

Grandezze e miserie delle terapie biologiche. L'efficacia dei farmaci anti-TNF alfa nella terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali è spesso di tale prontezza e radicalità da poter essere definita di tipo "chirurgico". Ed è innegabile che questo tipo di terapia ci permette oggi di affrontare con relativo ottimismo situazioni difficili, come ad esempio i casi di MICI resistenti al trattamento convenzionale o corticodipendenti o complicati da fistole. È certamente vero però che, dopo l'assoluto entusiasmo iniziale, qualche delusione l'abbiamo avuta. Sappiamo ad esempio che, nonostante la terapia anti-TNF alfa sia efficace nell'indurre e mantenere la remissione in più di metà dei casi "difficili", questa terapia non è in grado, come avevamo sperato, di modificare la storia naturale della malattia. In altre parole, quando la terapia viene sospesa, non importa se dopo un ciclo breve o prolungato di somministrazione, la ricaduta sopravviene entro un anno in tre quarti dei casi (Wyand S, et al. *JPGN* 2008;46:293-8). Contemporaneamente, una serie di studi hanno posto l'accento sui rischi della terapia anti-TNF alfa, specie se questa viene utilizzata in associazione con altri immunosoppressori come l'azatioprina. L'accento viene ora posto in particolare sulle infezioni da microrganismi opportunisti: polmoniti parassitarie come quelle da *Pneumocystis carinii* o l'istoplasmosi, la tubercolosi e le micobatteriosi atipiche, il virus citomegalico (che può provocare una colite confondibile con una ricaduta di MICI e indurre a un improprio appesantimento della terapia immunosoppressiva in atto), la candida e l'aspergillo (Viget N, et al. *GUT* 2008;57:549-58). Il rischio di queste infezioni (che è significativamente più elevato nel paziente adulto rispetto a quello pediatrico) è aumentato comunque di tre volte nel caso di assunzione di un singolo farmaco immunosoppressore (corticosteroide, azatioprina o anti-TNF alfa), ma sale a 15 volte nel caso di terapia associata (Toruner

M, et al. *Gastroenterology* 2008; 134:929-36). Il punto più scottante è però quello del tumore. Anzi, di una specifica forma di tumore: il linfoma epatosplenico a cellule T. Si tratta di un linfoma ad alta malignità, molto molto raro e per il quale non esiste al momento attuale una terapia efficace. In due "buttate" (Mackey AC, et al. *JPGN* 2007;44:265-7) (*US Food and Drug Administration*; <http://www.fda.gov/cdr/aers/extract.htm> - 13 luglio 2008) ne sono stati descritti 17 casi insorti in soggetti trattati con anti-TNF alfa (infliximab in 14/17 casi, adalimumab in un caso, entrambi i farmaci in sequenza in 2 casi) per una MICI (un solo caso in un soggetto con artrite reumatoide giovanile). In tutti i casi tranne uno (proprio quello trattato con adalimumab per un'artrite reumatoide) l'anti-TNF alfa era stato utilizzato in associazione ad azatioprina, lasciando supporre che gli anti-TNF alfa possano intervenire negativamente sull'eliminazione di cellule il cui DNA sia stato danneggiato dalla azatioprina stessa (Shale M. *GUT* 2008;57:1639-41). Nessuna disperazione, nessuna retromarcia, continueremo a usare gli anti-TNF alfa nei casi più difficili di MICI, magari facendo attenzione a non utilizzarli in associazione ad altri immunosoppressori. Ma senz'altro va recepito il messaggio di allerta che ci riporta alla realtà di sempre: mai cadere negli entusiasmi facili e superficiali quando si tratta di farmaci. Infine una nota, diciamo così, di costume (sul "governo" della salute e delle terapie): sono ora in sperimentazione, nella terapia del linfoma epatosplenico, altre terapie biologiche (alemtuzumab! Jager G, et al. *Ann Oncol* 2008;19:1205-6), che a loro volta hanno già avuto segnalazioni su possibili gravissimi effetti collaterali quando usati nel trattamento della leucemia linfocitica cronica: la morte. <http://www.google.it/search?hl=it&q=alemtuzumab&btnG=Cerca+con+Google&meta>.

Dieta senza glutine e qualità della vita. Si dice (si teme) che la dieta

senza glutine possa avere tali e tante implicazioni negative di ordine psicosociale da produrre più svantaggi che vantaggi nella vita del soggetto celiaco, specie se diagnosticato in assenza di una sintomatologia clinica conclamata. Uno studio su 283 adolescenti celiaci austriaci dimostrerebbe in realtà il contrario: solo i ragazzi che mostrano una buona adesione alla dieta hanno una buona qualità di vita, comparabile a quella dei coetanei sani, con ottima capacità di relazione, autostima e percezione fisica di salute. Quelli che invece non fanno bene la dieta, oltre che fisicamente "più incerti" e "in cattivo stato di salute", hanno maggiori difficoltà di relazione e maggiori problemi con gli altri e in famiglia. Tanto che, concludono gli Autori, un supporto psicologico e una maggiore attenzione a come e a quali messaggi si danno per ottenere una buona compliance dovrebbero far parte del nostro piano terapeutico. Messaggi che, possiamo dirlo a gran voce, dovrebbero essere guidati dal buon senso, dalla consapevolezza di quanto sia importante rassicurare e spiegare che non sarà una cosa difficile, messaggi pieni sì di fermezza, ma anche di affetto e conferme. Messaggi che dovrebbero essere basati comunque su evidenze scientifiche dimostrate e non su indicazioni terroristiche e destabilizzanti che non hanno dietro di sé alcuna prova di efficacia e utilità (attenzione a non usare le stesse pentole per cucinare! Né gli stessi cucchiaini! Né la stessa tovaglia! Né lo stesso tagliere! Mai mangiare le patatine fritte al McDonald's!). Indicazioni queste ultime che vengono spesso date da cosiddetti esperti medici e divulgate dalle associazioni laiche, indicazioni che per la loro natura "estrema e radicale" avranno il comprovato (questo sì scientificamente!) effetto di rendere i ragazzi insicuri e infelici (di carattere meno flessibile) e di aumentare il numero degli abbandoni della dieta senza glutine con perdita della qualità di vita (Olsson C, et al. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:359-67).

Reumatismo articolare o artrite reattiva post-streptococcica?

L'artrite reattiva post-streptococcica (ARPS) viene usualmente distinta dal reumatismo articolare acuto (RAA) per la breve latenza di comparsa rispetto all'infezione, per il coinvolgimento di più di una articolazione, per la minor rapidità di risposta ai farmaci antinfiammatori e comunque, per definizione, perché non vengono soddisfatti i criteri di Jones per la diagnosi di RAA. Uno studio israeliano su una larga coorte di pazienti (159 con ARPS, 68 con RAA) dimostra che quattro elementi clinici, quando presenti insieme, permettono di distinguere le due condizioni all'80%: un valore molto elevato della VES (> 60) e della PCR (> 40 mg/l), la lenta risposta ai FANS e la ricaduta alla sospensione degli stessi. Meno potere discriminante avrebbero la latenza dell'artrite rispetto all'infezione e il numero delle articolazioni interessate. Gli Autori concludono che le due malattie sono diverse ma che non ne sappiamo abbastanza per modificare il comportamento terapeutico attualmente proposto per la ARPS (FANS per la fase acuta e profilassi antibiotica per un anno) (Barash G, et al. *J Pediatr* 2008;153:696-9).

La stipsi (e l'allergia) non è più un problema.

Era stato detto e scritto che la stipsi, specie nel bambino piccolo, è di regola espressione di allergia alle proteine del latte (Iacono G, et al. *N Engl J Med* 1998; 339:1100-4) e che guarisce nella gran parte dei casi con la dieta di eliminazione. Dopo molti anni di dibattito sull'argomento esce ora uno studio degli amici napoletani (eseguito con la collaborazione dei pediatri di famiglia su una larghissima popolazione non selezionata) che dimostra che non c'è correlazione tra stipsi cronica del bambino e atopia (la prevalenza dell'atopia è del 17-18% negli stitici e nei controlli), che la terapia con purganti osmotici è efficace in più dell'85% dei casi e che comunque la dieta senza latte non ha nessuna efficacia aggiuntiva nei casi refrattari al purgante (Simeone D, et al. *Arch Dis Child* 2008;93:1344-7). Oìè.

Kawasaki: anche qui arriva l'infliximab.

Una piccola parte (10-20%) dei bambini con sindrome di Kawasaki non rispondono a una prima dose di immunoglobuline endovena. A questi bambini, di protocollo, si ripete l'infusione di immunoglobuline. Considerato l'alto grado di infiammazione presente nella malattia di Kawasaki sembra ragionevole pensare che la terapia con farmaci anti-TNF alfa (per es. l'infliximab) possa essere efficace nei casi più difficili, e così direbbe qualche esperienza aneddotica preliminare (Burns JC, et al. *J Pediatr* 2005;146:662-7). Uno studio randomizzato controllato su 24 bambini con sindrome di Kawasaki refrattaria alla prima dose di immunoglobuline ci conferma ora che una singola dose di infliximab è almeno altrettanto efficace di una seconda dose di *IgVena* nell'indurre la guarigione (8/12 nel gruppo *IgVena*, 11/12 nel gruppo infliximab). Nessuna differenza nei due gruppi è stata registrata per quanto riguarda gli effetti collaterali né per quanto riguarda le complicanze associate alla malattia (5, 21%, casi di aneurisma coronarico, a dimostrazione comunque che si trattava di un gruppo di pazienti particolarmente grave) (Burns J, et al. *J Pediatr* 2008;153:833-8).

Un gene, una specifica infezione. Ovvero: Mendel riscrive il capitolo delle immunodeficienze.

È apparsa recentemente su *J Pediatr* (Haerneck F, et al. 2008;153:721-2) la segnalazione di un caso di un bambino di 9 anni con micobatteriosi atipica (*Mycobacterium avium*), caratterizzata inizialmente da una linfadenite granulomatosa fistolizzante e quindi evoluta in qualche mese, nonostante la terapia antibiotica, in una forma disseminata con interessamento epatosplenico, gastrointestinale, midollare e urinario. Questo bambino è risultato portatore di una mutazione del gene che codifica per il recettore beta dell'interleuchina 12 (IL-12) che di fatto regola la suscettibilità alle infezioni da micobatteri tubercolari e non tubercolari. L'IL-12, infatti, è un impor-

ante induttore della sintesi di interferone gamma, principale motore dei processi che portano alla lisi batterica intracellulare. Analogamente a quanto è successo per la dimostrazione che polimorfismi di un singolo gene predispongono all'infezione da micobatteri, è stato recentemente riportato sul *N Engl J Med* che il rischio di infezioni invasive da aspergillo in soggetti che hanno ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche è correlato alla presenza di un particolare polimorfismo del gene che codifica per il TLR4 (*Toll-like receptor-4*). Il TLR4 è uno di quei recettori cosiddetti transmembrana (hanno una componente esterna e una interna) che fungono da sensori della presenza di derivati batterici, fungini e virali e che, una volta attivati da questi, innescano la risposta immunitaria (attivazione di citochine infiammatorie) (Bochud PY, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1766-77). Mutazioni a carico di geni che regolano recettori della stessa famiglia (TLR4 e TLR2) appaiono condizionare specificamente l'infezione da pneumococco (Klein M, et al. *J Infect Dis* 2008;198:1028-36), così come una specifica mutazione del gene che codifica per la proteina che regola la sintesi dell'INF-alfa (UNC-93B) è necessaria per ammalarsi di encefalite erpetica (Casrouge A, et al. *Science* 2006; 314:308-12). Si tratta di una vera rivoluzione mendeliana nell'interpretazione delle immunodeficienze che lascia intendere che ogni specifica malattia infettiva non sopravvenga per caso (*bad luck*), ma sia invece la conseguenza di uno specifico difetto genetico che merita di essere scoperto per aprire la strada a una terapia specifica.

Casi indimenticabili. Sia difficile come quelli che vi ho appena raccontato, sia divertente o drammatico, sia istruttivo o semplicemente curioso, non rinunciare a venire a Vicenza a presentare il tuo caso indimenticabile e a sentire quello di tanti altri amici e colleghi pediatri! (ventura@burlo.trieste.it). Vicenza, Casi Indimenticabili, venerdì 6 febbraio 2009.