

Paralisi cerebrale e tossina botulinica: effetto "alzati e cammina"? Più di tre quarti dei soggetti con paralisi cerebrale sono più o meno severamente impediti nel camminare a causa della contrazione spastica dei muscoli della gamba e della conseguente impossibilità di un appoggio corretto del piede. L'approccio convenzionale riabilitativo terapeutico a questo tipo di problemi è basato sulla fisioterapia, le ortesi, la chirurgia ortopedica e anche su farmaci miorilassanti (come il Baclofen), che hanno peraltro lo svantaggio di effetti sistemici mal tollerati. La tossina botulinica inibisce il rilascio di acetilcolina a livello delle sinapsi neuromuscolari, ed è già stata utilizzata con successo per iniezione intramuscolare per correggere i disturbi della deambulazione in bambini con paralisi cerebrale, offrendo il vantaggio di un effetto antispastico mirato, senza effetti sul tono muscolare generale. Peraltro, la reale efficacia di questo trattamento rimaneva fino ad ora messa in dubbio dall'assenza di larghi studi controllati. Una risposta piuttosto convincente in favore della tossina ci viene data da uno studio inglese condotto con estremo rigore metodologico (trial controllato randomizzato contro placebo) (Ubhi T, et al. *Arch Dis Child* 2000;83:481-7). La tossina A botulinica disponibile in commercio (Dysport), iniettata alla dose di 15-25 U/kg nel gastrocnemio di bambini con emiplegia o diplegia spastica, è in grado di modificare favorevolmente la deambulazione in maniera significativa rispetto al placebo, e con chiara evidenza di un miglioramento di appoggio del calcagno e di altri parametri della motricità (capacità di correre, arrampicarsi, ingnociarsi, stare in piedi, sedersi, star distesi, rotolarsi, strisciare ecc.). L'effetto è ancora evidente dopo tre mesi da una singola iniezione. Gli effetti collaterali sono di poco conto, comunque mai sistemici. È ragionevole pensare, commentano gli Autori, che questa terapia vada messa in atto presto, prima che si instaurino delle contratture e retrazioni irreversibili.

L'allergia al latte (e ai suoi idrolisati) resta di moda? A Melbourne, Australia, diciannove lattanti avevano presentato disturbi caratterizzati da agitazione e vomito, e per loro era stato

posto il sospetto di allergia alle proteine del latte. Peraltro, nessuno di loro era migliorato con una dieta di esclusione (in prevalenza eseguita con formule a base di idrolisati di latto-proteine). Avevano un reflusso gastroesofageo? Otto su 10 no, stando ai dati della pH-metria, ma nove su dieci si, in base all'evidenza endoscopico-istologica di esofagite. Tutti sono migliorati passando a una formula a base di aminoacidi di sintesi. Tutti ripresentarono i sintomi quando, dopo tre mesi, furono riesposti (doppio cieco) alla formula a base di latto-proteine (Hill, et al. *J Pediatr* 2000;136:641-7). Il gruppo ha una consolidata esperienza nel campo dell'allergia al latte, anche se, probabilmente, si trova a descrivere il problema dell'allergia alimentare da un "osservatorio" un po' troppo selezionato rispetto alla realtà. Una casistica assolutamente sovrapponibile era stata comunque già riportata da Sampson (anche lui vede le cose da un punto di vista particolare, quello cioè del centro di allergologia probabilmente più importante del mondo) qualche anno fa e, anche in quel caso, l'Autore aveva rimarcato l'esistenza di una forma di esofagite eosinofila caratterizzata clinicamente dalla resistenza alla terapia antireflusso e alle diete di esclusione più comuni e dalla buona risposta alla dieta elementare. Forse anche noi, nel nostro piccolo, abbiamo osservato un paio di casi simili a quelli descritti da Hill: uno fa parte della storia remota (un lattante con severissimo reflusso gastroesofageo «Miracolato», ci disse allora la madre, «al primo pasto di Nutrinaut»); l'altro, più recente, presentava una esofagite da reflusso e un vomito incoercibile (entrambi praticamente risolti al passaggio a una formula a base di aminoacidi di sintesi), nell'ambito più generale di una severa cerebropatia. Tenere tutto a mente (ma non perdere la buona abitudine di usare il sapere con parsimonia e buon senso).

Reflusso gastroesofageo: ancora una nota. Qualche caso di reflusso gastroesofageo severo può avere una base genetica. Non è proprio una novità (negli anni Sessanta dei chirurghi italiani segnalavano la possibile familiarità dell'ernia iatale), ma la notizia ci viene data ora con molta precisione (*JAMA* 2000;284:325-34), sulla

base di uno studio che ha riguardato 5 famiglie americane, aventi ognuna molti membri affetti da severo reflusso gastroesofageo durante l'infanzia. L'ereditarietà è di tipo autosomico dominante con alta penetranza. Il gene è stato mappato sul braccio lungo del cromosoma 13 (13q14).

Terapia biologica dell'artrite reumatoide. Negli ultimi due anni la scoperta di due nuovi farmaci, di tipo biologico, nella cura dell'artrite reumatoide (AR) ha aperto la strada a nuove modalità di cura di questa diffusa e invalidante malattia. Ambedue i nuovi prodotti sono destinati a bloccare la citochina TNF- α , che gioca un ruolo importante sia nella flogosi che nelle lesioni ossee dell'AR. Una prima serie di studi è stata condotta con l'etanercept, una proteina di fusione che si lega al recettore del TNF bloccandolo e inattivandolo: già si sapeva che è attivo sia nell'AR dell'adulto che nella forma giovanile (chiamata comunemente artrite cronica giovanile); ora si stanno già facendo confronti fra l'etanercept (10-25 mg due volte per settimana) e il methotrexate (Bathon JM, et al. *N Engl J Med* 2000;343:1586-93). Dallo studio di 632 pazienti è risultato che l'etanercept agisce più rapidamente del methotrexate nel diminuire i sintomi e nel rallentare il danno articolare nei pazienti con AR relativamente recente. Una parallela serie di ricerche è stata condotta con un altro prodotto biologico (l'infliximab), costituito da un anticorpo monoclonale, formato da una chimera (uomo e topo) e diretto verso il TNF- α . Anche con questo farmaco è stata condotta una ricerca di confronto fra Infliximab (3-10 mg/kg ogni 4-8 settimane, per via venosa) e methotrexate da un lato, e methotrexate da solo (Lipsky PE, et al. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602). Con il trattamento associato, pazienti con RA persistentemente attiva, nonostante il methotrexate come unica terapia, hanno determinato miglioramenti clinici, e hanno alterato la progressione del danno articolare dopo dosi ripetute di Infliximab in combinazione con methotrexate. È senz'altro la fase del (giustificato) entusiasmo (e dobbiamo dire che, anche nell'esperienza personale trisestina, un sottogruppo di pazienti mostra un sicuro giovamento). Ma i limiti non sono pochi, primo fra tutti quello

di molti altri farmaci utilizzati in questo tipo di malattie: serve fin che si dà. Non illudiamoci. Siamo ancora lontani dalla soluzione del problema.

Antifolici e gravidanza: è un problema vero. È ormai accertato che la somministrazione di preparati multivitaminici (contenenti acido folico) alle donne in stato di gravidanza riduce il rischio di difetti del tubo neurale, del cuore e altre malformazioni nel neonato. Ma ci si domandava: alcuni dei farmaci antagonisti dell'acido folico, somministrati in gravidanza, possono avere un effetto favorevole le malformazioni? Per rispondere a questa domanda è stato condotto uno studio su migliaia di bambini con difetti alla nascita, per conoscere quante delle loro madri avevano assunto in gravidanza antagonisti dell'acido folico, soprattutto farmaci antiepilettici, quali la carbamazepina, la fenitoina, il fenobarbital o il primidone, ovvero il trimetoprim e il triamterene (Hernandez-Diaz S, et al. *N Engl J Med* 2000; 343:1608-14). È risultato che tutti questi farmaci possono aumentare il rischio, non solo di difetti del tubo neurale, ma anche cardio-vascolari, della bocca e delle labbra e delle vie urinarie. L'uso contemporaneo di acido folico può ridurre il rischio di queste malformazioni.

Il dolore nei bambini con sindrome di Down. Un bambino con sindrome di Down (SD) richiede più stimolazioni per indurre il pianto, e richiede un tempo più lungo per reagire, in confronto a un bambino senza SD. Questa mancata risposta al dolore con il pianto aumenta con l'età: si tratta in effetti di una soglia del dolore più alta di quella presente in altri bambini della stessa età. È stato ipotizzato che l'insensibilità o l'indifferenza al dolore siano in relazione al grado d'insufficienza mentale. Per documentare meglio questi rilievi è stata condotta una ricerca su 75 soggetti controllo e su 26 soggetti con SD (Hennequin M, et al. *Lancet* 2000;356:1882-7). È risultato che nei soggetti con SD i tempi medi di latenza sono significativamente più lunghi di quelli dei controlli ($p=0,0005$), e che i soggetti con SD hanno difficoltà alla localizzazione dello stimolo alle mani, alla bocca o al volto. Le conclusioni sono di grande interesse: i soggetti con SD non sono insensibili al dolore, come la popo-

lazione e alcuni pediatri ritengono, piuttosto esprimono il dolore o la sofferenza più lentamente e in modo meno preciso della popolazione in generale.

Parassiti, atopia e ipotesi "igienica". Più volte sono state riportate, su queste pagine, pubblicazioni attestanti l'influenza favorevole delle citochine Th1 nel ridurre l'incidenza dell'atopia, mentre al contrario le citochine Th2 avrebbero un'azione pro-atopia. Di recente è apparsa un'esperienza (van der Biggelaar AHJ, et al. *Lancet* 2000;356:1723-7) apparentemente contrastante con questo punto di vista: nella schistosomiasi cronica, un'affezione dovuta allo *Schistosoma haemoglobinum*, in cui si ha una prevalenza di citochine Th2 e alti livelli di IgE, con elevati livelli di interleuchina 10, è stata riscontrata una ridotta incidenza di atopia fra i bambini africani, in particolare una riduzione dell'ipersensibilità alla polvere di casa (*Dermatophagoides pteronissinus*). Gli Autori concludono che, anche se è vero che le risposte Th2 giocano un ruolo cruciale nelle malattie atopiche, è evidente che altri fattori aggiuntivi sono interessati nel controllo finale del futuro allergico dei pazienti: fra questi è molto importante l'azione della citochina 10, che esplica una potente attività anti-infiammatoria (Holt PG. *Lancet* 2000; 356:1770-1).

Vitamina E, obesità e transaminasi: più teoria che pratica? Il sovrappeso e l'obesità sono nel bambino e nell'adolescente le più comuni cause di aumento delle aminotransferasi (transaminasi), riscontrate nel 16-25% dei pazienti: è ormai riconosciuto che questo aumento è legato alla situazione di steatosi epatica non alcolica, che caratterizza questi soggetti. Fino a oggi il solo trattamento di questa situazione era la perdita di peso, con tutte le difficoltà che s'incontrano nella prescrizione di una dieta precisa e di altrettanto precisi comportamenti di vita (aumento del movimento, sport e altro). Basandosi sull'ipotesi che la lesione epatica sia dovuta allo stress ossidativo, è stato condotto uno studio con un agente antiossidante per eccellenza, la vitamina E (Levine JE. *J Pediatr* 2000; 136:734-8). La vitamina E per bocca, alla dose di 400-1200 U/l per giorno (in

Italia, e giustamente, la vitamina E è dosata in mg: 1 mg è uguale all'incirca a 1 UI; il fabbisogno giornaliero va da 10 a 30 mg), è stata somministrata a 11 soggetti, con un indice di massa corporea medio di 32,8 e livelli medi di alanina aminotransferasi di 175 UI/litro ($N \times 4$); il trattamento ha avuto una durata di 4-10 mesi. La somministrazione di vitamina E ha normalizzato il livello dell'enzima nel siero, anche se l'ipercogenicità del fegato di questi bambini non ha mostrato variazioni durante il trattamento. Il valore dell'aminotransferasi è tornato a elevarsi dopo la sospensione della cura. Come dice il commentatore (Sokol RJ. *J Pediatr* 2000; 136:711-3) il numero dei soggetti studiati è troppo piccolo per formulare un giudizio definitivo, per cui è richiesto uno studio clinico controllato per avvalorare questo risultato. Una prova eseguita con l'acido ursodesossicolico nei bambini obesi con steatosi epatica non ha portato ad alcun risultato (Vajro P, et al. *J Pediatr* 2000; 136:739-43).

False controindicazioni ai richiami vaccinali. È naturale farsi sorgere dei dubbi quando si debba fare una nuova dose di un vaccino in un bambino che ha presentato in precedenza effetti collaterali spiacevoli a seguito della vaccinazione. In questa occasione non si parla ovviamente di anafilassi, ma di quegli effetti locali o generali che, con una frequenza relativamente bassa, si accompagnano a qualsiasi somministrazione di vaccini. Per dire una parola definitiva in proposito è stato condotto in Australia uno studio in 970 bambini, di cui 469 avevano avuto effetti collaterali: 293 di grado minore e 176 di grado più intenso, come reazioni allergiche o segni neurologici (Gold M, et al. *Arch Dis Child* 2000;83:128-31). 412 dei 469 bambini sono stati rivaccinati e nessuno, fuorché uno, ha presentato sintomi. Quel bambino ha mostrato un evento neurologico significativo, che è stato transitorio e si è risolto spontaneamente. In Australia una manifestazione contraria dopo la vaccinazione (a eccezione dell'anafilassi e dell'encefalopatia) non viene più considerata come una controindicazione assoluta alla vaccinazione con lo stesso vaccino che aveva causato la manifestazione.