

"Spasmi affettivi": questione di ferro?

Lo spasmo affettivo è un fenomeno ben noto al pediatra, caratteristico del bambino del primo anno di vita (ma a volte perdura anche più a lungo), la cui patogenesi non è mai stata ben compresa. Come noto, se ne distinguono due forme (quella pallida e quella cianotica). Al problema degli spasmi affettivi (breath-holding spells degli anglosassoni) sono dedicati tre articoli e un editoriale di un recente numero del *J Pediatrics* (130, pag. 510, pag. 647, pag. 651, 1997). In breve viene data prova che si tratta di una condizione autosomica dominante a penetranza intermedia, si conferma una vecchia ipotesi che voleva questa condizione in qualche modo favorita dalla carenza marziale, si evidenzia una chiara risposta alla terapia con ferro (70-80% dei casi) anche in soggetti senza chiare alterazioni del pool del ferro e, comunque (nei casi con anemia), anche prima che l'anemia sia corretta. Il ferro ottimalizza la sintesi dei neurotrasmettitori del sistema nervoso autonomo e si ritiene che questo sia il motivo della sua efficacia negli spasmi affettivi, condizione da sempre classificata nell'ambito delle "sincopi vasovagali".

Anorchia o criptorchidismo? La sostanza, che inibisce i dotti di Mueller e che concorre a una normale differenziazione sessuale maschile, viene prodotta dai testicoli sia nella vita fetale che dopo la nascita. Dei bambini con fenotipo maschile e testicoli non palpabili, solo quelli che hanno in circolo concentrazioni dimostrabili di questa sostanza possiederebbero tessuto testicolare funzionante. Dallo studio di 65 neonati, fenotipicamente maschi e con testicoli non palpabili, è risultato che la misurazione della sostanza inibente i dotti di Mueller può essere usata per determinare la situazione testicolare (*N Engl J Med* 336, 1480-6 e 1519-21, 1997). Questa prova permette di differenziare l'anorchia dei testicoli non discesi in bambini con criptorchidismo bilaterale: essa inoltre serve a valutare l'integrità testicolare in bambini che presentano una situazione d'intersesso. Questa sostanza, almeno per ora, deve essere utilizzata solo per fini diagnostici, poiché sembra che essa, dopo la nascita, non possieda alcuna azione biologica.

La vaccinazione contro il virus dell'epatite B riduce l'incidenza del carcinoma

epatocellulare. Grazie a un programma di vaccinazione contro l'HBV, a Taiwan (la vecchia Formosa), nel corso di 10 anni la percentuale di bambini positivi per l'HBsAg si è abbassata dal 10% a meno dell'1%. Per riscontrare un effetto favorevole sull'incidenza del CEC sarebbe stato necessario attendere ancora 40-50 anni, per permettere ai vaccinati di raggiungere l'età di 60 anni, quando l'incidenza del CEC risulta più elevata. Tuttavia, per dimostrare fin da ora l'effetto favorevole della vaccinazione contro l'HBV, è stata valutata l'incidenza del CEC fra i bambini (*NEJM* 336, 1855-9 e 1906-7, 1997) di Taiwan. L'incidenza media annuale di CEC in bambini da 6 a 14 anni si è abbassata dallo 0.70 per 100.000 bambini fra il 1981 e il 1986, allo 0.57 dal 1986 al 1990, fino allo 0.36 fra il 1990 e il 1994 ($p < 0.01$). Questo abbassamento d'incidenza è una prova ulteriore che l'HBV è la causa del carcinoma epatocellulare.

Campi magnetici e leucemia nel bambino: sembra che non sia vero.

Studi di qualche anno fa hanno messo in evidenza l'associazione tra leucemia linfoblastica acuta (LLA) del bambino e "indicatori surrogati" di esposizione ai campi magnetici. Tuttavia in una recentissima pubblicazione (*NEJM* 337, 1-7 e 44-46, 1997) questa affermazione non è risultata vera. Il rischio di LLA dei bambini non è risultato correlato col livello di campo magnetico negli ambienti abitativi del bambino né in quelli nei quali la madre aveva soggiornato in gravidanza. Nel commento viene ricordato che negli ultimi anni numerose commissioni di esperti avevano già concluso che non vi sono prove convincenti che le linee elettriche ad alto voltaggio siano di un qualche pericolo o addirittura causa di cancro.

PET e CROHN (ma non è una favola danese). Il morbo di Crohn torna spesso sulla pagina gialla, sia per la "passione" specifica di chi scrive sia perché, nei fatti, si tratta di una condizione la cui incidenza sembra in significativo aumento e la cui età di esordio tende ad abbassarsi sempre più dentro l'età pediatrica. Abbiamo più volte segnalato come l'ecografia e la scintigrafia con leucociti marcati siano di grande aiuto nello screening non invasivo (prima delle conferme endoscopiche e radiologiche) o nel seguire il paziente nel tempo. A queste tecniche si può aggiungere oggi

la PET (tomografia a emissione di protoni). Questa indagine (che avviene iniettando glucosio marcato = fluoro 2 deossi D glucosio o FDG) individua le aree del corpo ad aumentata attività glicolitica (dove appunto si accumula il FDG), e viene classicamente utilizzata per valutare l'attività e la vascolarizzazione della corteccia cerebrale. La PET è peraltro in grado di individuare aree dove sono attivi processi infiammatori (attività glicolitica dei leucociti) e, di fatto, si è dimostrata estremamente fedele nel definire la sede, l'attività e l'estensione della malattia in casi di colite ulcerosa e malattia di Crohn (*Lancet* 350, 262, 1997).

Nuove possibilità per la diagnosi prenatale.

In un recente studio su *Lancet* (350, 485, 1997) viene riportato che è stato possibile estrarre DNA fetale dal siero e dal plasma rispettivamente del 70 e dell'80% di donne gravide (feto maschio, amplificazione con la tecnica della PCR delle sequenze del cromosoma Y fetale). La quantità di plasma necessario è minima (10 microlitri). Meno efficiente la ricerca sul sangue intero (10% positività). La presenza di DNA fetale circolante nel plasma materno è di grande interesse concettuale e, naturalmente, apre prospettive di semplificazione della diagnosi prenatale, almeno per alcune malattie genetiche.

I corticosteroidi per via inalatoria aumentano il rischio di cataratta?

Oculisti e pediatri sanno che l'uso dei corticosteroidi (C) per via sistemica rappresenta un rischio di cataratta sottocapsulare posteriore. Questa possibilità esiste anche quando i corticosteroidi sono usati per via inalatoria? Sarebbe proprio di sì, secondo i risultati di una ricerca australiana (*NEJM* 337, 8-14 e 46-48, 1997), eseguita soltanto in soggetti adulti. Dosi totali più elevate di beclometasone sono risultate associate a un maggior rischio di cataratta sottocapsulare posteriore ($p < 0.001$). La maggiore prevalenza è stata riscontrata in quei pazienti la cui dose totale aveva superato i 2000 mg (ricordiamoci che un puff eroga 100 µg). Questa constatazione riguarda poco i bambini, se si pensa che anche con la somministrazione di 2 puff per 3 volte al giorno per 6 mesi, la dose somministrata è di 108 mg in totale: ricordiamoci che di recente è stato affermato che i bambini che ricevono un trattamento con C per via inalatoria

non necessitano di essere screenati per la cataratta (Abuekteish, *Thorax* 50, 674-6, 1995) e ricordiamoci che nel bambino non esistono tutti quei fattori di rischio (soprattutto il fumo di sigaretta) così importanti per far insorgere la cataratta nell'adulto.

L'etidronato nella cura dell'osteoporosi da corticosteroidi. Fra gli effetti collaterali spiacevoli dei corticosteroidi, va ricordata in prima linea la osteoporosi: questo grave effetto è risultato strettamente in rapporto con la dose cumulativa. Sotto questo riguardo è stato visto che le maggiori conseguenze sulla mineralizzazione dell'osso si hanno nei primi 3-6 mesi di trattamento, dopo i quali gli effetti osteopenizzanti si riducono. Già erano comparse in letteratura pubblicazioni attestanti i buoni effetti di cicli intermittenti di terapia con etidronato, ma ancora non era stata riportata una ricerca, durata almeno per un anno, in doppio cieco, contro placebo su un numero elevato di pazienti. I bifosfonati (etidronato) sono analoghi del pirofosfato: essi si legano avidamente alla parte minerale dell'osso e inibiscono il suo riassorbimento da parte degli osteoclasti. 141 soggetti adulti, nei quali dopo poco tempo era stato iniziato un trattamento con corticosteroidi, sono stati trattati con etidronato in 4 cicli intermittenti (400 g al giorno per 14 giorni), seguiti dalla somministrazione di calcio (500 mg al giorno per 76 giorni) (*NEJM* 337, 382, e 420, 1997). Alla fine del trattamento è risultato che la somministrazione intermittente di etidronato previene la perdita di ossa vertebrali e trocanterica nei soggetti trattati a lungo e a dosi alte di corticosteroidi.

Il trapianto di sangue del cordone nelle malattie ematologiche (sintesi di esperienza italiana). Dopo un primo trapianto, seguito da successo, di sangue del cordone ombelicale in un paziente con anemia di Fanconi (1989), il numero delle Banche del sangue del cordone è andato progressivamente aumentando, insieme al numero dei trapianti con sangue del cordone, da consanguinei e da non consanguinei (*NEJM* 337, 373-81, 1997). Fra 78 pazienti che ricevettero sangue del cordone da consanguinei, la sopravvivenza a un anno fu del 63% mentre fra i 65 pazienti che ricevettero il trapianto da non consanguinei la sopravvivenza a un anno fu del 29%. Lo stato di negatività sierologica per il virus citomegalico dei rice-

venti si accompagnò a una maggiore sopravvivenza e a una minore incidenza di malattia da trapianto verso ospite. Viene concluso che il sangue del cordone è un'utile fonte alternativa di cellule staminali ematopoietiche per pazienti pediatrici e per qualche paziente adulto con malattie ematologiche maggiori.

Enteropatia autoimmune: dalla nascita in poi... L'enteropatia autoimmune è oggi la causa relativamente più frequente della cosiddetta diarrea intrattabile del lattante. Un recente studio multicentrico italiano aveva inoltre documentato come, tra le condizioni che determinano diarrea intrattabile, l'enteropatia autoimmune fosse quella con il più largo range di età d'esordio (dal primo mese fino all'adolescenza) (*Europ J Pediatr* 154, 522, 1995). Un brillante e meticoloso lavoro coordinato da Gino Corazza (*Lancet* 350, 106, 1997) dimostra come questa severa condizione (solo raramente responsiva al trattamento immunosoppressivo) possa esordire anche in età francamente adulta e rischi di essere impropriamente inquadrata come celiachia inveterata, non responsiva alla dieta senza glutine.

Porpora trombocitopenica idiopatica, immunoglobuline e splenectomia. Nel bambino la cronicizzazione di una situazione di porpora trombocitopenica idiopatica (PTI) è un evento molto raro: talvolta anche la splenectomia non riesce a portare a guarigione questi soggetti. Quello che rende più difficile il problema è che, fino a oggi, non è prevedibile se la splenectomia avrà o meno successo. Dallo studio di 30 pazienti (tutti adulti) con PTI è risultato che quelli che avevano una buona o un'eccellente risposta alla splenectomia erano quelli che avevano risposto meglio all'iniziale somministrazione di immunoglobuline (Ig). Al contrario i pazienti che avevano risposto meno alle Ig era difficile che avessero risposte buone o ottime alla splenectomia (*N Engl J Med* 336, 1494-8, 1997).

(Fito)estrogeni e soia. La genisteina, la daidzeina e i loro glicosidi sono delle sostanze ad attività estrogenica (fitoestrogeni) contenuti in elevata concentrazione nei semi di soia e la cui attività ormonale è dimostrata nell'uomo dalla loro efficacia in alcune malattie ormono-dipendenti. Un recente studio ha evidenziato come

queste sostanze siano presenti ad alta concentrazione nel siero di bambini allattati con formule a base di soia in confronto a quelli allattati al seno o con formula a base di latte vaccino. L'allarme è naturalmente giustificato, ma non c'è ancora alcuna evidenza di effetti clinici sfavorevoli. Quindi attendiamo conferme e cerchiamo di capire meglio cosa succede "realmente" prima di farci sballottare dalle notizie.

Novità per l'AIDS del bambino. Fino a oggi la zidovudina (Z) è stata il farmaco di scelta per il trattamento iniziale del bambino sintomatico, con infezione da HIV. Di recente è stato presentato uno studio multicentrico che confronta, in 831 bambini, gli effetti della Z con quelli della didanosina (D) e con quelli dei due farmaci associati (*N Engl J Med* 336, 1704-12, 1997). È risultato che nel bambino sintomatico, infettato con HIV, sia la D da sola che la D-Z sono più efficaci della Z da sola: in particolare l'effetto della D da sola è molto vicino a quello della D-Z; il trattamento con D da sola fu associato a una minore tossicità ematologica.

Polimorfismo del gene recettore della vitamina D e densità ossea. La densità ossea ha una forte componente genetica, per cui viene calcolato che gran parte della variabilità della densità ossea nella popolazione sia legata a fattori ereditari. La dimostrazione di un gene che codifica per il recettore per la vitamina D ha permesso di confermare questo punto di vista, di migliorare le nostre conoscenze sulla patogenesi dell'osteoporosi, di identificare i soggetti a rischio di complicazioni (dolori, fratture) e infine di stabilire con buona precisione i modi più razionali per prevenirla e per curarla. Già nel 1994, Morrison e coll. (*Nature* 367, 284-7) dimostrarono che le variazioni alleliche di questo gene erano responsabili dei 3/4 della densità ossea, sia nei maschi che nelle femmine, per cui la sua variabilità e cioè il suo polimorfismo sarebbero stati responsabili delle variazioni ereditarie della massa ossea. Di recente sono state identificate 3 varianti alleliche del gene, alle quali è stata attribuita con maggiore precisione la diversità ereditaria della densità ossea (*NEJM* 337, 77-82 e 125-6, 1997). È su questa base che si comprende l'affermazione del Prof. Charles Dent di Londra: "l'osteoporosi del vecchio è una malattia pediatrica".