

Caccia all'IPEX (attenzione, è un'al-lertal). IPEX è un acronimo che sta per Immune Dysregulation Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked syndrome: che in pratica vuol dire un difetto congenito, X-linked, dell'immunità, che si manifesta principalmente con una precoce e severa tendenza a sviluppare malattie autoimmuni, con o senza un aumentato rischio di infezioni. Il diabete insulino-dipendente, l'eritrodermia desquamativa ittiosiforme, l'enteropatia con malassorbimento, l'anemia emolitica, la tiroidite sono le manifestazioni che più tipicamente compongono il quadro, di regola a esordio precocissimo nel primo anno di vita, ma singole osservazioni suggeriscono che lo spettro clinico sia più ampio. La prognosi sembra rapidamente infausta, forse favorevolmente influenzabile da un precocissimo intervento nutrizionale (NPT) e con farmaci immunosoppressori-regolatori (ciclosporina). Recentemente (Baud O, et al. *N Engl J Med* 2001;344:1758-62) è stato riportato un caso in cui il trapianto di midollo da donatore compatibile era sembrato risolutivo (ma deceduto a distanza per la sopravvivenza di una eritrofagocitosi la cui relazione con la malattia di base rimane naturalmente in discussione). Di questa malattia si conosce oggi il difetto genetico (mutazione nel gene FOXP3) e il modello animale ("Scurfy mice"), ed è quindi possibile una diagnosi di certezza. Quale sia il rapporto genotipo (mutazione)/fenotipo, lo spettro clinico reale, la storia naturale, l'approccio terapeutico più conveniente sono tutte cose che dobbiamo e possiamo imparare e ogni pediatra può essere d'aiuto. In una recente riunione presso la Clinica Pediatrica di Brescia, si è creato un gruppo di studio soprannazionale per un registro dei casi. Intanto è bene che si cominci a pensare a una possibile IPEX in tutti i casi con malattie autoimmuni ad esordio precoce o precocissimo, o mal inquadrabili, specie se coinvolgono il sistema endocrino, ma anche l'intestino (chissà l'enteropatia autoimmune, così più frequente nei maschi?). Il nostro (di *Medico e Bambino*) Alberto Tommasini fa parte del gruppo ed è disponibile a dare informazioni più dettagliate a chi pensa di trovarsi davanti a un possibile caso (tommasin@burlo.trieste.it).

Antagonisti dei leucotrieni nell'asma: bocciatura sul Lancet. Circa il 5% (ma forse anche di meno) dei pazienti con asma continua ad avere sintomi e a

peggiore la funzione respiratoria nonostante un adeguato trattamento con steroidi inalanti e broncodilatatori. I farmaci anti-leucotrieni sono stati di recente proposti nel trattamento di questi pazienti. Gli studi pubblicati finora hanno dato qualche evidenza di efficacia misurata sui test spirometrici e anche sul consumo di steroidi, senza d'altro canto portare evidenze convincenti di un reale beneficio clinico. Uno studio controllato pubblicato recentemente sul *Lancet* (Robinson DS, 2001;357:2007-11) documenta ora che durante due settimane di trattamento con Montelukast i soggetti con asma corticoreistente non presentano alcun miglioramento rispetto a coloro cui veniva somministrato il placebo né sullo score clinico né sull'uso di beta2-agonisti né sul piano spirometrico (PEF). Tutto da buttare? L'editorialista (Green R, Pavord I. *Lancet* 2001;357:1991) tenta un ultimo salvataggio ipotizzando che un tempo di trattamento più lungo avrebbe forse potuto mostrare qualche vantaggio.

Streptococchi "murati". Dello streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBA) i pediatri continuano a parlare. Un bel lavoro dei microbiologi dell'Università di Ancona (Facinelli B, et al. *Lancet* 2001;358:30-3) ci ricorda come alcuni ceppi di SBA, una volta considerato un patogeno esclusivamente extracellulare, siano in grado di internalizzarsi nelle cellule dell'epitelio respiratorio grazie a una adesina codificata da un gene chiamato prtF1. È probabile che sia questo il meccanismo per il quale, in un certo numero di casi, la penicillina e i betalattamici in genere (come tutti gli antibiotici ad attività extracellulare) non riescono a eradicare lo SBA dal faringe (ed è possibile - ndr - che farmaci ad attività intracellulare come la rifampicina siano spesso efficaci in questi casi proprio per la loro attività intracellulare). Curiosamente, gli Autori del lavoro trovano una chiara correlazione tra la presenza del gene che codifica per la adesina "internalizzante" e il gene della resistenza alla eritromicina. Questo potrebbe essere dovuto alla "vicinanza" dei due geni o alla pressione selettiva (estensivo uso dei macrolidi con selezione di ceppi resistenti proprio nei casi in cui la terapia con betalattamici aveva fallito per la capacità dello streptococco di invadere le cellule). Lo scenario che gli Autori paventano è teoricamente preoccupante (selezione di ceppi invincibili di streptococchi che sfuggono alla

penicillina perché si rifugiano nelle cellule e non sono aggredibili in altra maniera perché sono gli stessi ceppi che hanno imparato a difendersi dai macrolidi). Un dotto editoriale (Podbielecki A, Kreikemeyer B. *Lancet* 2001;358:3) accompagna il lavoro e, forse, ci aiuta anche a capire perché la realtà che sperimenta il pediatra quotidianamente è meno drammatica di quella paventata dai (bravissimi) microbiologi.

Gene-terapia dell'emofilia A. L'emofilia A è una malattia emorragica legata all'X, dovuta a una mutazione del gene che codifica per il fattore VIII: colpisce un maschio su 5.000 soggetti di sesso maschile. Circa il 60% dei pazienti ha una importante mutazione del fattore VIII (attività inferiore all'1%), e quindi ha una grave emofilia, mentre i rimanenti hanno una moderata o lieve emofilia, con un'attività del fattore VIII rispettivamente fra l'1 e 5% o più del 5%. La somministrazione di fattore VIII controlla il sanguinamento dei pazienti con emofilia A, ma solo transitoriamente. Viene proposta la somministrazione del gene (gene terapia) attraverso sistemi non virali, usando fibroblasti cutanei del paziente, nei quali viene trasferito un plasmide contenente la sequenza del gene che codifica per il fattore VIII (Roth DA, et al. *N Engl J Med* 2001;344:1735-42). Le cellule clonate vengono somministrate al paziente per via laparoscopica nell'omente. In 6 pazienti, tutti adulti, è stata effettuata questa tecnica, seguita da un controllo per 12 mesi. È risultato che l'impianto di fibroblasti geneticamente modificati produce nel ricevente fattore VIII e che questo impianto è sicuro e ben tollerato. Questa forma di terapia genica viene consigliata ai soggetti che abbiano un'emofilia grave. Suona la campana anche per l'emofilia A? Le premesse fanno ben sperare, ma è necessario allargare le esperienze e soprattutto disporre di un gruppo di controllo.

Virus dell'epatite C e cervello. Molti studi hanno documentato che il soggetto infetto da virus dell'epatite C (HCV) ha mediamente una qualità di vita peggiore, specie per una serie di disturbi del "tono generale" (sentirsi stanco, sentirsi il cervello annebbiato, perdita della memoria). Certamente si tratta di disturbi la cui origine può avere diversa interpretazione: biologica, ma anche sociale o psicologica. Un interessante studio (Forton D. *Lan-*

et 2001;358:38-9) documenta ora che i soggetti con epatite C che lamentano questi disturbi hanno delle specifiche alterazioni metaboliche a livello cerebrale, ben rilevabili con la spettro-RMN (aumento del rapporto tra colina e creatina nei gangli basali e nella sostanza bianca). Queste alterazioni non sono presenti nei soggetti di controllo sani o con epatite B, non sono correlabili alla citolisi epatica né attribuibili a encefalopatia da fibrosi, non sono attribuibili ad abitudini di vita particolari né all'uso di droghe. Sono peraltro le stesse alterazioni che possono essere documentate nei soggetti con HIV in cui è dimostrabile una infezione della microglia da parte del virus. Per quanto non se ne sia compreso il meccanismo (un'ipotesi potrebbe essere anche quella di un effetto metabolico a distanza di citochine liberate, a causa dell'infezione da HCV, a livello epatico) rimane comunque interessante il fatto che una sorta di encefalopatia può essere presente nei soggetti infettati dall'HCV, e che a questa possono essere attribuiti alcuni disturbi soggettivi spesso sottovalutati ma importanti per la qualità di vita del paziente.

Immunità naturale e infezioni ricorrenti. Le infezioni delle vie aeree superiori (IVAS) del bambino sono molto frequenti nei primi anni di vita. Alcuni fattori di rischio sono ben conosciuti: il sesso maschile, le situazioni di promiscuità, l'asilo nido e il fumo passivo. Ma, come tutti sappiamo, questi fattori non spiegano da soli la frequenza del fenomeno. D'altra parte sappiamo che la lectina, legante il mannosio (LLM), è una glicoproteina che gioca un ruolo importante nella risposta immune innata: si lega agli oligosaccaridi contenenti mannosio e N-acetilglucosamina, presenti su molti microrganismi, e attiva il sistema del complemento, le proteasi del siero e interagisce con i nuovi recettori dei fagociti. Viene considerata come una parte essenziale del sistema immune innato in un periodo della vita, quello dell'infanzia, quando la protezione immune specifica è in via di attuazione a opera del sistema immune adattivo. Per studiare il valore reale della LLM è stato condotto uno studio su 252 bambini al di sotto dei due anni (Koch A, et al. *JAMA* 2001;285:1316-21), valutando il livello di LLM. In 13 bambini con alta frequenza di IVAS la LLM era a livelli bassi ($p < 0,001$). L'associazione del rischio fu limitata alle classi di età da 6 a 17 me-

si. Questi risultati documentano che fattori genetici, come l'insufficienza della LLM, giocano un ruolo importante nelle difese del bambino, in particolare modo nel periodo di maggiore vulnerabilità, fra i 6 e i 17 mesi, quando il sistema immune adattivo è immaturo.

Impareremo a scrivere PCT invece di PCR? La procalcitonina (il pro-ormone della calcitonina) (PCT) aumenta significativamente nel sangue in conseguenza delle infezioni batteriche, mentre i suoi livelli ematici non sono modificati nelle infezioni virali e nelle flogosi non infettive. Una larga serie di lavori (vedi anche una recente pagina gialla che segnalava una review sull'argomento) documentano come il dosaggio della procalcitonina sia effettivamente utile per districarsi in situazioni cliniche difficili (febbre senza altri segni, febbre nel post intervento, febbre col sospetto di malattia immunologia, febbre del trapiantato o del neutropenico ecc.). Uno studio recente (Gervias A. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:507-11) ripropone la validità del dosaggio della procalcitonina nei bambini con infezione urinaria per individuare i casi con interessamento parenchimale renale (scintigrafia con DMSA positiva). Lo stesso studio dimostra inoltre che il test rapido per il dosaggio della PCT (entrato di recente in commercio-immunocromatografico, semiquantitativo) ha la stessa validità del classico test "immunoluminometrico", con un valore predittivo positivo dell'ordine del 90% e assolutamente superiore a quello della classica PCR (44-83%). Altro dato interessante è la correlazione diretta che si riscontra tra il grado di positività dei test per la PCT e la severità della lesione scintigrafica, cosa che invece non è stata documentata per la PCR. È curioso constatare come spesso ciò che è semplice e utile stenta a "decollare". Tutti dovremmo, forse, sentirci responsabilizzati a spingere i nostri laboratori di riferimento a dosare la PCT.

Pneumococco resistente (ma è vero?). Una MIC superiore a 1 o 2 microgrammi/ml per la penicillina o il ceftriaxone basta a definire un pneumococco resistente e, per questa ragione, molte infezioni pneumococche devono essere trattate con altri antibiotici come la vancomicina. Peraltro, dosi standard di betalattamici (penicillina, amoxicillina, ceftriaxone, cefuroxime, cefotaxime) consentono

di ottenere concentrazioni sieriche di farmaco largamente superiori all'unità per millilitro e la questione delle resistenze (che ci viene oggi pressantemente ricordata da chi promuove il nuovo vaccino coniugato) potrebbe dunque essere meno importante sul piano pratico di quanto appaia in laboratorio. Nei fatti, in un bel lavoro pubblicato sul *Pediatric Infectious Disease Journal* (Kaplan S. 2001;20:392-6) viene dimostrato come la terapia standard con ceftriaxone o cefotaxime o cefuroxime sia efficace praticamente sempre nelle malattie invasive da pneumococco, anche quando l'antibiogramma avrebbe "bocciato" gli stessi farmaci. Lo studio, che riguarda 100 casi (due terzi riguardanti batteriemie, gli altri polmoniti, artriti, celluliti), ed esclude a priori i casi con interessamento del SNC, ci aiuta a rimanere convinti che facciamo bene a continuare a fare le cose semplici (come stiamo facendo).

Rotavirus: anche negli adulti (in primavera). Il Rotavirus è il principale agente eziologico della diarrea acuta infantile. Forme gravi, con severa disidratazione, sono state descritte anche nell'anziano. Uno studio epidemiologico, svolto in un ospedale del Giappone, dimostra come questa infezione sia frequentemente in causa anche nella diarrea acuta dell'adulto (Kakajima H, et al. *Lancet* 2001;357:1950). Infatti il Rotavirus fu l'unico patogeno intestinale isolato dalle feci in 97 (14%) di 683 adulti con diarrea acuta sufficientemente grave da meritare il ricovero. Lo studio (che si è svolto dal 1996 al 1999) dimostra anche che l'infezione da Rotavirus nell'adulto ha un picco epidemico che si ripete durante la tarda primavera, diverso quindi da quello invernale ritenuto tipico del bambino.

Pagina gialla e congressi. Alla fine di questa nuova serie di "novità" non possiamo che rinnovarvi l'invito a partecipare ai "Confronti in Pediatria" (Trieste, 31 novembre - 1 dicembre 2001), che ci piace immaginare come una grande Pagina gialla "dal vivo", capace di dare l'occasione a tutti di discutere le novità con gli esperti delle diverse specialità pediatriche. Vi invitiamo anche a partecipare con il vostro caso ai "Casi Indimenticabili in Pediatria ambulatoriale" (Vicenza, 8 febbraio 2002). Inviatelo per posta elettronica: ventura@burlo.trieste.it oppure longog@burlo.trieste.it.