

Anemia cronica nell'artrite reumatoide: ferro intrappolato o ferro conservato? L'anemia che accompagna l'artrite reumatoide può essere spiegata da diversi meccanismi, non ultimo quello di una deprivazione di ferro secondaria a microangiopatie da uso cronico di FANS. Peraltro, nella maggior parte dei casi, si tratta di un'anemia senza reale carenza di ferro così come avviene nella cosiddetta anemia delle malattie croniche infiammatorie (anemia microcitica con sideremia bassa e ferritina elevata). Si ritiene che questa condizione di pseudocarenza marziale si realizzi per il sequestro del ferro nel reticolo endoteliale iperattivato. Recentemente peraltro, come riportato su un puntuale editoriale del *Lancet* (Fitzsimons E, et al. 2002;362:1713), è stata data dimostrazione che i soggetti con artrite reumatoide presentano una deplezione dei precursori degli eritroblasti e che questo fenomeno è dovuto a un meccanismo di apoptosi stimolata dal TNF- α (Papadaki HA. *Blood* 2002;99:1610-9). La somministrazione degli anticorpi anti-TNF- α (Infliximab), utile sul piano clinico nel trattamento dell'artrite reumatoide refrattaria (e dell'anemia associata), è di fatto efficace anche nell'inibire il "suicidio" dei progenitori della serie eritroide (Papadaki HA. *Blood* 2002;100:474-82). Se le cose stanno così (ma l'evidenza in questo senso non può considerarsi definitiva), l'accumulo di ferro nel reticolo endoteliale nell'anemia cronica dell'artrite reumatoide rappresenterebbe un fenomeno di stoccaggio del ferro non utilizzato (*iron banking*) piuttosto che, come si pensava, una forma di intrappolamento (*iron trapping*). Cosa ci interessa? Beh, prima di tutto capire è bello in assoluto. E poi è anche un dovere, specie se si tratta di intravedere le basi razionali di terapie che (come l'anti-TNF- α) hanno effetti biologici complessi e in larga misura sconosciuti, e che vengono usate su base assolutamente empirica (il medico è colui che inietta

sostanze che non conosce in corpi che conosce ancora di meno).

Terapia dell'asma e monitoraggio degli eosinofili nello sputo. Le decisioni terapeutiche nell'asma cronico sono tradizionalmente basate sulla valutazione dei sintomi, la funzionalità respiratoria, e sulla quantità di farmaci β 2-stimolanti usati spontaneamente dal paziente. D'altro canto è ben noto che la flogosi eosinofila gioca un ruolo importante nelle esacerbazioni dell'asma e che queste sono precedute da un aumento significativo della quota di eosinofili nelle secrezioni bronchiali. Un gruppo inglese (Green R, et al. *Lancet* 2002;360:1715-21) ha portato a termine uno studio controllato per verificare se una strategia terapeutica mirata sulla minimizzazione della flogosi eosinofila (aumento delle dosi di cortisonici inalatori con il crescere della quota di eosinofili nello sputo per tenere quest'ultima sotto l'1%) avesse qualche vantaggio rispetto al comportamento convenzionale. Di fatto lo studio dimostra che la strategia mirata a mantenere una normale conta eosinofila nelle secrezioni bronchiali è significativamente più efficace del trattamento basato sui criteri tradizionali nel ridurre gli episodi di asma grave con necessità di ricovero nei soggetti con asma medio-severo. Tutto questo avviene senza un aumento del consumo di steroidi per via orale. Recentemente è stata enfatizzata l'utilità del monitoraggio dell'NO espirato (espressione della flogosi mediata dai leucociti) per ottimizzare la terapia dell'asmatico. Il monitoraggio degli eosinofili nelle secrezioni bronchiali potrebbe rappresentare un metodo altrettanto utile (ma sicuramente maggiormente praticabile e più economico) per modulare la terapia antinfiammatoria nell'asma cronico e per prevenire le esacerbazioni acute severe.

Bambini poveri, adulti malati. Sembra proprio vero. Di recente è apparso sul *Lancet* (Poulton R, et al.

2002;360:1640-5) uno studio che mette in relazione lo stato di salute in età giovane-adulta (26 anni in media) con la qualità di vita durante l'età infantile. Lo studio mostra che i soggetti che sono cresciuti in famiglie di basso livello socioeconomico hanno una maggiore prevalenza di problemi cardiovascolari e dentali e abusano più frequentemente di sostanze di vario tipo. Tutto questo in maniera indipendente dal fatto che sia stato mantenuto lo stesso stato sociale dell'infanzia o che ci fosse stata un'emancipazione verso un livello sociale ed economico più elevato. Questi dati portano gli Autori (e l'editorialista: Power C. *Lancet* 2002;360:1619) alla raccomandazione di fare attenzione alle condizioni sociali del bambino piccolo per garantire la buona salute in età adulta. Giusto, ma solo apparentemente ovvio. Non ci avevano appena raccontato che le malattie autoimmuni sono in aumento in misura inversamente proporzionale alle condizioni socioeconomiche "subite" da bambini? (*Lancet* 1994;342:766-7; *Lancet* 1997;349:472-3).

Ancora più indietro: le malattie dell'adulto nascono nel feto. Esiste larga evidenza epidemiologica che lo stato del feto (basso peso alla nascita, placenta piccola) correla negativamente con la patologia cardiovascolare (ipertensione, stroke) e degenerativa (diabete) dell'adulto. Questo tipo di malattie non sarebbe quindi condizionato soltanto dalle necessità di adattamento nelle prime fasi della vita post-natale ma anche dalla necessità di una risposta adattiva anche nella vita fetale. Ma con quale meccanismo si realizza la relazione tra insulto fetale e malattia dell'adulto? È probabile che questo avvenga per una modificazione stabile dell'asse ipotalamo-ipofisario. E in questo senso parlerebbero anche i risultati di uno studio recentemente pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Tenhola, et al. 2002;141:477-82), che mostra che i neonati piccoli per l'età gestazio-

nale, che hanno un livello di cortisolo più elevato, hanno anche una più elevata colesterolemia e un più elevato livello di LDL.

Appendicectomia: benvenuta nella colite ulcerosa. Un'associazione inversa tra appendicectomia e incidenza della rettocolite ulcerosa (RCU) è nota da tempo. Un recente studio francese (Cosnes J, et al. *GUT* 2002;51:803-7) dimostra come l'appendicectomia abbia un effetto protettivo nei pazienti con RCU rispetto al rischio di colectomia (10 anni di follow up). Il tutto fa pensare che l'appendice sia sede importante di attivazione delle cellule coinvolte nella patogenesi della RCU. E, in effetti, alcuni modelli animali evidenziano come i linfociti residenti nell'appendice producano gli anticorpi antitropomiosina considerati patogenetici della malattia (Mizoguchi, et al. *J Exp Med* 1996;184:707-15). Lo studio di Cosnes e collaboratori si aggiunge ad altri che dimostrano come le ricadute di RCU siano meno frequenti nei soggetti appendicectomizzati (Nagaruna, et al. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1123-6) e rinforza l'ipotesi che l'appendicectomia possa avere spazio come opzione terapeutica della RCU (Jannerot, et al. *Gastroenterology* 2001; 120:1562-3).

Una terapia (apparentemente) paradossale per la malattia di Crohn. Ne stiamo parlando troppo? Forse. Ma sta di fatto che i casi di malattia di Crohn a esordio pediatrico sono sempre più frequenti, e pongono spesso problemi importanti di terapia e di qualità della vita del bambino. Sta di fatto anche che della malattia di Crohn non abbiamo compreso la patogenesi e immaginiamo ora (questo è il pensiero prevalente) che si tratti di una risposta immunologia abnorme (per consistenza e durata) sostenuta da fattori endoluminali (flora saprofiti?). Alcuni gastroenterologi americani della Washington University hanno rivalutato un'ipotesi apparentemente contraria, e che cioè la ma-

lattia sia dovuta a un difetto di risposta immune, in particolare della funzione leucocitaria e macrofagica. È proprio questo difetto che favorirebbe una risposta immunologia inefficace e per questo persistente, rappresentata sul piano istologico dalla flogosi granulomatosa. E, in effetti, soggetti con difetto di numero e di funzione dei neutrofili (come quelli con neutropenia cronica o con malattia granulomatosa cronica o ancora con glicogenosi di tipo I) possono incorrere in malattie intestinali del tutto sovrapponibili alla malattia di Crohn. E allora? Allora hanno trattato 15 soggetti con malattia attiva con il fattore di crescita dei monociti e dei granulociti (GM-CSF) e hanno ottenuto una remissione in 12 casi. Il lavoro non è controllato contro placebo, ma l'efficacia della terapia sembra assoluta (remissione) e impone una riflessione su quello che facciamo ogni giorno. È possibile che altri farmaci che mostrano grande efficacia nella terapia dei casi "difficili" (per esempio la talidomide) non agiscano come immunosoppressori ma debbano la loro efficacia alla capacità di agire come fattori di maturazione dei monociti e delle altre cellule coinvolte nella risposta immune innata.

IgG endovena nella sindrome di Kawasaki e ossido nitrico. I bambini con malattia di Kawasaki che sviluppano aneurismi hanno livelli ematici di ossido nitrico (NO) più elevati di quelli in cui non compare la complicazione vascolare. Per questa ragione è stato ipotizzato che l'NO abbia un ruolo nel determinare la vasculite della malattia di Kawasaki. In un recente studio pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Wang, et al. 2002;141:560-6) è stato dimostrato che l'infusione di Ig per via endovenosa (terapia codificata della malattia) riduce significativamente la produzione di NO. Le Ig vena inibirebbero l'attività dell'enzima NO-sintetasi inducibile (quello che si attiva negli stati di flogosi nelle cellule mononucleate) e di con-

sequenza tutti gli eventi flogistici NO correlati che portano all'aneurisma coronarico.

"Cortisone" nella meningite: sì, certamente sì... negli adulti. La meningite dell'adulto ha sicuramente prognosi più severa di quella del bambino. Si calcola un rischio di sequele neurologiche dell'ordine del 50% e una mortalità elevata (15%) anche nei Paesi occidentali. Tutto questo avviene anche nel caso di sbatterizzazione precoce e fa pensare, come si era pensato del resto per il bambino, a un effetto negativo della risposta flogistica (che nell'adulto è di fatto quantitativamente più importante). Lo studio, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (De Gans J, et al. 2002; 347:1549-56), mostra una significativa efficacia del desametasone ad alta dose (10 mg prima della prima infusione di antibiotico, ripetuti poi ogni sei ore per 4 gg) nel ridurre la quota di sequele neurologiche (dal 52 al 26%) e la mortalità (dal 15 al 7%). Non c'è stato un aumento di emorragie intestinali nei trattati con steroidi. A differenza di quanto avviene nei bambini, quindi, non c'è dubbio che il trattamento corticosteroideo deve accompagnare quello antibiotico nella terapia della meningite dell'adulto. Questo trattamento potrebbe essere utile anche nella meningite del bambino (e sembra effettivamente che nel caso della meningite da *Haemophilus* - ormai di fatto scomparsa per la vaccinazione - produca una riduzione delle, già rare, sequele neurosensoriali). Un'indicazione più forte potrebbe esserci in quei Paesi in cui la meningite è più frequente e più grave, ma, di fatto, anche in questo caso le evidenze (v. anche recenti lavori commentati sulla pagina gialla) sono deboli o addirittura contraddittorie. Probabilmente per il fatto che in questi Paesi, di necessità, l'intervento sulla malattia è sempre tardivo, e avviene quando il corticosteroide non ha più spazio di efficacia o può essere addirittura nocivo.