

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

Morbo di Crohn: meglio stimolare che inibire l'immunità? L'abnorme attivazione del sistema immunologico della mucosa intestinale è l'elemento caratterizzante del morbo di Crohn sul piano patogenetico e, di conseguenza, la terapia convenzionale si basa sull'uso dei farmaci immunosoppressori. Peraltro, più di un'evidenza suggerisce che la flogosi cronica che caratterizza la malattia possa essere piuttosto espressione di un difetto dell'immunità naturale e, più precisamente, della funzione dei fagociti. Di fatto, almeno due condizioni morbose caratterizzate da difetto di funzione dei granulociti (come la malattia granulomatosa cronica e la glicogenosi 1b) possono accompagnarsi a una colite granulomatosa del tutto simile alla malattia di Crohn, e uno studio non controllato pubblicato qualche anno fa (Dieckgraefe BK, Korzenik JR. *Lancet* 2002;360:1478-80) aveva suggerito la possibile efficacia del GMCSF (fattore di crescita dei neutrofili e dei macrofagi) in casi "difficili" di malattia di Crohn. Questa ipotesi è stata ora confermata in uno studio multicentrico randomizzato controllato su 124 pazienti con malattia di Crohn di grado medio-severo. Il GMCSF (*Sagramostim*), somministrato per 56 giorni consecutivi, è risultato significativamente più efficace del placebo nell'ottenere la remissione alla fine del trattamento e nel migliorare la qualità della vita dei pazienti. Al di là del risultato concreto (che apre nuove prospettive terapeutiche per i casi refrattari di morbo di Crohn), lo studio ha grande valore speculativo e offre nuovo supporto concettuale all'ipotesi che la flogosi cronica che sta alla base della malattia di Crohn sia conseguenza di un difetto dell'immunità naturale e di un eccessivo superamento della barriera mucosa da parte dei microrganismi del lume intestinale. Tutto in perfetta coerenza col fatto che circa il 15% dei soggetti con malattia di Crohn presenta mutazioni del gene CARD15/NO2. Questo gene regola l'attivazione dei macrofagi da parte di componenti della parete batterica e la successiva produzione di interleuchina-8, che determi-

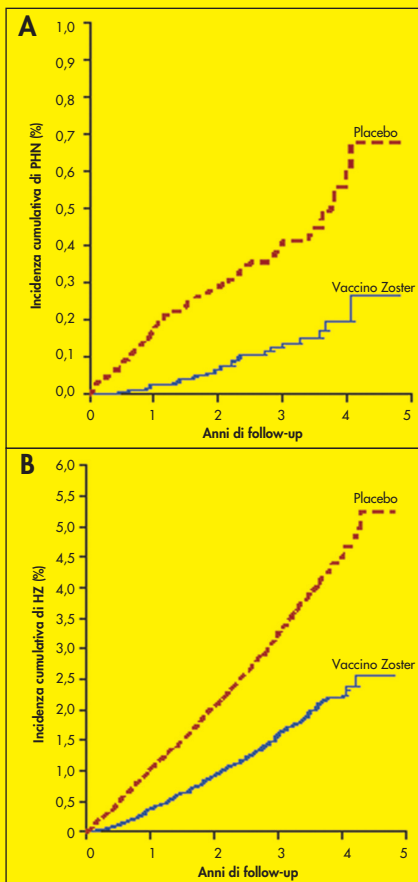
na, a sua volta, il reclutamento dei polimorfonucleati (Van Heel D, et al. *Lancet* 2005;365:1794-6), mentre le mutazioni presenti nei soggetti con morbo di Crohn producono un difetto di questa risposta. Forse dovremo proprio pensare di più a stimolare piuttosto che a sopprimere la risposta immune dei nostri bambini con la malattia di Crohn. Forse.

Terapie biologiche: adelante con giudizio! Restiamo sul difficile, forse (ma non ne sono proprio sicuro) sul troppo raro. Ma le terapie biologiche (per esempio quelle basate su anticorpi ingegnerizzati contro molecole della flogosi) stanno diventando i primi attori della terapia di quelle malattie infiammatorie croniche (artrite reumatoide e malattie infiammatorie croniche intestinali in particolare), che fanno ormai parte dell'esperienza concreta di ogni pediatra. E così crediamo debba essere segnalato un primo studio randomizzato controllato che dimostra l'efficacia dell'infliximab (anticorpo monoclonale contro il TNF-alfa, la cui efficacia è già largamente dimostrata per il morbo di Crohn e l'artrite reumatoide refrattaria) nella rettocolite ulcerosa grave ricattizzata non responsiva al trattamento convenzionale (alte dosi di corticosteroidi endovena). In questi casi, il farmaco riduce significativamente la necessità di colectomia d'urgenza e (dato che fuga dubbi del passato) non comporta maggiori rischi di complicanze qualora si debba ricorrere comunque alla chirurgia (Jarnerot G, et al. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11). E ancora, ci sembra meritevole di citazione (forse più per condividere assieme a tutti i pediatri la consapevolezza dei filoni su cui si muove la ricerca, che per reale applicabilità pratica) lo studio appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (Feagan B, et al. 2005;352:2499-507), che dimostra l'efficacia di un anticorpo monoclonale contro l'integrina alfa4-beta7 (praticamente la molecola di adesione assolutamente organo-specifica, la "serratura", che regola il passaggio dei leucociti nell'intestino) nel trattamento della rettocolite ulcerosa.

Ma certamente sconcerata, fa mancare il fiato leggere in anticipo (9 giugno) come comunicazione "elettronica," un lavoro che uscirà sulla stessa rivista il 18 luglio prossimo (Van Assche, et al.) e che comunica il possibile rischio che un tipo di terapia biologica, già dimostratasi attiva nella sclerosi multipla e nel morbo di Crohn (*natalizumab*, anticorpo monoclonale diretto contro un'altra integrina-alfa4, presente sia nell'intestino che nel cervello), possa produrre la riattivazione dell'infezione da Poliomavirus JC e provocare una leucoencefalite multifocale progressiva. Dunque, riassumendo, le terapie biologiche rappresentano già, almeno in parte, un presidio terapeutico molto valido e ben sperimentato per malattie che vediamo sempre di più. La ricerca sta correndo molto in questo senso e il numero di questo tipo di farmaci che si va sperimentando si allarga ogni giorno di più. Alcune segnalazioni ci fanno capire che, nel bene e nel male, stiamo giocando col fuoco (con gli equilibri più profondi e anche misteriosi che regolano la risposta immune) e che il tempo della prudenza e della sorveglianza non passa mai.

Vaccino antivariella: pensate ai nonni. Qualche volta (sempre?) il pediatra è ancora il medico di famiglia. E forse dovrebbe esserlo nel caso delle vaccinazioni, alle quali è certamente più attento e delle quali, probabilmente, "ne sa di più". E così potrebbe essere il pediatra ad avere la soddisfazione di raccomandare ai nonni di vaccinarsi contro la varicella-zoster. Ad agire in questo senso ci invita un imponente lavoro appena uscito sul *New England Journal of Medicine* (Oxman MN, et al. 2005;352:2271-84). Si tratta di uno studio controllato che parte dalla considerazione che le persone anziane che hanno avuto la varicella da giovani, col declinare della risposta immune, sono ad aumentato rischio di sviluppare lo zoster. Viene data dimostrazione, su una popolazione di 38.546 (!) ultrasessantenni, che una dose di vaccino anti-VZ attenuato riduce l'incidenza di nevral-

La pagina gialla



Incidenza della nevralgia post-erpetica (A) e dell'herpes zoster (B) nei soggetti vaccinati rispetto a quelli che avevano ricevuto il placebo. Da: Oxman MN, et al. N Engl J Med 2005;352:2271-84, modificata.

gia post-erpetica del 66,5% e l'herpes zoster del 51,3% nei 5 anni successivi alla vaccinazione stessa (vedi Figura A e B). Per quanto il vaccino abbia prodotto frequenti reazioni cutanee localizzate nella sede di inoculo, non ci sono stati effetti collaterali maggiori.

Abuso e incuria: l'assistenza domiciliare non serve. L'abuso e l'incuria sono espressione di miseria e abbruttimento morale, sociale e spesso (ma non necessariamente) economico. Il "recupero" è, di regola, difficile, e spesso e comunque i vari tipi di intervento che vengono proposti non sono stati fino a ora oggetto di studi controllati. L'esperienza riportata sotto forma di RCT (intervento "standard" contro intervento intensivo con visite settimanali domiciliari da parte di personale specializzato) conferma quanto

sia difficile intervenire utilmente sul problema: la recidiva di incuria e/o abuso è avvenuta in circa la metà dei bambini comunque, si trattasse di famiglie che avevano avuto il supporto domiciliare intensivo o le attenzioni "standard". Un singolo episodio di incuria o di abuso è (come ci aspettavamo) spia di una situazione di altissimo rischio e probabilmente, "per definizione", non va mai considerato "un episodio". Laconicamente gli Autori concludono che è meglio prevenire che curare (Mac Millan HL, et al. *Lancet* 2005;365:1786-93). Ma non ci dicono come.

Radioterapia e rischio di cancro della tiroide nei bambini. I bambini che hanno ricevuto irradiazione a fini terapeutici della testa, del collo e del torace superiore sono a rischio aumentato di sviluppare un cancro primitivo della tiroide. Lo studio americano su 14.054 bambini sopravvissuti a tumore oltre 5 anni ha individuato 69 casi di carcinoma della tiroide (circa il 4 per mille). La cosa curiosa è che, mentre viene rilevata una chiara relazione tra dose irradiante ricevuta e rischio di cancro della tiroide per esposizioni tra 20 e 29 Gy, per dosi superiori a 30 Gy viene notata una interruzione della curva dose-risposta e, anzi, un effetto protettivo, come per un effetto diretto di "killing" cellulare da parte delle alte dosi. La chemioterapia associata non ha alcun peso nel determinare il rischio di carcinoma della tiroide (Sigurdson AJ, et al. *Lancet* 2005;365:2014-23). Probabilmente non cambierà nulla nei protocolli terapeutici, ma certamente una maggiore (e differenziata) attenzione dovrebbe essere data alla tiroide nel follow-up dei bambini che hanno ricevuto irradiazione del collo.

Pediatria difficile: eziologia e fattori prognostici dell'epatite fulminante. Vengono descritti tutti i casi pediatrici (<17 anni) di epatite fulminante (coagulopatia con o senza encefalopatia), occorsi in Inghilterra dal 1991 al 2000. Sono 97 e più della metà (55) hanno una causa infettiva (non A, non B, non C, nella gran-

de maggioranza). Un quarto dei casi sono metabolici (dal morbo di Wilson alle malattie mitocondriali, alla emocromatosi neonatale), un quinto sono da farmaci (il paracetamolo fa la parte del leone), tre sono epatiti autoimmuni (e i funghi? gli inglesi non mangiano mai quelli velenosi?). Quelli che hanno richiesto il trapianto in urgenza avevano una coagulopatia più severa (PT 62 vs 40 secondi), più bassi livelli di transaminasi (mediamente 1288 U/l vs 2929) e una durata di malattia più lunga prima dell'esordio dell'encefalopatia (10 vs 3 giorni) (Lee S, et al. *JPGN* 2005;40:575-81).

Avvelenamento da paracetamolo ed età. Il paracetamolo è il farmaco più usato a scopo suicida tra gli adolescenti. Uno studio retrospettivo, eseguito in un centro di riferimento danese, dimostra effettivamente che l'età di maggior frequenza dell'avvelenamento da paracetamolo è quella tra i 15 e i 24 anni. Peraltro, il rischio di insufficienza epatica grave, di morte e/o di necessità di trapianto di fegato in urgenza, è relativamente basso a questa età mentre è significativamente maggiore dopo i 40 anni, quando il fegato è più "scassato" per l'abuso di alcol (sostanza che aumenta significativamente l'epatotossicità del paracetamolo). Tutto sostanzialmente in accordo col "pezzo" sopra (Schmidt L, et al. *GUT* 2005;54:686-90).

VRS: se lo cerchiamo, cerchiamolo bene. Certamente non è essenziale per la cura, ma sapere che una bronchiolite in un lattante ricoverato è effettivamente dovuta al virus respiratorio sinciziale (VRS) può avere una certa utilità sul piano epidemiologico e certamente può aiutare a comunicare meglio con i genitori. Ma, se dobbiamo spendere i soldi per la ricerca del VRS, almeno spendiamoli bene e utilizziamolo come campione l'aspirato naso-faringeo e non il tampone nasale. Quest'ultimo infatti (certamente meno fastidioso per il bambino) perde un terzo delle diagnosi (Macfarlane P, et al. *Arch Dis Child* 2005;90:634-5).