

Autismo e secretina. Una storia morta sul nascere? L'autismo è un disordine caratterizzato da un severo disturbo della comunicazione e dell'interazione sociale, e da comportamenti inusuali ripetitivi. L'esordio avviene nei primissimi anni di vita. Il ritardo mentale è una conseguenza praticamente obbligatoria. Si calcola che la sua frequenza sia dell'ordine di 1/2000 nati. Sindromi di tipo autistico (i cosiddetti disturbi pervasivi dello sviluppo), spesso associate a epilessia, sono state riportate con frequenza fino a 10 volte superiore. Si tratta di una condizione devastante, di cui, nonostante negli ultimi anni si sia data chiara evidenza dell'importanza della genetica, non si conoscono né la causa né la terapia. Non meraviglia quindi che un gran numero di terapie siano state proposte, e volta per volta abbiano acceso grandi entusiasmi seguiti da profonde delusioni. La storia della secretina potrebbe essere dello stesso tipo. Ma non ne siamo ancora sicuri. Una evidenza è certa: circa il 50% dei bambini con autismo presenta disturbi di ordine gastroenterologico, prevalentemente diarrea (accompagnata da chiara evidenza di aumento della permeabilità intestinale ma senza documentazione di segni istologici e sierologici di intolleranza al glutine) (D'Eufemia et al, *Acta Paediatr* 1996; 85:1076-9). Di fatto, per la presenza di questi disturbi o per conformismo, per errore o ancora per non saper cosa fare, circa la metà dei bambini autistici passa attraverso storie di diete senza latte e senza glutine (praticamente la quasi totalità dei casi arrivati alla nostra osservazione). Nel 1998 sono stati segnalati tre bambini con autismo che avevano avuto un significativo miglioramento di tutti i parametri di comportamento e comunicazione, valutati dopo aver ricevuto una dose di secretina per la valutazione della funzionalità pancreatica (Horvath K et al, *J Assoc Acad Minor Physicians* 1998;94:311-6) (di un caso c'è anche documentazione video). È successo il finimondo: la secretina è andata a ruba; pare che siano stati trattati più di 2500 bambini autistici; si è arrivati al mercato nero, con famiglie che si sono spostate in diversi Paesi

per ottenere il farmaco: tutto prima di una prova definitiva di efficacia (nel frattempo, uno studio controllato lo avevamo iniziato anche noi a Trieste). Insomma, un po' alla Di Bella. Poi (Sandler AD et al, *N Engl J Med* 1999; 341:1801-6) uno studio controllato in doppio cieco, condotto "d'urgenza" su 60 bambini autistici o con disturbi pervasivi dello sviluppo diagnosticati con criteri univoci, dimostra che non vi è alcun vantaggio nel somministrare una dose di secretina umana sintetica rispetto al placebo entro due settimane dalla somministrazione. E allora, tutto finito? Difficile dirlo, perché da un lato gli Autori stessi dello studio affermano che, per chiudere il problema definitivamente, dovrà essere verificato cosa succede a distanza dalla somministrazione di due o più dosi, dall'altro perché uno studio dello stesso gruppo che per primo aveva segnalato la possibile efficacia della secretina ha dimostrato (e c'è tanto di editoriale di appoggio) che la larga maggioranza dei bambini autistici hanno "inaspettate" alterazioni gastrointestinali, spiegabili con un disturbo della regolazione dei recettori della secretina. A loro volta le alterazioni gastrointestinali potrebbero spiegare alcuni comportamenti del bambino autistico (Horvath K et al, *J Pediatr* 1999; 135:559-63). Circa la metà dei casi presenta diarrea cronica, più del 60% ha una esofagite peptica e questo riscontro coincide con la presenza di risvegli notturni e le crisi del tipo "colpirsi l'addome e il torace ripetutamente con i pugni" (crisi che caratterizzano sia i bambini con autismo che quelli con esofagite). La secretina inibisce la secrezione acido-gastrica, e un suo difetto potrebbe essere il fattore favorente il reflusso. Di fatto, più della metà dei casi studiati mostrano un aumento significativo delle cellule di Paneth nella mucosa intestinale e una secrezione pancreatica significativamente aumentata rispetto ai controlli dopo stimolo con secretina, proprio come se ci fosse un difetto relativo dell'ormone e una iperespressione recettoriale compensatoria. Cosa ce ne facciamo di tutto questo? Noi raccomandiamo il "conformismo scientifico": attenderemo i risultati di altri trial con-

trollati prima di bocciare definitivamente la secretina, o di usarla correntemente nel trattamento dell'autismo. Peralto, come suggerito dall'editorialista (Accardo P, *J Pediatr* 1999;135:533-5), faremo più attenzione a tutti i disturbi che possono orientare verso una concomitante patologia gastroenterologica nel bambino autistico, e li affronteremo con la stessa intensità, attenzione e rispetto che useremo per ogni altro bambino.

Anemia sideropenica refrattaria: un ruolo per l'*Helicobacter pylori*? I nostri amici genovesi hanno segnalato (già nel gennaio 1999, Barabino A et al, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116-9) quattro bambini con anemia sideropenica refrattaria al trattamento marziale fino a quando non è stata eradicata con la terapia antibiotica l'infezione da *H. pylori* (dimostrata con urea breath test ed esame istologico della mucosa gastrica). Naturalmente "tutte" le cause possibili erano state escluse (compresi la celiachia e il diverticolo di Meckel). Lo studio ferrocinetico ha dimostrato in tutti i casi una scarsa incorporazione del ferro da parte degli eritrociti, come per un "furto" da parte della mucosa gastrica che, a causa dell'infezione da *H. pylori* e della flogosi conseguente, produce elevati quantitativi di lattoferrina (una glicoproteina capace di sottrarre il ferro alla transferrina). Si tratta di una segnalazione originale che merita la nostra attenzione, anche per la sua rilevanza pratica. Naturalmente, come sottolineato dagli Autori stessi, resta da spiegare come mai l'anemia sideropenica rappresenti un effetto così raro di una infezione così diffusa.

Alloioccus otitis: chi era costui? Negli ultimi decenni le discussioni sulle cause dell'otite media con versamento (OME) sono state numerosissime e interminabili. Anche se tutto parla a favore di un'origine infettiva, le colture sono risultate positive per i batteri solo nel 20-30% dei casi. Per affinare i metodi di diagnosi è stata usata anche la PCR (Hendolin et al, *Pediatr Infect Dis* 1999;18:860-5). I risultati sono molto interessanti. 57 campioni positivi su 67 (85,1%). *Alloioccus otitis* nel

46,3% dei casi, *Haemophilus influenzae* nel 17,9%, *Moraxella catharralis* nel 37,3% e *S. pneumoniae* nel 20,9% (la somma è più di cento per la presenza di due agenti nello stesso campione). Questi reperti suggeriscono un'eziologia batterica dell'OME: fra le varie specie l'*A. otitis* risulta quello più spesso incontrato, da solo o in associazione agli altri tre agenti.

Dormire con i genitori può essere pericoloso. La frequenza con la quale i bambini dormono con i genitori, talvolta o costantemente, è molto alta, senz'altro superiore al 50%. Ma per un bambino al di sotto dei due anni il dormire vicino o fra due adulti può rappresentare un rischio? In una ricerca, eseguita negli Stati Uniti fra il 1990 e il 1997, sono state ritrovate 515 morti in bambini al di sotto dei due anni, messi a dormire nel "lettone" con gli adulti (Nakamura et al, *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:1019-23). Di queste morti 121 sono state messe in rapporto con la sovrapposizione del corpo dell'adulto a quello del bambino, e 394 furono dovute all'intrappolamento (con conseguente soffocazione o strangolamento) del bambino nella struttura del letto degli adulti (ma quali letti usano negli Stati Uniti?). I genitori non si rendono conto a sufficienza di questi pericoli potenziali e quindi sottovalutano il rischio. Ovviamente i lettini per bambini offrono d'altra parte tutti i criteri di sicurezza necessari per evitare ogni tipo di rischio.

Immunodeficienze: espansione delle conoscenze. L'interferon g è una citochina, prodotta dai linfociti T e natural killer, e ha un ruolo fondamentale nella regolazione dell'immunità cellulo-mediata, agendo particolarmente sull'attivazione dei macrofagi. Un difetto (completo o parziale) del suo recettore è stato correlato, nel recente passato, a una serie di mutazioni dei geni (ben noti) che regolano l'espressione del recettore stesso e, dal punto di vista clinico, a una marcata suscettibilità alle infezioni da micobatteri atipici (che assumono in questi casi un carattere sistemico con resistenza alla terapia), e anche al vaccino attenuato di Cal-

mette-Guérin (Jouanguy et al, *Nature Genet* 1999;21:370-8). Altre infezioni da agenti intracellulari (come salmonelle minori, *Listeria*) sembrano favorite dal difetto del recettore dell'interferon g. Stando a quanto recentemente segnalato (Dorman S et al, *J Pediatr* 1999; 135:640-3), questo difetto immunologico va ipotizzato anche a fronte di infezioni virali particolarmente severe (polmonite da Herpes virus-CMV, Parainfluenza, VRS).

Pertosse, eritromicina, stenosi del piloro. Nel febbraio 1999 è stata registrata una epidemia di pertosse in un nido di un ospedale di comunità americano. Circa 200 neonati (possibilmente contagiati) sono stati quindi sottoposti, come da raccomandazione ufficiale, a profilassi con eritromicina. Sette di questi sono stati poi operati per una stenosi del piloro, confermata dall'esame ultrasonografico. La relazione causa/effetto tra assunzione di eritromicina e stenosi ipertrofica del piloro è di fatto rafforzata dal fatto che in nessuno dei neonati operati c'era familiarità per questa condizione (contro circa il 20% dell'atteso) e dalla compatibilità biologica dell'ipotesi: l'eritromicina regola l'espressione del recettore della motilina, un ormone implicato tra l'altro nella contrazione antropiloric. Oltre a una certa rilevanza pratica, l'osservazione porta qualche contributo nella comprensione della patogenesi della stenosi ipertrofica del piloro (Honein MA et al, *Lancet* 1999;354:2101-5).

HLA e prognosi dell'epatite C. Solo il 15% degli adulti infettati dal virus dell'epatite C se ne liberano spontaneamente. Nessuna correlazione tra prognosi e genotipo virale è stata individuata. È ragionevole pensare allora che un ruolo prognostico importante abbiano alcuni fattori di suscettibilità individuale all'infezione, come l'assetto HLA. Recenti studi, peraltro, avevano portato a conclusioni contraddittorie, verosimilmente a causa della scarsa numerosità dei casi studiati. Un colossale studio collaborativo europeo ha superato questo limite, e ha permesso di giungere a una conclusione definitiva: la guarigione spontanea dall'infezione da vi-

rus dell'epatite C è correlata con la presenza degli alleli HLA di classe seconda DRB1*1101 e DQB1*0301, mentre il maggior rischio di persistenza dell'infezione è dato dagli alleli DRB1*0701 e HLA-DRB4*0101. Nessuna correlazione invece è stata individuata tra HLA e risposta alla terapia con interferone (Thursz M, *Lancet* 1999;354:2119-24).

Adenotonsillectomia nell'otite ricorrente: «È Paradise che parla». Pediatri e otorini hanno ormai chiarito da anni le indicazioni e i limiti della tonsillectomia; rimangono invece ancora indistinti limiti e indicazioni dell'adenoidectomia, soprattutto per quanto riguarda la riduzione delle manifestazioni di otite persistente o ricorrente. Paradise e Bluestone (il primo pediatra otorino e il secondo otorino pediatra, ambedue di Pittsburg), due fra i più importanti studiosi dei problemi dell'otite nel bambino, hanno espresso di recente il loro parere sull'utilità dell'adenoidectomia (A) e della tonsillectomia (T) nella prevenzione delle ricadute di otite media (Paradise et al, *JAMA* 1999;282:945-53). Sulla base delle esperienze acquisite dallo studio su 461 bambini da 3 a 15 anni, concludono che sia l'A che la T hanno un'efficacia limitata e di breve durata. Tenendo conto dei rischi, della morbilità e dei costi di questi interventi, i dati raccolti suggeriscono che questo tipo di operazione non deve essere preso in considerazione routinariamente come primo intervento nei bambini, la cui sola indicazione sia rappresentata dall'otite media acuta ricorrente.

Vaccinazione antimorbillo: Italia peggio dei "turchi". Con la ricerca ICONA del Ministero della Sanità siamo venuti a conoscenza che la copertura vaccinale in Italia contro il morbillo è di poco superiore al 60%: risultato nettamente inferiore a quello riportato nei Paesi del Mediterraneo orientale, come Siria, Palestina, Oman, Kuwait, Giordania, Iran, Baharani e Tunisia e molti altri, dove nel 1998 è stata raggiunta una copertura media del 96% (*MMWR* 1999;48:1081-6). Alla vaccinazione è stata affiancata la metodica del "catch-up" per il recupero dei casi precedentemente sfuggiti.