

Implicazioni cliniche della ricerca di base. È questo il titolo di una (splendida) rubrica che di tanto in tanto appare sul *New England Journal of Medicine* (leggere per credere). Di recente si è parlato di obesità e, in particolare, del possibile ruolo terapeutico (riduzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo) di un inibitore dell'enzima Fatty Acid Synthase (FAS) (Bouchard C. *N Engl J Med* 2000;343:1888-9). Questo enzima (attivo nelle cellule adibite alla lipogenesi del fegato, polmone e cervello) favorisce la conversione del Malonil-CoA (a sua volta prodotto dalla carbossilazione dell'Acetil-CoA) in acidi grassi. La sua inibizione provoca naturalmente un accumulo di Malonil-CoA, sostanza che ha un potente effetto inibente la sensazione di fame e l'assunzione di cibo. Alcune ricerche condotte sugli animali da esperimento mostrano infatti come la disponibilità di Malonil-CoA (più che di acidi grassi) agisca da segnale per l'ipotalamo di una "ripienezza" delle riserve con l'effetto di ridurre la "caccia" al cibo. La somministrazione ai topolini da esperimento dell'inibitore del FAS (C75) avrebbe prodotto un significativo dimagrimento senza effetti collaterali e, in particolare, senza riduzione del consumo energetico (segno che altre vie del metabolismo restano immutate). Si tratta di un'acquisizione di grande interesse che potrebbe ovviamente avere anche una reale ricaduta terapeutica sull'uomo. È una storia che va seguita, ma che è senz'altro all'inizio. Quando prevalgono gli entusiasmi.

Trasmissione intrafamiliare dell'infezione da *Helicobacter pylori*. La trasmissione intrafamiliare dell'infezione da *Helicobacter pylori* ha dietro di sé larga evidenza. E, di fatto, la reinfezione dopo eradicazione per contatto con un familiare infetto è considerata uno dei fattori più importanti di insuccesso della terapia antibiotica. Si dice però che la reinfezione da contagio intrafamiliare è molto rara nel bambino piccolo, sotto i 5 anni. Recentemente, un gruppo giapponese ha dato chiara dimostrazione (utilizzando l'analisi del DNA batterico) della possibilità che anche bambini sotto i 5 anni riacquisiscano l'infezione per contagio intrafamiliare, riaprendo così il dibattito sull'opportunità di trattare con terapia antibiotica, assieme ai casi sintomatici, anche i familiari "portatori" non sintomatici (Shimizu T. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:901-3). Di questo parere è sta-

ta a suo tempo anche la "nostra" Giuseppina Oderda, che sottolinea come l'estensione simultanea del trattamento antibiotico a tutti i familiari portatori porti di fatto a un miglioramento della compliance alla terapia (Oderda G. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;29:509-14). Tutto molto interessante. Peraltro, tenuto conto del gran numero di sieropositivi e dei "portatori asintomatici" (anche in età pediatrica), e della scarsa o nulla correlazione tra queste condizioni e la patologia corrente (come i dolori addominali ricorrenti), non possiamo trattenerci dal raccomandare di non inseguire troppo la diagnosi di infezione da *Helicobacter* (e di non curarsi dell'eventuale evidenza della stessa al di fuori delle situazioni indiscutibilmente connesse con questa infezione - ulcera gastro-duodenale). Forse, a dimenticarlo (*l'Helicobacter*), si sbaglia cento volte di meno (almeno in pediatria).

Malattie autoimmuni e chimerismo (materno-fetale). Il passaggio di cellule tra sangue fetale e materno è fenomeno ben noto. Recentemente (Arlett CM. *N Engl J Med* 1998;338:1186-91) era stata data dimostrazione della presenza di un microchimerismo in donne affette da sclerodermia (linfociti fetali presenti nelle lesioni cutanee), ed era stata avanzata l'ipotesi che la patogenesi di alcune malattie autoimmuni fosse da riferire al modello della malattia da trapianto contro l'ospite. Due brillanti studi pubblicati sul *Lancet* (Arlett C, et al. 2000;356:2155-6; Reed A. 2000;356:2156-7) danno ora chiara dimostrazione del ruolo del microchimerismo nelle malattie autoimmuni muscolo-cutanee del bambino (dermatomiosite, polmiosite). In questi casi vengono riscontrati nel sangue periferico e nelle lesioni muscolo-cutanee dei bambini affetti (tecnica della ibridazione in situ con fluorescenza-FISH) linfociti di origine materna (linfociti che sono invece presenti solo eccezionalmente nel sangue e nei tessuti di soggetti di controllo compresi i fratelli). Per quanto non si possa essere certi che si tratti di un fenomeno primitivo, resta vero che questi studi aprono una nuova prospettiva di interpretazione di alcune malattie autoimmuni (o almeno di quelle che riproducono - come nel caso della sclerodermia e della dermatomiosite, ma potrebbe essere il caso anche dell'enteropatia autoimmune o della bronchiolite obliterante - le manifestazioni tipiche della malattia da trapianto contro l'ospite).

Diagnosi sierologica della malattia infiammatoria cronica intestinale. Un editoriale del *Lancet* (Rutgeerts P. 2000;356:2117) pone l'accento sul problema della diagnosi sierologica delle diverse forme di malattia infiammatoria cronica intestinale (malattia di Crohn, rettocolite ulcerosa, colite indeterminata, quest'ultima forma destinata negli anni ad assumere più chiaramente l'aspetto di una delle due forme classiche). Due marcatori sierologici, gli anticorpi contro il citoplasma del neutrofilo con deposizione perinucleare (pANCA) e gli anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), sembrano, a questo proposito, particolarmente interessanti. I pANCA (prodotti dai linfociti che infiltrano la mucosa del colon e diretti contro una proteina perinucleare di 50 k-dalton) sembrano particolarmente (ma non perfettamente) sensibili rispetto alla diagnosi di colite ulcerosa (ma sono altrettanto frequentemente positivi nei casi di malattia di Crohn a localizzazione esclusivamente colica). Gli ASCA (diretti contro gli epitopi contenenti mannano del lievito in questione e di altri microrganismi come la *Candida* o i *Mycobacter*) risultano maggiormente correlati alla malattia di Crohn (in particolare alla forma precoce, interessante l'ileo, con andamento fistolizzante e/o stenotante). L'esecuzione contemporanea di entrambi i test (costosi e tutto sommato superflui nei casi in cui la diagnosi è chiaramente definita dalla clinica e dalle tecniche diagnostiche per immagini) sembra utile nel prognosticare l'evoluzione di una colite indeterminata (verso il Crohn nei casi ASCA positivi-pANCA negativi, verso la rettocolite ulcerosa nei casi ASCA negativi-pANCA positivi). Altri test sierologici (l'ultimo della serie misura gli anticorpi contro un peptide codificato da un gene batterico, presente nei tessuti interessati dalla malattia di Crohn e chiamato I2) potrebbero in futuro aggiungersi a quelli che sono oggi disponibili sul mercato. Perché parlare di tutto questo: sia perché tutto ciò che riguarda la malattia infiammatoria cronica intestinale riguarda oggi da vicino la pediatria sia anche, nel caso di questo piccolo boom dei test sierologici per le MICI, per sapersi difendere dalle tentazioni del mercato, consapevoli che possiamo farne a meno in gran parte dei casi e che il loro significato è comunque lontano da una sensibilità e da una specificità assolute.

Terapie anticitochiniche nell'asma: ombre e luci. Il ruolo degli eosinofili e più in generale della risposta immunologica orientata alla produzione di IL 4 e IL 5 (il cosiddetto pattern TH2) nella patogenesi dell'asma sembra oggi ben documentato. Su questa premessa è stata valutata in due differenti studi (Leckie M, et al. *Lancet* 2000;356:2144-8; Bryan SA, et al. *Lancet* 2000; 356:2149-53) l'efficacia clinica di un anticorpo monoclonale contro l'IL 5 (la principale citochina coinvolta nella stimolazione della risposta eosinofila) e quella dell'IL 12 (citochina capace di orientare nel senso TH1 la risposta immunologica). Entrambe le terapie si sono mostrate efficaci nel ridurre il numero di eosinofili nel sangue periferico e nelle secrezioni bronchiali ma, nonostante questo effetto, non c'è stata riduzione della iperreattività bronchiale né soppressione della risposta tardiva all'inalazione dell'antigene in causa. Come sottolinea l'editorialista (Boushey H. *Lancet* 2000;356:2114-5), si tratta di due lavori che sembrano mettere in crisi le nostre convinzioni sull'importanza della flogosi eosinofila nell'asma bronchiale, ma che forse, invece, segnano solo la fine di un primo round nel tentativo di capire meglio il complesso equilibrio delle citochine e trovare la giusta strada terapeutica: tra l'altro, per alcuni versi, i risultati dei due studi erano in qualche modo attendibili poiché può apparire ovvio che l'eosinofilo non risulti coinvolto nella regolazione della risposta agli antigeni e che l'IL 12 possa avere, per altre vie che non coinvolgono l'eosinofilo, un ruolo pro-flogogeno.

Ritardo della diagnosi di sindrome di Turner. I segni clinici della sindrome di Turner sono ben noti a tutti i pediatri. Ciononostante, molti casi vengono riconosciuti tardivamente (e un quinto solo durante l'adolescenza) (Savendahl L, et al. *J Pediatr* 2000;137:455-9). Tutto questo non va bene, tenuto conto, in particolare, che una terapia con ormone della crescita, tempestiva e a dosi sostenute, può effettivamente correggere, almeno parzialmente, il grave difetto di crescita staturale di queste bambine, aggiungendo 5-6 cm a una statura definitiva altrimenti prevedibile intorno a 143 cm. Il lavoro contiene anche delle raccomandazioni precise relative alle situazioni che indicano l'analisi cromosomica nel sospetto di sindrome di Turner: a) in tutte le bambine con linfoedema, altezza inferiore al 5 centile, pterigo del collo, coartazione del-

l'aorta, ritardo di pubertà; oppure B) in ogni bambina in cui siano presenti due o più dei seguenti segni: displasia ungueale, palato ogivale, quarto metacarpo corto, strabismo (tenendo presente anche il cubito valgo, i disturbi dell'apprendimento non verbale, la ptosi palpebrale, le malformazioni renali, l'aorta bicuspidale, l'otite media ricorrente).

Perché non c'è risposta immunologica al meningococco di gruppo B? L'epidemia da meningococco che ha colpito lo scorso anno il Regno Unito è stata vinta con l'uso del vaccino coniugato contro il meningococco C, l'agente infettivo all'origine dell'epidemia. Anche un'industria italiana (la Chiron) ha contribuito a fornire il vaccino, insieme ad altre 3 aziende produttrici. Ma contro il meningococco di gruppo B, un altro agente che di frequente determina malattie invasive nei bambini da 6 mesi a 2 anni, le prove eseguite, anche con vaccini coniugati, non hanno mostrato di fornire che una modesta immunogenicità e nessuna protezione. È risultato che importanti concentrazioni di anticorpi antipolisaccaridi non vengono prodotte nemmeno dopo l'infezione naturale da parte del meningococco di gruppo B, perché la capsula del sierogruppo B risulta omologa ad alcuni antigeni dell'uomo. L'immunità protettiva contro il meningococco di gruppo B deriva da un anticorpo diretto verso antigeni non della capsula. In effetti le risposte subottimali al vaccino derivano da un difetto di maturazione nello sviluppo dell'avidità dell'anticorpo. Poiché la protezione verso il meningococco di gruppo B richiede l'acquisizione di anticorpi batterici, si rende necessario sviluppare anticorpi ad alta avidità nell'infanzia dopo l'immunizzazione, o grazie all'aggiunta di adiuvanti energici o di citochine (Pollard AJ, Levin M. *Lancet* 2000; 356:2065-6).

Pidocchi e trattamenti anti-pidocchio. È sempre più diffusa fra la popolazione l'applicazione di sostanze contro i pidocchi, a scopo preventivo, per impedire che in un bambino possano diffondere questi noiosi parassiti. Da un'approfondita disamina della letteratura è risultato evidente che i trattamenti anti-pidocchio debbono essere usati soltanto quando siano state riscontrate larve vive o pidocchi adulti o uova, apparentemente vive, da persone dotate di esperienza in questo campo. Analo-

gamente l'allontanamento di un bambino dalla comunità non deve essere stabilito se non da personale particolarmente competente nella diagnosi di pediculosi (Pollack RJ, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:689-93). Per esempio la distanza della lendine dal cuoio capelluto rappresenta un elemento differenziale importante per distinguere una lendine viva (che dista meno di 7 mm) da una morta o da un guscio (che dista più di 7 mm). L'allontanamento dalla scuola di un bambino, che si presuma abbia i pidocchi, può risultare più ricco di conseguenze dell'infestazione stessa.

Il magnesio ad alte dosi per via venosa nella cura dell'asma moderato-grave. In un momento nel quale il trattamento con β 2-agonisti per via inalatoria, unito alla somministrazione di corticosteroidi per via generale, ha raggiunto un consenso universale, potrebbe sembrare inutile la ricerca di altri farmaci, che possano essere utili nel trattamento delle forme di asma acuto, quando venga richiesta una risposta più pronta. Sono passati oltre 50 anni da quando il magnesio è stato proposto come farmaco capace di rilasciare la muscolatura liscia bronchiale, attraverso la sua azione come antagonista del calcio o per la sua funzione come cofattore nei sistemi enzimatici che regolano il flusso di sodio e di potassio attraverso le membrane cellulari. Su queste basi sono stati trattati, in due dipartimenti per l'emergenza pediatrica, 30 bambini e adolescenti da 6 a 17,9 anni, in fase acuta di asma. Il magnesio è stato dato per via venosa alla dose di 40 mg/kg; la prova è stata condotta in doppio cieco e contro placebo in studio controllato (Ciarallo L, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:979-83). Dopo 20 minuti dall'inizio del trattamento, quando l'infusione è già terminata, è stato dimostrato un notevole miglioramento della funzione polmonare ($p < 0,001$). Gli Autori propongono questo tipo di trattamento per i pazienti con stato asmatico che non abbiano adeguatamente risposto alla terapia con nebulizzazione. Il basso numero dei pazienti studiati e la diversa applicazione della metodologia di trattamento nei due centri interessati allo studio rendono indispensabile un allargamento di questa esperienza e soprattutto il confronto con altre metodologie di cura dell'asma grave in fase acuta (per esempio l'aminofillina per via venosa o i corticosteroidi, sempre per via venosa).