. Natural killer T cells in asthma- toward increased understanding. *N Engl J Med* 2007;356:1466.
 7. Akbari O, Stock P, Meyer E, et al. Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyper-reactivity. *Nat Med* 2003;9:582.
 8. Vijayanand P, Seumois G, Pickard C, et al. Invariant natural killer T cells in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2006;354:1117.
 9. Almqvist C, Worm M, Leynaert B. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence. *Allergy* 2007, A GA(2)LEN review.
 10. Anandan C. Preventing development of allergic disorders in children. *BMJ* 2006;333:485.
 11. Kramer M, McGill J, Matush L, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of

allergy and asthma: cluster randomized trial. *BMJ* 2007;335:30.
 12. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *N Engl J Med* 2007;356:1327-37.
 13. Soloway J, Irvin CG. Airway smooth muscle as a target for asthma therapy. *N Engl J Med* 2007;356:1367-9.
 14. The American Lung Association Asthma Clinical Research Center. Randomized comparison of strategies for reducing treatment of mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-39.
 15. Paton J, Jardine E, McNeill E, et al. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (Synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone. *Arch Dis Child* 2006;91:808-13.
 16. Russell G. Very high dose inhaled corticosteroids: panacea or poison? *Arch Dis Child* 2006;91:802-4.
 17. Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al. Immunotherapy with a ragweed-toll-like receptor 9 agonist vaccine for allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2006;355:1445-55.
 18. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, et al. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006;91:814-9.



AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

chirurgico è dunque preferito; 2) l'orchidopessi dovrebbe essere effettuata tra i 5 e i 12 mesi di vita, o comunque subito dopo la diagnosi, se questa viene posta più tardi; 3) l'orchidopessi prima dell'anno deve essere fatta in Centri dove collaborino sia il chirurgo pediatra che l'urologo che l'anestesista pediatra; 4) posta la diagnosi di testicolo ritenuto dopo i 6 mesi di vita, è necessario che il piccolo venga inviato a un chirurgo pediatra, e non a uno specialista dell'adulto, quanto meno nelle seguenti condizioni: se ha meno di un anno, se il testicolo ritenuto è bilaterale, se ci si trova di fronte a una ricaduta¹.

La sintesi del Nordic Consensus è pubblicata su *Acta Paediatrica*² e ripresa anche su *Medico e Bambino* (2007;26:573-79), assieme a una serie di articoli di analisi, che sintetizziamo qui sotto. Un editoriale di apertura² sottolinea i motivi principali della scelta "chirurgia precoce": la dimostrazione di una diminuzione nel numero dei tubuli seminiferi e degli

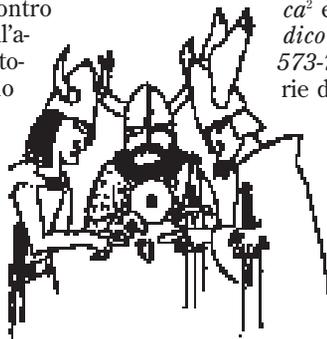
spermatogoni, a partire dai due anni di età nel testicolo ritenuto, l'evidenza di un miglior risultato nel posizionamento del testicolo operato nel primo anno di vita rispetto ai risultati di un intervento effettuato a 3 anni, la scarsa efficacia e il probabile danno a distanza della terapia ormonale.

Il criptorchidismo è parte di una sindrome di disgenesia testicolare, che comprende ed esprime già un difetto di virilizzazione, e ha come fenomeni epidemiologicamente associati, quasi sicuramente espressione del danno da inquinanti ambientali, l'ipospadia e la oligospermia, tutti fenomeni in consistente aumento (la prevalenza varia nei diversi Paesi, per cause non spiegate, dal 2% al 9%). Una o la prima fase, intraddominale, della discesa del testicolo è controllata dall'Insulin-like peptide 3 (INSL3) e si conclude alla 15^a settimana, mentre la seconda fase, inguino-scrotale, quella che è disturbata nella grande maggioranza dei casi di criptorchidismo, è controllata dagli androgeni. Il testicolo ritenuto è già per suo conto un testicolo più piccolo e disfunzionale, su cui l'effetto-calore della ritenzione esercita un effetto aggiuntivo di danno^{3,4}.

Gli adulti con criptorchidismo bilaterale non operato sono azoospermici; degli operati, il 28% ha una conta di spermatozoi normale. Dei criptorchidi unilaterali non operati, solo il 49% ha una conta di spermatozoi norma-

TRATTAMENTO DEL TESTICOLO RITENUTO: IL "NORDIC CONSENSUS" Capitolo chiuso?

La prima parte di questo capitolo è dedicata ai risultati dell'incontro tenuto a Sigtuna, Svezia, nell'agosto 2006, tra esperti di patologia testicolare, da cui sono derivate le seguenti raccomandazioni: 1) il trattamento ormonale, in linea generale, non è indicato, considerando la povertà dei risultati nell'immediato, e i possibili effetti avversi a distanza sulla spermatogenesi; l'approccio



le (contro il 71% degli operati). Tra i criptorchidi monolaterali operati non c'è riduzione del tasso di paternità⁵.

LA QUESTIONE DEL TESTICOLO NOMADE

Circa la metà dei soggetti criptorchidi è costituita da criptorchidi acquisiti, per un difetto di allungamento del cordone spermatico, secondario alla permanenza di un residuo del processo vaginale.

Questo ne fa una variante dello spettro malformativo "ernia inguinale-idrocele". Questa constatazione, ormai acquisita, apre un diverso fronte di attenzione, che deve riguardare specialmente i soggetti con testicolo

in ascensore (di questi il 32% andrà incontro a criptorchidismo secondario), ma in realtà tutti i bambini nei quali il tasso di criptorchidismo acquisito cresce con l'età. In circa la metà dei casi il testicolo discende alla pubertà^{6,7,8}.



TESTICOLO RITENUTO E CANCRO DEL TESTICOLO

La questione del cancro (problema peraltro marginale, data la bassa frequenza del cancro del testicolo) riassume la questione del testicolo ritenuto come di un organo costituzionalmente displasico, danneggiato "ulteriormente" dall'effetto ritenzione. Il rischio relativo di tumore nei criptorchidi operati è eguale a 2,23; nei criptorchidi non operati, o operati dopo i 15 anni, è eguale a 5,40⁹.

COALESCENZA DELLE PICCOLE LABBRA E POMATA ESTROGENICA: SERVE?

C'è un lavoro di metanalisi: nell'80% dei casi, la coalescenza delle piccole labbra rilevata sotto i 4 anni di età si risolve da sola. Se non si risolve, e se l'osservazione riguarda le bambine più grandicelle, comunque, la pomata estrogenica funziona, se applicata per almeno un mese. La faccenda è molto simile a quella dell'adesione del prepuzio al glande (cosiddetta fimosi), solo che lì si adopera il cortisone. Nessuna novità, se non per il tipo (metanalisi) della ricerca¹⁰.

DIABETE TIPO 1: TRAPIANTO DI ISOLE E PROTOCOLLO DI EDMONSTON

Il protocollo di Edmonston indica sia le indicazioni per il trapianto di isole nei soggetti diabetici (impossibilità di adeguato controllo insulinico) sia la quantità di isole da trapiantare (infusione endovenosa) sia il trattamento post-trapianto sia i criteri di valutazione del successo. Il 44% dei soggetti trapiantati ha mantenuto l'indipendenza dall'insulina dopo un anno, e il 15% era ancora insulino-indipendente dopo 2 anni; il 28% ha conservato una funzione parziale e il 28% ha avuto un rigetto totale. In linea di massima l'indipendenza totale non può essere mantenuta nel tempo, ma anche un'autonomia parziale facilita alquanto la gestione del diabete¹¹.

DIABETE TIPO 2 E STILE DI VITA

Una metanalisi su 17 trial con un totale di 8084 partecipanti con bassa tolleranza allo zucchero mette a confronto

l'efficacia di interventi sullo stile di vita degli antidiabetici orali, dell'Orlistat e di un'erba orientale, e trova che gli interventi sullo stile di vita hanno un'efficacia preventiva almeno pari a quella dell'intervento farmacologico (NNTB 6,4 contro NNTB 10,1 per gli antidiabetici e NNTB 5,4 dell'Orlistat)¹².

Bibliografia

1. Ritzén EM, Bergh A, Bjerknes R, et al. Nordic Consensus in treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638-43.
2. Ritzén EM. Treatment of undescended testes-how, when and where. *Acta Paediatr* 2007;96:607.
3. Hutson JM. Treatment of undescended testis-time for a change in european traditions. *Acta Paediatr* 2007;96:608-10.
4. Virtanen HE, Bjerknes R, Cortes D, et al. Cryptorchidism, classification, prevalence and long term consequences. *Acta Paediatr* 2007;96:611-6.
5. Thorsson AV, Christiansen P, Ritzén EM. Efficacy and safety of hormonal treatment of cryptorchidism: current state of art. *Acta Paediatr* 2007;96:628-30.
6. Hack WW, Meijer RW, van der Voort-Doedens LM, et al. Natural course of acquired undescended testis in boys. *Br J Surg* 2003;90:728-31.
7. Hack WW, Sijsterman K, van Dijk J, et al. Prevalence of acquired undescended testis in 6-, 9- and 13-year old Dutch schoolboys. *Arch Dis Child* 2007;92:17-20.
8. Mouriquand P. The nomad testis. *Arch Dis Child* 2007;92:3.
9. Petterson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, et al. Age of surgery of undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1835-41.
10. Tebruegge M, Misra I, Nerminathan V. Is the topical application of oestrogen cream an effective intervention in girls suffering from labial adhesion? *Arch Dis Child* 2007;99:268-71.
11. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, et al. International trial of Edmonston protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006;355:1318-30.
12. Gillies CL, Abrams KR, Cooper NJ, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299.

