

PANDAS (chi le ha viste?). PANDAS è l'acronimo che indica un gruppo di disordini neuropsichiatrici dell'età pediatrica di natura autoimmune e correlabili con l'infezione da streptococco beta emolitico di gruppo A. Ne avevamo già parlato, e lo rifacciamo, stimolati da una recente revisione della letteratura su questo argomento apparsa su *Pediatric Infectious Disease Journal* (Bottas, et al. 2002;21:67-71). Gli Autori sottolineano come dietro questa etichettatura vi siano una serie di disordini di tipo ossessivo (fobie, ansie, rituali) e compulsivo (movimenti incontrollati, ripetitivi, ticcosi, confondibili anche con il quadro della sindrome di Gilles de la Tourette), a esordio acuto, correlabile all'infezione streptococcica (movimento del titolo anticorpale, tampone). Le PANDAS, analogamente alla corea di Sydenham, avrebbero un meccanismo autoimmune (risposta crociata anti-streptococco anti-struttura nervosa), tanto che è dimostrata l'efficacia dei corticosteroidi e delle immunoglobuline endovena. I bambini affetti da PANDAS risultano tra l'altro portatori nell'85% dei casi dell'HLA D8/17, come il 100% dei soggetti con reumatismo articolare acuto e l'89% dei casi di corea di Sydenham (contro lo 0-17% della popolazione generale). L'età di esordio precoce rispetto a quella classica di esordio dei disordini ossessivo-compulsivi (media 10 anni vs 20), e le modalità di esordio acuto costituiscono due elementi salienti e motivi di riconoscibilità della sindrome. Un recentissimo studio prospettico sullo stesso argomento, svoltosi in una specie di studio associato di pediatri americani di Rochester (Murphy ML. *Arch Pediatr Adol Med* 2002; 156:356-61), ci dà un'idea della frequenza del problema (12 casi in 3 anni), ci conferma le sue caratteristiche (esordio acuto, a una età media di sette anni) e ci esemplifica gli aspetti clinici più frequenti (tic, comportamenti quali il lavarsi le mani o l'andare in bagno continuamente, paura-angoscia di separazione in età non congrua). Lo stesso studio evidenzia come episodi di PANDAS possano ripetersi nello stesso bambino, sempre in associazione a una documentabile infezione streptococcica, e come la terapia penicillinica (e questo è un po' più difficile da capire) sia rapidamente efficace sia nel risolvere il primo episodio che le eventuali ricadute.

Ancora MBL. Ancora Pneumococco. La proteina legante il mannosio (MBL) gioca un ruolo centrale nella immunità naturale. Come recentemente riportato nella messa a punto su *Medico e Bam-*

bino (Cardinale F, et al. 2002; 21:155-60), la MBL è implicata nelle prime fasi della difesa verso molti tipi di infezione, con la doppia azione di opsonizzazione (si lega al mannosio della parete batterica) e di attivazione del complemento. Individui omozigoti per una particolare mutazione del gene MBL non sono in grado di produrre questa proteina. Si tratta di soggetti per i quali è stata dimostrata una maggior suscettibilità a infezioni, come per esempio quelle meningococciche. Il difetto di MBL sembra costituire inoltre un fattore aggravante il rischio di sepsi in caso di neutropenia da chemioterapia, e sembra associato a una prognosi peggiore quando presente in un fibrocistico. Uno studio recentemente pubblicato su *Lancet* (Sushmita R, et al. 2002;359:1569-73) mostra ora come lo stato omozigote per tre mutazioni del gene MBL (condizione che riguarda il 5% della popolazione generale dei soggetti nord europei e nord americani) sia significativamente più frequente (12%) nei soggetti con infezione pneumococcica invasiva, e costituisce pertanto una condizione di rischio per questa evenienza. Cosa ce ne facciamo? Per ora ci sembra niente, ma già gli Autori offrono alla discussione l'ipotesi di utilizzare una terapia sostitutiva con MBL nei casi severi (letteratura scarsa e non recentissima a questo proposito) e quella di uno screening per individuare i soggetti che potrebbero giovare, più degli altri, della vaccinazione antipneumococcica con vaccino coniugato o, nel caso di infezione in atto, di terapie più aggressive. Per quanto ci riguarda, incameriamo il dato e stiamo a vedere.

Salute su grandi numeri: vaccinazione antimorbillo (in Africa e in altri luoghi che non vediamo). Il morbillo è la malattia infettiva più contagiosa dell'uomo, ed è una tra le principali cause di morte tra i bambini dell'Africa. Vi ricordiamo qualche numero: 30 milioni di infetti e 1 milione di morti all'anno nel mondo (almeno la metà residenti in Africa). Tutto questo nonostante nel 1996 l'OMS avesse comunicato che i programmi vaccinali erano in grado di prevenire 80 milioni di nuovi casi e 4 milioni e mezzo di morti all'anno. Dal 1996 al 2000, in sette Paesi africani (Botsawana, Leshotho, Malawi, Namibia, Sud Africa, Swaziland e Zimbabwe) si è attivata l'implementazione sia dei programmi vaccinali per i bambini di 9 mesi di età sia dei richiami nella popolazione 9 mesi-14 anni (a prescindere dal precedente stato vaccinale o dalla storia di malattia naturale); è stato messo

in atto un programma di monitoraggio dello stato vaccinale dei bambini fino a 5 anni e di registrazione dei casi (con conferma sierologica). Il governo del Sud Africa ha supportato l'iniziativa autonomamente, negli altri casi i governi sono stati supportati da fondi internazionali (UNICEF, CDC di Atlanta, Dipartimento dello Sviluppo internazionale del Regno Unito). I risultati sono stati assolutamente brillanti. 24 milioni di bambini (età compresa tra 9 mesi e 14 anni) sono stati vaccinati, raggiungendo una copertura del 91%. I casi registrati di morbillo sono scesi dai 60.000 del 1996 ai 117 del 2000, e i casi di morte da 166 a 0. Non si è registrato alcun evento negativo correlato alla implementazione della vaccinazione. Tutto questo al costo calcolabile (campagna più vaccinazione effettiva) di un dollaro a vaccinato. Il successo è particolarmente rimarcabile se si tiene conto che si partiva da una copertura vaccinale comunque buona (circa 80%) e che la prevalenza dei portatori di infezione HIV/AIDS (soggetti teoricamente esposti al rischio di complananza da vaccino) è in quei Paesi molto elevata (Blielik R, et al. *Lancet* 2002;359:1564-8). Una strategia per ottimizzare il rapporto costi/benefici della vaccinazione antimorbillo nei Paesi in via di sviluppo potrebbe essere quella di associare al vaccino la somministrazione di vitamina A. In uno studio recentemente pubblicato e riguardante un'esperienza condotta in Guinea Bissau (Stabell Benn C, et al. *Lancet* 2002;359:1313-4) la somministrazione di vitamina A (100.000 UI per bocca) in concomitanza alla somministrazione del vaccino contro il morbillo, all'età di 9 mesi, aumenta la risposta anticorpale specifica (sierologia), misurata all'età di 18 mesi, ma anche negli anni successivi.

Iperfosfatemia transitoria. La fosfatasi alcalina è un sensibile indicatore delle malattie dell'osso e del fegato nei bambini e negli adulti. L'attività plasmatica della fosfatasi alcalina aumenta nelle malattie delle ossa, caratterizzate da eccessiva attività osteoblastica (rachitismo, malattia di Paget e altre) e nell'ostruzione biliare: l'aumento può superare di 10 volte il livello normale (valore normale nei bambini da 1 a 9 anni 14,5-42 U/dl). Capita di rado di riscontrare livelli elevati anche di 20-70 volte (vicini o superiori a 1000 U/dl) in bambini e adulti senza malattie delle ossa e del fegato. Nella maggior parte dei casi i livelli ritornano al normale entro 4 mesi dal rilievo. In un periodo di un anno in un grande ospedale australiano sono stati ritrovati 21 pazienti (Carroll

AJ, Coakley JC. *J Pediatr Child Health* 2001;359-62): in molti di questi bambini l'aumento della fosfatasi alcalina è stato riscontrato in corso di gastroenterite acuta; appropriati esami di laboratorio hanno escluso la presenza di sofferenza delle ossa e del fegato. Il riconoscimento di questa condizione benigna previene la richiesta di ulteriori esami, assolutamente non necessari, e l'impiego di trattamenti inappropriati. Va ricordato che, accanto all'iperfosfatemia transitoria, esiste un'iperfosfatemia persistente, legata alla presenza di un macroenzima.

Mortalità associata alla sindrome di Down: miglioramenti... che fanno pensare.

La sindrome di Down ha una incidenza di 1:800 dei nati. Uno studio basato sull'analisi di 17.897 schede di morte di soggetti con sindrome di Down americani (Yang Q. *Lancet* 2002;359:1019-25), deceduti tra il 1983 e il 1997, offre molti dati interessanti e alcuni spunti di riflessione. Innanzitutto viene registrato un continuo avanzamento dell'età di morte, passando dall'età media di 25 anni nel 1983 a quella di 49 nel 1997. Le cardiopatie congenite, così come l'ipotiroidismo, la demenza e la leucemia, appaiono cause di morte significativamente più frequenti rispetto alla popolazione generale, mentre i tumori solidi appaiono significativamente più rari. Gli Autori pensano che questo ultimo dato possa essere spiegato con una minor esposizione a fattori ambientali cancerogeni o a una maggior espressione di geni soppressori dei tumori nella trisomia 21. Sta di fatto, però, che il dato più interessante è che l'aumento della sopravvivenza nei soggetti con sindrome di Down non si registra nei soggetti di razza nera «e in tutte le altre razze che non siano quella bianca». Genetica o ambiente?

Cosa sanno i bambini del loro tumore.

Le percentuali di guarigione di un bambino affetto da cancro sono aumentate in modo esponenziale nelle ultime decadi, per cui oggi possiamo considerare che la sopravvivenza a 5 anni abbia superato il 70%. Questa crescente popolazione di sopravvissuti è a rischio di presentare effetti collaterali a distanza, sia legati alla malignità stessa dell'affezione che ai trattamenti usati di conseguenza. Questi rischi includono il secondo tumore, le disfunzioni di organo, la morte prematura, le alterazioni endocrine e i disturbi neuro-psichici. I sopravvissuti devono avere un'adeguata conoscenza della loro malattia cancerosa e dei trattamenti che sono stati

intrapresi, per sottoporsi a precisi controlli a distanza. Tuttavia da una vasta indagine è risultato che i sopravvissuti hanno un accesso limitato alle informazioni al momento della diagnosi e del trattamento (Kadan-Lottick NS, et al. *JAMA* 2002;287:1832-9): anche successivamente i genitori sfuggono alla comunicazione del problema e cercano di evitare parole come "cancro" e "chemioterapia". Solo il 72% dei soggetti sopravvissuti conosce accuratamente la propria diagnosi, soprattutto quando il cancro riguardava il sistema nervoso centrale e periferico (neuroblastoma). È augurabile che nel futuro i centri che si interessano di questo argomento affrontino con maggiore impegno il problema della comunicazione al diretto interessato, al momento che ritengono più opportuno.

Il latte materno (o meglio l'allattamento al seno) è un ottimo analgesico.

In uno studio appena uscito su *Pediatrics* (Gray L, et al. 2002;109:590-3) viene data dimostrazione (ma poteva essere ipotizzato il contrario?) che un neonato sottoposto a una puntura per prelievo di sangue prova meno dolore (frequenza cardiaca, pianto, smorfia ecc.) se è tenuto in braccio e allattato al seno piuttosto che lasciato sul lettino. Tutto troppo ovvio, tutto anche fastidioso, se si pensa allo scientismo senza autoironia con cui gli Autori hanno impostato, scritto e commentato il lavoro. Ma una riflessione possiamo farla: siamo sicuri che in tutti i nostri reparti noi facciamo tenere in braccio alla mamma (e magari facciamo allattare al seno) ogni lattante che sottoponiamo a un prelievo? Perché, se non è così, sarebbe una cinica distrazione e mancanza di rispetto verso il dolore altrui, distrazione e mancanza di rispetto che magari siamo pronti a giustificare con motivazioni scientifiche. E, allora, ben venga anche questo lavoro.

Tante volte Infliximab (nel morbo di Crohn).

Ci tocca, proprio ci tocca, riparlare dell'Infliximab e del morbo di Crohn. In particolare per la portata numerica (573 casi) del lavoro cui ci riferiamo (Hanauer SB. *Lancet* 2002;359:1541-49) e per la relativa novità delle conclusioni. L'Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico diretto contro il TNF- α capace di neutralizzarne l'attività biologica. La sua efficacia nella terapia del morbo di Crohn, dell'artrite reumatoide e di altre severe condizioni infiammatorie croniche, è stata più volte riportata sulla Pagina gialla di *Medico e Bambino*. Si aggiunge oggi l'evi-

denza (peraltro già supportata da altre osservazioni su casistiche più piccole) che, quando un paziente risponde a una prima dose di Infliximab (5 mg/kg), la sua malattia rimane meglio controllata ripetendo la stessa dose con frequenza bimestrale: maggior periodo di remissione e maggior frequenza di remissione a un anno e maggior probabilità di riuscire a sospendere gli steroidi. Gli Autori minimizzano gli eventi collaterali, tra cui le reazioni immediate di tipo anafilattico nel 20% dei casi, sufficientemente severe da portare alla sospensione del trattamento nel 10% dei casi, sottolineando che la frequenza di queste ultime non è diversa da quella di casistiche in cui sono stati adottati diversi protocolli e minor numero di infusioni, ed evidenziando come una certa quota di queste reazioni sia prevenibile dall'associazione con altri immunosoppressori anche non steroidei (come il Metotrexate e l'azatioprina). Tutto va preso con buon senso e, ovviamente, si tratta comunque di scelte di cui deve farsi carico lo specialista. Nella nostra esperienza la terapia a lungo termine con ripetizione di Infliximab ogni due mesi l'abbiamo riservata a una bambina con una gravissima malattia di Crohn a esordio nel primo anno di vita, estesa a tutto l'intestino, con grave malattia perianale e ulcere perforanti il palato e gravissimi effetti collaterali (fratture spontanee) da corticosteroidi. E dopo tre anni di inferno l'effetto delle ripetute somministrazioni di Infliximab (si tratta di una "dipendenza"?) ci è sembrato un miracolo.

Un passo avanti della terapia genica: l'immunodeficienza combinata grave.

L'immunodeficienza combinata grave, legata al sesso, dovuta a una mutazione nel gene che codifica la catena gamma, è una malattia letale, che può essere curata con il trapianto allogenico di cellule staminali. È stata condotta una ricerca per studiare se l'infusione di cellule staminali ematopoietiche autologhe (cioè dello stesso paziente affetto), nelle quali era stato inserito il gene gamma, era sufficiente per modificare il sistema. Cinque bambini con questa malattia hanno ricevuto le proprie cellule staminali modificate con l'uso di un vettore retrovirale difettivo e sono stati seguiti per due anni e mezzo (Hacein-Bey-Abina S, et al. *N Engl J Med* 2002;346:1185-93). Il risultato è stato sorprendente: la terapia genica con il gene della catena γ ha corretto, in 4 casi su 5, la deficienza immunologica di bambini con immunodeficienza combinata grave, legata al sesso.