

## **Celiachia e cirrosi biliare primitiva: una associazione non casuale.**

La cirrosi biliare primitiva (CBP) è una malattia autoimmune dell'adulto caratterizzata dalla presenza di anticorpi antimitocondrio e da una epatopatia colostatica evolutiva, il cui decorso è rallentato ma non bloccato dalla terapia con acido ursodesossicolico. In un largo studio, reso possibile dal recupero dei pazienti attraverso il registro dei pazienti gastroenterologici del sud del Galles, è stato dimostrato (attraverso screening sierologico con anticorpi antimitocondrio nei soggetti celiaci e attraverso la rivalorizzazione della storia clinica di anemia o osteoporosi o malassorbimento o attraverso dosaggio degli anticorpi antireticolina e successiva conferma istologica nei soggetti con CBP) che la prevalenza di CBP nei celiaci è del 3%, e che quella della celiachia nei soggetti con CBP è del 6% (*GUT* 42, 120, 1998). L'editorialista commenta che l'associazione tra le due malattie è statisticamente significativa, e che le due condizioni meritano di essere screenate reciprocamente. I test di screening sono affidabili, non invasivi e poco costosi. Il vantaggio per i pazienti è indiscutibile: terapia precoce con acido ursodesossicolico e avvio al trapianto tempestivo nel caso della cirrosi biliare diagnosticata nel celiaco; prevenzione delle complicazioni nutrizionali (anemia, osteoporosi) e immunologiche (viene qui citato solo il linfoma intestinale) con la dieta senza glutine nei soggetti con cirrosi biliare primitiva con celiachia silente (*GUT* 42, 9, 1998). I numeri relativi alla prevalenza della celiachia nella cirrosi biliare e viceversa non sono diversi da quelli relativi alla celiachia rispetto alle altre malattie autoimmuni, che rappresentano nel loro complesso una situazione clinica in cui lo screening sierologico della malattia celiaca merita senz'altro di essere eseguito.

**Virus dell'epatite G: spettatore innocente.** Il virus dell'epatite G (HGV) (famiglia dei Flavivirus, infezione per via parenterale) è saltato recentemente alla ribalta come un possibile agente eziologico di epa-

tite cronica. Subito dopo, larghi studi di tipo epidemiologico (già riportati sulla Pagina gialla del n.7/96 e n.4/97) hanno in realtà messo in dubbio questa ipotesi, dando evidenza che l'HGV infetta frequentemente l'uomo ma senza essere causa di patologia epatica cronica. Due studi danno ora un'ulteriore conferma in questo senso, rilevando che la coinfezione con l'HGV non è causa di maggior severità del quadro istologico epatico nei pazienti con epatite C (*GUT* 42, 103, 1998) né di una maggior severità clinica in pazienti con epatopatie di vario tipo (epatite B, C, epatite alcolica, epatite criptogenetica) (*GUT* 42, 107, 1998).

## **Epatite A su epatite C: un rischio da prevenire.**

Il virus dell'epatite A (HAV) è solo eccezionalmente causa di epatite fulminante. Sulla base di casi aneddotici si è peraltro ritenuto, fino ad ora, che un fattore di rischio in questo senso possa essere un'epatopatia di base. Un gruppo di epatologi italiani ha seguito da vicino, per sette anni, 595 adulti, di cui 163 affetti da epatite cronica da virus dell'epatite B (HBV) e 432 con epatite cronica da virus dell'epatite C (HCV) (*N Engl J Med* 338, 286, 1998). Nessuno di questi pazienti era HIV o HAV positivo. Ogni 4 mesi veniva ripetuta, tra l'altro, la ricerca sierologica dell'RNA virale per HAV. Complessivamente sono stati identificati, durante il lungo follow-up, 27 casi di epatite A, 10 sopravvenuti nei pazienti con epatite da HBV e 17 in quelli con epatite da HCV. Non c'è stato nessun caso di epatite fulminante HAV correlata nei casi con epatite da HBV, mentre ce ne sono stati 10 tra i 17 casi in cui l'HAV si era sovrapposto a un'epatite da HCV. Sette di questi pazienti sono morti. Il rischio di epatite fulminante da HAV non sembra predicibile, poiché non si sono riscontrate differenze cliniche o istologiche significative tra i pazienti con HCV che hanno sviluppato o no epatite fulminante da HAV. Alcuni elementi (maggiore frequenza tra i deceduti di bassi titoli di autoanticorpi SMA e ANA durante l'infezione da HAV) lasciano pensare che l'epatite fulminante da HAV nei

pazienti con epatite cronica da HCV possa essere correlata a fenomeni di tipo autoimmune. Considerato l'alto rischio di epatite fulminante in caso di infezione da HAV nei pazienti con epatite cronica da HCV, questi ultimi dovrebbero sempre essere vaccinati contro l'HAV. Questa è forse l'unica cosa certamente utile da fare in questi pazienti.

## **Celiachia trasmessa da trapianto di midollo.**

È stato recentemente descritto il caso di un soggetto con leucemia mieloide acuta in cui si è sviluppata una malattia celiaca conclamata dopo trapianto di midollo (*Bone Marrow Transplantation* 20, 607, 1997). Il donatore era la sorella HLA identica, notoriamente affetta da malattia celiaca. Questo caso conferma indirettamente la natura autoimmune della malattia celiaca e, assieme a quelli già descritti in letteratura e relativi alla possibilità di trasmissione attraverso trapianto di midollo di malattie autoimmuni (come il diabete insulino-dipendente o la colite ulcerosa o ancora la psoriasi, la miastenia gravis, la tiroidite autoimmune), rafforza anche l'ipotesi reciproca: che cioè si possa curare una malattia autoimmune con un trapianto di midollo osseo da soggetto sano. Ipotesi che ha già, anche nell'esperienza indiretta di chi scrive, più di qualche esempio concreto.

## **Marijuana per il singhiozzo intrattabile.**

L'uso terapeutico della marijuana è stato approvato per i soggetti con AIDS con anoressia e nausea intrattabile e nei casi con cachessia. Il singhiozzo refrattario ad altre misure terapeutiche, sempre nel soggetto con AIDS, potrebbe ora aggiungersi all'elenco, sulla base della storia di un caso recentemente riportato sul *Lancet* (351, 267, 1998), affetto da esofagite da candida e singhiozzo refrattario non responsivo ad alcuna terapia (nifedipina, sodio valproato, lansoprazolo, lidocaina endovenosa, agopuntura glabellare), ma prontamente risolto da una "tirata" di marijuana. Marijuana che il paziente non aveva precedentemente mai fumato.

**Dieta mediterranea: "il paradosso albanese".** L'Albania è il Paese più povero d'Europa, gravato dalla più alta mortalità infantile (superiore al 40 per mille). Per contrasto, come risulta da un recente studio pubblicato sul *Lancet* (350, 1815-17, 1997), la mortalità in età adulta è sovrapponibile a quella degli altri Paesi mediterranei. In particolare la mortalità per malattia coronarica è pari a quella dell'Italia, e meno della metà rispetto a quella dell'Inghilterra. La mortalità tende a diminuire ulteriormente nelle regioni sud occidentali dell'Albania, dove i vegetali, l'olio di oliva e la frutta vengono maggiormente prodotti e consumati. A questo fatto (congiunto a una dieta complessivamente ipocalorica-ipoproteica) viene attribuito il paradosso albanese: quello cioè di una aspettativa di vita particolarmente alta a fronte di un livello socio-economico molto basso.

**IgG endovena ad alte dosi e malattie autoimmuni.** Il meccanismo con il quale le alte dosi di Ig endovena producono un effetto terapeutico in alcune malattie autoimmuni (piastrinopenia idiopatica, poliradicolonevrite ecc.) non è ben compreso. È possibile che l'azione terapeutica avvenga attraverso un blocco competitivo del reticolo endoteliale (recettore Fc) o che le Ig infuse agiscano da anticorpi anti-idiotipo (anticorpi che bloccano autoanticorpi). Viene ora proposto un altro meccanismo (*Lancet* 351, 184, 1998), che cioè gli agenti terapeutici non siano le Ig infuse (o non solo) ma una citochina presente nei flaconi di infusione. Si tratta del cosiddetto TGF beta (Transforming Growth Factor beta), una citochina ad azione immunosoppressiva tollerigena che è stata documentata nelle preparazioni farmaceutiche di Ig endovena e che aumenta significativamente nel siero dei pazienti che hanno ricevuto l'infusione.

**Sardegna e diabete: di generazione in generazione.** L'incidenza del diabete insulino-dipendente (IDDM) è significativamente au-

mentata in Sardegna rispetto alla media italiana (circa 30 casi contro 7 per 100.000/anno). Abbiamo già riportato sulla Pagina gialla del n.2/97 (*Diabete: tra genetica e ambiente*) lo studio che dimostra come i figli di genitori sardi residenti nel Lazio abbiano un rischio comparabile con quello dei sardi residenti in Sardegna, significativamente più elevato quindi di quello medio dei residenti nel Lazio, con un rischio intermedio nel caso uno solo dei due genitori sia sardo. La conferma del peso genetico dell'origine sarda viene ora data da uno studio analogo sulla incidenza di IDDM in Lombardia (*Lancet* 351, 263, 1998). In questo studio, basato sul registro EURODIAB, l'incidenza di IDDM in Lombardia è risultata del 7.8 per 100.000/anno nel caso in cui nessuno dei due genitori fosse sardo, salendo al 15.6 e al 26.1 per 100.000, rispettivamente nel caso in cui uno o entrambi i genitori fossero di origine sarda.

**Sono veri ancor oggi, nel 1998, i timori per l'associazione sindrome di Reye/salicilati?** Già dal 1978-79 è noto che dopo un episodio d'influenza o di varicella è possibile che in rari casi insorga un'encefalopatia con vomito, alla quale è stato dato il nome di sindrome di Reye (SR). I salicilati (acido acetilsalicilico in prima fila) sono stati associati a questa grave complicazione ( $p < 0.001$ ). L'incidenza della SR è stata calcolata allora in un caso ogni 100.000 abitanti per anno, con un'elevatissima letalità, compresa fra il 20 e il 35%. Un gruppo di studio ad hoc espresse nel 1982 questo parere: «Finché la natura dell'associazione fra salicilati e SR non sia chiarita, l'uso dei salicilati deve essere evitato, quando possibile, per bambini con varicella e durante le epidemie di presunta influenza» (*MMWR* 46, 750-5, 1997). Nel nostro Paese, sulla scia di queste ricerche, è stata inclusa nel foglietto illustrativo di alcune confezioni di acido acetilsalicilico la seguente formula: «Il prodotto è controindicato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, salvo diverso parere del medico».

Dall'inizio degli anni '80 non sono stati prodotti ulteriori studi sull'argomento, ma si è verificato un fortissimo declino dell'incidenza della SR, che ha coinciso con l'abbandono dell'acido acetilsalicilico nella cura delle malattie febbrili del bambino: questa constatazione è stata considerata come una prova sufficiente per mantenere, almeno per ora, le regole stabilite nel 1980.

**Fumo in gravidanza: conseguenze sul prodotto del concepimento.** In USA il 22% dei soggetti di sesso femminile è un fumatore abituale di sigarette (*MMWR* 46, 1048-1050, 1997): nel 1996 circa 15 milioni di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni sono stati quindi esposti, a casa, al fumo passivo. Dei soggetti di sesso femminile in età fertile (18-44 anni) fuma in USA il 26%. Ne consegue che dai soggetti che fumano in gravidanza nascono ogni anno da 32.000 a 61.000 neonati di basso peso, e che 14.000-26.000 di questi richiedono un'ammissione in un reparto di terapia intensiva neonatale: in media ogni nato da madre fumatrice pesa circa mezzo chilo in meno di quello che sarebbe pesato; se questo mezzo chilo può avere scarsa importanza in un bambino a termine, può avere gravi conseguenze per un neonato che già avrebbe presentato un peso inferiore ai 2 chili. A parte le sofferenze fisiche e psicologiche, questo enorme numero di neonati, che necessitano di assistenza altamente specializzata, è risultato costare centinaia, se non migliaia di milioni di dollari. Tutti i numeri riguardanti i neonati vanno per il nostro Paese divisi per 8 (gli USA hanno una popolazione 4 volte la nostra e una natalità doppia), ma anche così i numeri che si ricavano sono tali da far "tremare le vene ai polsi". La cessazione, o almeno la riduzione, del fumo in gravidanza sembra, al momento attuale, l'unico efficace rimedio. Tralasciamo di parlare delle conseguenze del fumo sull'allattamento al seno e delle conseguenze del fumo passivo, protratto per lustri.