

La scomparsa della sindrome di Reye: un "trionfo della sanità pubblica". Probabilmente molti giovani genitori, e qualche giovane pediatra, non conoscono la sindrome di Reye (SR), una rara malattia acuta, caratterizzata da encefalopatia e degenerazione grassa del fegato, che compare quasi esclusivamente nei bambini. Negli Stati Uniti, dove per la prima volta, nel 1981, era stata richiamata l'attenzione sulla relazione tra la sindrome e l'uso dell'aspirina durante infezioni virali come l'influenza B e la varicella, e successivamente erano state prese delle posizioni ufficiali (Surgeon general's advisory, 1983; *Indicazione del rischio su tutti i prodotti farmaceutici contenenti salicilato*, 1986), la SR è passata da 555 casi nel 1980 a non più di 36 casi per anno dal 1986 al 1993, e a non più di 2 dal 1994 al 1997. Nel 93% di questi bambini era presente una malattia infettiva, e nell'82% furono trovati salicilati nel sangue (*N Engl J Med* 340, 1377-82 e 1423-4, 1999). La letalità è risultata ancora elevata (31%), soprattutto nei bambini di età inferiore ai 5 anni, con un livello di ammoniemia superiore ai 45 mg/dl. Questo comportamento conferma senza ombra di dubbio il legame esistente fra somministrazione di aspirina e SR, in soggetti di età inferiore ai 10 anni. Poiché oggi la SR è molto rara, ogni lattante e ogni bambino che si sospetti abbia questa sindrome, deve essere sottoposto a precise ricerche metaboliche, per scartare che si tratti di un errore congenito del metabolismo, trattabile, che può clinicamente mimare una SR. Giustamente questi risultati debbono essere considerati un "trionfo della sanità pubblica", almeno di quella statunitense (CDC di Atlanta).

Resistenza ai chinolonici (ciprofloxacina) e pollame. È una storia già sentita. In Minnesota (*N Engl J Med* 340, 1525, 1999), ma già questo evento era stato registrato in Europa (*Antimicrob Agents Chemother* 38, 1879, 1994), è stato osservato un significativo aumento dei ceppi di *Campylobacter jejuni* resistenti alla ciprofloxacina (dall'1% al 10% nel periodo 1992-1998), e questo fatto è stato messo in relazione alla liberalizzazione dell'uso dello stesso antibiotico nell'acqua e nel mangime usati per l'allevamento dei polli. La cosa non è di scarsa importanza poiché il *Campylobacter jejuni* è una causa frequente (la più frequente negli Stati Uniti) di gastroenterite batterica, ed è uno dei principali agenti eziologici della cosiddetta

diarrea del viaggiatore, condizione per la quale la ciprofloxacina ha mostrato grande efficacia. Particolarmente interessante è il fatto che i ceppi di *Campylobacter jejuni* resistenti alla ciprofloxacina sono stati isolati nel 14% dei prodotti messi sul mercato derivanti da polli di allevamento e che questi ceppi sono risultati gli stessi (tipizzazione molecolare) che avevano prodotto l'infezione umana. Nell'editoriale che accompagna l'articolo (p.1581) si sottolinea che la resistenza alla ciprofloxacina, dovuta all'uso veterinario dei chinolonici, è già stata dimostrata anche per vari ceppi di *Salmonella*, che questo evento può avere conseguenze pesanti particolarmente per gli immunodepressi (categoria di pazienti in cui l'uso dell'antibiotico nella gastroenterite batterica è veramente indicato), che le infezioni contratte dal cibo e dovute a ceppi di patogeni resistenti ad antibiotici usati nell'allevamento del bestiame rappresentano un problema mai risolto (viene citato l'esempio più recente e drammatico di infezioni ospedaliere da *Enterococcus faecium* resistente alla vancomicina), e che urgenti provvedimenti dovrebbero essere presi per limitare l'uso veterinario dei chinolonici, se altre alternative sono disponibili.

L'antroposofia riduce l'incidenza dell'atopia. Un certo signor Rudolf Steiner fondò all'inizio del XX secolo la scuola di antroposofia, una scienza applicata all'educazione, alla medicina, all'arte, all'architettura e all'agricoltura. I medici antroposofi riducono l'impiego degli antibiotici, degli antipiretici e dei vaccini: la maggior parte dei bambini, appartenenti a famiglie curate da questi medici, sono vaccinati, e solo tardivamente, soltanto contro il tetano e la polio. Questi soggetti consumano soltanto cibi locali (siamo in Svezia), prodotti secondo i principi della biodinamica. Il tipo di alimentazione è prevalentemente vegetariano, anche per i bambini piccoli. È stata valutata, in 295 bambini appartenenti a famiglie che seguivano gli insegnamenti dell'antroposofia, l'incidenza dell'atopia, in confronto a 380 bambini che seguivano i comportamenti di vita usuali, appartenenti al restante della popolazione svedese (*Lancet* 353, 1457-8 e 1485-8, 1999). Il 52% dei bambini che seguivano la scuola antroposofica avevano ricevuto antibiotici di recente, contro il 90% del restante della popolazione, mentre per la vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia i dati erano rispet-

tivamente del 18 e del 93%; il 61% di questi bambini aveva avuto il morbillo. Sia attraverso il prick test che attraverso la ricerca delle IgE nel sangue è risultato che i bambini delle famiglie antroposofiche avevano una più bassa incidenza di atopia: lo stile di vita di queste famiglie, nelle quali tra l'altro l'allattamento al seno è più frequente, aveva in altre parole abbassato il rischio di atopia. Si tratta di uno dei tanti studi del momento che indicherebbero una relazione inversa tra infezioni precoci e prevalenza di atopia, ma, come dice l'editorialista, i dati non possono essere ritenuti conclusivi.

Sempre più Crohn per i pediatri. L'aumento di incidenza del morbo di Crohn in età pediatrica è un fenomeno vistoso, registrato in diversi Paesi d'Europa e documentato, in Italia, dall'allargarsi delle casistiche dei centri di riferimento (v. anche il Focus sull'argomento del numero di *Medico e Bambino*, ottobre 1998). In Scozia e in Galles l'incidenza della malattia è apparsa triplicata tra il 1968 e il 1983 (*Arch Dis Child* 74, 460, 1996), ma alcuni hanno posto il dubbio che si trattasse di un aumento fittizio, provocato dalla maggiore tempestività della diagnosi. Uno studio pubblicato su *Lancet* (353, 1496, 1999), che si basa sulla revisione di tutti i casi di malattia di Crohn diagnosticati dal 1981 al 1992 in tutti gli ospedali della Scozia, ha documentato che l'incidenza del morbo di Crohn a esordio giovanile (prima dei 16 anni) è ulteriormente aumentata, passando, nel complesso, da 19 a 29 casi per milione/anno. Nello stesso periodo la latenza tra esordio dei sintomi e diagnosi si è ridotta da 12,5 mesi a 7,5 mesi, ma l'aumento dell'incidenza della malattia in età pediatrica è verosimilmente reale, poiché questa è stata calcolata non sull'età alla diagnosi ma sull'età di esordio dei sintomi. L'incidenza di malattia non è apparsa aumentata nei primi sei anni di vita (cosa che invece ci saremmo aspettati giudicando dalla nostra personale esperienza), mentre è passata da 18,3 a 25,8 nella classe di età 7-11 anni, ed è raddoppiata, passando da 34,8 a 67,7, nei giovani adolescenti (12-16 anni).

Ancora Crohn, ancora anticorpi anti-TNF- α . È ben noto che le fistole (enterocutanee, perianogenitali, enterenteriche, entero-urinarie ecc.) rappresentano una complicazione grave e di difficile trattamento in circa il 10% dei casi affetti da malattia di Crohn. L'anticorpo chimerico monoclonale,

che si lega sia al recettore solubile che al precursore di membrana del TNF- α (infliximab), è stato già sperimentato con successo sia nel trattamento del morbo di Crohn che dell'artrite reumatoide (e di questo abbiamo dato notizia sia sulla "Pagina gialla" che nelle pagine elettroniche, rubrica "Avanzi"). Un'altra conferma dell'efficacia di questa terapia ci viene ora proprio dalla sperimentazione su pazienti con malattia di Crohn e fistole. La dose di 5 mg/kg (3 iniezioni in 45 gg) di infliximab si è dimostrata la più efficace, essendo capace di portare alla chiusura delle fistole nel 55% dei casi (38% nei casi trattati con 10 mg/kg, 13% nei casi trattati con placebo). Si tratta di un altro richiamo di attenzione verso l'uso degli anticorpi anticitochine nella terapia delle malattie immunomediate. Non può non essere ricordato, peraltro, che nel trattamento delle fistole "refrattarie" della malattia di Crohn esistono alternative valide, come la ciclosporina a perfusione endovenosa (*Am J Gastroenterol* 88, 646, 1993; *Dig Dis Sci* 39, 374, 1994; molto soddisfacente anche nell'esperienza di chi scrive) e che, in particolare, l'uso dell'anticorpo monoclonale anti-TNF- α mette di fatto a rischio il paziente di complicazioni settiche (una polmonite e un ascesso tra i 60 casi trattati nel lavoro recensito, una sepsi iperacuta in un paziente recentemente segnalato in letteratura, e anche in una nostra paziente con rettocolite ulcerosa refrattaria, poi colectomizzata d'urgenza).

Malattie morbillo-e-rosolia-simili dopo vaccinazione con MPR. In Finlandia, dal 1987, ogni caso sospetto di morbillo, parotite e rosolia, sia in soggetti vaccinati che non vaccinati, è stato studiato con accurati esami di laboratorio, prima di essere notificato. Sebbene dopo l'introduzione delle due dosi di vaccino contro MPR (una oltre il 12° mese di vita e una seconda all'età di 4-6 anni) il morbillo, la parotite e la rosolia siano divenute malattie rarissime, i casi clinicamente sospetti continuano a comparire con una certa frequenza: è molto probabile che nella maggioranza dei casi si tratti di malattie causate da altri virus, che determinano sintomi clinici simili. Per provare questa ipotesi è stata fatta una revisione in 993 bambini finlandesi, ammalatisi acutamente con febbre ed esantema fra il 1983 e il 1995 (*J Infect Dis* 178, 1567-70, 1998). I sieri ottenuti da questi bambini sono stati saggiati per il virus del morbillo, della rosolia, degli adenovirus, degli enterovirus e del parvovirus B19; in 300 bambini, che avevano meno di 4 anni, è stato anche cercato l'herpesvirus tipo 6 (HHV6). In tutti è stato escluso che si sia trattato di malattie legate al virus del morbillo e della rosolia. In 358 casi è stata riscontrata un'eziologia da altri virus: nel 20% da parvovirus, nel 9% da enterovirus e nel 4% da adenovirus. Nei più piccoli l'HHV6 è stato ritrovato nel 12%. Trentotto bambini (4%) avevano una doppia infezione. Questo studio conferma che malattie morbillo-e-rosolia-simili sono spesso causate da altri virus. Quindi ogni sospetta insufficienza del vaccino richiede sempre una conferma di laboratorio, al fine di definire l'esatta eziologia della forma clinica.

Colostro per prevenire i danni gastrointestinali da FANS? Gli antinfiammatori non steroidei possono essere causa non solo di patologia ulcerosa a livello gastrico, ma possono favorire le stesse lesioni anche a livello intestinale, in particolare causando la riacutizzazione dei sintomi in soggetti con rettocolite ulcerosa e morbo di Crohn. D'altro canto è ben noto che il colostro contiene, oltre a un elevato tasso di immunoglobuline, anche una serie di fattori di crescita della mucosa gastrointestinale come l'Epidermal Growth Factor (EGF), l'Insuline Growth Factor (IGF) e il Transforming Growth Factor b (TGF-b), quest'ultimo molto importante anche come citochina che regola la tolleranza in bassa zona. Una recente sperimentazione sull'animale (*GUT* 44, 653, 1999) documenta come non solo il danno gastrico da indometacina, ma anche quello intestinale, possa essere prevenuto dalla somministrazione di colostro (quello che si può trovare nei supermercati "naturalisti"). Questo effetto sembrerebbe dovuto alla elevata concentrazione di TGF-b, citochina che, presomministrata nella stessa quantità presente nel colostro, è capace di indurre lo stesso effetto. Si attendono trial clinici, ma l'idea di "naturale è bello" attrae un po' tutti.

L'immunità adottiva dell'HBV è legata alla presenza nel donatore di anticorpi anti-HBc. Oggi sappiamo che accanto all'immunità attiva (dopo il superamento della malattia naturale o in seguito alla vaccinazione) e all'immunità passiva (di origine materna o in seguito alla somministrazione di immunoglobuline) esiste un terzo tipo d'immunità, quella adottiva. L'immunità adottiva è quella che s'instaura nei pazienti che abbiano avuto un

trapianto di midollo osseo (TMO), in seguito al quale viene trasmessa al ricevente l'immunità del donatore. Già in letteratura erano comparse segnalazioni che soggetti HBsAg positivi, sottoposti a TMO, erano divenuti negativi a distanza di qualche mese. In una recente pubblicazione (*J Infect Dis* 178, 1585-91, 1998) sono stati studiati 13 pazienti HBsAg positivi, sottoposti a TMO: tutti i donatori erano anti-HBs positivi, mentre solo 6 erano anche HBc positivi. L'effetto della clearance sulla HBsAg-positività da parte dell'immunità adottiva, susseguente al TMO, è risultato favorito dalla presenza nel donatore dell'anticorpo anti-core (anti-HBc), mentre non c'è relazione con la presenza di anticorpi anti-HBs, né con il loro titolo. Questa constatazione getta nuova luce sulla conoscenza dell'immunità adottiva e sulle possibilità di rendere negativi soggetti cronicamente HBsAg positivi.

Diagnosi di celiachia: dagli EMA agli anti-tTG. L'autoantigene verso cui sono diretti gli anticorpi antiendomio (EMA) è stato di recente individuato nella transglutaminasi tissutale (un enzima che ha come substrato la gliadina e che interviene nei processi di riparazione tissutale e di apoptosi cellulare). Questa scoperta ha portato prontamente alla preparazione di un test per il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi (di Guinea pig) (GPTGa) con metodica ELISA, non solo più economico ma anche meno operatore-dipendente rispetto al classico test per gli EMA che viene eseguito in immunofluorescenza su tessuti di diverso tipo (esofago di scimmia, cordone ombelicale). Tre studi recentemente pubblicati (*Gastroenterology* 115, 1317, 1998; *Gastroenterology* 115, 1322, 1998; *J Pediatr* 134, 134, 1999), opera di tre gruppi di grande prestigio nella ricerca sulla malattia celiaca (uno norvegese, uno finlandese e quello napoletano), documentano come la sensibilità e la specificità del test con GPTGa siano del tutto sovrapponibili a quelle degli EMA. Il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi IgG potrebbe poi risolvere il problema della diagnosi sierologica dei celiaci con difetto di IgA (gli EMA vengono dosati usualmente come IgA) e un significativo, ulteriore, miglioramento di sensibilità del test potrà essere ottenuto utilizzando la transglutaminasi umana (anziché quella da Guinea pig) come substrato per il test. Ma questa è una storia che vi racconteremo appena i dati saranno ufficialmente pubblicati!