

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Marzo 2002

numero 3

AVANZI

Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

- Vaccinazione contro il morbillo, morbo di Crohn e autismo
- La prognosi a 10 anni dell'epatite C
- A quale età viene acquisito nel bambino il controllo degli sfinteri ?
- Lupus eritematoso sistemico dopo trattamento con etanercept
- L'ozono come fattore precipitante l'asma
- Il morbillo negli USA dopo la vaccinazione universale
- L'uso di droghe da parte della madre rappresenta un forte fattore di rischio nella trasmissione del virus dell'epatite C al figlio
- Le donne con fenilchetonuria in stato di gravidanza debbono mantenere la dieta
- I risultati a distanza della vaccinazione contro la varicella negli USA
- Il decorso del croup a seconda dell'eziologia
- Valutazione a distanza dell'efficacia del vaccino coniugato eptavalente contro lo pneumococco

Il sospetto che il vaccino del morbillo possa avere una qualche influenza sulla comparsa di patologia infiammatoria cronica intestinale e di una nuova variante di autismo ha ridotto sensibilmente nel Regno Unito la copertura vaccinale per questa malattia. Anche la dottoressa Elisabeth Miller del Public Health Laboratory Service di Londra, conosciuta in tutto il mondo per le sue ricerche nel campo dell'epidemiologia, ha condotto uno studio sull'incidenza di queste malattie prima e dopo la vaccinazione (1979-1998) (**Taylor B., Miller E. et al., BMJ 2002, 324-393-6**). Le sue ricerche non forniscono alcuna prova che il vaccino MPR si associ a una forma nuova di autismo, con regressione dello sviluppo, o a problemi intestinali.

Il virus dell'epatite C (HCV) è una causa comune di malattia del fegato: la fase acuta dell'infezione è di rado diagnosticata, mentre il decorso clinico della malattia si è basato fino a oggi su studi retrospettivi di pazienti, che presentavano già una malattia del fegato. Tali studi hanno escluso fino a oggi i soggetti che, pur infettati, non presentavano i segni clinici della malattia. Per determinare con precisione il decorso clinico dell'epatite C nella prima decade dopo l'avvenuta infezione è stato studiato un gruppo di pazienti, che avevano acquisito la malattia a una data conosciuta (**Harris H.E. et al., BMJ 2002, 324:450-4**): si tratta di un gruppo di 924 soggetti adulti trasfusi con sangue infettato con HCV. E' risultato che il 37,2% dei pazienti aveva un'alterazione della funzione del fegato e che il 13,9% aveva i segni o i sintomi

di una malattia epatica. Dei 362 pazienti sottoposti a biopsia epatica, il 91% aveva un reperto istologico anormale e il 10% aveva una cirrosi. Tuttavia l'infezione da HCV non ha dimostrato un aumento della mortalità per tutte le cause nella prima decade dall'inizio dell'infezione; un aumento del numero di morti per malattia epatica è stato riscontrato solo in quei soggetti che avevano consumato un eccesso di alcol, ma questa differenza non è risultata significativa.

Non ci sono molti studi prospettici sull'età alla quale i bambini cominciano a usare il vasino e alla quale completino il controllo degli sfinteri. Basandosi sui dati raccolti in 126 soggetti di sesso femminile e in 141 maschi, abitanti nell'area urbana ed extraurbana di Milwaukee, è stato rilevato che la mediana per l'età alla quale i bambini rimangono asciutti durante il giorno è di 32,5 mesi (95% intervallo di confidenza da 30,9 a 33,7) per i soggetti di sesso femminile e di 35 mesi (95% intervallo di confidenza da 33,3 a 36,7) per i maschi (**Schum T.R. et al., Pediatrics 2002, 109, e48**). Un certo "interesse a usare il vasino" compare rispettivamente a 24 e 26 mesi, a "stare asciutti per 2 ore" a 26 e 29 mesi, a "indicare il bisogno di andare in bagno" a 26 e 29 mesi. L'ampiezza della normalità per tutti questi appuntamenti può variare nei diversi bambini anche di un anno. L'acquisizione di queste funzioni non avviene in modo critico, ma lentamente e gradualmente.

Il tumor necrosis factor- α (TNF- α) contribuisce alla comparsa dei fenomeni infiammatori dell'artrite reumatoide, per cui un trattamento specifico anti-TNF- α ha rappresentato un decisivo passo avanti nel trattamento di questa malattia. Gli antagonisti del TNF- α sono rappresentati sia da un anticorpo monoclonale (infliximab) diretto verso il TNF- α , sia da un farmaco ottenuto dalla fusione del recettore solubile della citochina con un frammento anticorpale (etanercept). Sindromi lupus eritematoso sistemico (LES)-simili sono state descritte dopo infliximab e in questa pubblicazione per la prima volta (4 casi) dopo etanercept (**Shakoor N et al., Lancet 2002, 359:579-80**). Non appena sospesa la cura, tutti i sintomi, collegati con il LES, scomparvero velocemente. Viene concluso che l'etanercept va inserito nella lista dei farmaci induttori di LES.

L'asma è la più frequente malattia cronica del bambino; la sua prevalenza e la sua incidenza aumentano di anno in anno nei paesi sviluppati. Le cause di questa epidemia sono ancora sconosciute, anche se sono stati individuati alcuni fattori, come la frequenza e la gravità delle infezioni nelle prime età della vita, l'esposizione ad allergeni nell'abitazione, insieme all'esposizione agli allergeni all'esterno della casa, compresi agli inquinanti dell'aria che respiriamo. L'esposizione acuta all'ozono e agli inquinanti aerei esacerba l'asma, mentre la loro azione ripetuta nel tempo non è stata sufficientemente studiata. I soggetti che si esercitano fisicamente all'aria aperta sono per questo probabilmente più soggetti alle crisi di asma: per chiarire questo punto è stata accuratamente studiata la re-

lazione fra asma, di nuova diagnosi, e sport in 3.535 bambini del sud della California, seguiti per 5 anni (**McConnell R et al., Lancet 2002, 359:386-91**). E' risultato che nelle comunità con alte concentrazioni di ozono, il rischio di sviluppare asma nei bambini che praticano uno sport è di 3,3 volte più elevato che nei bambini che non fanno sport. Nelle aree a bassa concentrazione di ozono invece lo sport non ha alcuna influenza sulla comparsa di asma. La presenza di altri inquinanti aerei non ha mostrato alcun tipo d'influenza sulle nuove diagnosi di asma. Viene concluso che l'incidenza delle nuove diagnosi di asma si associa agli intensi esercizi in aree ad alta concentrazione di ozono, per cui l'ozono e gli sport all'aria aperta possono contribuire allo sviluppo di asma nei bambini.

Nell'anno 2000 in tutti gli Stati Uniti si sono avuti 86 casi di morbillo contro i circa 4 milioni in epoca prevaccinale: un successo inimmaginabile (**MMWR 2002, 51:120-3**). Negli ultimi 4 anni l'incidenza del morbillo negli USA è stata di meno di 1 caso su 1.000.000 di abitanti. Se si pensa che gli USA hanno una popolazione pediatrica che è 8 volte la nostra il successo appare ancora più ampio. Degli 86 casi, ben 26 sono risultati importati da altre nazioni: 14 sono insorti in persone USA che erano andate a fare un viaggio all'estero e 12 in persone di altri paesi (Giappone, Korea ed Etiopia). Per fortuna l'Italia, come paese esportatore di morbillo, è scomparsa nell'ultimo anno (nel 1999 negli USA ne avevamo esportati 9). Degli 86 casi, 10 erano lattanti in età inferiore all'anno, 27 erano bambini da 1 a 4 anni, 17 avevano da 5 a 19 anni, 20 da 20 a 34 anni e 12 avevano più di 35 anni. Degli 86 pazienti, 23 (27%) avevano una precisa documentazione di una precedente vaccinazione contro il morbillo; a 48 persone la vaccinazione era stata raccomandata, ma 24 di queste non risultarono essere vaccinate. Quando potremo dire qualcosa del genere anche nel nostro Paese?: l'impegno negli ultimi anni in Italia è stato notevole, ma la strada che ci rimane da fare è ancora lunga. Non ci dobbiamo lasciar distrarre dalle nuove vaccinazioni, finché non abbiamo chiuso la partita contro il morbillo.

Il dottor Massimo Resti della scuola del Prof. Alberto Vie-
rucci di Firenze ha colpito ancora: dopo un articolo apparso sul BMJ di qualche anno fa, sempre sulla trasmissione del virus dell'epatite C dalla madre al figlio (riportato integralmente su Medico e Bambino come il più bel lavoro italiano del 1998) un'altra pubblicazione del dottor Resti è apparsa, come lavoro di apertura, sull'ultimo fascicolo del prestigioso Journal of Infectious Diseases (**Resti M. et al. J Infect Dis 2002, 185:567-72**). Dallo studio di 1372 coppie madre-bambino è stato possibile gettare nuova luce sui fattori di rischio favorenti il passaggio del virus dell'epatite C (HCV): in primo luogo, in base a queste ricerche, è stato possibile eliminare dai fattori di rischio la co-infezione con l'HIV, mentre in base all'analisi multivariata è stato confermato uno stretto legame fra uso di droghe per iniezione e trasmissione dell'HCV ($p=0,0006$). Sulla base di queste conoscenze tutte le donne HCV-positive con una storia, presente o passata di uso di droghe per via venosa, debbono essere avvisate che, indipendentemente dalla co-infezione con HIV, esse sono a maggior rischio d'infettare i rispettivi figli.

E' probabile che in Italia ci siano circa 500 donne in età feconda, affette da fenilchetonuria, senza un grave ritardo mentale, perché dall'età neonatale sono state tenute a una dieta molto povera dell'aminoacido fenilalanina. Cosa accade quando queste donne rimangono incinta? Secondo l'esperienza USA (**MMWR 2002, 51:117-2000**) se una donna in stato di gravidanza viene tenuta a dieta libera il neonato ha il 93% di probabilità di avere un ritardo mentale e un 72% di avere microcefalia. I due terzi delle donne interrogate hanno dichiarato di non aver seguito la dieta. L'aumento del rischio di ritardo mentale è strettamente correlato all'effetto tossico degli elevati livelli di fenilalanina, che non danneggiano in modo molto evidente il sistema nervoso centrale della donna, ma alterano la struttura e la funzionalità del cervello del nascituro, nonostante che egli non sia affetto da fenilchetonuria. Le donne invece che hanno mantenuto o riacquisito la dieta durante la gravidanza non hanno corso questo rischio. Le cause principali della mancata prevenzione del ritardo mentale nel figlio sono dovute essenzialmente alla mancanza di una completa informazione della madre, ma anche dell'ostetrico, allo stato di povertà e quindi alla mancata disponibilità finanziaria per l'acquisto di alimenti poverissimi di fenilalanina, ma in parte anche ridotta palatabilità dei cibi, indicati per questi soggetti.

La vaccinazione contro la varicella venne introdotta negli USA nel 1995: cosa sia successo da allora riveste per noi una grande importanza, alla vigilia dell'introduzione della vaccinazione contro la varicella negli adolescenti. Per ora ci vengono riportati i dati di sorveglianza della malattia in 3 aree degli USA geograficamente, etnicamente e socialmente diverse (Antelope Valley in California, Traves County nel Texas e West Philadelphia in Pensilvania) con una valutazione di confronto negli anni fra il 1995 e il 2000 (**Seward J et al., JAMA 2002, 287:806-11**). Dopo un inizio al rallentatore la copertura vaccinale ha raggiunto livelli rispettivamente del 71%, 84% e 79%. L'incidenza per 1.000 nelle tre aree è caduta dal 10,3 al 2,5 (- 71%), dal 4,7 allo 0,6 (- 84%) e dal 4,1 allo 0,9 (- 79%). La diminuzione maggiore la si è avuta fra i bambini da 1 a 4 anni, con una riduzione che ha raggiunto il 90%: essa tuttavia si è manifestata in tutti i gruppi di età, grazie all'immunità di gruppo. Anche i ricoveri in ospedale, per complicanze della varicella, sono stati ridotti, sia pure in modo significativo. Viene comunicato inoltre che nel complesso degli USA la copertura è stata del 68%.

Il croup (o falso-croup, o laringite ipoglottica o laringotracheo-bronchite acuta) è una comunissima infezione delle vie aeree del bambino dei primi anni di vita; con un'incidenza di 3-5 casi su 100 bambini. Fortunatamente il decorso della malattia è benigno nella maggioranza dei casi: esso tuttavia, per l'imponenza della sintomatologia, richiede il ricovero nell'1,3-2,6% dei casi. Gli agenti più spesso in causa sono i virus parainfluenzali 1, 2 e 3, che coprono circa i due terzi di tutti i casi. Altri agenti eziologici sono rappresentati dal virus respiratorio sinciziale, dagli adenovirus e dai rinovirus. I virus dell'influenza A e B sono stati riscontrati in una buona percentuale dei casi ospedalizzati (dall'8 fino al 67%); nel sospeso che il croup originato dai virus influenzali abbia un aspetto clinico più grave è stato condotto uno studio in Finlandia, della durata di 19 anni (**Peltola V. et al., Pediatr Infect**

Dis J 2002, 21:76-8). Dallo studio di numerosi indicatori è risultato che il croup, dovuto ai virus influenzali, è più grave in modo significativo in confronto a quello causato dai virus parainflenzali. Di questo bisognerà tener conto quando discuteremo sull'utilità della vaccinazione antinfluenzale nei bambini dei primi anni.

Valutazione a distanza dell'efficacia del vaccino coniugato eptavalente contro lo pneumococco

Viene valutata l'influenza dell'introduzione routinaria del vaccino coniugato eptavalente sull'epidemiologia della malattia pneumococcica invasiva nel nord della California (**Black SB et al., *Pediatr Infect Dis J* 2001, 20:1105-7).**

La sorveglianza è iniziata nel 1995. Le malattie invasive da pneumococco, prima dell'inizio della vaccinazione, variavano da un anno all'altro fra 51,52 e 98,15 casi su 100.000 persone anno, in bambini in età inferiore a 1 anno; dopo l'inizio della vaccinazione l'incidenza è caduta a 9,25 casi/100.000. L'incidenza nei bambini in età inferiore ai 2 anni cadde dall'81,67-113,80 prima dell'introduzione a 38,22 casi dopo l'introduzione.

Viene concluso sottolineando l'efficacia del vaccino nel ridurre l'incidenza delle malattie invasive nei bambini in età inferiore ai 5 anni.