

Quando "gatta ci cova". Sul numero dell'8 gennaio 1998 del *New England Journal of Medicine* (p.112) viene riportato il caso di un bambino di 11 anni con storia acuta di convulsioni, seguite da disturbi della coscienza e da comportamento aggressivo. La diagnosi fu alla fine (titoli anticorpali più PCR su siero) quella di malattia da graffio di gatto con encefalite da *Bartonella quintana*. Quest'ultima è una parente strettissima della *Bartonella henselae* ed è, come questa, responsabile riconosciuta delle manifestazioni sistemiche della malattia da graffio di gatto (nelle due forme possibili di granulomatosi o angiomatici bacillare). All'inizio della storia si pensava che questa patologia fosse appannaggio esclusivo dei soggetti immunodepressi (AIDS), ma sono ormai numerose le segnalazioni che riguardano anche soggetti immunocompetenti. L'encefalite è una delle possibili manifestazioni sistemiche della malattia da graffio di gatto (e l'agitazione con aggressività del comportamento ne sono una caratteristica peculiare) ma è la prima volta che la *B. quintana* viene riconosciuta come agente eziologico (da notare che la sierologia non distingue tra l'infezione da *B. henselae* e *B. quintana*). Un recentissimo e brillante studio pubblicato sul *NEJM* (337, 1876, 1997) su una casistica di 49 casi con angiomatici bacillare in soggetti con AIDS, dimostra, tra l'altro, come nel caso di localizzazione cutanea l'infezione sia parimenti attribuibile alla *B. henselae* e alla *B. quintana*. I casi a localizzazione epatica ("peliosi epatica") e linfonodale sono invece dovuti, di regola, all'infezione da *B. henselae* e quelli a localizzazione ossea (ricordarsi che le infezioni da *Bartonella* costituiscono parte delle "osteomieliti" da causa non spiegata) a infezione da *B. quintana*. È noto che il gattino è il *reservoir* dell'infezione da *Bartonella* e che la pulce è il vettore. La *B. quintana* può essere veicolata dai pidocchi, e questo spiega sia l'associazione di questa infezione con le più basse condizioni igienico-ambientali sia il fatto che in alcuni casi di bartonellosi non è documentabile il contatto

con l'animale domestico. Lo studio ci offre anche una preziosa indicazione terapeutica: i macrolidi, ma non il co-trimoxazolo, la ciprofloxacina, la penicillina o le defalospirine, appaiono protettivi assieme alle tetracicline e alla rifampicina.

Movimenti della bocca (fetali) e sesso. I movimenti della bocca hanno poco significato per il feto, ma sono una delle acquisizioni essenziali per la sopravvivenza del neonato (suzione). Come per altre funzioni evolutive, le femmine sono precoci rispetto ai maschi, e dalla sedicesima settimana di età gestazionale sono riconoscibili alla registrazione ecografica per un numero di movimenti della bocca significativamente superiore rispetto ai maschi (*Lancet* 350, 1820, 1997).

La lamotrigina nella sindrome di Lennox-Gastaut. La sindrome di Lennox-Gastaut (SLG) è una delle più gravi forme di epilessia del bambino. È caratterizzata da ritardo mentale, frequenti convulsioni di diverso aspetto (resistenti al trattamento) e da un reperto EEG caratteristico. La lamotrigina (*Lamictal* della Glaxo Wellcome) è un antiepilettico relativamente recente, somministrabile per bocca, che si è dimostrato utile nel trattamento delle forme parziali o generalizzate, sia da solo che in associazione con altri antiepilettici. Una ricerca in doppio cieco è stata condotta dal Gruppo di Studio per la lamotrigina (di cui fanno parte anche ricercatori italiani) in collaborazione con altri. 79 pazienti, in età compresa tra i 3 e i 25 anni, sono stati trattati con lamotrigina per 16 settimane, mentre il gruppo trattato con placebo era rappresentato da 90 soggetti; alla fine della ricerca si è concluso che la lamotrigina è un farmaco efficace e ben tollerato nel trattamento delle convulsioni associate a SLG (*NEJM* 337, 1807-12, 1997).

Le quattro "M" (in inglese) dell'ossido nitrico; Mediator, Medicine, Murderer, Marker. L'ossido nitrico (NO) viene prodotto, in piccola quantità e in maniera pulsatile, a livello endoteliale e del sistema nervoso, grazie a un enzima costitutivo (la ossi-

do-nitrico-sintetasi o cNOS), e ha un ruolo fondamentale nella regolazione della vasodilatazione e più in generale nel rilasciamento della muscolatura liscia. In questo senso, trova oggi uno spazio terapeutico definito nel trattamento (inalazione) dell'ipertensione polmonare primitiva e secondaria e della polmonite interstiziale dell'immunodepresso (vedi Pagina gialla 7, 358, 1994 e 3, 146, 1997). Peraltro, la produzione di NO può avvenire anche in altre sedi (particolarmente ad opera di macrofagi, cellule di Kupffer, mastociti, cellule epiteliali e fibroblasti, ma anche da parte delle stesse cellule endoteliali) sotto l'impulso di un enzima inducibile (iNOS), la cui produzione è stimolata da parte di alcune citochine (in particolare l'interferon gamma) liberate nel corso di processi flogistici. In questo caso la produzione è massiva e continua e l'NO, pur svolgendo un ruolo favorevole di tipo difensivo nell'eliminazione dei microrganismi e delle cellule di tipo neoplastico, ha sostanzialmente un effetto citotossico-istotossico, mediato dalla formazione di radicali liberi. La produzione di iNOS (ma non quella di cNOS) è inibita dai glucocorticoidi e a questo fatto va attribuito in parte l'effetto antinfiammatorio di questa categoria di farmaci. L'aumento di NO nell'aria espirata era già stato utilizzato come marker di flogosi bronchiale in soggetti adulti. Recentemente, il gruppo padovano di broncopneumologi pediatri ha dimostrato che effettivamente la misurazione di NO espirato può essere utilizzata come tecnica non invasiva per documentare la flogosi bronchiale. Nella loro esperienza (*J Pediatr* 131, 381, 1997) le concentrazioni di NO nell'aria espirata risultano significativamente più elevate in soggetti con asma acuto rispetto ai controlli sani, e diminuiscono significativamente dopo terapia steroidea. Nessuna modifica si ottiene invece dopo terapia con il solo broncodilatatore (anche nel caso in cui questo farmaco normalizzi o migliori significativamente i parametri spirometrici), a dimostrazione che è la flogosi, e non la broncoostruzione di per sé, a determinare l'aumento di NO esalato. Di fatto la misurazione di que-

sto parametro risulta così migliore della stessa spirometria per la valutazione della flogosi bronchiale asmatica.

Citopenie autoimmuni ricorrenti: una pensata in più. La sindrome di Di George (aplasia timica, difetto dei T linfociti, ipoparatiroidismo, cardiopatia cono-truncata) e la cosiddetta sindrome velo-cardio-faciale (stesso tipo di cardiopatia, associata a labiopalatoschisi e disturbo di apprendimento) sono associate a microdelezione del braccio lungo del cromosoma 22 (22q11.2). Una recente segnalazione (*J Pediatr* 131, 484, 1997; due casi) indica come l'emocitopenia autoimmune ricorrente/persistente (specie l'anemia emolitica) possa essere la spia di questa cromosomopatia e la conseguenza del disturbo immunologico cui è associata. Utilità dell'informazione? Scarsa. Ma dare spiegazione di un disturbo non compreso può aiutare.

Genetica dell'atopia: un gene dopo l'altro. L'interleuchina 4 (IL-4) gioca un ruolo centrale nell'espressione dell'atopia. Questa citochina, la cui produzione caratterizza i cosiddetti linfociti T "Helper" di secondo tipo (TH2), una volta attivato il suo recettore, stimola i linfociti B a produrre IgE e aumenta l'espressione delle molecole di adesione degli endoteli, che attraggono specificamente gli eosinofili e inducono, in un circolo vizioso positivo, la differenziazione dei linfociti CD4 in TH2. Alterazioni del gene regolatore dell'IL-4 (cromosoma 5q) e del suo recettore (cromosoma 16p) sono già stati messi in relazione all'atopia (*Science* 264, 1152, 1994; *Genomics* 10, 801, 1991) e ora un gruppo di ricercatori statunitensi ha individuato un'associazione tra una mutazione del gene regolatore della catena alfa del recettore dell'IL-4 e atopia (in particolare dermatite atopica severa e sindrome da iper-IgE). L'allele mutante del recettore per l'IL-4 comporta la sostituzione della glutamina con l'arginina in posizione 576 (R576) e condiziona un aumento di affinità tra IL-4 e ligando, con conseguente potenziamento dell'attività dell'IL-4 (*N Engl J Med* 337,

1720, 1997; *N Engl J Med* 337, 1766, 1997). Un commento all'articolo (*Lancet* 350, 1827, 1997) ci ricorda come siano in corso sperimentazioni cliniche relative all'efficacia terapeutica (nelle malattie atopiche severe, in particolare nell'asma) con il recettore solubile dell'IL-4. Questo prodotto potrebbe essere utile (sia nel caso di una eccessiva produzione di IL-4 che di un eccesso di avidità del suo recettore) sottraendo l'IL-4 ai suoi recettori naturali.

Profilassi della varicella e acyclovir. L'efficacia dell'acyclovir nella profilassi della varicella dopo esposizione ha già avuto qualche dimostrazione (*Arch Dis Child* 69, 639, 1993; *Pediatrics* 92, 219, 1993; *Pediatr Infect Dis J* 14, 152, 1995). Il punto critico è che la somministrazione di acyclovir venga iniziata dopo 9-11 gg dal presunto contagio, al momento cioè della seconda viremia (che è quella più massiva): il farmaco, infatti, viene attivato solo in presenza di una timidin-chinasi herpes virus-specifica. L'estensione su più ampia casistica di uno degli studi citati (è curioso notare come di questo argomento si siano occupati quasi esclusivamente due gruppi di ricerca cinesi) non solo conferma l'efficacia di questa modalità di profilassi, ma dimostra come larga parte dei soggetti esposti alla varicella e profilassati con acyclovir orale (10 mg/kg per 4 volte al dì) sviluppano una immunità specifica permanente nel tempo e protettiva (*Pediatr Infect Dis J* 16, 1162, 1997). Solo 2 dei 27 bambini profilassati svilupparono la varicella (7,4%) contro 10 dei 13 (77%) cui non era stato somministrato il farmaco. In particolare nessun caso esposto a varicella come fratello (e quindi più a rischio di malattia grave), e sottoposto a profilassi, si è ammalato. Una immunità permanente a tre mesi (IgG, risposta linfocitaria specifica) è stata documentata nel 70% (17/25) dei soggetti esposti e profilassati che non hanno sviluppato malattia. Tutto ciò rappresenta un'acquisizione importante, ma non va dimenticato che le (sagge) raccomandazioni ufficiali limitano ai casi a rischio (immunodepressi, soggetti affetti da altre malattie, adolescente e adulto

suscettibile e, forse, il contagio tra fratelli) l'indicazione della profilassi post-esposizione. Oltre al costo del farmaco (ancora elevato, anche se ora, passati i 17 anni di diritto di brevetto, il prezzo generico si è abbattuto; *Pediatr Infect Dis J* 16, 838, 1997) va tenuto in conto il costo del dosaggio degli anticorpi specifici, necessario per la verifica che il soggetto profilassato abbia acquisito un'immunità specifica.

Febbre e petecchie: fidarsi del collo d'occhio. La febbre elevata, accompagnata acutamente dalla comparsa di petecchie, evoca necessariamente il sospetto di una sepsi, in particolare meningococcica. Ciononostante, se il bambino appare in buone condizioni, quest'ultimo evento è del tutto improbabile. È in sostanza quanto ci dicono alcuni pediatri di un servizio di emergenza del Massachusetts (*J Pediatr* 131, 398, 1997) a conclusione di uno studio prospettico su 411 (*sic!*) lattanti e bambini (66% sotto l'anno), presentatisi al loro dipartimento con febbre alta (> 38 °C) e petecchie. In tutti i casi, oltre alla valutazione clinica, sono stati eseguiti esami del sangue (con valutazione della coagulazione e una emocoltura), una rachicentesi e, dopo le dimissioni, sono state raccolte notizie al telefono. Solo otto bambini avevano evidenza di batteriemia e sepsi clinica (due positivi per meningococco, uno per SBA, due per pneumococco - che clinicamente stavano bene - e tre con emocoltura negativa, ma evidenza clinica di sepsi-purpura fulminans, di cui uno deceduto). In nessun caso la coltura della rachicentesi fu positiva. Nel complesso 357 bambini furono giudicati di "buon aspetto" e 53 "evidentemente sofferenti". Tutti i casi di sepsi appartenevano a questo secondo gruppo (sensibilità del giudizio clinico a colpo d'occhio 100%, specificità 17%). La presenza di porpora (ma non il numero e la distribuzione delle petecchie), la conta dei GB < 5000 o > 15.000/mm³ e l'allungamento del tempo di protrombina hanno altrettanto buona sensibilità dell'osservazione clinica rispetto alla presenza di uno stato settico.