

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Gennaio 2002

numero 1

AVANZI

Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

- L'effetto neurotossico dell'uso cronico di ectasis
- La PCR nella diagnosi di infezioni batteriche fra i bambini da 1 a 36 mesi
- Lo screening neonatale per l'iperplasia surrenale congenita
- I livelli di cortisolo nella setticemia meningococcica fulminante
- Profilassi della colonizzazione della candida nel neonato con fluconazolo
- Iperalgesia viscerale nei bambini con alterazioni funzionali gastro-intestinali
- La stipsi da "transito lento" nei bambini

La 3-4 metilensioxi-metamfetamina (MDMA = *ectasis*), una sostanza psico-stimolante, ha presentato di recente una forte diffusione in tutto il mondo; essa agisce principalmente stimolando la liberazione di monoamine, come la dopamina e la serotonina. Recenti studi con la PET (tomografia a emissione di positroni) e la SPECT (tomografia computerizzata a emissione di un solo fotone) hanno documentato una riduzione nel numero di trasportatori centrali della serotonina sia nei primati che nell'uomo. In Olanda è stata eseguita una ricerca in 15 soggetti, che usavano in modo moderato l'*ectasis*, 23 che la usavano in modo pesante, 16 che l'avevano usata nel passato e 15 controlli (**Reneman L. et al., Lancet 2001, 358:1864-9**). E' risultato che i soggetti che facevano largo uso di *ectasis* presentano effetti neurotossici a carico dei neuroni serotonergici, che i soggetti di sesso femminile erano più suscettibili dei maschi e che le modificazioni indotte dall'*ectasis* in molte regioni del cervello erano reversibili.

Il commentatore (**Ricaurte G.A. e McCann U.D., Lancet 2001, 358:1831-2**) non è dello stesso avviso. Egli dichiara che è prematuro concludere che gli effetti a distanza dell'*ectasis* nell'uomo siano "reversibili"; solleva anche la questione del numero troppo basso dei soggetti studiati, specialmente di sesso femminile, per giungere alle conclusioni, sopra riportate, riguardanti il sesso. L'interesse sociale è troppo forte per lasciar cadere l'invito a eseguire studi più ampi.

Poco meno del 10% dei bambini al di sotto dei 3 anni con febbre molto alta e con un quadro clinico muto ha un'infezione batterica. Quindi prima d'iniziare un trattamento antibiotico è necessario considerare se questo risulti effettivamente necessario, allo scopo di limitare l'intervento terapeutico a quei bambini che siano effettivamente a maggior rischio. Purtroppo l'osservazione clinica non sempre è dotata delle necessarie sensibilità e specificità, per cui è spesso utile ricorrere alla prova più indicativa, cioè alla coltura dal sangue,

che tuttavia richiede fra 24 e 48 ore per avere una risposta, un tempo giudicato troppo lungo. Per ottenere una risposta valida immediata si ricorre in genere alla determinazione del numero di globuli bianchi o meglio del numero assoluto dei neutrofili. Per accertare la validità della determinazione della proteina C reattiva (PCR), è stato condotto in 77 bambini in età inferiore ai 3 anni uno studio di confronto fra PCR conta dei globuli bianchi e numero assoluto dei neutrofili (**Pulliam P.N. et al., Pediatrics 2001, 108:1275-9**). La determinazione della concentrazione della PCR in bambini con febbre elevata, in età al di sotto dei 3 anni, a rischio di avere una batteriemia occulta o altre infezioni batteriche gravi, è risultata avere un valore predittivo superiore alla conta dei globuli bianchi o alla conta assoluta dei neutrofili. Una concentrazione di PCR inferiore a 5 mg/dL permette infatti di scartare la possibilità di un'infezione batterica grave.

In Olanda dal 1998 al 2000 è stato eseguito uno screening neonatale per la diagnosi precoce d'iperplasia surrenale congenita in 176.684 bambini (**Van der Kamp H.J. et al., Pediatrics 2001, 108:1320-4**). La prova fu positiva in 15 neonati, di cui 7 maschi e 8 femmine. Il trattamento venne iniziato entro il 7° giorno di vita. Nell'area di controllo, nella quale nacquero 223.307 soggetti, vennero diagnosticati senza screening 19 pazienti (10 maschi e 9 femmine): in questi il trattamento venne iniziato in media al 14° giorno di vita. La prevalenza fu di un caso su 11.764 nati. Non sono stati riscontrati casi falsamente negativi.

Vengono studiati 32 bambini con infezione meningococcica: 10 con meningite meningococcica (MM), 10 con meningite meningococcica e stato di shock e 12 con setticemia meningococcica fulminante (FMS) (**van Woensel J.B.M. et al., J Infect Dis 2001, 184:1532-7**). I livelli di ACTH e di interleuchina IL-6, IL-8 e IL-10 furono bassissimi nel gruppo con MM e straordinariamente elevati nel gruppo con FMS. I livelli di cortisolo e di proteina C reattiva furono molto alti nel gruppo MM e relativamente bassi nel gruppo FMS. Questi reperti confermano l'ipotesi che il cortisolo giochi un ruolo come mediatore anti-infiammatorio nel bilancio pro- e anti-infiammatorio in pazienti che hanno la malattia meningococcica e un'insufficienza relativa della funzione surrenale, come si può giudicare dai livelli molto elevati dell'ACTH all'ammissione. Questi reperti sembrano giustificare ulteriori ricerche sull'efficacia del trattamento con steroidi in pazienti con malattia meningococcica.

La Candida colonizza rapidamente la cute e le membrane mucose di circa il 60% dei neonati, che si trovino in condizioni gravi; dalla colonizzazione all'invasione in questi neonati il passo è breve. Le infezioni da funghi coprono il 9% dei casi di sepsi a inizio tardivo dei lattanti che pesano meno di 1.500 g; esse si associano a una letalità del 28%, in confronto a una letalità del 7% fra i lattanti nei quali l'infezione non si sviluppa. Per ridurre la possibilità di colonizzazione è stato condotto

to uno studio prospettico, randomizzato, in doppio cieco per un periodo di 30 mesi in 100 nati pretermine, con un peso alla nascita inferiore a 1.000 g (**Kaufman D. et al., N Engl J Med 2001, 345:1660-6**). 50 di questi vennero assegnati al gruppo trattato con fluconazolo (3 mg/kg per endovena ogni 3 giorni per due settimane, poi a giorni alterni per altre due settimane e infine ogni giorno altre due). Gli altri 50 lattanti hanno ricevuto un ugual volume di soluzione fisiologica, con lo stesso schema di somministrazione. Durante le 6 settimane di trattamento una colonizzazione della candida avvenne in 30 lattanti del gruppo placebo e in 11 del gruppo fluconazolo ($P=0,002$); un'infezione da funghi avvenne in 10 lattanti del gruppo placebo contro nessuno nel gruppo trattato ($P=0,008$). La differenza di mortalità tra i due gruppi (4 soggetti nel gruppo tratto e 10 nel controllo) non raggiunge invece la significatività. Viene concluso che la somministrazione profilattica con fluconazolo durante le prime sei settimane di vita è efficace nella prevenzione della colonizzazione e dell'invasione da parte di funghi in neonati con peso alla nascita inferiore a 1.000 g.

Due quadri caratteristici dei disturbi funzionali gastro-intestinali, i dolori addominali ricorrenti e la sindrome dell'intestino irritabile, da molto tempo si pensa siano collegati a una bassa soglia del dolore, in risposta a stimoli particolari: questa situazione è stata chiamata "iperalgia". Il problema di un giusto inquadramento di questi due eventi è reso più acuto dal fatto che il 17% e il 14% rispettivamente degli studenti, che frequentano i licei, soffre di dolori addominali ricorrenti (DAR) e di sindrome dell'intestino irritabile (SII). Per chiarire l'origine di questi disordini è stato intrapreso uno studio per valutare la sensibilità viscerale e il profilo psicologico di soggetti che ne soffrono: 10 bambini con DAR e 10 bambini con SII, più 15 bambini di controllo (**Di Lorenzo C et al., J Pediatr 2001, 139:838-43**).

La soglia della percezione viscerale nel retto risultò diminuita nei bambini con SII ($P<0,001$) e nei bambini con RAP ($P<0,05$), mentre la soglia per la percezione fu diminuita nello stomaco dei bambini con DAR ($P<0,005$) ma non nei bambini con SII. Nel 45% dei pazienti risultò un elevato grado di stati ansiosi. E' quindi evidente che i bambini con DAR o con SII hanno un elevato grado di iperalgia viscerale, la cui sede è collegata con uno specifico disordine funzionale intestinale. L'aumentata percezione di alcuni stimoli viscerali, di sicuro di ordine fisiologico, toglie gran parte dell'alone di timore che circonda questa così comune sintomatologia e permette di considerare senza alcuna preoccupazione quadri clinici a volte molto evidenti.

Il potere rassicurativo del pediatra, una volta stabilita con sicurezza la diagnosi, è utile anche perchè una parte di questi bambini è in preda all'ansia: non è chiaro se è l'aumentata iperalgia a creare più ansia o se è la stessa ansia ad aumentare l'iperalgia. Molto lavoro è ancora necessario tuttavia per arrivare a conoscere fino in fondo questi comuni aspetti funzionali dell'intestino.

La stipsi (o costipazione) nel bambino rappresenta un evento frequente e facilmente trattabile. Un piccolo numero di soggetti tuttavia mostra un quadro di stitichezza non curabile e quindi persistente, di difficile inquadramento. Secondo accu-

rate ricerche è risultato che questi bambini hanno una stipsi "da transito lento" (**Hutson J. Et al., J Pediatr Child Health 2001, 37:426-30**). Gli aspetti comuni di un bambino con stipsi da transito lento sono: il ritardato passaggio del primo meconio oltre la 24° ora di vita, i sintomi di una forte stipsi entro il primo anno di vita, la presenza di encopresi a 2-3 anni, non trattabile, feci morbide nonostante la poco frequente emissione e infine un transito ritardato nel colon durante una ricerca sul transito.

Alcuni di questi bambini hanno un'alterazione vera e propria dell'innervazione intestinale, associata con una motilità disfunzionale del colon, chiamata "displasia intestinale neuro-nale" (DIN). La più comune forma di questa displasia è quella di tipo B, caratterizzata da iperplasia del plesso sottomucoso. Alla biopsia laparoscopica del muscolo del colon, la maggior parte dei campioni mostra un ridotto numero di fibre nervose, sostanza P immunoreattiva eccitatorie nel muscolo circolare. Gli indicatori funzionali dei nervi offrono nuovi criteri diagnostici da sviluppare per seguire un più razionale avvicinamento al trattamento. L'eziologia rimane oscura e poco evidente ancora è quale sia il trattamento ottimale, sebbene possano essere eseguite la colectomia subtotale, la colonstomia prossimale o l'appendicostomia. La migliore conoscenza dell'anatomia e della fisiologia del colon nei bambini con transito lento aiuterà nel futuro a definire meglio questa nuova forma di stipsi e a scegliere quale sia il trattamento migliore.