

Metotrexate e artrite reumatoide: un farmaco per una malattia? E Confronti in Pediatria. Il metotrexate si è guadagnato largo spazio nella terapia dell'artrite reumatoide dell'adulto e delle diverse forme di artrite cronica giovanile e viene ora considerato il più efficace tra i cosiddetti farmaci antireumatici capaci di modificare il decorso di malattia. Un importante ulteriore punto a favore viene da uno studio prospettico pubblicato sul *Lancet* (Choi HK, et al. 2002;359:1173-7) e che riguarda una coorte di 1240 adulti affetti da artrite reumatoide. In questo studio i soggetti trattati con metotrexate mostrarono una mortalità per malattie cardiovascolari (classicamente aumentata nei pazienti con artrite reumatoide, sia probabilmente per effetto dei corticosteroidi sia per la flogosi cronica, essa stessa implicata nella patogenesi della arteriosclerosi) ridotta del 70%, con una riduzione globale di mortalità del 60%. Gli Autori attribuiscono l'efficacia del metotrexate ai positivi effetti del farmaco sulla mobilità dei pazienti e in particolare sulla riduzione della flogosi sistemica. Sembra quasi che, per quanto riguarda l'artrite reumatoide, le cose comincino a semplificarsi e ci si stia avviando a un modello di approccio terapeutico centrato su di un farmaco soltanto (o quasi). La necessità di semplificare l'approccio terapeutico alle diverse malattie, secondo il modello "una malattia, una terapia", si fa paradossalmente sempre più pressante proprio in relazione al maggior numero di presidi terapeutici efficaci o presunti tali, messi a disposizione dal progresso scientifico per le singole condizioni morbose. È appunto questo approccio che quest'anno proponiamo per i *Confronti in Pediatria* (Trieste, 6-7 dicembre 2002) per una larga serie di problemi (complessi o apparentemente semplici) che il pediatra si trova spesso a dover affrontare. Date una occhiata al programma e... non mancate!

Polmoniti sul New England: tutto sbagliato? In una recente review sulle polmoniti acquisite in comunità comparata sul *New England Journal of Medicine* (McIntosh K. 2002;346:429-37) si suggerisce di utilizzare in prima battuta il macrolide per il trattamento a domicilio di tutti i casi di età superiore ai 5 anni. Certo questa non è un'indicazione nuova ma ancora una volta non ci sentiamo di rinunciare a criticare questa scelta. Nei bambini tra i 5 e i 10 anni circa il 30% delle polmoniti acquisite in comunità sono causate dallo pneumococco e percentuali simili riguardano il *Mycoplasma* e la *Chlamydia*

pneumoniae. In Italia, come in altri Paesi d'Europa, circa il 30% degli pneumococchi è resistente ai macrolidi (Principi N, et al. *Acta Paediatr Scand* 2000;89 (suppl):40-3). Nella pratica generale il rischio di mancata efficacia del macrolide verso lo pneumococco va tenuto in conto. E certamente è molto più rischioso per il bambino dilazionare un corretto trattamento nel caso di una polmonite pneumococcica (sepsi, empiema) piuttosto che nel caso di una polmonite da *Chlamydia* o *Mycoplasma*. Nel trattamento empirico della polmonite, a qualsiasi età e, soprattutto, se già in partenza le condizioni cliniche del bambino appaiono compromesse, l'amoxicillina ad alta dose (75-100 mg/kg/die) deve, a nostro avviso, rimanere il trattamento di prima scelta. Se dopo 24-48 ore non ci sarà risposta, potrà essere preso in considerazione il trattamento con il macrolide e/o andrà verificata (naturalmente facendosi guidare dalla clinica) la presenza di una complicazione (empiema). La polmonite è un'evenienza frequente associata ad alta mortalità nei Paesi in via di sviluppo, dove sempre si pone anche il problema del costo e della fattibilità delle terapie. L'amoxicillina (farmaco efficace e poco costoso) rappresenta il possibile riferimento di un protocollo assolutamente semplificato e praticabile universalmente. Ma forse non sono più i tempi del "meglio con meno". O no?

Malformazioni congenite e tecnologie riproduttive "assistite". Una recente indagine (Hansen M, et al. *N Engl J Med* 2002;346:725-30) ha posto in risalto il rischio di malformazioni congenite in nati da iniezione intracitoplasmatica di spermatozoi o da fertilizzazione in vitro: ben 26 di 301 lattanti, concepiti con la iniezione citoplasmatica di spermatozoi (8,6%) e 75 di 837 lattanti concepiti con la fertilizzazione in vitro (9%) presentavano a un anno di età malformazioni maggiori, contro 168 su 4000 lattanti concepiti naturalmente (4,2%) (significatività statistica con $p < 0.001$). La tecnologia riproduttiva assistita inoltre si accompagna a un elevato numero di nati di basso peso alla nascita e di peso molto basso. Questo fatto sembra solo in parte attribuibile all'aumentato numero di gravidanze multiple, poiché il fenomeno è risultato presente anche nei nati da gravidanze singole (Schieve LA, et al. *N Engl J Med* 2002;346:731-7). Le coppie che fanno richiesta di utilizzare tecniche di riproduzione assistita vanno informate precisamente, allo stato attuale delle cose, che questo tipo di

fertilizzazione comporta un rischio doppio sia di nascita pretermine che di malformazioni maggiori. In pratica la probabilità di avere un figlio senza malformazioni è del 91%, e quella di avere un figlio soltanto, di peso normale, è del 94%.

Diabete mellito e obesità marcata. La forte epidemia di obesità nel bambino, in atto nel mondo occidentale, Italia compresa, è stata accompagnata da un aumento parallelo del diabete tipo 2 (tipo adulto). Negli Stati Uniti circa 22 milioni di bambini al di sotto dei 5 anni di età sono sovrappeso: è evidente che la grave obesità assume un ruolo patogenetico di primo piano nell'insorgenza del diabete tipo 2, una volta eccezionale nei bambini e negli adolescenti. Nonostante queste conoscenze, ancora non si sa se la presenza di una curva da carico di glucosio alterata in un soggetto obeso rappresenti o meno un ulteriore fattore di rischio. Per chiarire questo punto è stata condotta una ricerca in 167 bambini e adolescenti obesi, nei quali è stata determinata la curva da carico di glucosio di due ore, dopo somministrazione per bocca di 1,75 grammi per chilo di peso (Sinha R, et al. *N Engl J Med* 2002; 346:802-10). Il 25% dei 55 bambini obesi (dai 4 ai 10 anni) e il 21% dei 112 adolescenti obesi (da 11 a 18 anni) avevano una curva da carico di glucosio alterata. Nel 4% degli adolescenti obesi è stato identificato un diabete tipo 2 silente. Viene concluso che nei bambini e negli adolescenti con obesità marcata si riscontra spesso una curva da carico di glucosio alterata; la curva alterata si associa a insulino-resistenza, mentre la funzione delle β -cellule è ancora relativamente preservata: il diabete tipo 2 manifesto si associa invece a un'insufficienza delle β -cellule. L'esecuzione di una curva da carico di glucosio in un bambino obeso è un eccellente metodo per identificare sicuramente quelli che sono ad alto rischio di diabete tipo 2.

Le conseguenze a lungo termine della malattia di Kawasaki. Tutti ben conoscono le conseguenze sulle arterie di piccolo e medio calibro, soprattutto cardiache, della malattia di Kawasaki: aneurismi, occlusioni trombotiche e progressione verso la malattia ischemica. Poco invece si sa sull'altezza, sul peso e sulle alterazioni ECG a lunga distanza dalla malattia: per questo sono stati studiati 860 adolescenti, che avevano sofferto della malattia di Kawasaki e 308.729 adolescenti di

controllo (Hirata S, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:77-80). Non sono state notate differenze né per l'altezza né per il peso, ma furono riscontrati reperti alterati all'ECG con una frequenza tre volte superiore a quella riscontrata nei controlli.

Diagnosi rapida di influenza e uso di antibiotici. L'impiego di una prova immuno-enzimatica per la diagnosi rapida (entro due ore) di influenza da virus tipo A si è dimostrato utilissimo per riconoscere la malattia (Sharma V, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156:41-3). Questa prova (ELISA) è risultata possedere il 91% di sensibilità e il 95% di specificità (Directigen FLU-A della Necton Dickinson). Una rapida conferma dell'infezione da virus influenzale tipo A riduce l'impiego di altre prove diagnostiche, insieme all'uso di antibiotici in bambini con febbre elevata nei primi anni di vita.

AIDS nei Paesi in via di sviluppo: profilassi della trasmissione materno-infantile o terapia delle madri? I farmaci antiretrovirali e il taglio cesareo di elezione hanno ridotto significativamente la trasmissione materno-fetale dell'HIV-1 nei Paesi più sviluppati. Nei Paesi con risorse limitate un corso breve di profilassi antiretrovirale *peri-partum* sembra l'approccio più efficace. Un recente studio (The Petra study team. *Lancet* 2002;399:1178-86) su 1797 donne della Tanzania, Uganda e Sudafrica riporta che differenti regimi di terapia con Lamivudina e Zidovudina *peri-partum* appaiono significativamente efficaci nel ridurre l'infezione del bambino a 6 settimane di vita. Peraltro, il beneficio si riduce considerevolmente ai 18 mesi, quando una parte dei casi risulta comunque infettata, probabilmente attraverso l'allattamento al seno. In un accorato ma altrettanto documentato e motivato editoriale (Beckerman KP. *Lancet* 2002; 399:1168-9) vengono lanciate dure critiche ai programmi di prevenzione dell'AIDS nei Paesi in via di sviluppo, centrati sulla prevenzione della trasmissione materno-infantile. Questi ultimi (oltre ad avere i limiti già evidenziati dallo studio Petra) non tengono conto dell'altissimo rischio che i corsi di terapia medio-breve inducano l'insorgenza di ceppi virali resistenti, riducendo quindi significativamente l'efficacia della terapia per le madri oltre che, qualora si rendesse necessario, per i bambini stessi. L'obiettivo principale della campagna anti-AIDS nei Paesi in via di sviluppo, dice l'editorialista (ma non lo aveva già detto Massimo Fontana in uno dei nostri tanti in-

contri triestini?), dovrebbe essere quello di ridurre il numero di orfani, problema che viene solo raramente discusso o che viene ignorato, proprio come nello studio del gruppo Petra. È stato riportato che l'11% delle madri nutrici affette da HIV muoiono prima che il loro bambino abbia due anni (Nduati R, et al. *Lancet* 2001;357:1651-5). «... I loro bambini - riportiamo le parole dell'editorialista - hanno poca probabilità di sopravvivere. Un bambino che ce la faccia si aggiungerà al numero di quelli che rimangono orfani per a causa dell'infezione parentale da HIV, numero che si prevede raggiungerà i 44 milioni nel 2010. Con o senza profilassi *peri-partum* la maggior parte di questi bambini non si infetterà di HIV. Questi bambini orfani passeranno attraverso la malnutrizione, la mancanza di alloggio e di cure sanitarie, oltre alla servitù, alla violenza, all'abuso e, alla fine, acquisiranno l'infezione da soli. Nel 2020 i teenager dell'Africa sub-sahariana supereranno gli adulti, rendendo queste regioni del mondo, già di per sé politicamente instabili, potenzialmente esplosive. Nonostante si parli spesso dell'efficacia del miglioramento dei servizi sociali per affrontare la tragedia degli orfani, solo raramente vengono discusse le strategie per prevenire questa stessa tragedia, e cioè sul come salvare la vita dei loro genitori. E tutto questo è particolarmente disturbante, se si considera che l'esperienza del mondo occidentale ha già dimostrato che curare le madri è molto più efficace della profilassi al parto, nella trasmissione dell'infezione». Meditiamo. Se siamo capaci, e se può servire a qualcosa.

È proprio il momento della "terapia biologica": il caso dell'infliximab. Il TNF-alfa è un importante mediatore della flogosi, particolarmente implicato nel mantenere attivi i circoli viziosi che portano alla cronicizzazione. Non meraviglia quindi che, negli ultimi anni, si siano accumulate le evidenze dell'efficacia terapeutica dell'infliximab (un anticorpo monoclonale chimérico, umano-murino, diretto contro il TNF-alfa) in patologie quali il morbo di Crohn, l'artrite reumatoide o la psoriasi a placche diffuse. Sfolgiando qua e là la letteratura dell'ultima ora, ci si imbatte in tre studi che propongono in maniera più o meno convincente questa terapia in condizioni non precedentemente sperimentate. Il lavoro più importante riguarda un problema dell'adulto: la spondilite anchilosante. In uno studio controllato prospettico su 35 pazienti, viene data dimostrazione che tre dosi del farmaco ottengono

una riduzione dello score clinico superiore al 50% nel 53% dei trattati e solo nel 9% dei controlli (Braun J, et al. *Lancet* 2002;359:1187-93). Considerato che i corticosteroidi e altri immunosoppressori come il metotrexate sono sostanzialmente inefficaci in questa malattia, questi dati suonano come una grossa novità. Ma, forse, considerando che molti casi con spondilite anchilosante sottendono un morbo di Crohn, anche asintomatico sul piano intestinale, e considerando l'efficacia dell'infliximab nella cura di questa malattia, non c'è poi da meravigliarsi troppo. Gli effetti collaterali, rari ma temibili, sono quelli già noti: riattivazione di una TBC (ricordarsi di fare la Mantoux prima del trattamento), attivazione di autoimmunità lupus-like (vedi anche la passata Pagina gialla), la reazione anafilattica al farmaco (quest'ultima probabilmente prevenibile associando il metotrexate). L'uso dell'infliximab sembra ora estendersi, nell'ambito della malattia infiammatoria cronica intestinale, anche alla rettocolite ulcerosa, malattia in cui il TNF-alfa sembrava per la verità giocare un ruolo meno importante che nel morbo di Crohn. All'unico studio controllato su adulti (Sands BE, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:83-8), pubblicato per esteso, si aggiunge ora una casistica pediatrica non controllata, di 9 pazienti con RCU resistente alla terapia standard o fortemente corticodipendente, trattati secondo diversi schemi (Mamula P, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:307-11). I dati sono incoraggianti (sospensione degli steroidi in 6 su 11, miglioramento significativo dello score clinico in sette casi, nessuna colectomia nei 7 casi che avevano risposto, una colectomia necessaria tra i quattro non responder), anche se ogni commento definitivo dovrà basarsi su studi controllati. Certo è che, anche nella nostra esperienza triestina, l'infusione di infliximab in un ragazzino con megacolon tossico e pioderma gangrenoso ha permesso di risparmiare una colectomia che sembrava ormai obbligatoria, e di far regredire completamente il pioderma. Una segnalazione, infine, riguarda un caso isolato di enteropatia autoimmune (che, per quanto sia rara, è proprio una "brutta bestia") che avrebbe mostrato un chiaro, anche se incompleto, miglioramento (fino a permettere la sospensione della nutrizione parenterale) dopo trattamento con infliximab (in aggiunta al tacrolimus e ai corticosteroidi!). Ma forse, in questo caso, il successo sembra più speculativo che oggettivo (Vanderhoof JA, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34:312-6).