

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Marzo 1999

numero 3

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

a cura di Giorgio Bartolozzi

COMPLETA ASSOLUZIONE DEL VACCINO CONTRO L'EPATITE B

Il primo ottobre 1998 le autorità sanitarie francesi sospesero temporaneamente i programmi di vaccinazione contro l'epatite B degli adolescenti nelle scuole, in seguito ad alcune sentenze di tribunale che ritenevano che il vaccino potesse aver causato, in alcuni casi, la sclerosi multipla. Nel frattempo, in Francia continuava a essere svolto il programma per la vaccinazione universale dei lattanti e dei soggetti a rischio, sia adolescenti che adulti.

Nel mondo sanitario e dell'informazione l'allarme prodotto da questa inaspettata decisione è stato intenso. La stessa OMS ha riunito un gruppo di esperti, ai quali sono stati sottoposti gli elementi conoscitivi, raccolti in tutto il mondo, allo scopo di ricavarne un giudizio, il più sicuro possibile.

Nel mondo, più di 2 miliardi di persone hanno superato l'epatite B e oltre 350 milioni di esse sono rimasti portatori cronici del virus, alcuni con cirrosi e alcuni con cancro del fegato. Viene calcolato che l'infezione da HBV fa ogni anno un milione di morti. Il vaccino contro l'epatite B, disponibile dal 1982, è stato usato in oltre 1 miliardo di dosi e sulla base dei risultati acquisiti è stato giudicato come uno dei più sicuri e dei meno reattogeni vaccini a disposizione. Il vaccino è risultato efficace in oltre il 95% dei soggetti vaccinati, nel ridurre l'incidenza dell'infezione e di conseguenza lo stato di portatore. Esistono già pubblicazioni che documentano una netta diminuzione del cancro del fegato nei bambini vaccinati. Oltre 100 Paesi hanno inserito la vaccinazione contro l'HBV fra i programmi di vaccinazione routinaria.

Anche prima di quanto è avvenuto in Francia, erano sorti sospetti che l'immunizzazione contro l'HBV fosse legata in qualche modo alla comparsa di nuovi casi o alla riattivazione della sclerosi multipla o di altre malattie demielinizzanti, a distanza di 2-3 mesi dalla vaccinazione. A questo scopo dal 28 al 30 settembre 1998 si sono riuniti a Ginevra numerosi esperti nel campo della salute pubblica, dell'epidemiologia, dell'immunologia, della neurologia e della farmacologia.

I partecipanti erano stati invitati ad esprimere il loro parere, sulla base di queste documentazioni:

- epidemiologia dell'epatite B
- epidemiologia della sclerosi multipla
- dati epidemiologici USA, italiani e canadesi

- dati ricavati da un attivo sistema di sorveglianza e degli ospedali pediatrici canadesi

- dati ricavati dal sistema di farmaco-vigilanza delle industrie, inclusa la sorveglianza dopo l'entrata in commercio e di studi clinici

- dati pubblicati sulla sicurezza del vaccino contro l'epatite B

- dati ricavati da un piccolo numero di studi epidemiologici analitici, recenti e non ancora pubblicati, francesi, inglesi e statunitensi.

Dagli elementi raccolti è risultato che la sclerosi multipla ha una patogenesi multifattoriale, con il contributo di fattori sia genetici che ambientali. Basandosi sull'età di distribuzione e sugli studi di migrazione è stato ritenuto che l'esposizione a un agente ambientale nei primi anni di vita o nell'adolescenza contribuisca alla patogenesi della sclerosi multipla, con un intervallo di 10-15 anni prima di giungere all'inizio della malattia.

E' risultato inoltre che non esiste alcuna associazione, statisticamente significativa, tra vaccino contro l'epatite B e sclerosi multipla. Inoltre, l'età e la distribuzione per sesso nei casi di sclerosi multipla, prima e dopo l'introduzione della vaccinazione, non mostrano alcuna correlazione con la somministrazione del vaccino.

Per concludere, non sono state trovate prove, di alcun genere, che facciano sospettare un legame fra l'infezione da HBV o la vaccinazione contro l'HBV e malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, compresa la sclerosi multipla. Nessuna prova, presentata in questa riunione di esperti dell'OMS, indica la necessità di cambiare le politiche di sanità pubblica, nei confronti della vaccinazione contro l'epatite B. Il gruppo di esperti dell'OMS raccomanda che tutti i Paesi continuino ad attuare i loro programmi d'immunizzazione universale dei bambini e degli adolescenti e continuino a immunizzare gli adulti a rischio, secondo le regole ormai da tempo stabilite.

Bibliografia

- Halsey NA, Duclos P, Van Damme P et al - Hepatitis B vaccine and central nervous system demyelinating diseases - *Pediatr Infect Dis J* 18, 23-4, 1999

METODI PER LA MISURAZIONE DELLA TEMPERATURA

Le moderne tecnologie hanno messo a disposizione del pediatra un numero elevato di strumenti, adatti alla misurazione della temperatura corporea; alcuni di questi si dimostrano di grande utilità, mentre altri possono essere assolutamente trascurati.

Il metodo migliore per misurare la temperatura interna è, come si sa, l'inserzione di un catetere nell'arteria polmonare, ma questa tecnica è ovviamente limitata alle unità di terapia

intensiva e a qualche ricerca scientifica. In alternativa la determinazione della temperatura rettale rappresenta il metodo più semplice per conoscere la temperatura interna, quando ci si trovi al di fuori dei reparti di terapia intensiva. La valutazione della temperatura rettale viene generalmente considerata come un buon metodo per conoscere la temperatura clinica: il retto è infatti isolato dalla temperatura ambientale ed è provvisto di un abbondante afflusso di sangue arterioso, attraverso l'arteria emorroidale. In studi di confronto fra temperatura rettale e temperatura dell'arteria polmonare, è stato osservato che le temperature rettali rimangono posticipate in confronto alla temperatura interna e sono consistentemente più elevate della temperatura dell'arteria polmonare. Il retto può infatti agire come un ricettacolo di calore, perché è isolato dalla massa dei muscoli che lo circondano o perché è ripieno di feci. Un altro svantaggio della temperatura rettale risiede nella riluttanza dei genitori a determinare le misurazioni rettali e nel rischio, minimo ma reale, di perforazione e di trasmissione di patogeni enterici, eventualmente resistenti. Nonostante queste trascurabili difficoltà, la maggioranza degli studi clinici ha utilizzato la via rettale per la determinazione della temperatura e ha considerato la temperatura rettale elevata come un importante indicatore di malattia.

Esistono altri metodi meno invasivi per la determinazione della temperatura corporea, ma nella maggior parte dei casi essi sono meno accurati. La valutazione tattile da parte dei genitori corrisponde purtroppo alla temperatura rettale soltanto fra il 50 e il 79% dei casi. Le strisce a cristalli liquidi, che aderiscono alla fronte identificano la febbre solo nel 9-28% dei pazienti. La temperatura ascellare si è dimostrata accurata in numerosi studi, ma necessita di tempi relativamente lunghi. L'impiego di termometri elettronici digitali, applicati in ascella dà una concordanza con la temperatura rettale soltanto nel 50-70% dei casi. Esistono oggi anche i termometri ascellari a infrarossi, ma non sono disponibili ancora pubblicazioni che indichino la loro specificità e sensibilità.

Anche la determinazione della temperatura orale può essere inaccurata, perché attraverso la bocca si respira, perché attraverso la bocca si introducono cibi caldi o freddi, ma anche perché il termometro può essere posto in troppe diverse sedi nello stesso cavo orale. I bambini al di sotto dei 5 anni possono inoltre non cooperare alla misurazione della temperatura per la via orale e possono inavvertitamente rompere il bulbo del termometro. Un'ottima idea è stata quella d'inserire il termometro nel succhiotto, ma i primi modelli hanno identificato la febbre solo nel 10% dei soggetti febbrili; un modello più recente ha dimostrato una corrispondenza del 92%.

I recentissimi termometri auricolari o timpanici si spera che rispondano alle attese e che permettano di abbandonare l'uso del rilievo rettale. E' necessario avere a disposizione nuovi parametri di normalità quando venga deciso di passare ai termometri auricolari, per ora esistono solo poche pubblicazioni a questo riguardo e non tutte univoche. Dalle ricerche finora eseguite risulta che esiste una maggior corrispondenza fra temperatura auricolare e temperatura dell'arteria polmonare, che fra temperatura rettale e temperatura dell'arteria polmonare.

Probabilmente il futuro ci riserba ancora novità.

Bibliografia

- Banco L, Veltri D - Ability of mothers to subjectively assess the presence of fever in their children - *Am J Dis Child* 138, 976-8, 1984
- Betta V, Cascetta F, Sepe D - An assessment of infrared tympanic thermometers for body temperature measurement - *Physiol Meas* 18, 215-25, 1997
- Chamberlain JM, Terndrup TE, Alexander Dt et al - Determination of normal ear temperature with an infrared emission detection thermometer - *Ann Emerg Med* 25, 15, 1995
- Fullbrook P - Core body temperature measurement: a comparison of axilla, tympanic membrane and pulmonary artery blood temperature - *Intensive Crit Care Nurs* 13, 266-72, 1997
- Jaffe DM - What's hot and what's not: the gold standard for thermometry in emergency medicine - *Ann Emerg Med* 25, 97-9, 1995
- Loveys AA - Measuring temperatures - *Pediatr Infect Dis J* 17, 920-1, 1998
- Modell JG, Katholi CR, Kumaramangalam SM et al - Unreliability of the infrared tympanic thermometer in clinical practice: a comparative study with oral mercury and oral electronic thermometers - *South Med J* 91, 649-54, 1998
- Ogren JM - The inaccuracy of axillary temperatures measured with electronic thermometer - *Am J Dis Child* 144, 109-11, 1990
- Prazan GE - The aural infrared thermometer: a practitioner's perspective - *J Pediatr* 133, 471-2, 1998
- Press S, Quinn BJ - The pacifier thermometer. Comparison of supralingual with rectal temperatures in infants and young children - *Arch Pediatr Adolesc Med* 151, 551-4, 1997
- Robinson JL, Seal RF, Spady DW, Joffres MR - Comparison of esophageal, rectal, axillary, bladder, tympanic e pulmonary artery temperatures in children - *J Pediatr* 133, 553-6, 1998
- Rotello LC, Crawford L, Terndrup TE - Comparison of infrared ear thermometer derived and equilibrated rectal temperatures in estimating pulmonary artery temperatures - *Crit Care Med* 24, 1501-6, 1996
- Scholefield JM, Gerber MA, Dwyer P - Liquid crystal forehead temperature strips. A clinical appraisal - *Am J Dis Child* 136, 198-201, 1982
- Terndrup TE, Crofton DJ, Mortelliti AJ et al - Estimation of contact tympanic membrane temperature with a noncontact infrared thermometer - *Ann Emerg Med* 30, 171-5, 1997

VIRUS DELL'EPATITE G O PIÙ SEMPLICEMENTE VIRUS G? UN ENIGMA

Quando venne identificato nel 1995, il virus G fu immediatamente associato all'epatite acuta e cronica, per cui venne chiamato HGV, cioè virus dell'epatite G. Oggi giustamente viene spesso sollevata la questione se effettivamente questo virus causi epatite e non piuttosto altre situazioni patologiche, fra le quali, relativamente di rado l'epatite.

Si tratta di un virus, a singola elica di RNA, costituito da 9.392 nucleotidi, codificanti una proteina di 2.873 aminoacidi. Esiste un 27% di analogia con il virus dell'epatite C: ambedue questi virus appartengono alla famiglia delle *Flaviviridae*. Il virus viene dimostrato di norma con la tecnica della *Polymerase chain reaction* (PCR). Studi epidemiologici sono difficili da attuare per la mancanza di metodi diagnostici di facile applicazione. L'alta frequenza delle infezioni da HGV in pazienti, sottoposti a emodialisi e in soggetti che fanno uso di droghe per via venosa, testimonia che la sua trasmissione avviene per esposizione parenterale al sangue.

Tabella Modalità di trasmissione dell'HGV

Trasfusioni di sangue

Uso di droghe per via endovenosa

Emodialisi

Infusione di plasma e derivati

Trasmissione materno-fetale

Contatti sessuali

In comunità (?)

Da conviventi (?)

Un'altra modalità di trasmissione, che interessa noi pediatri, è quella verticale dalla madre al prodotto del concepimento. In una recente pubblicazione è stato osservato che l'infezione da HGV è frequente in donne HIV-1 infettate, come è frequente la trasmissione da madre a figlio in un periodo prenatale. I bambini rimangono a lungo infettati, senza segni di malattia. Nella tabella sono riportate altre modalità di trasmissione.

La prevalenza dell'HGV fra i donatori di sangue va dall'1 al 2%.

La maggior parte delle infezioni da HGV avviene in pazienti, che non dimostrano una diretta correlazione con variazione degli esami biochimici di malattia del fegato, né d'altra parte esiste alcun rapporto fra HGV e patologia epatica. Nel gruppo di epatiti, una volta chiamate non-A non-B, l'infezione da HGV è stata dimostrata nel 10% dei casi insieme a quella da HCV e solo nel 4% dei casi è stata sostenuta unicamente dall'HGV. In pediatria la percentuale di coinfezione con HCV è risultata ancora più bassa, probabilmente per una più bassa incidenza di esposizione. I soggetti che hanno infezione da HCV e HGV non hanno presentato quadri patologici più gravi di quelli che sono risultati portatori dell'infezione da HCV da sola.

L'infezione evolve facilmente in cronicità: la persistenza del virus avviene nel 75% dei casi con infezioni soltanto da HGV, e nell'87% dei soggetti infettati contemporaneamente con HCV e HGV.

Sebbene la viremia in corso d'infezione da HGV sia molto prolungata, solo pochi pazienti hanno sintomi o segni di epatite, suggerendo che l'HGV manifesta la sua tendenza epatotropa solo in alcune circostanze: si può quindi ipotizzare che il virus non si localizzi soltanto nel fegato. Non c'è nemmeno correlazione con le epatiti autoimmuni tipo 1, mentre vi sono descrizioni contrastanti del suo ruolo nell'epatite fulminante e nell'anemia aplastica.

Il vero ruolo dell'HGV in patologia umana quindi rimane ancora da essere completamente definito. Per ora la sua situazione classificativa resta tuttavia quella di virus dell'epatite G.

Bibliografia

- De Martino M, Azzari C, Resti M et al - Hepatitis G virus infection in human immunodeficiency virus type 1-infected mothers and their children - *J Infect Dis* 178, 862-5, 1998
- Heuft HG, Berg T, Schreier E et al - Epidemiological and clinical aspects of hepatitis G virus infection in blood donors and immunocompromised recipients of HGV-contaminated blood - *Vox Sang* 74, 161-7, 1998
- Lin HH, Kao JH, Yeh KY et al - Mother-to-infant transmission of GB virus C/hepatitis G virus: the role of high-titered maternal viremia and mode of delivery - *J Infect Dis* 177, 1202-6, 1998
- Patrick CC - Hepatitis G virus - *Pediatr Infect Dis J* 17, 1045-6, 1998
- Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J et al - Quantification of hepatitis G and C virus in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic - *Hepatology* 27, 877-80
- Saiz JC, Sans M, Mas A et al - Hepatitis G virus infection in fulminant hepatic failure - *Gut* 41, 696-9, 1998
- Scallan MF, Clutterbuck D, Jarvis LM et al - Sexual transmission of GB virus C/hepatitis G virus - *J Med Virol* 55, 203-8, 1998
- Zanetti AR, Tanzi E, Romano L et al - Multicenter trial on mother-to-infant transmission of HGV virus. The Lombardy Study Group on Vertical/Perinatal Hepatitis Viruses Transmission - *J Med Virol* 54, 107-12, 1998

LE MOSCHE COME FONTE DI INFEZIONE

Le diarree sono ancora una delle più importanti cause di morte nel bambino: viene calcolato che ogni anno muoiano per questa malattia oltre 3 milioni di bambini, su circa 1 miliardo di episodi di diarrea in bambini al di sotto dei 5 anni. Un efficace programma di prevenzione si basa su provati interventi diretti verso patogeni specifici (per esempio la vaccinazione contro i rotavirus) e su interventi sulle vie di trasmissione, come il miglioramento delle sorgenti di acqua. Sebbene vi siano forti convincimenti che le mosche sono dei vettori della diarrea, non è mai stato fatto nessuno studio convincente sulle conseguenze del controllo delle mosche sull'incidenza della diarrea, nei Paesi in via di sviluppo. Una larga esperienza del genere è stata condotta in Pakistan, mediante lo spargimento di insetticidi per studiare la ripercussione sulle diarree. Nello studio sono stati considerati 6 villaggi, scelti a caso, nei quali vennero usati alternativamente insetticidi e venne controllata la densità delle mosche, con metodologie corrette (*Lancet* 353, 22-5, 1999).

Durante la stagione delle mosche (da marzo a giugno) l'applicazione di insetticidi praticamente eliminò la popolazione delle mosche dai villaggi. La diffusione della diarrea ebbe nel contempo una riduzione del 23% nei villaggi trattati, in confronto ai villaggi non trattati. Al di fuori della stagione delle mosche non vi furono differenze fra i diversi villaggi.

Viene concluso che il controllo delle mosche può avere un effetto favorevole sull'incidenza della diarrea, uguale o superiore a quello che si osserva dopo gli interventi dell'OMS. Ovviamente questa esperienza necessita di conferme in altri Paesi, come d'altra parte sono auspicabili nei Paesi in via di sviluppo altre tecnologie e altri tipi d'intervento per ridurre la circolazione delle mosche.

IL FUMO PASSIVO FA VENIRE L'APPENDICITE ACUTA?

I medici del Gruppo di Studio sulle Malattie infiammatorie dell'intestino di Londra hanno interrogato per posta 5.264 soggetti che erano nati fra il 5 e l'11 aprile 1970 in Gran Bretagna (*Lancet* 353, 379, 1999). Fra le domande ne erano comprese tre fondamentali: la loro madre ha fumato per 5 anni o più? Lei ha fumato tutti i giorni? Ha sofferto di appendicite acuta, tanto da richiedere l'intervento di appendicectomia? Il rapporto fra fumo e appendicectomia è risultato statisticamente significativo ($p < 0,002$): un aumento del rischio è risultato anche in soggetti le cui madri avevano fumato per 5 o più anni. Sebbene questi risultati non dimostrino una relazione causale fra fumo e appendicite acuta, essi indicano una forte associazione fra le due situazioni. L'effetto protettivo del fumo sulla colite ulcerosa potrebbe operare indirettamente attraverso l'appendicite e il tessuto linfatico associato.

TRASMISSIONE DEL MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS DA SOGGETTI CON ESCREATO NEGATIVO

Chi visto aveva molti bambini affetti da tubercolosi, come succedeva 40-50 anni fa, si era reso ben conto che esisteva la possibilità di trasmissione del b. di Koch anche da soggetti che i fisiologi degli adulti avevano dichiarato assolutamente con escreato negativo per il b. di Koch. Una recente ricerca (*Lancet* 353, 444-9, 1999) offre una chiara risposta a questo rilievo e ne valuta con precisione il rischio. Sono studiati 1574 pazienti con cultura positiva, di cui 1359 con impronte digitali del DNA disponibili. La trasmissione da pazienti escreato-negativi, si verificò nel 17% dei casi studiati. Viene concluso che, se è vero che la ricerca dei bacilli acido-resistenti nell'escreato rappresenta il modo più facile per identificare i soggetti più infettanti, va sempre tenuto conto che esiste un 17% di possibilità di trasmissione anche per pazienti risultati negativi allo striscio. Questa constatazione è molto importante per il pediatra, che si trova spesso nella situazione di veder reinserire in una famiglia, nella quale vi siano dei bambini, un paziente già ricoverato in ospedale per tubercolosi, risultato negativo per la ricerca del b. di Koch nell'escreato: per prevenire la possibile diffusione del b. di Koch ai bambini, il pediatra deve impedire o ritardare il più possibile l'inserimento e deve prendere a favore dei bambini quei provvedimenti (vaccinazione, chemioprevenzione) che ritenga più opportuni. La coltura dall'escreato può aiutare a risolvere il problema.

IL TRAPIANTO DI MIDOLLO NELLA CURA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche autologhe (AHSCT) è riconosciuto oggi come un possibile trattamento per pazienti con gravi malattie autoimmuni, come la sclerosi sistemica, l'artrite cronica giovanile (termine col quale i reumatologi europei indicano oggi la vecchia artrite reumatoide giovanile), il LES, la sclerosi multipla, quando refrattarie alle cure convenzionali. Sebbene la prognosi, per la maggior parte dei bambini, con artrite cronica giovanile (ACG) sia buona, in alcuni la malattia è refrattaria al trattamento con FANS e con farmaci immunosoppressivi, come il methotrexate, la ciclosporina, la ciclofosfamide e il prednisone. In una recentissima pubblicazione di autori olandesi sono riportati i risultati con l'AHSCT in 4 bambini con ACG (3 con forma sistemica e uno con forma poliarticolare) (*Lancet* 353, 550-3, 1999). Nei 6-18 mesi successivi al trattamento vi fu una netta diminuzione della tumefazione, del dolore e della rigidità al mattino. Il livello delle proteine della fase acuta tornò al normale dopo qualche settimana. Gli autori riconoscono che il periodo di controllo è troppo breve, per concludere che questi bambini sono completamente guariti della loro malattia. Nonostante ciò va riconosciuto che è stata tentata con successo una nuova via terapeutica, in una situazione di malattia non altrimenti dominabile.