

Costi e salute: fumare (= morire) per risparmiare? L'effetto del fumo sulla morbilità e mortalità è ben noto e non meraviglia che una riduzione dei fumatori possa portare a un consistente risparmio nella spesa sanitaria misurabile già in pochi anni. Ma, dopo 15 anni, la vita media si allungerebbe tanto che la morbilità associata all'età richiederebbe interventi di assistenza sanitaria tali da produrre una spesa più alta dell'attuale (*N Engl J Med* 337, 1052, 1997).

Fibrosi cistica: tre notizie. La prima riguarda uno studio controllato sulla efficacia della terapia steroidea inalante (fluticasone dipropionato). I risultati sono negativi: nessun effetto favorevole è stato ottenuto sui parametri spirometrici (CV, MEF25, FEV1) né sugli indici di flogosi bronchiale (IL-8, TNF-alfa, elastasi dei neutrofilii nello sputo). È probabile che, almeno alle dosi (400 microgrammi/die) e con l'erogatore (inalatore di polvere secca) utilizzati, il principio farmacologico non riesca a penetrare sufficientemente nel muco iperviscoso che caratterizza questi pazienti (*Arch Dis Child* 77, 124, 1997). La seconda si riferisce a un caso aneddotico, ma apre una prospettiva di terapia e merita perciò di essere messa in evidenza. Si tratta di un paziente fibrocistico, ben studiato dal punto di vista genetico, già affetto da malattia polmonare con infezione da *Pseudomonas aeruginosa*, significativamente migliorato (normalizzazione) nella sua funzione polmonare, con scomparsa dell'infezione da *Pseudomonas*, dopo trattamento chemioterapico (ciclofosfamide e epirubicina) per un fibrosarcoma del femore. Gli Autori spiegano questo fatto con la capacità dei chemioterapici antiblastici di indurre la superespressione del gene MDR (multi-drug-resistance). Questo gene ha una significativa omologia (30-50%) con il gene CFTR che regola la proteina di trasporto del cloro, difettiva nella FC. In effetti, l'RNA messaggero della MDR è stato documentato nelle cellule della mucosa nasale del paziente in questione, ma in nessuno dei soggetti fibrocistici che non avevano ricevuto chemioterapia antiblastica. Un caso è sufficiente per proporre uno studio controllato? (*Lancet* 350, 711, 1997).

La terza notizia ripropone il dibattito sull'utilità dello screening neonatale, sulla cui opportunità si è sempre stati (e si è ancora) in dubbio, particolarmente per la mancanza di una terapia radicale della malattia. Ciononostante, in uno studio prospettico durato 10 anni (*N Engl J Med* 337, 963, 1997) 74 bambini diagnosticati con lo screening presentavano non solo un'età media inferiore alla diagnosi (12 settimane contro 72) ma uno stato nutrizionale significativamente migliore sia al momento in cui questa era stata posta, sia al follow-up ai 10 anni. L'editoriale che accompagna l'articolo (pag. 997), pur mantenendo le perplessità sull'opportunità dello screening, ricorda come il deterioramento della funzionalità respiratoria nei soggetti con FC sia inversamente correlato allo stato nutrizionale e come, in un'analisi costo-beneficio, la spesa di intervento per correggere la malnutrizione alla diagnosi sia superiore ai costi dello screening. Evidentemente, si continuerà a discutere.

Obesità ed ereditarietà. Già dal famoso lavoro danese sui gemelli, le influenze genetiche avevano dimostrato la loro importanza nell'obesità, contribuendo al chiarimento della vecchia diatriba fra ereditarietà e ambiente (*N Engl J Med* 322, 1483-7, 1990). Da una ricerca longitudinale su 854 soggetti nati fra il 1965 e il 1971 è risultato che i bambini obesi al di sotto dei 3 anni di vita sono a basso rischio di essere obesi in età adulta, se i loro genitori non erano obesi (*N Engl J Med* 337, 869-73 e 926-7, 1997). L'obesità dei genitori più che raddoppia il rischio di obesità nell'adulto sia fra i bambini obesi che fra i bambini non obesi al di sotto dei 10 anni di età.

Un farmaco contro l'influenza. Già da decenni sono usate in USA l'amanantadina e la rimantadina nella prevenzione e nella cura dell'influenza: queste sostanze in Italia hanno avuto scarso successo, probabilmente perché la loro attività è limitata al solo virus dell'influenza A, ma anche per la facilità d'insorgenza di ceppi resistenti. Da qualche anno è stato scoperto che un analogo dell'acido sialico (lo zanamivir o GG167) è un inibitore specifico della neuraminidasi (N) del virus del-

l'influenza. La N è un enzima essenziale per la moltiplicazione del virus, perché esso stacca le molecole di acido sialico terminale dai glicconiugati, permettendo la liberazione del virus dalle cellule infette, prevenendo l'aggregazione del virus e probabilmente riducendo l'inattivazione del virus da parte del muco delle vie respiratorie. Lo zanamivir è attivo sia sul virus dell'influenza A che su quello dell'influenza B. È stato visto (*N Engl J Med* 337, 874-80 e 927-8, 1997) in adulti con influenza A o B che la somministrazione dello zanamivir direttamente nelle vie respiratorie (inalato con aerosol) è ben tollerata e riduce i sintomi della malattia non complicata, quando somministrato precocemente. Esso è probabilmente più attivo dell'amanantadina e della rimantadina nel prevenire l'influenza A ed è l'unico farmaco attivo nell'influenza B.

Falsa prevenzione. La parola inglese che viene in mente è "stubborn", un insieme di testardo e zuccone. Il lavoro è pubblicato su *Archives of Diseases in Childhood* (77, 206, 1997) e mostra come l'incidenza di malattia celiaca sia ulteriormente calata nel West Sommerset (Inghilterra), passando nell'ultimo decennio da 1:1228 a 1:4168. Il tutto è ineccepibilmente attribuito alla modificazione delle abitudini alimentari, in particolare modo alla ritardata e più cauta introduzione del glutine nella dieta. Conclusioni: la raccomandazione di dare il glutine tardi e poco ha permesso di prevenire la malattia e bisogna continuare a fare così! Ovviamente, quello che questi inglesi hanno prevenuto sono solo i casi sintomatici (diarrea), e quindi riconoscibili, di celiachia, ma non la malattia in sé. È infatti molto probabile che (considerato che la prevalenza della malattia celiaca nella popolazione generale è risultata intorno al 4-5 per mille in tutti i Paesi, qualora siano stati eseguiti degli screening sierologici) a causa della ritardata introduzione del glutine, si sia invece prodotta una popolazione molto più larga di celiaci (dieci volte di più di quella diagnosticata) che, in quanto asintomatici sul piano gastroenterologico, non vengono riconosciuti né trattati con la dieta senza glutine, rimanendo così esposti ad un elevato rischio di morbilità "a tutto

tondo" (malattie nutrizionali, malattie autoimmuni, tumori). Come l'esperienza svedese ci dimostra chiaramente, "glutine tanto e subito" è l'unico mezzo che abbiamo per fare una vera prevenzione: e sarà proprio l'aumento delle diagnosi per sintomatologia tipica (diarrea nei primi due anni) che ci dirà che stiamo operando bene.

Iodio e mortalità infantile. Uno studio comparso sul *Lancet* (350, 771, 1997) dimostra come la iodinazione delle acque di irrigazione in alcune aree della Cina, dove la deficienza di iodio è endemica, sia una misura sufficiente a correggere il difetto specifico nelle gravide (dosaggi urinari), e porta a un dimezzamento della mortalità neonatale, ancora estremamente elevata e dell'ordine del 50 per mille. È una prova indiretta, ma indiscutibile, di quanto l'ipotiroidismo, più o meno latente, possa condizionare l'adeguato sviluppo del feto e le risposte vitali del neonato.

Tonsillite streptococcica. Si dice che la malattia reumatica è scomparsa. ma non è vero per tutti. In Egitto, ad esempio, la tonsillite streptococcica ha un'incidenza elevata (31 per 100 anni/bambino) e l'1% dei bambini in età scolare ha una valvulopatia reumatica. L'OMS indica dei criteri precisi per la scelta della terapia antibiotica (penicillina), in caso di tonsillite, nei Paesi in via di sviluppo: vanno trattati i casi con essudato tonsillare purulento e linfadenomegalia laterocervicale dolente. Questi criteri, misurati contro il risultato del tampone faringeo, hanno peraltro dimostrato, in un larghissimo studio sul campo in bambini egiziani con tonsillite tra i 2 e i 13 anni, una sensibilità molto bassa (12%), pur avendo buona specificità (94%). Gli Autori suggeriscono che l'antibiotico venga dato anche quando uno solo dei due requisiti sia presente (e così la sensibilità salirebbe all'84%, ma la specificità cadrebbe al 40%). L'editorialista ci ricorda come la coltura da tampone faringeo non sia in grado di distinguere tra malato e portatore, e come almeno la metà dei casi positivi nello studio dovevano di fatto essere portatori. Un ricorso eccessivo alla penicillina causerebbe un aumento delle resistenze batteri-

che in generale e di fatto costituirebbe un altro problema di sanità pubblica. Il problema della prevenzione della malattia reumatica nei Paesi in via di sviluppo è serio, ma il commentatore è scettico sul fatto che i suggerimenti degli Autori aiutino a risolverlo.

Predizione dell'allergia ad inalanti. In uno studio prospettico su 1314 bambini seguiti dalla nascita fino all'età di 3 anni, la presenza di IgE specifiche ad alto titolo verso il rosso d'uovo all'età di un anno, associata alla familiarità per atopia, mostra un valore predittivo del 78% (con specificità del 99%), rispetto alla sensibilizzazione a uno o più antigeni inalanti all'età di tre anni. Nessuna associazione invece con il livello delle IgE cordonali (*J Allergy Clin Immunol* 99, 613, 1997).

Club del Crohn. Della malattia di Crohn continuiamo a parlare perché, stando alla numerosità dei nuovi casi che vengono alla nostra osservazione, ci sembra che non se ne possa fare a meno. Due studi recenti ci danno due conferme. La prima riguarda la budesonide (9 mg in un'unica dose giornaliera) per os (larghissimo studio multicentrico coordinato da italiani; *GUT* 41, 209, 1997) che è risultata efficace in maniera sovrapponibile al prednisolone nell'ottenere la remissione, con il vantaggio di una significativa riduzione di effetti collaterali. La seconda conferma riguarda l'efficacia di una singola infusione di anticorpi monoclonali anti-TNF-alfa (una citochina implicata nella patogenesi della malattia, cui viene attribuita la responsabilità di potenziare i circoli viziosi della flogosi: attivazione dei linfociti, chemiotassi, azione procoagulante ecc.). In questo larghissimo studio controllato contro placebo (*N Engl J Med* 337, 1029, 1997), portato a termine dal gruppo che per primo aveva segnalato l'efficacia di questo trattamento, non si sono registrati effetti collaterali significativi, ma una parola di prudenza è obbligatoria sul lungo termine. La terapia con anticorpi monoclonali anti-TNF-alfa, alla luce di quanto già ora è stato dimostrato, potrebbe peraltro avere indicazione in casi severi e refrattari o, in casi selezionati, prima di porre l'indicazione chirurgica.

Un immuno-soppressore topico nella cura della dermatite atopica. Il tacrolimus (FK 506) si è dimostrato un efficace e ben tollerato immuno-soppressore che ha trovato un'utile applicazione nel trapianto di organo. Sebbene il suo modo di agire sia simile a quello della ciclosporina, esso ha un peso molecolare più basso e una capacità d'inibire l'attivazione delle cellule T da 10 a 100 volte più grande. In uno studio multicentrico europeo, al quale hanno partecipato anche ricercatori italiani dell'Università di Milano, è stato confrontato l'effetto di 3 unguenti, contenenti tacrolimus, rispettivamente alla concentrazione di 0,03, 0,1 e 0,3% (*N Engl J Med* 337, 816-21, 1997). Dopo 3 settimane di trattamento i benefici effetti risultarono, non in modo significativo, proporzionati alla concentrazione del farmaco, ma complessivamente in modo altamente significativo in confronto al solo eccipiente ($p < 0,001$). Unico effetto collaterale una sensazione di bruciore. Nessun dato sull'efficacia a lungo termine.

Supplementi di calcio alla madre durante l'allattamento? Viene comunemente raccomandato alle madri di assumere un supplemento di calcio, pari a 400 mg o più al giorno, per coprire le perdite di calcio che esse subiscono durante l'allattamento al seno. Si sa di sicuro che, in media, durante un allattamento della durata di 6 mesi la densità ossea della colonna vertebrale della madre diminuisce del 4-7%. Ma questa pratica è davvero efficace? Purtroppo sembra proprio di no: cioè la supplementazione di calcio non previene le perdite di calcio dall'osso durante l'allattamento (*N Engl J Med* 337, 523-8 e 558-9, 1997). Essa sembra aumentare solo di poco la densità ossea, dopo lo svezzamento. Tuttavia, anche se dobbiamo ammettere che la salute delle ossa della madre non dipende dall'aumento degli introiti di calcio, durante i mesi dell'allattamento, ciò ovviamente non significa che una buona nutrizione, incluso un adeguato apporto di calcio, non debba essere mantenuta durante la lattazione, né tanto meno debbono sorgere dei dubbi sulla necessità, per il piccolo dell'uomo, del latte materno.