

Terapia nutrizionale nel Crohn: non sono fantasie. Il pediatra ha sempre più a che fare con la malattia di Crohn e deve fare i conti, da pediatra appunto, con le gravi conseguenze nutrizionali e con il difetto di crescita che la malattia comporta. La terapia nutrizionale (dieta elementare o semi-elementare) rappresenta uno strumento terapeutico di grande efficacia: è efficace quanto gli steroidi (almeno nelle forme ileali, e se somministrata come dieta esclusiva) nell'indurre la remissione della flogosi; è in grado di correggere il disturbo nutrizionale e di ottimizzare la crescita (anche per una somministrazione intermittente e come integrazione notturna a una dieta libera diurna); è anche capace di prevenire le ricadute (somministrazione prolungata sia come dieta esclusiva, ma anche come integrazione notturna); può essere utile nei casi complicati (fistole) e nei casi cortico-dipendenti/resistenti. Non si sa bene come agisca: forse offrendo direttamente alla cellula intestinale fattori nutrizionali, forse (anzi sicuramente) anche riducendo la produzione locale di citochine pro-infiammatorie, e riducendo di conseguenza la permeabilità intestinale e la perdita di proteine dall'intestino; forse, modificando la flora batterica verso la quale il soggetto con la malattia di Crohn ha montato impropriamente una risposta immunologica persistente. Ma, ovviamente, un possibile effetto non esclude l'altro. Tutto questo corrisponde a quello che facciamo e, anche, a quello che pensiamo. Da un tempo abbastanza lungo, e su un numero abbastanza grande di casi, per aver verificato che è proprio vero. Ed è semplicemente per questo, forse, (per questa concordanza di esperienze e di riflessioni con chi di esperienza ne ha molta più di noi) che ci è parsa molto bella ed esaustiva, e che vi consigliamo fortemente di leggere, la messa a punto sul problema del gruppo di gastroenterologi pediatri del St Justine Hospital di Montreal (Ruemmele FM, et al. *J Pediatr* 2000;136:285-9).

Gli Olandesi insistono ancora: nessun antibiotico nell'otite media acuta. Sono ormai molti anni che i pediatri olandesi insistono per limitare il trattamento antibiotico nella cura dell'otite media acuta del bambino. Per determinare se il trattamento antibiotico sia utile nella cura dell'otite media acuta anche in bambini fra i 6 mesi e i 2 anni, è stato condotto uno studio da parte di 56 medici pratici in Olanda (Damoiseaux RAMJ, et al. *BMJ* 2000;320:350-4). Sono stati osservati 240

bambini, trattati con amoxicillina alla dose di 40 mg/kg/die in 3 dosi al giorno per 10 giorni, contro placebo: sono state seguite la durata dei sintomi al 4° giorno, la durata della febbre, del dolore, del pianto o di ambedue. Sono state eseguite un'otoscopia al 4° e all'11° giorno e una timpanometria a sei settimane. La presenza di sintomi è stata meno comune nel gruppo trattato con amoxicillina; la durata media della febbre è stata di due giorni nel gruppo trattato con amoxicillina e di 3 giorni nel gruppo placebo ($p=0,004$). Non è stata notata alcuna differenza nella durata del dolore e del pianto. Non sono state notate differenze nell'otoscopia né nella timpanometria fra i due gruppi. Complessivamente si ritiene che da 7 a 8 bambini di 6-24 mesi con otite media sono stati trattati con antibiotici per migliorare il quadro clinico al quarto giorno di un solo bambino. Questo modesto effetto non giustifica, secondo gli Autori, la prescrizione di antibiotici alla prima visita.

Stress e colite: banale ma vero. Le malattie del colon sono una delle bandiere della psicosomatica. Ed è innegabile che le relazioni tra disagio psichico, stress, e colite sono confermate da numerose osservazioni epidemiologiche (correlazione tra colite ed eventi che mettono in pericolo la vita o che comportano uno stress persistente e importante; per esempio vedi Duffy LC. *Behav Med* 1991; 17:101-10; Bennet EJ. *GUT* 1998; 43:256-61). E ancora, non v'è dubbio che le evidenze raccolte nel campo della neuro-immuno-endocrinologia (ad esempio di come i costituenti - le cellule - del sistema nervoso, del sistema immunitario e di quello endocrino siano in grado di regolare reciprocamente la propria attività utilizzando, in un sistema di feed back, uguali mediatori e uguali recettori) ci offrono già sufficienti spiegazioni di come turbe psichiche possano influenzare l'attività clinica delle malattie infiammatorie e viceversa. Lo stress cronico produce una "down regulation" di recettori adrenergici, serotoninergici e dei corticosteroidi delle cellule del sistema nervoso ed endocrino, fatto che produce a sua volta una risposta di adattamento globale (anche immunologico) in senso depressivo (Fuchs E. *Psychoneuroendocrinology* 1995;20:35-51; Fluegge G. *Neuroscience* 1996; 75: 187-96). Lo stress acuto, invece, produrrebbe una risposta "di lotta" a tutti i livelli. Sulla mucosa intestinale agiscono diversi gruppi funzionali di neuroni

del sistema nervoso simpatico, tra i quali quelli che influenzano la produzione di muco e la permeabilità intestinale, o che agiscono direttamente attivando cellule immunologiche, dotate, ad esempio, di recettori adrenergici (tra l'altro, vi ricordate delle foto ultramicroscopiche dei mastociti abbracciati dalle fibre efferenti del SNA?) (vedi nota di Mayer EA. *GUT* 2000;46:595-596). Lo stress, nei fatti, può abbassare la soglia della risposta clinica all'esposizione a un allergene di un soggetto sensibilizzato (vedi anche eczema e stress, asma allergico e stress). Questa possibilità è stata ben dimostrata, almeno nell'animale, per la colite da ipersensibilità (Qui BS. *Nat Med* 1999; 5:1178-82).

Una nuova terapia per il Gaucher? La malattia di Gaucher viene oggi correntemente trattata con la somministrazione endovenosa di glucocorticosteroidi per degradare il glucocorticosteroide accumulato nei lisosomi. Un gruppo europeo, coordinato da un centro di Cambridge, ha sperimentato con successo, su 28 adulti affetti, l'efficacia di un inibitore della sintesi del glucocorticosteroide, alternativa terapeutica che potrebbe costare di meno o essere applicabile a chi non tollera la glucocorticosteroide. L'OGT 918 (questa è la sigla della molecola sperimentata) porta a un'evidente riduzione dell'accumulo epatosplenico del glucocorticosteroide, e potrebbe essere efficace anche in altre glicosfingolipidosi (Cox T, et al. *Lancet* 2000; 355:1481-85).

Interferon-a nell'epatite cronica da virus B: quousque tandem? Il controllo a distanza di due larghe casistiche di bambini con epatite cronica da virus B, parte dei quali avevano ricevuto trattamento con interferon-a per 3-6 mesi, ha permesso di confermare il dato che altre esperienze avevano suggerito: nessun reale vantaggio della terapia. Dopo cinque anni, infatti, la quota dei guariti (perdita dell'HBeAg, negativizzazione del DNA virale) è del 60% tra coloro che avevano ricevuto la terapia, e del 65% tra i non trattati. L'interferon-a non modifica quindi la storia naturale dell'epatite cronica da virus B (storia naturale che è lentamente favorevole nella gran parte dei casi), anche se è in grado, in un certo numero di soggetti (quelli con transaminasi più alte e/o con segni istologici di maggiore attività), di anticipare la clearance virale (Bortolotti et al. *GUT* 2000;46:715-718). Vogliamo dunque farla finita?

Esercizio (divertente) e fibrosi cistica. I possibili benefici dell'attività fisica nei soggetti con fibrosi cistica sono il trofismo e la forza dei muscoli respiratori, la mobilitazione del muco bronchiale, il miglioramento della resistenza allo sforzo e, più in generale, il miglioramento della qualità di vita e della percezione di sé. Peraltro, sono ben noti anche possibili effetti negativi (la desaturazione arteriosa, la broncocostrizione, la disidratazione nel caso l'esercizio avvenga a temperatura ambientale troppo elevata) e i risultati delle sperimentazioni cliniche a riguardo sono stati fino ad ora contraddittori e criticabili sul piano del metodo. I programmi di implementazione dell'attività fisica domiciliare sono stati infatti fino ad oggi basati su esercizi "noiosi", scelti dall'operatore, senza una standardizzazione dell'intensità, senza una reale verifica della compliance e, in particolare, in ricerche cliniche non controllate. In uno studio controllato randomizzato su 72 ragazzi con fibrosi cistica di gravità moderata ($FEV1 > 40$), seguiti per 3 anni, è stato documentato che l'attività fisica programmata (ogni ragazzo sceglieva il tipo di attività che gradiva di più, dal nuoto al calcio, alla corsa, per 20 minuti tre volte alla settimana, con uno sforzo che portasse la frequenza cardiaca almeno a 150/min e con stretti contatti per verificare l'adesione al programma) produce un effetto misurabile di rallentamento del deterioramento della funzione polmonare misurata sia in termini di capacità vitale forzata che di $FEV1$ (Schneiderman-Walker J. *J Pediatr* 2000;136:304-10). Grande successo, commenta l'editorialista (Baror O, pag. 279), ma dovremmo capire meglio molte altre cose: a che età cominciare? Come selezionare i pazienti? Come adattare l'intensità dell'attività fisica alla severità della malattia? Il ruolo degli operatori e il mantenimento della compliance.

Ipotiroidismo congenito: intervento precoce e deciso. Lo screening dell'ipotiroidismo ha senz'altro cambiato la prognosi neurologica e mentale di molti neonati ipotiroidici. Questa procedura ha infatti permesso di riconoscere e trattare tempestivamente anche quei casi in cui i segni della malattia alla nascita sono sfumati o comunque difficilmente riconoscibili (vuoi perché c'è stato un effetto palliativo degli ormoni materni che hanno attraversato la placenta, vuoi per una eventuale attività residua della tiroide disgenetica, vuoi ancora per la

capacità del cervello del feto di convertire più rapidamente la tiroxina nella molecola attiva triiodotironina). Un importante studio retrospettivo olandese su più di 60 casi (Bongers-Shokking JJB, et al. *J Pediatr* 2000; 136:992-7) rimarca quanto siano importanti sia la precocità del trattamento sia l'uso di una dose elevata *ab initio* di levotiroxina. In pratica viene documentato che anche i casi di ipotiroidismo severo (agenesia della tiroide, livelli molto bassi di FT4) possono raggiungere uno sviluppo mentale e psicomotorio assolutamente normale a 9 e 12 mesi, se il trattamento viene iniziato prima del tredicesimo giorno di vita e con una dose superiore a 9.5 microgrammi/kg di levotiroxina. Un trattamento più tardivo, anche a dose elevata o, viceversa, un trattamento precoce, ma a dose più bassa, penalizza comunque lo sviluppo mentale del bambino.

Gli Autori, e l'editoriale di accompagnamento (Fischer D, pag. 273), rimarcano la assoluta opportunità della politica delle dosi alte e precocissime (anche una sola settimana di ritardo fa una grande differenza sullo sviluppo mentale del neonato con ipotiroidismo severo), sottolineando come alti livelli di ormone tiroideo siano necessari nel primo mese di vita per garantire un normale sviluppo neurologico e per tutto il primo anno per ottimizzare lo sviluppo psicomotorio. Le "paure" degli effetti collaterali di un possibile ipertrattamento? Poche nel primo anno, se consideriamo tra l'altro che più di uno studio in passato ha documentato il normale sviluppo dell'età ossea a 6 e 9 mesi nei neonati "ipertrattati".

Epatite autoimmune: identificato l'autoantigene? L'epatite autoimmune è una malattia progressiva del fegato che può essere curata con una tempestiva e prolungata terapia immunosoppressiva. Alcuni autoanticorpi caratterizzano le diverse forme della malattia (SMA, ANA, e LKM) ma non possono essere considerati specifici né tantomeno patogenetici. Altri autoanticorpi, chiamati SLA (anti-antigene solubile), sono presenti in circa il 30% dei casi, e sono caratteristici di alcune forme di epatite autoimmune in cui non sono documentabili gli autoanticorpi solitamente presenti. Un brillantissimo studio tedesco (Wies I. *Lancet* 2000;355:1510-15) documenta che questi autoanticorpi sono assolutamente specifici dell'epatite autoimmune, tanto da poter essere considerati patogenetici. Gli Autori hanno an-

che determinato la caratterizzazione molecolare dell'antigene e suppongono che si tratti, come per gli autoantigeni di altre malattie autoimmuni quali la celiachia (tTG), il diabete (GAD), la tiroidite (TPO) ecc., di un enzima il cui substrato (ancora in analogia al glutine per la tTG nel caso della celiachia) potrebbe avere un ruolo nella patogenesi.

Zonulina: prima su Medico e Bambino, poi su Lancet. Il fatto che il lavoro sia stato pubblicato su *Lancet* (Fasano A, et al. *Lancet* 2000;355:1518-19) rende ufficiale la notizia dell'esistenza della zonulina. Si tratta di una molecola, analoga alla tossina colerica ZOT (*Zonula Occludens Toxin*), presente a livello della mucosa intestinale e capace di aumentare la permeabilità intestinale agendo sulle giunzioni strette intracellulari. Questa molecola è particolarmente espressa nella mucosa del celiaco in fase florida, ma anche in altre malattie infiammatorie come le IBD. Di questo e altro Alessio Fasano (che è l'inventore di tutta la "storia") aveva già informato i lettori di *Medico e Bambino* per iscritto e con una splendida lettura alle Giornate di *Medico e Bambino* del maggio 1999.

Salmonelle resistenti agli antibiotici, di origine animale. In Italia ogni anno vengono notificate intorno alle 20.000 infezioni intestinali da salmonella, di cui oltre la metà nei bambini; ma il numero effettivo di casi è probabilmente superiore di almeno 10 volte. Sebbene l'uso di antibiotici non sia indicato in tutti i casi, quando si tratti di soggetti nei primi mesi di vita e quando l'infezione si presenti come una malattia invasiva, è necessario ricorrere all'uso di farmaci antibatterici: cefalosporine ad ampio spettro (ceftriaxone in prima fila) e chinolonici, che hanno ancora limitazioni d'uso nei bambini. La comparsa di ceppi di salmonella resistenti al ceftriaxone rappresenta perciò sempre un motivo di allarme. Viene descritto un caso di enterite grave da *Salmonella typhimurium* resistente sia al ceftriaxone che ai chinolonici, in un bambino di 12 anni (Fey PD, et al. *N Engl J Med* 2000;342:1242-9). L'agente infettivo originava dal bestiame (Stati Uniti), ma nel nostro Paese le salmonelle patogene più spesso hanno origine dal pollame. L'uso di antibiotici negli animali da allevamento è la principale causa d'insorgenza e di diffusione di ceppi di salmonelle non tifoidi, resistenti agli antibiotici.