

Digiuno prima dell'anestesia: bieco conformismo. La pratica di prescrivere un digiuno di almeno 5-8 ore prima dell'anestesia per garantirsi dal rischio di una polmonite da aspirazione ha una lunga storia, ma è supportata da pochi (nessun) dati in letteratura. Viene anche "tramandato" che questo rischio è correlato al volume del contenuto gastrico ($>0,4$ ml/kg) e al suo pH ($<2,5$). In un bello studio su 285 bambini sedati per essere sottoposti a gastroscopia (*J Pediatr* 131, 155, 1997), viene documentato come non vi sia alcun reale vantaggio in un digiuno prolungato. Di fatto, un digiuno da cibi liquidi superiore alle due ore non modifica significativamente il volume del contenuto gastrico e il suo pH (che tra l'altro rimane comunque superiore a $0,4$ ml/kg e con pH inferiore a $2,5$ nella metà dei casi sia che abbiano digiunato per 30 minuti, per 3 ore o per 8 ore). Anche alla luce di altri (numerosi) studi controllati della letteratura, la prescrizione di un digiuno prolungato prima dell'anestesia appare ingiustificata. Parliamone, ognuno di noi, con i "nostri" anestesisti.

Asma, asma, asma. Oggi, dopo tante discussioni, la maggioranza degli allergologi è d'accordo che l'uso dei glicocorticoidi (beclometasone) per via inalatoria rappresenta il trattamento di scelta per il controllo a lungo termine dell'asma persistente del bambino. Al contrario, in questi casi, il ruolo del β_2 -agonista ad azione prolungata (salmeterolo) non è stato ancora ben stabilito. Per chiarire i punti ancora in ombra, è stato condotto uno studio randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo, della durata di un anno in 241 bambini (età media 9,3 anni) con asma clinicamente stabile (*NEJM* 337, 1659-65 e 1690-91, 1997). In questo studio è stata confrontata l'attività del beclometasone dipropionato (200 mg due volte al giorno) per inalazione con il salmeterolo xinafoato (50 mg due volte al giorno), usando come placebo il lattosio. La responsività delle vie aeree è stata valutata prima del trattamento e dopo 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento, e 2 settimane dopo la sospensione. Sono stati con-

trollati anche la spirometria, i sintomi e altri parametri. Il beclometasone è risultato associato, in ogni momento dello studio, a una minore iper-reattività delle vie aeree in confronto al salmeterolo ($p = 0,003$) e al placebo ($p < 0,001$). Questo effetto tuttavia è andato perduto dopo 2 settimane dalla sospensione del trattamento. La crescita statutale dei bambini trattati con beclometasone è risultata di circa $1,5$ cm inferiore a quella del gruppo trattato con salmeterolo ($p = 0,004$) o con placebo ($p = 0,018$) (ma sappiamo che la statura finale non sarà influenzata significativamente). Poiché peraltro il trattamento prolungato con beclometasone si è dimostrato dotato di un effetto soppressivo (funziona fin che si dà) piuttosto che curativo, e per il suo effetto sulla crescita lineare, nell'articolo di fondo vengono sollevate alcune perplessità sull'uso troppo precoce e troppo prolungato di questo farmaco nella cura dell'asma del bambino. In altri due vasti studi sull'asma moderato di soggetti adulti (852 e 62 pazienti) è stata usata la budesonide per via inalatoria, per un anno e per 3 mesi rispettivamente, alla dose di 100, 400, 800 e 1600 mg, associata in un studio al formoterolo e nell'altro alla teofillina (*NEJM* 337, 1405-11, 1412-8 e 1461-3, 1997). Le dosi elevate di budesonide hanno permesso di raggiungere gli stessi buoni risultati, riscontrati con l'uso delle dosi medie in associazione al formoterolo o alla teofillina. L'uso delle dosi più alte di budesonide è associato a una significativa riduzione del cortisolo endogeno.

Irlanda: un celiaco ogni cento persone. Lo screening sierologico della malattia celiaca (EMA, anti-reticolina, AGA) è stato eseguito su un campione di 1823 adulti irlandesi selezionati per il progetto MONICA (MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease). Di 89 casi positivi solo 51 hanno accettato di sottoporsi a biopsia intestinale, permettendo la conferma diagnostica in 13 casi (1:122). La prevalenza estrapolata (che tiene conto della probabilità di individuare altri 9 celiaci nei 38 soggetti che non hanno accettato di sottoporsi a biopsia intestinale) porterebbe a una prevalenza di 1:89

(*Lancet* 350, 1370, 1997). Nessun disturbo di ordine gastroenterologico, ma solo un valore medio più basso di Hb caratterizza i celiaci rispetto alla popolazione generale oggetto dello studio. Chissà quanti casi di osteoporosi e di linfoma si potrebbero prevenire in Irlanda, commentano gli Autori. Due riflessioni: a) l'Irlanda del nord è compresa nell'area del mondo in cui la coltivazione del grano è arrivata più tardi, e questo fatto ben correla con la "sopravvivenza" dei geni predisponenti la celiachia (vedi, a proposito della prevalenza dell'HLA B8, quanto è stato scritto quasi 30 anni fa da Ammerman e Cavalli Sforza, *Man* 6, 674, 1971); b) gli americani, che continuano a credere di non avere la celiachia anche se Tarcisio Not ha dato loro la dimostrazione del contrario (*Gastroenterology* 110, A351, 1996), sono, di fatto, irlandesi di esportazione, e dovrebbero comunque riflettere un po' sugli studi dei loro antenati.

Iperterapie. La sepsi meningococcica con shock e *purpura fulminans* è tuttora gravata da un'elevata mortalità (50% circa) e da gravi effetti collaterali, come la trombosi e la necessità di amputazioni o l'insufficienza renale cronica. La risposta infiammatoria, in questi casi, è caratterizzata dalla rapida induzione di una coagulopatia da consumo. Un ruolo inibitorio in tutto questo viene giocato dalla proteina C che, assieme al suo cofattore - proteina S -, inibisce la formazione di fibrina e alcuni eventi infiammatori come la produzione di TNF e l'adesione dei leucociti polimorfonucleari ai vasi. Il consumo di proteina C è di regola presente nella sepsi meningococcica e correla strettamente con la prognosi. In uno studio non controllato su 12 pazienti con sepsi meningococcica a elevato rischio di morte (50-80%), condotto in un centro di terapia intensiva di Dublino (*Lancet* 350, 1590, 1997), l'infusione tempestiva e continuativa (a perfusione) di concentrato di proteina C, associata in alcuni pazienti a emodiafiltrazione venosa (rimozione di citochine proinfiammatorie), è sembrata altamente efficace: nessun morto.

Vaccino antipertosse: continua la "bagarre". In un articolo comparso sul numero di *Lancet* del 29 novembre (350, 1569, 1997) viene data dimostrazione di come tre dosi del vaccino cellulare in uso in Inghilterra siano efficaci come altrettanti dosi di vaccino acellulare trivalente e pentavalente (mentre l'efficacia del vaccino bivalente è insoddisfacente), senza significative differenze negli effetti collaterali. Molte questioni metodologiche vengono sollevate nell'editoriale (pag. 1564), dove si sottolinea tra l'altro che non esistono studi che chiariscano se i differenti risultati che si ottengono con il vaccino acellulare dipendono dalle diverse componenti inserite nel vaccino (come suggerito dallo studio inglese) o dal diverso progetto della vaccinazione (ad esempio numero di dosi) o dalla metodica di valutazione dell'efficacia (come suggerito dal famoso studio italiano - *NEJM* 334, 341, 1996 - dove il vaccino acellulare si dimostrava superiore a quello cellulare ma era stato somministrato in 4 dosi). Quello che non viene detto nell'articolo e nell'editoriale è comunque quanto succede di fatto in Italia: solo proponendo il vaccino acellulare (in ragione di una minor paura, giustificata o no che sia, degli effetti collaterali) si ottiene una soddisfacente copertura vaccinale.

Rapporti tra patogeni e ospite. Si è sempre ritenuto che l'aggancio dei batteri enteropatogeni alla mucosa intestinale dipendesse da recettori costitutivi dell'ospite. Studi recenti ribaltano questa interpretazione e dimostrano che, almeno per quanto riguarda l'*Escherichia coli* enteropatogeno (EPEC), agente eziologico di diarrea epidemica e di diarrea protratta, e l'*Escherichia coli* enteroemorragico (EHEC), agente eziologico produttore della tossina correlata alla sindrome emolitico-uremica, l'ancoraggio alla mucosa intestinale avviene attraverso un recettore (chiamato "intimina") che viene prodotto dal batterio stesso e da questo iniettato nelle cellule epiteliali. Queste ultime lo riespongono alla superficie dopo averlo fosforilato. L'intimina (ribattezzata oggi TIR - translocated intim receptor) è verosimilmente

prodotta anche da altri microrganismi e apre la strada alla preparazione di un vaccino adatto alla prevenzione, "in un colpo solo", di diverse infezioni da batteri enteropatogeni.

Nuove prospettive terapeutiche per il linfoma non Hodgkin del bambino e dell'adolescente. Uno dei maggiori successi nell'ultimo decennio è stato quello ottenuto nel trattamento del linfoma non Hodgkin (LNH): circa i 3/4 dei bambini e degli adolescenti con questa grave malattia hanno ottenuto un'evoluzione favorevole, purtroppo a prezzo di trattamenti prolungati e gravati da notevoli effetti collaterali. Fra il 1983 e il 1991 sono stati condotti due studi consecutivi, con l'intento di verificare la possibilità d'impiego di una terapia semplificata: in uno i pazienti sono stati trattati per 9 settimane con chemioterapia (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida e prednisone), seguita da 24 settimane di chemioterapia di mantenimento con mercaptopurina e methotrexate (in metà di questi pazienti è stata anche usata terapia radiante); nell'altro dopo 9 settimane di chemioterapia d'induzione, o non è stata usata nessuna terapia o è stata impiegata per 24 settimane una terapia di mantenimento, senza radiazioni (*NEJM* 337, 1259-66 e 11304-06, 1997). Complessivamente sono stati trattati 340 pazienti. A 5 anni di distanza i tassi di remissione completa sono stati sovrapponibili nei diversi gruppi. La conclusione è stata che un trattamento chemioterapico della durata di 9 settimane, senza irradiazione, rappresenta una terapia adeguata per la maggior parte dei bambini e degli adolescenti con LNH, non linfoblastico, allo stadio iniziale.

Talidomide anche per il Crohn. La talidomide è stata ripescata recentemente come agente terapeutico efficace in situazioni quali la malattia di Behçet e le ulcere orali e genitali dei pazienti HIV-1 positivi. È probabile che il farmaco svolga la sua azione terapeutica, in questi casi, agendo come inibitore dei TNF-alfa. Viene ora riportato sul *Lancet* (350, 1445, 1997) di un caso di Crohn con colite e ulcere multi-

ple sanguinanti in cui la terapia immunosoppressiva classica (steroidi endovena, azatioprina) non aveva ottenuto alcun successo, mentre la terapia con talidomide (inizialmente 300 mg/die, poi 100 mg/die) ha portato a risoluzione del problema. Come si comprende, l'inibizione del TNF-alfa (con anticorpi monoclonali, come abbiamo già riportato, ma anche attraverso l'uso di farmaci più specifici degli steroidi per questo effetto, come sembrerebbe il caso della talidomide) appare oggi la prospettiva terapeutica più interessante ed efficace nel morbo di Crohn complicato o di difficile controllo.

Nuove ricerche per la diagnosi prenatale di difetti cromosomici. Con un accurato studio ecografico del feto è possibile dimostrare direttamente l'esistenza di anomalie caratteristiche di alcune aberrazioni cromosomiche: si sa da tempo che l'aumento della trasparenza nucale (di almeno 3 mm di ampiezza) o la dimostrazione di un igroma cistico nucale sono reperti comuni a molte trisomie, alla sindrome di Turner e altro. Per dimostrare l'utilità dell'indagine ecografica sul feto sono state eseguite 10.010 ecografie transvaginali in adolescenti e donne di età inferiore ai 40 anni, fra la 10ª e la 16ª settimana di gestazione. Alle madri i cui feti mostravano questi reperti patologici veniva offerta la possibilità di effettuare il cariotipo fetale (*NEJM* 337, 1654-8 e 1689-90, 1997). 76 feti (0,8%) avevano un aumento della trasparenza nucale o un igroma cistico: 18 di questi (24%) avevano un cariotipo anormale. 8 feti con aneuploidie cromosomiche non furono identificati con l'ecografia transvaginale; 2 dei 6 casi con trisomia 21 vennero identificati successivamente con le prove sul siero della madre. La conclusione degli Autori è che questo metodo è sensibile a sufficienza per la diagnosi di alterazioni cromosomiche fetali; esso risulta particolarmente utile perché permette di ottenere il sospetto prima di quanto non possano fare gli esami sierologici. L'editoriale di commento si dimostra molto più riservato sulle possibilità diagnostiche di questa tecnica, almeno con gli strumenti oggi a disposizione.