

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Aprile 1999

numero 4

AVANZI

Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

IN AUMENTO IL CARCINOMA DEL FEGATO IN USA

Il numero dei casi di carcinoma del fegato è aumentato in USA negli ultimi anni, passando dall'1,4/100.000 degli anni 1976-80 al 2,4/100.000 del periodo 1991-1995. Parallelamente la letalità è aumentata del 46% (*NEJM* 340, 745-50 e 798-9, 1999). E' questa una patologia strettamente collegata al virus dell'epatite B e C, e all'alcolismo. Perché la vaccinazione contro l'epatite B, così diffusa in USA, non ha influenzato l'andamento della malattia? Perché l'età alla quale si manifesta in USA il carcinoma, pure essendosi abbassata negli ultimi venti anni, è ancora spostata verso l'età adulta e la vecchiaia (il picco è fra i 70 e i 75 anni, mentre i primi casi iniziano a comparire oltre i 30 anni. E' quindi troppo presto per vedere i benefici della vaccinazione che cominceranno a comparire fra qualche lustro. In una recente pubblicazione (*NEJM* 336, 1855-9, 1997, *Pagine gialle*), riguardante una popolazione (Taiwan) con un'elevatissima incidenza di positività per l'HBV e un'alta copertura vaccinale, è già stata messa in evidenza una riduzione dei casi di infezioni croniche (dal 10 a meno dell'1%) e di carcinoma del fegato nei bambini dei primi 15 anni di vita.

POLLUZIONE E SINTOMI RESPIRATORI NEL BAMBINO

E' indubbio che negli ultimi anni abbiamo assistito a un incremento progressivo della patologia atopica, soprattutto a carico delle vie aeree. Dell'importanza dei linfociti T helper 2 nella genesi dell'atopia è stato discusso più volte sulle *Pagine gialle* (*Medico e Bambino*, Febbraio 1999: Nascita e sviluppo dell'atopia); l'altra ragione che viene spesso sollevata per spiegare questo aumento è la polluzione ambientale, sempre più elevata da un anno all'altro. Nel passato sono stati condotti numerosi studi epidemiologici che non sempre hanno documentato che a un aumento della polluzione facesse riscontro un parallelo incremento della prevalenza dei sintomi respiratori nei bambini con malattie delle vie aeree (progetto PEACE, pubblicato in *Eur Respir Rev* 8, 125-30, 1998). Un recente lavoro (*Lancet* 353, 859-60 e 874-8, 1999) ritorna sull'argomento, ricercando quale effetto abbia la polluzione ambientale (fumo nero, SO₂ ed NO₂) in bambini con iperresponsività bronchiale (BHR) e relativamente alta concentrazione

sierica di IgE totale (> 60 kU/L). I dati sono stati raccolti nel corso di 3 inverni in aree urbane ed extraurbane dell'Olanda, in 459 bambini, con un'età media di poco superiore ai 9 anni: per ciascuno di questi bambini veniva tenuto giornalmente un diario e in ogni bambino, per due volte al giorno, durante tutti i giorni dei 3 inverni veniva stabilito il picco di flusso. Di questi il 26% aveva BHR e un relativamente alto livello di IgE nel siero, il 36% non aveva BHR e livelli di IgE uguali o < a 60 kU/L, mentre il 23% aveva > livelli di IgE e non BHR. Nel gruppo con BHR e > IgE la prevalenza di sintomi delle vie aeree inferiori aumentò fra il 32 e il 139% per ogni aumento di 100 m/m³ di sostanze sospese in particelle, e fra il 16 e il 131% per ogni aumento di 40 m/m³ di fumo nero, SO₂ ed NO₂. Il picco di flusso, che veniva saggiato al mattino e alla sera tutti i giorni, diminuì di oltre il 10% nel gruppo sottoposto a maggiore polluzione. La conclusione dell'ampio studio è che soltanto chi aveva iperresponsività bronchiale o elevati livelli di IgE era suscettibile a mostrare gli effetti dell'aumentata polluzione aerea ambientale. Fra i bambini che avevano un solo fattore di rischio, soltanto quelli che avevano elevate concentrazioni di IgE sembravano essere suscettibili.

CORTICOSTEROIDI NELLA NEFROPATIA DA IGA

La nefropatia da IgA, rara nel bambino, è una malattia progressiva per la quale ancora non è stata trovata una terapia efficace. Un gruppo di ricercatori italiani (Lecco, Cagliari e Milano) riportano le loro esperienze nel trattamento di 86 casi consecutivi di nefropatia da IgA, osservati nel corso di 9 anni, di cui la metà trattati con corticosteroidi (metilprednisolone EV alla dose di 1g al giorno per 3 giorni consecutivi ai mesi 1, 3 e 5, in associazione a prednisone per bocca alla dose di 0,5 mg/kg a giorni alterni per 6 mesi) e l'altra metà lasciati senza nessuna terapia, per la durata di 6 mesi (*Lancet* 353, 860-2 e 883-7, 1999). Viene dimostrato che il trattamento con corticosteroidi protegge dal progressivo aggravamento della funzione renale senza che si manifestino effetti collaterali spiacevoli.

EFFETTI DELLA TONSILLECTOMIA E DELL'ADENOIDECTOMIA

L'apnea ostruttiva nel sonno (AOS), per la riduzione dell'apporto di ossigeno ai polmoni che comporta, può essere causa di scarso accrescimento, anche di grado elevato, nei bambini. L'AOS è relativamente frequente nei bambini obesi che hanno tonsille e/o adenoidi ingrandite: la difficoltà che questi bambini presentano nel mantenere lo stato di sonno e i frequenti intervalli di veglia notturna, sono i responsabili dell'ipersonnolenza e della scarsa attitudine al movimento, che questi bambini presentano di giorno. Di sicuro questa ridotta spesa di energia contribuisce all'insorgenza e al mantenimento dell'obesità. Per vedere gli effetti della tonsillectomia e/o

adenoidectomia, 45 bambini di età fra 2,4 e 4,9 anni, di cui 25 avevano un peso normale, 3 erano sovrappeso, 7 erano obesi e 10 fortemente obesi, sono stati seguiti per molti anni (*Arch Pediatr Adolesc Med* 153, 33-7, 1999). Dopo l'intervento, 31 bambini (69%), di cui 10 dei 17 che erano obesi o molto obesi, presentarono un evidente guadagno in peso con conseguente aumento dell'indice di massa corporea (Peso in kg, diviso il quadrato dell'Altezza in metri). I risultati sono in contrasto con i presupposti teorici iniziali, secondo i quali la disostruzione respiratoria avrebbe comportato una maggior spesa di energia e quindi avrebbe contribuito a ridurre l'obesità. Viene concluso che, accanto al trattamento dell'AOS, è necessario intraprendere il trattamento dell'obesità.

QUAL'È IL MIGLIORE INTERVALLO DI TEMPO TRA UNA GRAVIDANZA E L'ALTRA?

Un breve intervallo di tempo fra una gravidanza e la successiva è stato associato con una maggiore incidenza di patologia perinatale. Tuttavia non era chiaro se questo maggiore rischio era un elemento indipendente o se l'associazione dipendeva da un effetto confondente di altri fattori, come l'età della madre, lo stato socioeconomico e la storia riproduttiva. Per rispondere a questa domanda è stato condotto uno studio in Utah su 175.205 nascite singole da donne multipare (*NEJM* 340, 589-94 e 643-4, 1999). Dall'esame di questa ampia casistica è risultato che il miglior intervallo fra due gravidanze, per la prevenzione della patologia perinatale, è di 18-23 mesi. Per i neonati concepiti dopo un intervallo da meno di 6 a più di 120 mesi, il rischio è quasi raddoppiato.

EPIDEMIA DI EPATITE A, DOVUTA ALL'INGESTIONE DI FRAGOLE CONGELATE

I dati di sorveglianza in USA hanno permesso di stabilire che epidemie di origine alimentare avvengono in meno del 5% dei casi riportati di epatite A. Per lo più si tratta di cibi non cotti o altrimenti di cibi cotti, ma successivamente venuti in contatto con alimenti infetti. Fra i cibi non cotti o freschi vanno annoverati i crostacei, la lattuga, le fragole e i lamponi congelati. Ma va ricordato che in un 40% dei casi non si riesce a identificare la causa dell'infezione. Di recente è stata descritta in USA un'epidemia di dimensioni ridotte, in confronto a quelle che colpiscono il nostro Paese (213 casi contro le migliaia di casi, verificatesi in provincia di Caserta anni fa e più di recente in Puglia), dovuta al consumo di fragole congelate (*NEJM* 340, 595-602 e 644-5, 1999). Lo studio degli isolamenti fecali ha permesso di dimostrare che tutti i virus isolati appartenevano allo stesso ceppo. Le ricerche hanno dimostrato che le fragole sono state contaminate prima di essere distribuite. E' molto probabile che l'origine della infettività derivi dalla contaminazione fecale, avvenuta durante l'irrigazione, la raccolta, la selezione, la spedizione o la preparazione finale. Il virus infatti rimane infettivo per lunghi periodi di tempo, in numerose condizioni ambientali favorevoli, fra le quali in primo luogo il congelamento. Poiché il tempo intercorso fra la raccolta dei frutti e l'inizio dell'epidemia è stato di circa un anno, è risultato impossibile identificare con precisione la

fonte della contaminazione. Il dottor RS Koff, nel suo commento, rompe una lancia a favore della vaccinazione globale contro l'epatite A, al posto dell'attuale strategia che consiglia la vaccinazione solo nelle categorie a rischio: egli ritiene che con una vaccinazione routinaria nell'infanzia assisteremmo a una fortissima riduzione dell'incidenza dell'infezione da HAV nell'arco di una sola decade. La mancata applicazione di un tale programma viene considerata nel commento come la perdita di una favorevole opportunità.

VIRUS COME CAUSA DI OTITE MEDIA ACUTA

Per tanti anni è stato ritenuto che l'otite media acuta, l'infezione più comune dei bambini, fosse dovuta soltanto ai batteri. Oggi vi sono prove sicure che testimoniano che i virus respiratori hanno un ruolo essenziale nell'eziologia e nella patogenesi della malattia: molto probabilmente esiste una stretta interrelazione fra virus e batteri nell'otite media acuta. Fra i vari virus che sono risultati in gioco in questa malattia non era ancora ben conosciuto quale fosse il più importante, come frequenza e come gravità. Già si sapeva che il virus influenzale si riscontra con una certa frequenza, tanto è vero che la vaccinazione contro l'influenza riduce l'incidenza dell'otite media nei lattanti e nei bambini, ma non possiamo pensare che il virus influenzale sia la causa di tutti i casi di otite media virale, che insorgono così spesso durante un intero anno.

Un'estesa ricerca è stata fatta per determinare la percentuale d'invasione dell'orecchio medio da parte dei comuni virus respiratori, in occasione di malattie delle vie aeree superiori (*NEJM* 340, 260-4 e 312-3, 1999).

A questo scopo è stato studiato, mediante timpanocentesi (una manovra che viene eseguita frequentemente in USA ed eccezionalmente nel nostro Paese) il liquido presente nell'orecchio medio in 456 bambini, da 2 mesi a 7 anni, affetti da otite media; insieme è stata eseguita la sierologia, mediante campioni di sangue prelevati durante la fase acuta e durante la convalescenza. Nel 41% dei casi studiati (186 su 456 bambini) fu documentata un'infezione virale delle vie aeree superiori: il virus respiratorio sinciziale (VRS) fu il virus più spesso isolato dall'orecchio medio (fu isolato 48 volte dall'orecchio medio su 65 bambini infettati con questo virus), seguito dal virus parainfluenzale (15 isolamenti dall'orecchio su 29 bambini infettati) e dal virus influenzale (10 isolamenti dall'orecchio su 24 infezioni); eccezionali furono gli isolamenti dall'orecchio medio degli enterovirus e degli adenovirus, nonostante che questi agenti fossero causa di un buon numero d'infezioni delle vie aeree superiori. I rinovirus non sono stati ricercati, ma hanno probabilmente una frequenza simile a quella del VRS: spesso insieme ai virus sono stati isolati anche batteri, come lo pneumococco e l'emofilo.

Viene concluso che il VRS (agente che determina la maggioranza dei casi di bronchiolite e di molte infezioni delle altre vie aeree superiori) è il virus che più spesso invade l'orecchio medio durante l'otite media acuta. Un vaccino che fosse efficace contro questo virus ridurrebbe l'incidenza delle infezioni delle vie aeree superiori e inferiori, e dell'otite media nei bambini.

Nella discussione viene affermato che trovare un virus nel liquido dell'orecchio medio non significa necessariamente che esso sia in gioco nell'otite: gli autori distinguono infatti virus che possono entrare nell'orecchio medio passivamente dalle secrezioni nasali, mentre altri invadono attivamente l'orecchio medio e contribuiscono al processo infiammatorio della mucosa che lo tappezza. Tuttavia viene giustamente affermato che se i virus fossero sempre innocenti spettatori, senza avere un ruolo attivo, essi si dovrebbero ritrovare nel liquido dell'orecchio medio con uguale percentuale nelle differenti infezioni virali, il che, come risulta da quanto sopra riportato, in effetti non è.

E' probabile che ogni infezione virale del naso-faringe determini un'inflammazione anche nella tuba di Eustachio e disturbi la funzione di clearance esercitata dalla mucosa, facilitando la crescita di batteri nell'orecchio medio.

La presenza di virus nell'orecchio medio non ha ovviamente importanza solo per l'eziologia e la patogenesi dell'otite media, ma essi hanno anche influenza sull'evoluzione della malattia. La presenza di virus infatti viene considerata un fattore aggravante sia dell'evoluzione clinica che batteriologica dell'otite media. I meccanismi con i quali i virus aumentano e prolungano l'inflammazione dell'orecchio medio non è ancora chiara, ma recenti studi hanno dimostrato che la concentrazione di alcuni mediatori della flogosi è più alta nel liquido dell'orecchio medio, quando esso contiene batteri e virus, in confronto a batteri soltanto (*J Infect Dis* 169, 1265-70, 1995). Non vengono precisati, ma di sicuro esistono, stretti rapporti fra infezione virale dell'orecchio medio e otite media con versamento, una situazione così frequente nel bambino.

Fortunatamente sono già in allestimento vaccini contro il VRS: in particolare sono allo studio due vaccini, di cui uno in fase 1 e uno in fase 2, impiegati in bambini in età superiore ai 12 mesi.

Questo studio ha ripercussioni sul trattamento dell'otite in pediatria pratica? Probabilmente no, perché è impossibile stabilire clinicamente se ci si trovi di fronte a un paziente con otite media acuta da virus o da batteri, per essere in grado di decidere se conviene o meno trattare con antibiotici un'otite media acuta. Tuttavia ricerche del genere permettono, al momento attuale, di avere una maggiore comprensione per quanti decidono, almeno in un primo momento, di non trattare con farmaci antibatterici tutti i bambini con otite.

EFFETTI DELLA VACCINAZIONE SEQUENZIALE IPV/OPV IN USA

Nel gennaio 1997 l'ACIP raccomandò l'adozione della scheda: 2 dosi di vaccino antipolio inattivato (2° e 4° mese), seguite da due dosi di vaccino antipolio attenuato per bocca (12-18 mesi e 4-6 anni). Sono passati due anni da allora: cosa è successo in USA in questo periodo di tempo? Per prima cosa è stato osservato che il passaggio da 4 dosi di vaccino tipo Sabin per bocca a due dosi di vaccino tipo Salk per via intramuscolare + due dosi per bocca non ha portato a una diminuzione dei livelli di copertura vaccinale (*MMWR* 47, 1017-9, 1998). In questo periodo il numero delle polio paralitiche

post-vaccinazione è nettamente diminuito (fino al 1996 erano 8-10 casi per anno in USA), ma se ne sono osservati ugualmente 4 casi, in corrispondenza della somministrazione della prima o della seconda dose di OPV, in soggetti che seguivano ancora lo schema con 4 dosi di OPV: in 3 casi si trattava di bambini, che avevano ricevuto direttamente il vaccino Sabin, e in un caso di un adulto che era stato in contatto con un bambino vaccinato con OPV. Viene suggerito ancora il vantaggio di passare alla somministrazione sequenziale, ma viene anche ricordato che l'OPV rimane il vaccino di scelta per le campagne di vaccinazione di massa, allo scopo di controllare un'epidemia di polio da virus selvaggio. Albania "docet".

SENSIBILITÀ DELLO STAFILOCOCCO ALLA VANCOMICINA

Contro lo stafilococco multi-resistente, microbiologi e clinici si sono rivolti negli ultimi decenni alla vancomicina. Ma nel corso del 1997 sono stati identificati casi d'infezione da stafilococco glicopeptidi-resistente (vancomicina e teicoplanina). Per ora si tratta di una resistenza media, compresa fra 8 e 16 mg/mL, ma ciononostante ambedue i pazienti sono deceduti (*NEJM* 340, 493-501 e 556-7, 1999). I casi sono solo due, gli Stati Uniti sono molto lontani e la resistenza è per ora solo di tipo intermedio; tuttavia l'emergenza di ceppi resistenti ai glicopeptidi sottolinea una volta di più la necessità di un uso oculato degli antibiotici, se non vogliamo che in un breve giro di tempo perdiamo una delle armi più efficaci, oggi a nostra disposizione, contro gli agenti infettivi.