

Dr Jackil and Mr Hide: talidomide.

Quella della talidomide è probabilmente una delle storie più infami della medicina (e non dovremmo mai scordarla). Commercializzata alla fine degli anni Cinquanta come antiemetico-sedativo il farmaco, potentemente teratogenico, provocò la nascita di più di 10.000 bambini gravemente malformati. Si calcolò allora che dal 20 al 90% delle donne che assunsero anche una singola dose di talidomide in gravidanza partorirono un bambino focomelico. Recentemente la talidomide è tornata piano piano alla ribalta, prima per degli studi in vitro che hanno dimostrato la sua azione come modulatore della risposta immunitaria (principalmente inibendo la sintesi del TNF α), poi per l'evidenza clinica della sua efficacia in alcune condizioni particolari, come l'afiosi orale nei soggetti con AIDS, il pioderma gangrenoso, la malattia da graft versus host, il LES cutaneo cronico, la malattia di Behçet e in qualche caso, aneddoticamente riportato, la malattia infiammatoria cronica intestinale. Considerato che il TNF α è una citochina fortemente coinvolta nella patogenesi della malattia di Crohn, e che il principale meccanismo d'azione della talidomide è quello di inibire la sintesi di TNF α da parte degli immunociti, è ragionevole aspettarsi che la talidomide stessa (analogamente a quanto già dimostrato per gli anticorpi anti-TNF α) possa essere efficace nel trattamento dei pazienti con malattia di Crohn refrattaria alla terapia convenzionale e/o affetti da fistole croniche. È quanto di fatto dimostrano due studi (non controllati) pubblicati recentemente su *Gastroenterology* (Vasiliaskuas EA, et al, 1999;117:1278-87; Ehrenpreis ED, 1999;117:1271-7), che riguardano in tutto una trentina di pazienti adulti. Gli effetti collaterali del farmaco sono stati inconsistenti, anche per quanto riguarda la temuta nevrite. Questi risultati sono in assoluto accordo con la nostra esperienza pediatrica triestina su 6 casi di malattia infiammatoria croni-

ca (5 con malattia di Crohn e uno con colite ulcerosa) "intrattabile". È chiaro che solo un trial controllato contro placebo ci darà la vera misura dell'efficacia e degli effetti collaterali del farmaco. In ogni caso, prima di buttarsi a capo fitto a "giocare" con un demone come la talidomide, grande rigore va raccomandato: nella selezione dei casi, nell'informare sui rischi, nell'evitare l'uso in persone a rischio (donne in età fertile non "protette" da sicura terapia anticoncezionale), nel segnalare, oltre ai successi, i casi in cui il farmaco non ha avuto effetti o ha provocato effetti indesiderati.

Viagra: uso gastroenterologico. L'azione rilassante del sildenafil (principio attivo del Viagra) sulla muscolatura liscia (mediata dall'inibizione di una fosfodiesterasi che, a sua volta, aumenta la produzione di GMP ciclico e conseguentemente di ossido nitrico) è stata sfruttata con successo nel trattamento dell'acalasia esofagea (Bortolotti et al, *Gastroenterology* 2000;118:253-57), pur essendo stata notata una ampia variabilità di risposta tra paziente e paziente. Gli autori suggeriscono che il farmaco possa e debba essere sperimentato anche in altri disordini del tratto gastrointestinale che riconoscano lo stesso meccanismo patogenetico. Da pediatri potremmo pensare alla stenosi del piloro (ma ne vale la pena?).

Steroidi e inibizione surrenalica: ognuno a modo suo. La soppressione della risposta surrenalica è una conseguenza del trattamento con glucocorticoidi, di cui è difficile prevedere l'intensità e la durata. Soprattutto poco sappiamo dopo trattamento con dosi medie, per periodi di tempo di durata breve o intermedia. In uno studio svizzero sull'argomento (Henzen et al, *Lancet* 2000;355:542-5) sono stati esaminati 75 pazienti, tutti adulti, trattati con almeno 25 mg di prednisone al giorno per 5-30 giorni; la risposta surrenalica è stata valutata dopo la somministrazione di 1 mg di ACTH.

La risposta è risultata soppressa in 34 pazienti e normale in 41; il ritorno alla normalità della risposta è avvenuto in media dopo 14 giorni, ma in due pazienti è avvenuto solo a distanza di molti mesi. È risultato non esserci correlazione fra la dose di corticosteroidi somministrata e la quantità di cortisolo presente nel plasma.

"O' sanghe jettato", gravidanza e celiachia. È uscito sul numero di febbraio di *GUT* (Martinelli et al, *GUT* 2000;46:332-35) lo studio coordinato da Luigi Greco e collaboratori sulla relazione tra esito infausto della gravidanza e celiachia misconosciuta. Il primo aspetto originale del lavoro è quello del campionamento: lo screening sierologico (EMA) è stato eseguito su "ciò che avanzava" di 845 campioni di siero di donne che si erano sottoposte ai routinari controlli in gravidanza ("o' sanghe jettato", appunto, come piace dire a Luigi). In dodici casi (1.42% = 1 ogni 70 donne esaminate) il test è risultato positivo, e la diagnosi di malattia celiaca è stata successivamente confermata con biopsia intestinale. Nessuna riferiva disturbi gastrointestinali né era sottopeso. Cinque su 12 avevano una storia di almeno un aborto spontaneo. In sette delle dodici donne la gravidanza ha avuto un esito "patologico" (58% vs 1.5% di 206 donne di controllo) (3 pretermine, 5 piccoli per l'età gestazionale). Tre bambini sono morti poco dopo la nascita (nessuna morte neonatale nelle 206 donne di controllo). L'APGAR score a 5 minuti era inferiore a 7 nel 20% dei neonati da donna celiaca rispetto allo 0.5% dei casi di controllo. Tutte le donne diagnosticate sono state messe in dieta senza glutine. In 6 casi è stato possibile seguire la successiva gravidanza che è decorsa favorevolmente. I dati parlano da soli: la celiachia misconosciuta è una causa statisticamente rilevante e prevenibile di esito infausto della gravidanza. Lo screening della malattia celiaca nella donna che programma la gravidanza ha

sicuramente una giustificazione maggiore di molti degli screening che vengono usualmente eseguiti (incidenza della patologia fetoneonatale per celiachia misconosciuta = 1:100-150 nati; incidenza della rosolia congenita 1:100.000; incidenza della toxoplasmosi congenita 1:10.000; incidenza della sifilide congenita 1.5:100.000, solo per citare qualche paragone).

Siparietto sulla vaccinazione anti-epatite B. L'*European Consensus Group on Hepatitis B Immunity* ha pubblicato di recente un comunicato ufficiale (*Lancet* 2000;355:561-5) sull'annosa questione del richiamo nella vaccinazione contro l'epatite B. La memoria immunologica, indotta dalla vaccinazione primaria (3 dosi), dura almeno 15 anni nei soggetti immunocompetenti, quindi non ci sono elementi al giorno d'oggi per prospettare la necessità di dosi di richiamo nei soggetti che abbiano risposto alla vaccinazione primaria. Tutti i soggetti vaccinati mostrano i segni dell'immunità per la presenza di anticorpi specifici anti-HBs, per la stimolazione dei linfociti B in vitro o per una risposta di tipo anamnestico a una nuova somministrazione di vaccino. Discorso diverso per alcuni gruppi a rischio cronico, nei quali l'uso di un vaccino ha una sua precisa indicazione; anzi, se si tratta di soggetti immunocompromessi, è giustificato far precedere alla vaccinazione di richiamo il dosaggio degli anticorpi anti-HBs, per sottoporre alla vaccinazione solo quelli che abbiano valori inferiori a 10 mIU/ml. Anche sul piano degli effetti collaterali ci giungono delle notizie confortanti. Tutti ricordano che nell'ottobre del 1998 ci fu un gran clamore della sospettata associazione fra sclerosi multipla (SM) e vaccinazione contro l'epatite B, in seguito alla decisione di un giudice francese. La WHO successivamente prese posizione, negando perentoriamente ogni possibile legame, ma lasciando aperta la porta a ulteriori esperienze. L'ultima di queste (Sadovnick e Scheifele, *Lan-*

cet 2000;355:549-50), sulla base dell'esperienza accumulata in 267.412 vaccinazioni, per 966.000 dosi, conclude che non ci sono prove di un legame fra vaccinazione contro l'epatite B e SM o altre malattie demielinizzanti.

GH e rischio di diabete tipo II (adulto) nel bambino. Uno studio multicentrico europeo su 23.333 bambini trattati con GH per diverse patologie (cui ha partecipato anche una ditta produttrice dell'ormone) ha evidenziato un'incidenza di diabete tipo II in questa popolazione sei volte superiore all'atteso (3.5 casi per 10.000 rispetto a 0.6). Si tratta di un vero diabete e non di un'intolleranza al glucosio transitoria correlata all'effetto iperglicemizzante diretto dell'ormone, poiché l'iperglicemia permane dopo la sospensione della terapia. La terapia con GH non determina invece un aumentato rischio di diabete insulino-dipendente. È probabile che in alcuni tipi di paziente (come quelli con sindrome di Turner), in cui è stata segnalata una predisposizione al diabete tipo adulto, la terapia con GH faciliti l'anticipazione del problema. Gli autori suggeriscono di valutare la tolleranza al glucosio prima di iniziare la terapia con GH per individuare soggetti a maggior rischio genetico. Ma poi, diciamo noi, che cosa faremo? Il problema rimane sempre quello di usare l'ormone quando veramente è indicato. E su questo non dobbiamo abbassare la guardia.

Forza con l'allattamento al seno! Conosciamo l'influenza delle risposte Th2 nei confronti delle manifestazioni allergiche, e sappiamo che l'allattamento al seno riduce l'evoluzione verso l'atopia. Ma com'è il volume del timo negli allattati al seno? Una recente ricerca, a opera di autori danesi (Hasselbalch et al, *Eur J Pediatr* 1999;158:964-7), conferma quanto già fu riportato nella Pagina Gialla in passato. Il timo, all'età di 4 mesi, è considerevolmente più grande (studiato con ultraso-

nografia) nei soggetti alimentati esclusivamente al seno; inoltre, in 50 soggetti allattati al seno ancora a 10 mesi di vita, il volume del timo è risultato più grande di quello di lattanti che avevano interrotto l'allattamento materno fra l'8° e il 10° mese. Nei lattanti, alimentati al seno all'età di 10 mesi, è stata trovata una correlazione significativa ($p = 0,01$) fra il numero delle poppate per giorno e il volume del timo. Si ritiene che questo effetto sia legato a fattori immuno-modulanti presenti nel latte umano. Con l'allattamento esclusivo fino a 4 mesi è stata notata in 2187 bambini un'evidente riduzione nell'incidenza di asma bronchiale all'età di 6 anni (Oddy WH et al, *BMJ* 1999;319:815-9). Gli autori considerano questo risultato come una prova che l'allattamento esclusivo al seno nei primi mesi di vita deve essere considerato come un vero e proprio intervento di salute pubblica.

Associazione fra basso peso alla nascita e pressione arteriosa nell'adulto. Una meta-analisi su 34 studi ha dimostrato che esiste una significativa relazione inversa fra peso alla nascita e successivi livelli di pressione arteriosa: in altre parole, più basso è il peso alla nascita e maggiore è il rischio di ipertensione arteriosa nelle età successive. Per dire una parola definitiva in proposito è stato eseguito uno studio in 492 coppie di gemelli femmine, con diverse differenze di peso fra l'uno e l'altro gemello (Poulter NR et al, *BMJ* 1999;319:1330-3). Dall'esame dei risultati è apparso evidente che il peso alla nascita è inversamente associato alla pressione arteriosa dell'adulto: questa associazione è risultata indipendente da variabili confondenti dei genitori, inclusi i fattori genetici prevedibili nei gemelli monozigoti. Le differenze osservate nella pressione arteriosa sono probabilmente da attribuire alla ritardata crescita intrauterina, legata alla disfunzione placentare, piuttosto che a un'inadeguata nutrizione della madre.