

Intervallo QT e morte improvvisa del lattante (SIDS). Una pubblicazione di autori italiani apre, ancora una volta, un fascicolo del *N Engl J Med* (338, 1709-14 e 1760-1, 1998): ne è argomento la SIDS e le cause che la determinano. Come si sa, la SIDS ha un'origine multifattoriale. Già da tempo era stata avanzata l'ipotesi che il prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma potesse aumentare il rischio di aritmie ventricolari, pericolose per la vita, contribuendo in modo decisivo alla comparsa di questa tragica circostanza. Dopo 20 anni di studi prospettici gli autori hanno osservato che il prolungamento dell'intervallo QT nelle prime settimane di vita è fortemente associato con la SIDS. Lo screening elettrocardiografico neonatale può permettere la precoce identificazione di un'elevata percentuale di lattanti a rischio di SIDS, in base alla quale possono essere instaurate efficaci misure preventive.

Azitromicina: promossa nella malattia da graffio di gatto. La malattia da graffio di gatto è sempre più al centro dell'interesse dei pediatri, non solo per la relativamente recente scoperta dell'agente eziologico (la *Bartonella* o *Rochalimea henselae*), ma perché, grazie anche alla disponibilità del test diagnostico sierologico (sia in immunofluorescenza che in ELISA), lo spettro clinico della malattia appare ora molto più ampio della classica linfadenite regionale. Questo comprende forme sistemiche viscerali (granulomi epato-splenic), ossee (probabilmente una parte non piccola delle spondilodisciti che rimangono incompresi dal punto di vista eziologico), cutanee (principalmente la cosiddetta angiomatosi bacillare), quadri di tipo encefalítico, la corioretinite, l'endocardite (vedi di seguito) e altre manifestazioni ancora, tutte una volta ritenute presenti solo negli immunodepressi e ora più o meno largamente descritte anche in soggetti (almeno apparentemente) immunocompetenti. Classicamente, comunque, si è a lungo ripetuto che per nessun antibiotico era stata data una chiara evidenza di efficacia, e che probabilmente il decorso della malattia (di regola benigno qualsiasi sia la localizzazione) non veniva influenzato da alcun tipo di terapia. Qualche evidenza favorevole,

aneddotica, retrospettiva, non controllata, era comunque già stata segnalata per la rifampicina e la rifabutina, per la ciprofloxacina, per la gentamicina e per l'azitromicina. L'efficacia dell'azitromicina (10 mg/kg per un giorno, poi 5 mg/kg per altri 4 giorni in monodose), almeno nell'accelerare i tempi di risoluzione della classica linfadenite regionale, è stata ora dimostrata in uno studio prospettico randomizzato controllato (*Pediatr Infect Dis J* 17, 447, 1998).

Cuore... di gatto. Di recente è stato riportato nella letteratura pediatrica (*J Pediatr* 132, 1055, 1998) un caso di endocardite severa, attribuibile a infezione da *Bartonella henselae* conseguente a graffio di gatto, in un bambino di quattro anni con aorta bicuspidale. L'evoluzione della malattia è stata drammatica, con formazione di vegetazioni della valvola aortica e necessità di ricorso d'urgenza alla sostituzione valvolare. Inizialmente le colture erano state negative, e non c'era stata risposta alla terapia antibiotica con ceftriaxone e aminoglicosidi. L'elevato livello di IgM contro la *Bartonella* (e il modificarsi del titolo nel tempo), assieme alla dimostrazione della presenza del batterio nelle granulazioni endocardiche (colorazione di Warthin-Starry, tecnica della reazione a catena della polimerasi - PCR), hanno permesso di porre la diagnosi eziologica di bartonellosi. La terapia con eritromicina endovena e rifampicina sarebbe poi stata risolutiva. Dal lavoro apprendiamo anche che non pochissime sono già le segnalazioni nella letteratura dell'adulto di endocarditi da *Bartonella (henselae e quintana)*, alle quali aggiungiamo un caso di nostra recente osservazione (bambina di cinque anni con quadro clinico caratterizzato da febbre "non spiegata", interessamento encefalítico, insufficienza tricuspoidale), in cui la diagnosi è stata posta rapidamente grazie alla routine di dosare le IgM anti-*Bartonella* in ogni febbre di origine indeterminata, e in cui l'evoluzione è stata meno drammatica (grazie al pronto ricorso alla azitromicina e alla rifampicina).

Enzimi, intestino e autoimmunità. È noto che antigeni intestinali possono essere il bersaglio di diversi autoanti-

corpi in diverse malattie autoimmuni: anticorpi anti-enterocita nell'enteropatia autoimmune, endomiosio della membrana basale (= transglutaminasi umana tissutale) nella celiachia. Un altro possibile autoantigene è stato ora identificato nell'enzima triptofano-idrossilasi (presente nelle cellule enterocromaffini che producono la serotonina). La presenza di autoanticorpi contro questo enzima caratterizza infatti i soggetti con sindrome poliendocrina autoimmune di tipo 1 (sindrome prevalentemente caratterizzata da ipoparatiroidismo e insufficienza surrenale autoimmune e candidiasi cronica da autoaggressione verso i linfociti adibiti alla risposta specifica), che presentano anche disturbi intestinali (prevalentemente diarrea) (*Lancet* 352, 255, 1998). Di grande interesse speculativo è il fatto che, ancora una volta, il bersaglio dell'autoimmunità sia un enzima (vedi non solo la transglutaminasi nella celiachia, ma anche la tirosinasi nella vitiligine, la tireoperossidasi nella tiroidite, gli enzimi microsomiali nell'epatite autoimmune, la glutammico-decarbossilasi nel diabete ecc.), fatto che lascia ipotizzare che questo tipo di proteine inducano una risposta autoimmune modificando e modificandosi insieme al substrato su cui agiscono, o possano non essere riconosciute come "self" in funzione della loro tardiva comparsa nello sviluppo fetale e di un'incompleta o tardiva presentazione timica. Resta vero che si tratta di modelli di malattia che verosimilmente permetteranno di capire la relazione tra agenti scatenanti esogeni, autoantigeni e autoimmunità clinica.

Ancora su talidomide e malattie autoimmuni. La talidomide (tristemente nota per l'effetto teratogeno e la gravissima epidemia di focomelia di cui è stata responsabile) può venire considerata oggi, a tutti gli effetti, un potente farmaco immunosoppressore; la sua efficacia, dovuta al blocco della trascrizione del TNF- α , è ben documentata nella malattia da trapianto contro ospite, nella malattia di Behçet e anche in singoli casi con malattia infiammatoria cronica intestinale resistente ad altre terapie (è questa anche la nostra personale esperienza). Il farmaco agisce, in pratica, come un anticorpo mono-

clonale contro il TNF, e il suo uso potrebbe essere preso in considerazione in un ampio spettro di malattie autoimmuni, almeno quando venga documentata una produzione di TNF e una sintomatologia clinica non controllabile dalla terapia standard. È di fatto quello che suggerisce un interessante *case report* pubblicato su *Lancet* (352, 544, 1998), riguardante un caso di artrite reumatoide sistemica in cui, nonostante l'uso di diversi immunosoppressori, era evidente sia la persistenza della sintomatologia clinica sia un'elevata percentuale di linfociti periferici produttori TNF, mentre una soddisfacente risposta su entrambi i parametri si è verificata dopo l'inizio della terapia con la talidomide.

l'alendronato nella cura dell'osteoporosi da corticosteroidi. Fra le tante complicanze nell'uso prolungato di corticosteroidi, l'osteoporosi è quella che si verifica con maggiore frequenza. Fino a oggi non è conosciuto un sicuro mezzo per prevenirla o per curarla: esperienze con estrogeni, con dosi elevate di vitamina D e con calcitonina, sono state spesso deludenti. Di recente i bifosfonati hanno dimostrato d'inibire il riassorbimento osseo, senza essere responsabili di effetti collaterali evidenti. L'alendronato è un potente bifosfonato che aumenta la densità ossea delle anche, della colonna e di tutto l'organismo, mentre abbassa di conseguenza l'incidenza delle fratture. Gli effetti favorevoli dell'alendronato nelle donne in menopausa con osteoporosi sono ormai ben conosciuti. Uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco su 477 pazienti (da 17 a 83 anni), ha dimostrato che il farmaco aumenta la densità ossea durante il trattamento prolungato con corticosteroidi (*N Engl J Med* 339, 292-9, 1998). I pazienti sono stati trattati con 2,5, 5 o 10 mg di alendronato al giorno per bocca per 48 settimane. Contemporaneamente ogni paziente ha ricevuto da 800 a 1000 mg di calcio elementare e 500 UI di vitamina D al giorno. I gruppi riceventi 5 e 10 mg al giorno di alendronato hanno risposto meglio. Gli eventi gravi hanno avuto uguale incidenza nei diversi gruppi (trattati e placebo), ma per gli eventi non gravi è stato notato un lieve incremento nel gruppo trattato con 10 mg: si tratta-

va di dolori addominali non tali, tuttavia, da richiedere la sospensione del trattamento.

Efficacia della lamivudina nell'epatite B cronica. Nel mondo circa 300 milioni di persone, di cui i 3/4 di origine asiatica, sono portatori di epatite B cronica. Come si sa, l'epatite B cronica può causare cirrosi, cancro del fegato e morte. Il trattamento con interferon- α è l'unica cura riconosciuta efficace dagli epatologi, con il 33% dei casi trattati negativizzati per l'HBsAg. La lamivudina, un farmaco nucleoside-analogo, inibisce la replicazione del DNA virale: viene usata alla dose di 5-600 mg al giorno nelle infezioni da HIV, per almeno un anno; è priva di effetti collaterali gravi. In uno studio in doppio cieco, condotto su 358 pazienti nei Paesi orientali, è stato osservato che la lamivudina determina un sostanziale miglioramento clinico nella maggioranza dei pazienti con epatite B cronica, alla dose di 100 mg al giorno (*N Engl J Med* 339, 61-8 e 114-5, 1998).

Diarrea cronica aspecifica e regola delle 4 "F". Un bell'editoriale, apparso su *Arch Dis in Child* (79, 2 1998), rinnova la discussione sulla diarrea cronica non specifica (nota anche come diarrea del divezzo, *peas and carrots diarrhoea* o, ma si tratta di un'impropria assimilazione al problema "doloroso" dell'adulto, intestino irritabile) come possibile espressione di un errore nutrizionale. In genere, a seguito di un episodio acuto infettivo, i divezzi rischiano di passare a una dieta troppo ricca in acqua e zuccheri mal assorbibili (fruttosio, sorbitolo, contenuto nelle caramelle ma anche nei succhi di frutta), e troppo povera in fibre (che assorbono l'acqua) e, in particolare, in grassi (nutrienti che regolano in senso inibitorio la motilità intestinale). Per agire bene, il pediatra dovrebbe ricordarsi delle due "F" in eccesso (*Fluids and Fruit Juices*) e delle due "F" in difetto (*Fiber and Fats*). A conferma di una possibile componente iatrogena nella diarrea cronica aspecifica, in uno studio eseguito presso la Clinica Pediatrica di Trieste, su 20 bambini cui è stata posta questa diagnosi, sono state documentate, in tutti i casi, sia una dieta impropriamente ristretta e/o povera di grassi sia una pronta riduzione

delle scariche in dieta libera a normale contenuto lipidico (*Acta Paediatr* 87, 268, 1998).

Le convulsioni febbrili influenzano il rendimento dei bambini? Ancora molti genitori (e anche qualche pediatra) pensano che i bambini che hanno sofferto di convulsioni febbrili (2-4% dei bambini di età inferiore ai 5 anni) avranno negli anni successivi un'epilessia o comunque un ritardo mentale. Secondo una ricerca inglese (*N Engl J Med* 338, 1723-8, 1998) non c'è niente di più sbagliato. Tutti i bambini che avevano sofferto di convulsioni febbrili, semplici e complesse, riesaminati a 10 anni di età, stavano bene, come gli altri bambini, sia in termini di progresso scolastico che in termini di comportamento.

Un vaccino per la malattia di Lyme. La malattia di Lyme, causata dalla *Borrelia burgdorferi* veicolata da una zecca, è molto diffusa negli USA e anche in alcune regioni del nostro Paese (Friuli-Venezia Giulia). Poiché non vi sono metodi pratici per controllare l'infezione e prevenire la sua diffusione, da più parti è stata auspicata la preparazione di un vaccino. Di recente è stato condotto uno studio multicentrico, in doppio cieco, su 10.936 soggetti, che vivono in una regione degli USA in cui la malattia di Lyme è endemica (*N Engl J Med* 339, 209-15 e 263-4, 1998). È stato usato un vaccino ricombinante, costituito dalla lipoproteina A della superficie esterna (OspA) della *Borrelia burgdorferi*, con adiuvante, contro placebo. Dopo 3 iniezioni di vaccino è stata riscontrata un'efficacia del 76% nel prevenire la malattia e del 100% nel prevenire l'infezione asintomatica. Molto scarse sono risultate le reazioni, locali o sistemiche, della durata di 3 giorni. Risultati analoghi sono stati riscontrati in uno studio simile (*N Engl J Med* 339, 216-22, 1998), eseguito contemporaneamente in un'altra regione degli USA. Rimane da stabilire se siano necessari richiami a distanza di tempo e se l'OspA della *Borrelia burgdorferi* sia presente in tutti i ceppi di spirocheta, in USA e nelle altre parti del mondo. Poiché il rischio di contrarre la malattia è tipicamente regionale, la vaccinazione deve avere una diffusione strettamente parallela.