

MeB – Pagine Elettroniche

Volume I

Ottobre 1998

numero 8

AVANZI**Novità, riflessioni, contributi e proposte**

a cura di Giorgio Bartolozzi

ANORESSIZZANTI E MALATTIE DI CUORE

Già sui quotidiani di qualche settimana fa avevamo avuto notizia degli effetti collaterali sulla funzionalità cardiaca degli anoressizzanti (A). Oggi ben 3 pubblicazioni e un commento sono comparsi sul NEJM (513-18, 719-24, 725-32 e 765-7, 1998) a conferma delle prime notizie. Le sostanze interessate nelle pubblicazioni sono: fenfluramina, fentermina, dexfenfluramina e l'associazione dexfenfluramina-fentermina. Il gran numero di soggetti obesi, soprattutto in USA, ci fa comprendere che il loro uso è molto frequente: complessivamente sono stati considerati oltre 20.000 soggetti, che assumevano farmaci A da anni. Uno dei 3 studi si basa sulla somministrazione di A in soggetti obesi in cieco con gruppo controllo, per la durata, a scopo sperimentale, di circa 70 giorni. Nei 3 studi è stata dimostrata la comparsa d'insufficienza valvolare cardiaca (della valvola aortica, e/o mitralica), con una prevalenza maggiore fra i soggetti obesi trattati. L'ecocardiografia si è dimostrata in mani esperte la metodica più precisa. Secondo uno studio il rischio è risultato corrispondente a 7,1 casi su 10.000 soggetti esposti, ma secondo un'altra ricerca il rischio è molto più elevato, potendo estendersi al 23% dei trattati.

Quali risvolti pratici?

- a) gli A non trovano un'indicazione nella cura dell'obesità di soggetti in età evolutiva, comunque le attuali conoscenze debbono consolidare l'abitudine dei pediatri di non trattare l'obesità con farmaci
- b) tutti i soggetti che sono stati trattati con questi farmaci vanno esaminati clinicamente
- d) un'ecocardiografia va consigliata a tutti quelli che presentino un soffio cardiaco
- e) una particolare attenzione va rivolta per l'uso di lunga durata con altri farmaci, che agiscono con meccanismo serotonergico
- f) non bisogna dimenticare tuttavia che talvolta la comparsa di alterazioni cardiache possa essere un fenomeno naturale e non una conseguenza della somministrazione del farmaco incriminato.

NUOVI VACCINI PER LA TUBERCOLOSI

La tubercolosi (tbc) rimane ancor oggi un'importante problema di salute pubblica, specialmente fra le popolazioni a basso livello economico. L'applicazione delle attuali strategie di diagnosi, trattamento e prevenzione hanno portato negli ultimi decenni a un graduale abbassamento nell'incidenza di questa malattia, ma essa negli ultimi anni ha mostrato un arresto e in qualche Paese un lieve incremento nell'incidenza, per cui si ritiene che si renda necessaria la preparazione e la disponibilità di nuovi strumenti e di nuove strategie.

La forte immigrazione nei Paesi occidentali di popolazioni (provenienti dall'India, dal nord o dal Centrafrica) nelle quale la tubercolosi ha ancora un'elevata incidenza ha di sicuro contribuito all'arresto della curva decrescente degli scorsi decenni. Ma indubbiamente vi ha contribuito anche la pandemia di infezioni da HIV, molte delle quali, allo stadio di AIDS mostrano la comparsa d'infezioni di bacilli tubercolari o di micobatteri non tubercolari (*Mycobacterium avium* soprattutto), spesso resistente a molti o a quasi tutti gli antibiotici a nostra disposizione.

Solo la scoperta di nuovi vaccini contro la tbc, permetterà di affrontare il problema in modo corretto. Un fascicolo intero dell'MMWR (47, n° RR-13) del 21 agosto 1998 è dedicato a questo importante argomento. Il vecchio BCG, alla luce di moderne rassegne, è risultato troppo poco omogeneo nella sua capacità preventiva nei confronti della tbc, per cui in alcune statistiche la sua efficacia sul campo si è situata intorno al 50% dei vaccinati: troppo poco per rappresentare ancor oggi un'arma efficace nella lotta contro la tubercolosi. Sia la Sanità pubblica di ogni nazione, che tutte le ditte che preparano vaccini vengono stimolate a sviluppare una strategia consensuale per raggiungere questo scopo.

LE ATTUALI MISURE DI CONTROLLO

Alcune delle attuali strategie per il controllo della tbc hanno dimostrato scarso o nessun effetto sulla malattia o hanno aggravato la situazione in alcuni casi: intendiamo riferirsi all'uso del vaccino di Calmette-Guérin e alla somministrazione di farmaci, senza uno stretto controllo del trattamento. La più efficace misura di controllo è il trattamento attento dei pazienti con tubercolosi polmonare bacillifera (cioè con presenza di bacilli alcool-acido-resistenti all'esame microscopico dell'escreato). E' stato calcolato che con una strategia di trattamento di breve durata, complessivamente la tbc potrebbe diminuire del 50% in 10 anni.

Sebbene il vaccino BCG sia il più largamente usato di tutti i vaccini nel mondo, esso, come abbiamo detto, ha avuto scarsa influenza sull'epidemiologia della tbc: quello che più ha colpito i ricercatori che hanno raccolto i dati delle diverse esperienze è l'estrema variabilità dei risultati, che sono

andati da 0 in un Paese all'80% in un altro. La più estesa e più recente ricerca prospettica, con controlli, è risultata lo studio Chingleput, eseguito nell'India del sud: questo studio non ha complessivamente dimostrato alcun effetto protettivo. Ma tutti questi studi hanno indicato d'altra parte che la vaccinazione con BCG conferisce protezione verso le forme gravi di tbc del bambino, che sono responsabili di alte percentuali di letalità: in Svezia per esempio la miliare e la meningite tubercolare sono scomparse dopo la vaccinazione.

Nonostante tutti questi difetti, il BCG rimane una delle componenti della strategia per la lotta contro la tbc nei Paesi più poveri. In Francia questo tipo di vaccinazione è ancora diffuso, ma in USA esso non viene raccomandato per un uso routinario, sia perché esso è scarsamente efficace, sia perché inducendo una reazione cutanea da ipersensibilità alla tubercolina PPD (purified protein derivative) nella maggior parte dei vaccinati, rappresenta un elemento confondente per la diagnosi di tubercolosi.

LO SVILUPPO DI NUOVI VACCINI

Attualmente tutti gli sforzi sono rivolti allo sviluppo di nuovi vaccini contro la tbc. La maggior parte delle ricerche è rivolta a migliorare le conoscenze dell'immunopatogenesi della tbc, con lo studio del micobatterio infettate dell'ospite uomo. I ricercatori hanno individuato il genoma completo del *M tuberculosis*, che permette di offrire nuove opportunità per conoscere meglio la virulenza, la patogenesi e la persistenza, del bacillo di Koch, cioè la capacità del del bacillo di rimanere "dormiente" per moltissimo tempo in alcune parti dell'organismo, dopo la primitiva diffusione linfo-ematogena. Altre progressi sono stati fatti nella conoscenza dei meccanismi della sensibilità e della resistenza del bacillo e nell'identificazione delle risposte immuni protettive dell'uomo all'infezione e alla malattia.

I nuovi vaccini candidati si basano sulle più moderne tecnologie, come i vaccini a subunità, i DNA vaccini e altri ceppi attenuati di micobatteri vivi. Tutto questo per ora viene provato nell'animale da laboratorio. Tutti sperano che entro pochi anni molti vaccini pongano la loro candidatura per essere usati nell'uomo.

Nello sviluppo di nuovi vaccini contro la tbc è necessario, almeno inizialmente, procedere secondo linee precise:

a) sviluppare un consenso fra la popolazione, sulla base di pareri delle diverse componenti la Sanità pubblica e delle ditte, che preparano i vaccini

b) fondare un impegno di notevoli proporzioni sia da parte di fondi privati che statali, della durata di molte decadi, per sostenere la ricerca a tutti i livelli

Successivamente è necessario sviluppare un piano strategico globale per lo sviluppo dei vaccini, con il coinvolgimento della Sanità pubblica, dei privati e dell'Università, e per stabilire con precisioni quali debbano essere le caratteristiche necessarie in un nuovo vaccino:

- deve essere privo di effetti collaterali

- deve essere sicuro anche quando somministrato a soggetti immunocompromessi, come le persone affette da HIV

- anche per questo sarebbe meglio se il nuovo vaccino non fosse costituito da agenti vivi attenuati

- in linea di principio il vaccino non dovrebbe accompagnarsi a ipersensibilità al PPD, che rende successivamente impossibile eseguire la prova della tubercolina in soggetti vaccinati

- il vaccino dovrebbe proteggere dalla malattia, sia quando somministrato prima che dopo l'infezione

- prima di essere usato nell'uomo, il vaccino va accuratamente testato negli animali, per osservare se esso è in grado di provocare una risposta immune e se è capace di proteggere verso la malattia tbc, in risposta a un carico di bacilli tubercolari virulenti

- poiché non esiste nessun modello di infezione tubercolare silente per provare l'effetto del vaccino, somministrato dopo l'infezione, vanno previste specifiche ricerche in tal senso.

CONCLUSIONI

a) sia l'infezione che la malattia tubercolare non sono ancora state debellate, anzi negli ultimi anni hanno mostrato un arresto nella progressiva caduta o addirittura un lieve incremento

b) il vecchio vaccino BCG si è dimostrato insufficiente a limitare la diffusione della tbc, anche per l'estrema variabilità della sua efficacia sul campo

c) è giunta l'ora della preparazione di nuovi vaccini, meglio se costituiti da componenti il bacillo della tbc, piuttosto che da agenti vivi attenuati

Un tale orientamento generale non può non dispiacerci come pediatri italiani, perché riporta la scienza ai vecchi concetti di Petraghiani-Salvioli, ovviamente alla luce delle nuove potenzialità della ricerca.

Bibliografia

- Development of new vaccines for tuberculosis - Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis (ACET) - MMWR 47, N° RR-13, 1998

DIAGNOSI, PROGNOSI E CURA DELLA EPILESSIA FIN DALLA PRIMA CRISI

La prima convulsione, per la quale non risultino cause evidenti, è un aspetto importante dell'epilessia, che merita un posto a parte nella stessa classificazione delle epilessie e delle sindromi epilettiche. Secondo la letteratura nel 26-81% dei casi esse sono seguite a distanza variabile da una ricaduta: in ampi studi la ricaduta a due anni avviene nel 53% dei casi.

Circa il 4% della popolazione ha avuto durante la sua vita uno o più episodi di convulsioni non febbrili. L'iniziale inquadramento clinico di rado aiuta nella diagnosi, per cui rimangono incerte anche la prognosi e il trattamento. Sarebbe

invece molto importante poter distinguere fin dall'inizio se ci si trova di fronte a una crisi convulsiva non epilettica (malattie del metabolismo, avvelenamenti) o a una vera e propria epilessia, con tutte le sue conseguente mediche e sociali.

Da molto tempo era atteso uno studio prospettico che permettesse di stabilire in base a quali elementi sia possibile stabilire fin dal primo attacco se si tratta o meno di epilessia ed eventualmente di quale tipo di epilessia si tratti. Un gruppo di ricercatori australiani (Lancet 352, 1007-11 e 1003-4 (commento), 1998) ha studiato 300 casi consecutivi di bambini e adulti con convulsioni di origine non evidente. Essi hanno sistematicamente raccolto i dati e le documentazioni dei pazienti, compreso un EEG eseguito entro 24 ore dall'attacco convulsivo. La Risonanza Magnetica (RM) venne eseguita a seconda dei casi.

Un quadro epilettico generalizzato o parziale venne diagnosticato, solo sulla base dei dati clinici, in 141 dei 300 pazienti, cioè nel 47% (con solo 3 errori).

L'esecuzione di un EEG permise di allargare la diagnosi a 232 pazienti, pari al 77% del totale.

Le diagnosi finali delle forme epilettiche furono:

- epilessia generalizzata nel 24% dei pazienti
- epilessia parziale nel 58% ed
- epilessia non classificata nel 19%.

La precocità dell'EEG (entro 24 ore dalla crisi) fu più utile alla diagnosi che non un EEG eseguito tardivamente (51% contro 34%). Se possibile, soprattutto nelle epilessie generalizzate, è opportuno eseguire l'EEG in privazione di sonno.

Le neuroimmagini mostrarono lesioni epilettogeniche in 34 pazienti, di cui 17 tumori. Non vennero dimostrate lesioni nei pazienti con epilessia generalizzata.

In tutti questi venne intrapreso il trattamento.

La scoperta di una lesione epilettogenica in un paziente con una prima convulsione ha importanti conseguenze per la diagnosi, la prognosi e il trattamento. Infatti al giorno d'oggi esiste una forte corrente di pensiero che ritiene potenzialmente curabili con la chirurgia molte lesioni epilettogeniche, a parte i tumori cerebrali. La RM mostra comunemente lesioni in pazienti con epilessia parziali croniche: nell'epilessia intractabile del lobo temporale, oltre il 70% dei pazienti ha una sclerosi dell'ippocampo. Nonostante ciò nella casistica riportata dagli autori predominavano i tumori più che le sclerosi dell'ippocampo.

Una diagnosi corretta iniziale in un paziente con sindrome epilettica rende facile la scelta del farmaco da usare per il trattamento. Sebbene non ci sia accordo su questo punto, studi randomizzati hanno dimostrato che, trattando l'epilessia dal primo accesso, si riduce la probabilità di ricaduta entro i due anni. Come farmaci di prima scelta, gli AA suggeriscono il Valproato nelle epilessie generalizzate e la Carbamazepina nelle epilessie parziali.

Anche la prognosi è più accurata nella maggioranza dei casi. Per esempio i bambini con epilessia rolandica benigna presentano crisi poco frequenti, che rimettono spontaneamente

nell'adolescenza e che quindi non sempre richiedono un trattamento. In contrasto l'epilessia mioclonica giovanile può durare tutta la vita e quindi può necessitare di un trattamento di lunga durata.

Gli autori alla fine della pubblicazione sottolineano che i dati esposti non si adattano ai bambini che abbiano meno di 5 anni. Per quelli di età superiore vengono previsti:

- rigoroso esame clinico-anamnestico, riguardante soprattutto la presenza in precedenza di sintomi minori di tipo epilettico
- EEG nelle prime 24 ore successive alla crisi convulsiva
- EEG in privazione di sonno se il primo EEG non sia risultato diagnostico
- RM per tutti i pazienti, eccettuati quelli con un'epilessia idiopatica generalizzata all'EEG e quelli con epilessia rolandica benigna.

SALMONELLOSI ALLO ZOO

Da molti anni si sapeva che mantenere in casa le piccole tartarughe d'acqua dolce, molto amate dai bambini, espone gli abitanti della casa ad ammalarsi di salmonellosi (sono stati descritti in USA 280.000 casi di salmonellosi solo nel 1970, quando il fenomeno venne descritto per la prima volta). Ora viene resa nota un'altra possibilità, a testimonianza delle diverse vie, attraverso le quali è possibile acquisire salmonelle: il contatto con un rettile, che nel caso specifico è rappresentato da un giovane varano Komoro, di 9 giorni di vita, mostrato allo zoo a molti bambini (J Pediatr 132, 802-7, 1998). La descrizione di questa epidemia ci permette di constatare una volta di più che la Salmonella enteritidis determina un quadro clinico di una certa gravità (dolori addominali, diarrea con sangue, febbre e vomito), tanto da doverla necessariamente considerare a parte dalle oltre 2000 salmonelle fino a oggi conosciute e caratterizzate da un quadro clinico molto lieve, sia nel bambino di oltre 1 anno che nell'adulto (qualche scarica diarroica e niente più).

Ogni anno in Italia vengono notificati da 20 a 30.000 nuovi casi di salmonellosi minori: ma sappiamo bene che questa cifra è assolutamente al di sotto della realtà. A dire il vero è molto probabile che le infezioni acute intestinali da salmonelle siano nel nostro Paese da 10 a 20 volte superiori. Negli USA sono previste da 2 a 4 milioni di salmonellosi ogni anno, di cui il 39% in età inferiore ai 10 anni. Le vie attraverso le quali in Italia le salmonelle si diffondono con maggiore frequenza.

Sono in qualche modo legate agli animali da cortile, cioè alle galline, alle anatre e ai tacchini. A questi animali le salmonelle giungono con i comuni mangimi (in vario modo confezionati), che risultano formati da sostanze alimentari di diversa provenienza, mescolate fra loro: alcune norme internazionali hanno definito il tasso massimo di salmonelle per grammo di mangime, ma anche queste norme preventive non si sono dimostrate sufficienti a frenare la diffusione. Fra le altre fonti d'infezione per l'uomo vanno ricordate anche le uova, di rado di gallina e di frequente di anatre (ricordo che è assolutamente vietato il commercio di uova di anatra).

Un'altra modalità di diffusione, relativamente frequente come incidenza, è il passaggio della salmonella da altri animali, nel nostro caso rettili, ai bambini o agli adulti: ho già ricordato le piccole tartarughe, ma sono stati descritti casi per contagio da iguana fino a questo da *Varanus komodoensis*. Il varano è un rettile, coperto di squame, diffuso nell'Africa settentrionale e nell'Asia sud-orientale. È simile a una grossa lucertola (la sua lunghezza raggiunge i 2 metri), con corpo slanciato, arti ben sviluppati, grossi unghioni, coda robusta e lingue protrattile. Il varano Komodo fu scoperto nel 1914 nell'arcipelago della Sonda e può arrivare fino a 3,6 metri.

Ecco la nostra storia: nel gennaio del 1996 un Laboratorio di Sanità Pubblica del Colorado, isolò da molti campioni di feci una *Salmonella enteritidis*: tutti i campioni positivi venivano dalle feci di bambini che vivevano nella Contea Jefferson del Colorado. Le interviste condotte fra i positivi misero in evidenza che l'unico legame comune fra i bambini infettati era una recente visita allo zoo, per vedere un varano Komodo di 9 giorni di vita, che era visibile alla casa dei rettili del giardino zoologico di Denver.

L'epidemia, perché proprio di epidemia si trattava, ha colpito 65 pazienti, di cui 39 risultarono positivi per la *Salmonella enteritidis*. L'età media dei pazienti era di 7 anni: 55 (86%) si essi ebbero dolori addominali, 42 (66%) ebbero febbre, 36 (56%) presentarono sangue nelle feci e 30 (47%) ebbero vomito. Fra i casi primari il tempo medio fra visita allo zoo e inizio dei sintomi è stato di 3 giorni e mezzo. Nessuno dei pazienti ha toccato il varano, ma tutti hanno toccato la staccionata di legno che circondava il rettile. Ricordo in un'epidemia da *Salmonella agona* nel reparto lattanti della Clinica Pediatrica di Firenze che salmonelle vennero ritrovate anche della copertina in plastica delle cartelle cliniche. A Denver i bambini che si erano lavati le mani dopo aver visto il varano e prima di mangiare si sono assolutamente protetti dalla malattia. Una volta di più il lavarsi le mani rappresenta in ogni occasione, nei reparti, come nella vita comune, il migliore mezzo per evitare le infezioni.

Le colture dalle feci di uno dei 4 fratelli varani, presenti allo zoo, furono ripetutamente positive; le feci degli altri 3 altrettanto costantemente negative. 5 su 29 campioni presi dalla barriera di legno intorno ai varani furono positivi per la *Salmonella enteritidis*. Tutti i ceppi isolati risultarono uguali: quelli del varano, quelli dei pazienti e quelli isolati dalla staccionata di legno: erano tutti fago tipo 8. Tutte le salmonelle isolate erano sensibili agli antibiotici. Le salmonelle sulla barriera lignea erano ancora presenti due settimane dopo la chiusura della mostra, ma si sa che in qualche caso le salmonelle sono sopravvissute nell'ambiente anche fino a 10 mesi.

Il relativamente lungo periodo d'incubazione (3 giorni e mezzo) documenta che l'inoculum era piuttosto piccolo, perché di norma il periodo d'incubazione sta fra 24 e 48 ore. Bastano meno di 1.000 salmonelle per dare infezione nell'uomo.

Quasi sempre le salmonelle isolate dalle feci dei rettili non danno malattia nell'uomo, ma in questo caso si tratta di una salmonella appartenente un tipo patogeno. Il 20-40% di tutti i rettili presenti negli zoo albergano salmonelle nelle loro feci. Essi si infettano attraverso la trasmissione transovarica,

attraverso il diretto contatto con altri rettili o con le feci di altri rettili o attraverso i loro mangimi.

Le salmonellosi da rettili, tenuti a domicilio, sono così comuni che il CDC ha emanato alcune norme:

- 1) i rettili non vanno tenuti negli asili nido o nelle scuole materne
- 2) i lattanti e i bambini al di sotto dei 5 anni non debbono avere contatti diretti o indiretti con rettili
- 3) i rettili non vanno tenuti nelle case nelle quali abiti un bambino al di sotto di 1 anno
- 4) i soggetti immunocompromessi debbono evitare contatti con rettili
- 5) i soggetti che posseggono rettili a domicilio debbono lavarsi bene le mani dopo aver toccato i rettili o le cassette nelle quali vengono mantenuti.

Bibliografia

- Austin CC, Wilkins MJ - Reptile associated salmonellosis - J Am Vet Med Assoc 15, 866-7, 1998.
- Bartolozzi G, Ciampolini M, Bernini G et al - Outbreak of *Salmonella agona* in Italy - Lancet 2, 1386, 1974.
- Friedman CR, Torigian C, Shillm PJ et al - An outbreak of salmonellosis among children attending a reptile exhibit at a zoo - J Pediatr 132, 802-7, 1998.
- Woodward DL, Khakhria R, Johnson WM - Human salmonellosis associated with exotic pets - J Clin Microbiol 35, 2786-90, 1997.