

Un lattante con grave stato di shock, vomito e ipoglicemia

Luciano De Seta, Giovanni Nocerino, Eliana Brigante

Unità Operativa Complessa IV Pediatria, Centro di Broncopneumologia e Allergologia Pediatrica, Ospedale "SS. Annunziata", Napoli

La storia

Loredana, 4 mesi di vita, si ricovera in gravi condizioni generali per pallore intenso, cianosi periorale, sudorazione, pianto lamentoso continuo, ipotonia generalizzata. La madre riferisce che la piccola ha febbre da tre giorni e vomita da 48 ore. La storia familiare è negativa. È terzogenita da parto spontaneo e da gravidanza a termine, complicata da minaccia di aborto alla 12^a settimana, con peso alla nascita di 4000 g. I fratelli di 12 e 4 anni godono di buona salute. La bambina ha ricevuto allattamento materno esclusivo per tre mesi, poi integrato con latte formulato. L'accrescimento staturale e ponderale e lo sviluppo psicomotorio sono riferiti normali. Tre giorni prima del ricovero ha presentato febbre (38-39 °C), interpretata dal pediatra come da infezione delle prime vie aeree e trattata a domicilio con amoxicillina e paracetamolo. Da circa 48 ore presenta febbre (37,5-38° Celsius), rifiuta l'alimentazione, ha vomito ripetuto e alvo con feci semiliquide. Da 24 ore sono comparsi torpore e ipotonia muscolare.

Il decorso

1. Esame obiettivo ed esami all'ingresso (segnalate in neretto le anomalie più vistose): condizioni generali della bambina molto compromesse; sensorio obnubilato, pianto flebile, mucose aride e pallide, disidratazione (100 ml/kg circa), cianosi periorale e periferica. Peso 7,200 kg (90° centile), lunghezza 63 cm (75°-90° centile). Temperatura 37,2 °C. Al torace murmure, normalmente presente su tutto l'ambito polmonare; attività cardiaca ritmica (frequenza cardiaca 152 battiti/min). **Fegato notevolmente aumentato di volume e di consistenza discreta, con margine inferiore palpabile a circa 5 cm dall'arcata costale;** milza nei limiti. Al torpore sono associate ipotonia, iporeattività, iporefflessia.

Gli esami di laboratorio: **Hb 8.7; GR 3.120.000** (L. 55.8%, M. 3.25%, N. 41%); piastrine 529.000; **EAB: pH 7.32, pCO₂ 30, pO₂ 90, BS 12.7, BE -11.6.** Elettroliti: Na 137 mEq/l, K 5.6 mEq/l, Cl 99 mEq/l. Saturazione dell'Hb in aria 100%, **bilirubina tot. 2.12, glicemia 42 mg%,** Urea 53, **AST 206, ALT 214, fosfatasi alcalina 1460, VES 10, PCR 1.30 mg%.** Esame delle urine: tracce di chetoni, assenza di sostanze riducenti. Urocultura: negativa. Liquor (esame citochimico e colturale): negativo. **Ecocardiogramma: sofferenza miocardica diffusa.** ECG: ritmo sinusale, sofferenza aspecifica diffusa. Ecografia dell'encefalo: assenza di lesioni strutturali e vascolari. **Ecografia dell'addome: fegato di dimensioni notevolmente aumentate,** netta iperecogenicità (steatosi?). In relazione al quadro clinico e ai primi esami di laboratorio, viene instaurata terapia infusoria con soluzione glucosata al 10% con aggiunta del fabbisogno elettrolitico e, dopo i prelievi per gli esami colturali (sangue, urine, liquor), viene iniziata terapia antibiotica con ceftriaxone (80 mg/kg).

2. Dopo un parziale miglioramento della sintomatologia clinica e del quadro neurologico (presenza di più protratti stati di veglia, maggiore reattività agli stimoli, comparsa di suzione seppur debole), a 24 ore dal ricovero le condizioni di Loredana continuano a essere gravi. I successivi esami mostrano **iperammoniemia modesta (105 mg% con v.n. inferiore a 80 mg%),** alterazioni emocoagulative (**PT 42%, PTT 46 sec., fibrinogeno 103 mg%, XDP <20 con vn>40 mg/ml,** ulteriore anemizzazione (**Hb 7.10 g%, GR 2.560.000**).

3. Per correggere i deficit emocoagulativi si rende necessario praticare infusione di plasma fresco congelato. Le altre indagini praticate hanno successivamente mostrato: **ALT 168 UI/l, AST 165 UI/l,**

CPK 1450 UI/l, gammaGT 232 (vn<40 UI/l), LDH 1984 UI/l (vn<200 UI/l). A 48 ore dal ricovero si assiste a una sostanziale normalizzazione di alcuni dati di laboratorio precedentemente alterati (PT, PTT, ammoniemia, glicemia, EAB), anche se il quadro clinico rimane sostanzialmente immutato nella sua gravità. Immutati sono, di contro, l'ipertransaminasemia, l'ipoproteinemia, l'iperCPK. Nella norma sono l'aminoacidemia, l'aminoaciduria, la lattacidemia, la piruvicemia.

4. A 60 ore, improvvisamente, le condizioni cliniche della piccola precipitano. La bambina presenta notevole agitazione, cianosi centrale e periferica, bradicardia (60 battiti/min), insufficienza respiratoria (sat. O₂ 60% in aria). Nonostante gli interventi rianimatori, le condizioni generali della bimba si aggravano ulteriormente, da far prevedere un exitus imminente, per cui i genitori decidono di portarla a casa. Loredana cessa di vivere, forse, nel tragitto tra ospedale e casa.

La diagnosi o le diagnosi

La storia clinica (insorgenza acuta dopo un periodo di digiuno protratto), l'epatomegalia con importante compromissione della funzione epatica, l'ipoglicemia ipochetotica e l'acidosi con GAP anionico suggerivano di per sé la diagnosi di malattia metabolica, e l'importante quadro neurologico senza segni focali poteva essere interpretato come secondario. Ma se, per puro esercizio scolastico, avessimo voluto valorizzare ogni singolo segno isolatamente, avremmo potuto seguire il ragionamento che proponiamo al lettore:

1. la marcata **compromissione della funzione epatica** poteva suggerire un deficit del ciclo dell'urea, ma nel nostro caso l'iperammoniemia solo modesta e transitoria era sufficiente a escluderlo
2. la marcata **epatomegalia associata a ipoglicemia** poteva suggerire una

Per corrispondenza:
Luciano De Seta
e-mail: ludeseta@tin.it

il caso che insegna

Abstract

Loredana is a four month old baby; she was hospitalized after a 3 day fever; she has pallor, peroral cyanosis, tedious cry and weak reflexes. The liver appears very enlarged with signs of hepatic cytolysis. She has hypoglycaemia without ketosis and a light metabolic acidosis. After the stabilization of ketosis and hypoglycaemia the situation remains serious. 60 hours after hospitalization Loredana's condition greatly worsens and she dies; this does not permit the execution of further laboratory exams. Hepatomegaly, hypoglycaemia without ketosis, metabolic acidosis and a generally serious clinical situation with non focal neurological signs suggest the diagnosis of acute metabolic Reye-like syndrome. The results of laboratory exams show an increase of acil-carnitine consistent with long chain 3-hydroxy-acil-deidrogenase-CoA deficiency.

Luciano de Seta, Giovanni Nocerino, Eliana Brigante. A baby with a serious shock, vomit and hypoglycaemia
Quaderni acp 2003 vol X n° 5; 44-47

galattosemia o una intolleranza al fruttosio (negate dall'assenza di sostanze riducenti nelle urine) o ancora un difetto nella utilizzazione del glicogeno quali il difetto di 1-6 difosfatasi o la glicogenosi tipo I (entrambe escludibili per l'assenza di iperlattacidemia)

3. l'ipoglicemia di per sé ci avrebbe potuto indirizzare verso due categorie di malattie:

3.1. le ipoglicemie da eccesso di insulina, ma queste forme potevano essere escluse nel nostro caso per la presenza di chetonuria (sia pur modesta), per la non risoluzione dei sintomi dopo correzione dell'ipoglicemia e soprattutto per la storia non compatibile. Le ipoglicemie da iperinsulinismo non sono usualmente indotte dal digiuno ma piuttosto sono scatenate dai pasti e non sono tipiche di questa età, oppure si verificano già alla nascita per un quadro di nesidioblastosi o molto dopo per un adenoma insulare e soprattutto, come detto, non si accompagnano mai a chetonuria

3.2. le ipoglicemie da difetto di substrato. In questo capitolo da una parte sta l'ipoglicemia chetotica, che non è altro che una forma benigna dell'infanzia secondaria a carenza di riserve di glicogeno. È tipica del bambino dell'età dell'asilo e non si accompagna mai a epatomegalia. L'organismo in questa situazione deve, in occasione del digiuno, affidarsi come fonte energetica ai grassi di deposito, il cui prodotto finale di degradazione sono i chetoni, che risultano abnormemente elevati. Dall'altra parte stanno tutti i difetti metabolici con alterata metabolizzazione del glicogeno che abbiamo riportato al punto 2 e che abbiamo escluso per l'assenza di iperlattacidemia. Anche in queste condizioni però la chetonuria è usualmente massiva. Nel nostro caso, come abbiamo visto, la chetonuria c'era ma era modesta.

Vediamo allora di capire meglio. Ci siamo orientati da subito per una malattia metabolica congenita, e questa è la strada giusta. Il quadro è dominato dall'epatomegalia con marcata compromissione della funzionalità, dall'ipoglicemia e da una compromissione neurologica. Restringiamo quindi il quadro a una "sindrome di Reye" o a una situazione "Reye-simile" (tabella 1).

TABELLA 1: MALATTIE CHE SI POSSONO PRESENTARE CON QUADRO SIMILE ALLA SINDROME DI REYE

Malattie metaboliche:

- Acidurie organiche
- Disordini della fosforilazione ossidativa
- Difetti del ciclo dell'urea
- Fruttosemia
- Difetti di beta-ossidazione degli acidi grassi

Infezioni e/o intossicazioni del sistema nervoso centrale

Sindrome dello shock tossinico

Intossicazioni (salicilato, valproato)

Resta da capire quella chetonuria modesta ma comunque presente. Per una sindrome di Reye mancava il dato anamnestico: assunzione di farmaci quali l'aspirina e/o una varicella in atto o recentemente sofferta. La modesta iperammoniemia, rapidamente normalizzatasi, ha fatto escludere questa diagnosi.

La diagnosi si è, pertanto, indirizzata verso una crisi metabolica acuta Reye-simile. Sugerivano questa ipotesi l'estrema gravità e rapidità dell'evoluzione del quadro clinico d'esordio in una lattante che era stata sempre "apparentemente" bene e ancora:

1. la comparsa della sintomatologia dopo un periodo di digiuno associato a un'infezione respiratoria alta
2. il coinvolgimento multiorgano
3. i dati di laboratorio (ipoglicemia, acidosi metabolica, notevole compromissione della funzionalità epatica e della protidosintesi con secondarie turbe della coagulazione, normalità della latticoacidemia, aminoacidemia, aminoaciduria, assenza di chetonuria).

Si è quindi provveduto a raccogliere campioni di urine per il dosaggio degli acidi organici urinari e al prelievo di campioni di sangue per il dosaggio degli acidi organici, della carnitina e delle acil-carnitine, e si è contattato, contemporaneamente, il Centro di riferimento per le malattie metaboliche congenite.

I risultati dei suddetti esami hanno mostrato un significativo incremento delle

acil-carnitine plasmatiche e degli acidi organici urinari compatibilmente con un "difetto della 3-idrossi-acil-CoA deidrogenasi a lunga catena".

Per il rapidissimo e infausto decorso non è stato possibile eseguire il dosaggio dell'enzima carente o della mutazione genetica per la mancanza di fibroblasti o cellule epatiche. I genitori di Loredana sono stati indirizzati presso un Centro di Genetica medica ai fini dell'identificazione di fratelli asintomatici a rischio e per l'assistenza in un'eventuale, futura gravidanza.

Commento

A differenza della sindrome di Reye, in sostanza scomparsa per l'accertamento della sua associazione con l'aspirina, sono state descritte negli ultimi dodici anni un'ampia varietà di malattie metaboliche, precedentemente non conosciute, che presentano un quadro clinico simile e che devono essere considerate nella diagnosi differenziale. Nel gruppo delle malattie metaboliche che esordiscono in modo acuto e che riguardano prevalentemente l'età neonatale o del lattante e che possono simulare la sindrome di Reye, ricordiamo tutti quei difetti metabolici congeniti in cui si può realizzare un difetto acuto di rifornimento di energia per il normale funzionamento cellulare (tabella 1). Gli organi che risentono prima di questa alterazione sono appunto quelli a più alto fabbisogno energetico quali fegato, muscolo, cuore e cervello. Il difetto si può realizzare perché viene a mancare il rifornimento di substrati o il loro trasporto o la loro metabolizzazione entro il mitocondrio, ove si produce appunto tutta l'energia cellulare tramite la trasformazione di ADP in ATP a partire dagli zuccheri e dai grassi.

In buona sostanza, alla base delle "sindromi simil-Reye", vi è sempre un difetto enzimatico che determina una mitocondriopatia. Nel "Reye" vero e proprio la mitocondriopatia c'è, ma non se ne conosce il difetto. I difetti del metabolismo degli acidi grassi sono un tipico esempio di queste forme cosiddette "simil-Reye". Si tratta di difetti di metabolizzazione (beta-ossidazione) o del loro trasporto entro il mitocondrio (difet-

ti del metabolismo della carnitina, che è la chiave che permette all'acido grasso di entrare dentro il mitocondrio). Questi difetti di metabolizzazione degli acidi grassi esordiscono nel 70-80% dei casi in modo acuto (con inappetenza, suzione debole, vomito, disturbi respiratori, sopore, convulsioni). L'intervallo tra la nascita e la comparsa dei primi sintomi può variare da ore ad alcune settimane o mesi, come nel caso di Loredana. Il digiuno e/o l'aumentata richiesta di energia, quali un banale episodio febbrile, sono alla base della comparsa dei primi sintomi. Nei **difetti di beta-ossidazione degli acidi grassi** l'ipoglicemia si manifesta solo dopo digiuno molto protratto, poiché prima vengono normalmente consumate le riserve di zuccheri e solo in un secondo momento avviene la crisi, quando si devono consumare i grassi di riserva. Al di fuori degli episodi acuti possono essere presenti solo modesti sintomi a carico degli organi più direttamente dipendenti dal metabolismo dei grassi, quali muscolo scheletrico e cuore (astenia, cardiomiopatia). Si tratta di difetti a carico di enzimi che hanno come effetto finale quello di non permettere la metabolizzazione dei grassi dentro il mitocondrio.

L'ingresso dell'acido grasso nel mitocondrio avviene, come detto, a opera di un complesso legato alla carnitina, che in questo caso viene fortemente impegnato. Gli acidi grassi vengono liberati dai tessuti di deposito (i NEFA, cioè gli acidi grassi liberi o non esterificati aumentano fortemente in questa condizione), impegnano il sistema di trasporto attraverso la membrana mitocondriale (la carnitine-mia è bassa per questo motivo) e si accumulano dentro il mitocondrio. Gli acidi grassi non bruciati prendono vie metaboliche alternative con formazione di acidi grassi dicarbossilici (il cui dosaggio in corso di crisi è molto prezioso per la diagnosi e che ci spiegano l'acidosi organica rilevata nel nostro caso). La carnitina fortemente impegnata per l'ingresso massivo di acidi grassi nel mitocondrio viene metabolizzata ad acil-carnitina. Il suo rilievo nelle urine durante la crisi è molto prezioso. La produzione di una anche solo modesta quantità di chetoni è

cruciale per sospettare questo difetto. Nel difetto di beta-ossidazione viene a mancare un enzima (e uno solo) che permette di metabolizzare uno specifico gruppo di grassi, cioè solo quelli a corta o media o lunga catena. Si capisce così come solo una quota di grassi non venga metabolizzata, cioè quella dipendente dall'enzima carente, mentre gli altri grassi siano metabolizzati fino a chetoni. Ecco spiegata la cosiddetta ipoglicemia ipochetotica. Si tratta di condizioni più frequenti di quello che si ritenesse in passato, sempre caratterizzate da ipoglicemia ipochetotica, con un quadro biochimico molto eloquente durante le crisi e assai sfumato al di fuori di esse.

La biochimica e la terapia

Per essere un po' più precisi sul piano biochimico merita ricordare cosa succede precisamente nel mitocondrio: la **beta-ossidazione** accorcia gli acidi grassi a una molecola di acetyl-CoA (due atomi di carbonio). Tale processo è catalizzato da una deidrogenasi specifica, legata al complesso enzimatico FAD (MCAD, *medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*; LCAD, *long-chain acyl-CoA dehydrogenase*; VLCAD, *very long-chain dehydrogenase*; SCAD, *short-chain acyl-CoA dehydrogenase*). Un difetto di beta-ossidazione comporta un'insufficiente produzione di energia durante i periodi di digiuno; viene a mancare CoA libero nel mitocondrio e, a seconda della localizzazione del difetto metabolico, si accumulano acil-carnitine tossiche di diversa natura. Tutti i difetti di beta-ossidazione degli acidi grassi vengono ereditati con modalità autosomica recessiva; di questi ne sono conosciuti almeno 12. Essi, sostanzialmente, sono rappresentati dai deficit di acetyl-CoA a media catena (MCAD), a catena lunga e molto lunga (LCAD/VLCAD), a catena corta (SCAD). Il MCAD è il più frequente; il LCHAD sembra essere il secondo in ordine di frequenza.

Le manifestazioni cliniche comprendono crisi di ipoglicemia ipochetotica associate a vomito e a letargia rapidamente progressiva fino al coma o convulsioni e collasso cardiorespiratorio. Tale sintomatologia compare in genere dopo periodi di

12-16 ore di digiuno o in corso di malattie febbrili intercorrenti. Rispetto al deficit di MCAD i pazienti con LCHAD mostrano una sintomatologia più grave e più precoce con presenza di cardiomiopatia, grave insufficienza epatica, manifestazioni neurologiche più severe, rhabdmiolisi. I livelli urinari e plasmatici di corpi chetonici sono bassi e, a causa dell'assenza dei chetoni, l'acidosi metabolica associata è assente o modesta, come nel caso descritto.

Il dosaggio degli acidi organici urinari mediante gascromatografia-spettrofotometria di massa mostra livelli elevati di acidi 3-idrossi-dicarbossilici a lunga catena in corso di digiuno o di malattia acuta. Questi ultimi sono elevati anche nel plasma e sono associati a livelli di carnitina ridotti del 25-50%.

Il deficit secondario di carnitina riflette la competizione tra incremento dei livelli di acil-carnitina e trasporto di carnitina libera attraverso le membrane mitocondriali. La certezza diagnostica si ottiene con il riscontro del deficit enzimatico su fibroblasti o leucociti in coltura o l'analisi molecolare (mutazione del gene LCAD).

La terapia della fase acuta consiste nell'infusione di soluzioni glucosate al 10% allo scopo di risolvere immediatamente la lipolisi; quella delle forme croniche in pasti frequenti ricchi di carboidrati e nell'evitare periodi prolungati di digiuno. La mortalità è molto alta sia nelle forme di insorgenza acuta come nel caso descritto, sia in quelle che si presentano con sintomi cronici aspecifici (38% in una casistica di 50 casi raccolti negli ultimi dieci anni in Europa). Questa elevata mortalità può essere spiegata con due meccanismi:

1. la tossicità degli esteri dell'acetyl-CoA deidrogenasi che determinano disturbi del ritmo cardiaco e cardiomiopatie;
2. il blocco dell'ossidazione degli acidi grassi a lunga catena che comporta l'incapacità a sintetizzare corpi chetonici e/o ATP, la più importante riserva di energia nell'uomo. La percentuale di sopravvivenza nelle forme che si presentano con sintomi cronici potrà essere migliorata da studi multicentrici che dovranno valutare l'utilità di differenti regimi terapeu-

tici, quali la supplementazione della dieta con MCT, L-carnitina o acido docosaesanoico. Nelle forme ad esordio con grave compromissione metabolica acuta, l'unico modo per diminuire la mortalità è il sospetto diagnostico precoce, prima dello scompenso metabolico acuto e prima che si manifesti l'ormai irreversibile insufficienza multiorgano.

Che cosa abbiamo imparato

Il caso non è dei più semplici e lo abbiamo proposto soprattutto come esempio di esercizio di ragionamento diagnostico. Le considerazioni finali che possiamo fare sono queste.

- Le emergenze metaboliche sono condizioni da affrontare tempestivamente, con rapida formulazione di un sospetto diagnostico.
- L'intervallo di tempo tra la nascita e la comparsa dei sintomi varia da ore a settimane o mesi a seconda della patologia metabolica in causa.
- La sintomatologia clinica in alcune malattie metaboliche, quali ad esempio acidosi organiche, galattosemia, difetti del ciclo dell'urea, intolleranza ereditaria al fruttosio, si manifesta subito dopo l'alimentazione; in altre, quali appunto i difetti della beta-ossidazione degli acidi grassi, dopo un periodo di digiuno.
- Nel sospetto di malattia metabolica acuta è indispensabile praticare una raccolta di campioni di sangue e urine per esami ematochimici orientativi di primo livello (funzionalità epatica e renale, emogasanalisi, emocoagulazione, ammoniemia, latticoacidemia, urine per chetonuria, glicosuria, pH e densità urinaria) e di secondo livello (aminoacidemia, aminoaciduria, acidi organici, acil-carnitine, carnitinemia e altro) ai fini di una definizione diagnostica.
- Nel sospetto di un disordine metabolico legato alla beta-ossidazione degli acidi grassi il primo intervento terapeutico consiste nell'infusione parenterale di soluzioni glucosate per interrompere l'ipoglicemia da digiuno e utilizzare fonti energetiche diverse dai lipidi, impedendo così l'accumulo di metaboliti non fisiologici.

- È sempre indicata un'adeguata valutazione genetica per una precisa diagnosi prenatale e il riconoscimento di eventuali familiari asintomatici (50%).

Ma soprattutto abbiamo re-imparato che:

- I pazienti con difetti di beta-ossidazione degli acidi grassi possono essere completamente asintomatici, clinicamente e metabolicamente, fino a quando condizioni "banali" come un'infezione intercorrente o un digiuno occasionale non creano una situazione di scompenso metabolico.
- Circa il 40% dei pazienti muore durante il primo episodio della malattia. La mortalità persiste elevata, anche se si riesce a superare la crisi metabolica acuta.

Bibliografia consultata

- (1) Ding JH, Yang BZ, Nada MA, Roe CR. Improved detection of the G1258C mutation in LCHAD deficiency. *Biochem Mol Med* 1996 Jun;58(1):46-51
- (2) Tyni T, Pihko H. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Acta Paediatr* 1999 Mar;88(3):237-45
- (3) Gillingham M, Van Calcar S, Ney D, Wolff J, Harding C. Dietary management of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHADD). A case report and survey. *J Inher Metab Dis* 1999 Apr;22(2):123-31
- (4) Faulkner MS. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: a case example in developmental disabilities. *J Pediatr Nurs* 1999 Dec;14(6):359-68
- (5) Jones PM, Moffit M, Joseph D, Harthcock PA, et al. Accumulation of free 3-hydroxy fatty acids in the culture media of fibroblasts from patients deficient in long-chain 1-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: a useful diagnostic aid. *Clin Chem* 2001;47(7):1190-4
- (6) Hintz SR, Matern D, Strauss A, Bennett MJ, et al. Early neonatal diagnosis of long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase and mitochondrial trifunctional protein deficiencies. *Mol Genet Metab* 2002 Feb; 75(2):120-7
- (7) den Boer ME, Wanders RJ, Morris AA, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical presentation and follow-up of 50 patients. *Pediatrics* 2002 Jan;109(1):99-104

Meningiti batteriche e nuovi vaccini: la posizione della SIP

La nota sulle meningiti batteriche di Luigi Notarangelo comparsa su *Pediatratria notizie* della SIP di marzo-aprile 2003, fa il punto sulla situazione epidemiologica italiana rispetto alle meningiti batteriche e alle nuove possibilità di prevenzione attraverso la vaccinazione.

Il metodo dell'analisi e le conclusioni ci trovano in perfetta sintonia.

Partendo dai dati epidemiologici disponibili in Italia, Notarangelo rileva innanzi tutto la sostanziale stabilità del fenomeno in ordine di grandezza e contraddice gli allarmi ingiustificati. Descrive l'attuale difficoltà, rispetto ad altre realtà (come gli USA), nel valutare l'opportunità d'utilizzo su larga scala dell'antipneumococcico coniugato (come del resto in tutta Europa), mentre per antimeningococco C valuta che "non sussistano indicazioni per un uso estensivo nel nostro Paese per la vaccinazione".

Per entrambi i vaccini conferma l'indubbia necessità di utilizzarli nei bambini con patologie che li espongono ad alto rischio di infezioni invasive.

Anche la conclusione sui "compiti" del pediatra è condivisibile: Notarangelo lo invita a ricordare l'esistenza di questi nuovi vaccini ai genitori sapendo "consigliare in modo ragionato ogni famiglia nella scelta consapevole della soluzione migliore per il proprio bambino". Lo richiama a una visione più allargata, capace di "vegliare sul benessere di tutta la popolazione pediatri" cui consegue che egli "non può prescindere dalle indicazioni che a livello nazionale e regionale gli pervengono dalle autorità competenti". È assai apprezzabile la posizione della Società Italiana di Pediatria espressa in questa breve e limpida nota, nel richiamo al rigore metodologico nell'affrontare il problema e ai comportamenti corretti nei confronti delle famiglie, della comunità intera e delle autorità competenti nella valutazione collettiva della salute. Ma anche alla necessità di una partecipazione attiva e attenta dei pediatri a valutazioni e verifiche non solo attraverso la consultazione della letteratura, ma anche attraverso un impegno diretto negli studi di sorveglianza e di efficacia.

lg