

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

Wilson, Wilson, Wilson. Tre bambini (7-14 anni) presentavano persistente aumento delle transaminasi, epatomegalia di grado variabile e quadro di steato-fibrosi all'esame istologico del fegato. Il caso sembrava dover rimanere inspiegato dopo numerose indagini risultate negative. In particolare anche la diagnosi di morbo di Wilson (doverosamente sospettata anche in base al quadro istologico di steato-fibrosi) sembrava escludibile: ceruloplasmina normale, normale escrezione urinaria di rame di base e dopo carico di penicillamina, negativa la colorazione degli epatociti con rodamina, normale contenuto di rame epatico (misurato in mg su peso secco). Ma il prof. Maggiore non si è arreso e, fedele all'insegnamento del professor Alagille ("...le cause di epatomegalia, con fibrosi e steatosi, nel bambino sono tre: la prima è il morbo di Wilson, la seconda è il morbo di Wilson e la terza è il morbo di Wilson"), ha proceduto all'indagine genetica che ha permesso di porre infine diagnosi proprio di morbo di Wilson sulla base delle mutazioni riscontrate nel gene ATP7b (Caprai S, et al. *J Pediatr* 2006;148:138-40). Una "fedeltà" agli insegnamenti e una diagnosi utile, perché, come sappiamo, il morbo di Wilson è una malattia curabile (penicillamina). E un'ovvia sottolineatura, ripresa anche nel commento dell'editorialista (Balistreri WF, pag. 148): la diagnosi di morbo di Wilson non richiede di regola l'esecuzione dell'analisi genetica, ma a questa non si dovrebbe rinunciare a fronte di una malattia criptogenetica di fegato nel bambino (specie se l'istologia epatica è suggestiva), anche quando gli esami con cui siamo soliti confermare il sospetto (ceruloplasmina, escrezione urinaria di rame ecc.) sono negativi.

Vaccino anti-rotavirus: secondo atto. Ma per chi? Alla fine degli anni '90 avevamo assistito a una classica storia di "Robin Hood alla rovescia" (rubare ai poveri per dare ai ricchi). Grazie a un gran-

de impegno di ricerca, in larga misura finanziata da fondi internazionali da dedicare alla soluzione di problemi in Paesi in via di sviluppo, era stato realizzato un vaccino riassortito tetravalente contro il rotavirus. Questo vaccino (estremamente efficace se somministrato in due dosi nel prevenire l'infezione e in particolare modo le sue forme gravi) era stato commercializzato dalla Wyeth Laboratories alla cifra di 16 dollari a dose (potrei sbagliarmi ma di poco): era stato quindi commercializzato negli Stati Uniti ma, per il suo costo, mai avrebbe potuto esserlo tra i "poveracci" della terra (che più ne hanno bisogno e con i soldi dei quali era stato prodotto). Beffa nella beffa, e in barba ai 600.000 morti/anno da rotavirus (sempre nei Paesi poveri) con cui tutti quelli che scrivono sull'argomento si riempiono la bocca e la carta, il vaccino fu ritirato dal commercio perché sembrò aumentare il rischio di invaginazione intestinale nel lattante (*MMWR Rep* 1999; 48:100). Questa ipotesi fu successivamente smentita (Simonsen L, et al. *Lancet* 2001;358:1224-9), ma abbiamo dovuto aspettare un bel po' prima che un nuovo vaccino venisse riproposto sulla base di numeri convincenti. I vaccini che vengono ora sperimentati e proposti sono due: il primo è un vaccino da ceppo umano attenuato (G1 P8), somministrabile in due dosi, con alta capacità di attecchire e di diffondere l'effetto vaccinazione per contagio interumano; il secondo invece utilizza un ceppo bovino del virus riassortito in maniera tale da esprimere in superficie gli epitopi di 5 sierotipi umani (G1, G2, G3, G4 e P8): ha meno capacità di attecchire e di diffondere per contagio interumano (e perciò sono consigliate tre dosi). I due vaccini sono stati sperimentati su larga scala contro placebo (100.000 lattanti selezionati in 11 Paesi dell'America Latina e in Finlandia nel primo caso - Ruiz-Palacios GM, et al. *N Engl J Med* 2006; 354:11-22) e in circa 70.000 lattanti finlandesi nel secondo (Vesikari T, et al. *N*

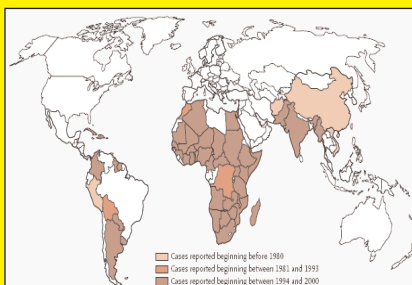
Engl J Med 2006;358:23-33) e, curiosamente, sono risultati di efficacia pari e praticamente quasi assoluta (superiore al 90%) sia nel prevenire l'infezione, sia nel prevenire l'infezione grave (in questo caso il vaccino da ceppo bovino riassortito si è dimostrato un po' più efficace, ma certamente in questo caso gioca anche la differenza tra le popolazioni studiate: infatti è ben noto che i vaccini orali sono meno efficaci nei Paesi in via di sviluppo, sia per l'interferenza di altre infezioni sia per la maggior interferenza delle "difese" specifiche passate dal latte materno (e per altri fattori ancora non noti). L'utilizzo del vaccino comporta anche una significativa riduzione dei ricoveri e degli accessi ai servizi sanitari (vaccino da ceppo bovino) e un effetto globale favorevole sembra persistere anche alla seconda "stagione" di rotavirus dopo la vaccinazione. E l'invaginazione? Dimenticate il problema, perché i due vaccini si sono dimostrati sicuri anche in questo senso. E allora, tutto risolto? In realtà, a quei seicentomila che muoiono ogni anno di diarrea da rotavirus in giro per il mondo rimane ancora il dubbio che non avranno mai né abbastanza soldi né sufficiente efficienza organizzativa perché la vaccinazione possa servire anche a loro. Così come, a noi, rimane anche il dubbio che, al di là delle parole, la loro sorte non interessi poi tanto né alle ditte che producono i vaccini né ai ricercatori che li hanno sperimentati: in nessuna parte dei due studi (bellissimi, ineccepibili sul piano metodologico e per la numerosità della casistica, ma pur sempre di necessità sponsorizzati dalle ditte interessate) viene fatto sia pure un cenno ai costi e alla reale praticabilità della vaccinazione nei Paesi in via di sviluppo (e li ho letti tre volte perché mi sembrava impossibile) (vedi anche Digest a pag. 49).

"Acqua di mare" per la fibrosi cistica. L'inalazione di soluzione iperconcentrata di sodio cloruro (7%, in realtà il doppio della con-

La pagina gialla

centrazione dell'acqua di mare e otto volte quella della soluzione fisiologica) protratta per un anno (due aerosol di 4 ml/die) porta a un lieve miglioramento della funzionalità respiratoria (capacità vitale forzata e FEV1) nel fibrocistico ma, cosa che è veramente importante sul piano clinico oltre che statistico, sembra avere un effetto estremamente positivo nella riduzione delle esacerbazioni polmonari (- 56%), nella necessità di ricoveri e cicli di antibiotico e nella riduzione di assenteismo scolastico e lavorativo (Elkins MR, et al. *N Engl J Med* 2006;354:229-40). La soluzione ipertonica (ce lo spiega bene uno studio gemello pubblicato sullo stesso numero della rivista-Donaldson SH, et al. *N Engl J Med* 2006;354:241-50) funziona richiamando acqua nel lume, idratando il muco e rendendolo più fluido e mobile. La numerosità della casistica (circa 200 casi sommando i due studi), il rigore metodologico e la coerenza del risultato biologico (fluidità del muco) e clinico (meno infezioni) fanno di questi studi una pietra miliare della terapia della fibrosi cistica. Il fatto poi che la terapia sia semplice, non costosa e praticabile ovunque ci rende doppiamente gratificati.

Noma, l'ulcera della miseria estrema. Interessa a qualcuno? Forse dovrebbe perché il noma (dal greco *nemo*: divorare) - un'ulcera della parete della bocca penetrante nell'osso, risultato finale di un succedersi di eventi che hanno alla base la malnutrizione grave e anche l'HIV - porta a morte (e tutti dicono che è una sottostima) circa 250.000 bambini all'anno. La *Figura* mostra le aree in cui la malattia è diffusa e un bambino che ne è affetto (Enwonwu CO, *N Engl J Med* 2006;354:221-4). Cosa dovrebbe cambiare, quali fattori predisponenti dovrebbero essere eliminati per prevenire il noma? State bene attenti, anche se vi sembra che si ripetano le "solite raccomandazioni": non indurre le donne a sospendere precoce-



Are di diffusione del noma e bambino che ne è affetto (da *N Engl J Med* 2006;354:221-4, modificato).

mente l'allattamento al seno passando a diete povere, "naturali" e locali, carenti soprattutto in proteine e micronutrienti; evitare che la sorgente di acqua da bere sia condivisa con gli animali domestici (!); insegnare a preparare i cibi secondo regole minime di igiene; occuparsi di facilitare il pronto accesso ai servizi sanitari per la cura delle infezioni e anche per il monitoraggio della gravidanza, visto che la malnutrizione intrauterina (ritardo di crescita, nascita pretermine) è considerata il punto di partenza della malnutrizione grave postnatale. Insomma, si tratta proprio di cambiare il mondo. Ma, lo sappiamo, molti pediatri hanno accettato la sfida.

Sesso debole. Sta scritto: "...circa cento milioni di bambine mancano alla conta nel mondo: sono tutte morte" (Fathalla MF. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;46:101-4). E la cosa rimane di grande attualità perché in Cina e in India in particolare (nonostante in questo ultimo Paese ci siano delle leggi che dovrebbero limitare il fenomeno) si fa larga pratica di aborto selettivo sulla base della determinazione prenatale del sesso. Nello studio appena uscito sul *Lancet* (Prabhat J, et al. 2006;367:211-8) è stato determinato che il rapporto femmine/maschi tra i bambini di più di un milione di fa-

miglie indiane rappresentative dell'intera popolazione è di 759/1000, fortemente inferiore, quindi, all'atteso. Questo fenomeno sembra effettivamente attribuibile al fatto che le madri che hanno avuto una prima figlia femmina tendono a ricorrere all'aborto selettivo basato sulla determinazione prenatale del sesso del nascituro. Gli Autori hanno stimato che questa pratica ha portato all'aborto selettivo di circa dieci milioni di feti femmine negli ultimi 20 anni. Abdul Kalam, il Presidente dell'India, ha recentemente lanciato un appello a proposito: "dobbiamo domandare alle nostre istituzioni l'impossibile, affinché possa emergere ciò che è possibile".

Uno studio "tutto inventato". Sul Lancet e... altrove. L'anno scorso era uscito su *Lancet* uno studio relativo al rischio di cancro orale nei soggetti che assumono antinfiammatori non steroidei (Sudbo J, et al. *Lancet* 2005;366:1359-66). Richard Horton, direttore della stessa rivista (2006;367:196), avvisa oggi i lettori che tutto l'articolo era falso, a cominciare dai pazienti: tutti inventati. Strepitosa la truffa, bravo il direttore di *Lancet*, recidivo il protagonista che aveva già pubblicato anche sul *New England Journal of Medicine* due lavori che sono oggi messi sotto inchiesta da una commissione di controllo svedese.

Allattamento al seno e rischio di celiachia. Una metanalisi di sei studi pubblicata sugli *Archives of Disease in Childhood* (Akoben K, et al. 2006;91:39-43) conclude che effettivamente l'allattamento al seno (durata dell'allattamento, allattamento al seno in atto nel momento della introduzione del glutine) è protettivo nei confronti della malattia celiaca. "Naturalmente" - concludono opportunamente gli Autori - "non è chiaro da questi studi se l'allattamento al seno riduce effettivamente l'incidenza della celiachia o soltanto ne ritarda la comparsa dei sintomi."