

**Novità da tutte le parti.** Di novità interessanti (e forse veramente utili) ci sembra ce ne sia più di una in questa Pagina gialla: "Identificato il gene del morbo di Crohn"; "L'anticorpo monoclonale anti-NF guarisce la psoriasi severa"; "I beta-bloccanti nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico del bambino". Ci sembra a volte che la Pagina gialla sia un contenitore troppo piccolo per le novità che sbucano da tutte le parti, così come chi la redige si sente un commentatore inadeguato, inevitabilmente superficiale. Abbiamo voglia e necessità di un confronto con gli esperti per identificare (e capire) le novità che contano. È quello che ci attendiamo dai "Confronti in Pediatria" (Trieste, 30 novembre-1 dicembre 2001). Ci piacerebbe, intanto, sentire il vostro parere (v. questionario di pagina 357).

**Identificato il gene del morbo di Crohn.** Due gruppi di ricerca, uno americano e uno europeo, hanno indipendentemente identificato un gene che è mutato in un sottogruppo di soggetti affetti da malattia di Crohn (Hugot JP, et al. *Nature* 2001;411:599-603; Ogura Y, et al. *Nature* 2001;411: 603-6). Questo gene, sito sul cromosoma 16, codifica per una proteina citoplasmatica chiamata NOD2, che è coinvolta nella modulazione della risposta ad antigeni batterici, fortemente conservati in natura, come lipopolisaccaridi (LPS). L'attivazione di questa proteina NOD2 (analogamente a quella dei cosiddetti recettori Toll-like della membrana cellulare, che riconoscono gli antigeni presenti sulla superficie di molte specie batteriche) induce nel macrofago la produzione di amplificatori della risposta immune, come ad esempio l'interleuchina 1, l'interleuchina 6 o il TNF-alfa. La mutazione del gene NOD2 individuata nei soggetti con malattia di Crohn conferma il supposto ruolo della impropria risposta immunologica ai microrganismi intestinali nella patogenesi della malattia. Tutto ciò ci aiuta forse a spiegare l'efficacia della terapia antibiotica (metronidazolo, ciprofloxacina in alcuni casi) e di quella (più costante) della dieta "liquida" (elementare o semielementare; che potrebbe agire da "probiotico" modificando la flora batterica saprofitica) e ancora ci aiuta meglio a capire come la terapia mirata contro l'am-

plificatore per eccellenza della risposta immune (il TNF-alfa) appaia oggi la più efficace anche nei casi più severi e complicati. Naturalmente la conoscenza del gene mutato potrà avere molte applicazioni pratiche, dalla diagnosi differenziale (nessuna mutazione del NOD2 è stata ad esempio identificata nei soggetti con colite ulcerosa) alle scelte terapeutiche (i pazienti con Crohn e mutazione del NOD2 potrebbero essere, ad esempio, quelli che si giovano della terapia con probiotici) e, certamente, ci sembra di non dover tralasciare le conclusioni dell'Editorialista che ha annunciato l'uscita dei due lavori su *Nature*: «Non c'è un singolo gene per la malattia di Crohn né, d'altra parte, tutti coloro che portano la mutazione di NOD2 saranno affetti. Ciononostante, NOD2 normalmente protegge dalla malattia, mentre la sua mutazione aumenta fortemente la suscettibilità alla stessa. Il ripristino della sua normale funzione in questi individui rappresenta un promettente futuro di intervento preventivo».

**Dermatite atopica e diabete di tipo I (al ballo dei Th1 e Th2).** Si ritiene comunemente che la dermatite atopica sia dovuta a un'inflammazione cronica delle cute, che si associa nei due terzi dei casi ad aumento delle IgE totali e dell'interleuchina 4, insieme a una ridotta produzione d'interferon-gamma: complessivamente un quadro di reattività immune del tipo Th2. Per il diabete mellito insulino-dipendente (IDDM) è stata rilevata un'aumentata liberazione d'interferon-gamma, con una reattività immune del tipo Th1. In linea teorica dunque le due malattie, dermatite atopica e IDDM, non dovrebbero coesistere nello stesso paziente. Per confermare o meno questa ipotesi sono stati studiati 920 bambini con IDDM e 9732 bambini non diabetici (da 3 a 15 anni) (Olesen AB, et al. *Lancet* 2001;357:1749-52). La dermatite atopica venne riscontrata nel 13,1% dei bambini con IDDM e nel 19,8% dei bambini non diabetici (p=0,0001). Dunque l'assunto sembrerebbe avere conferma. Gli Autori ritengono che le differenze riscontrate possono essere spiegate dai differenti quadri di reattività, acquisiti o ereditati, associati con la dermatite atopica (Th2) e IDDM (Th1).

**Estrogeni e crescita.** Ebbene sì, se

non ve lo ricordavate, sono gli estrogeni (e non il testosterone) a portare alla chiusura epifisaria e a por fine alla crescita dopo lo spurt puberale. Gli estrogeni si formano dal testosterone grazie all'azione di un enzima, l'aromatasi, e costituiscono il mediatore principale della crescita e della maturazione ossea nello spurt puberale (mentre non sono determinanti per la crescita lineare). Così, nel caso ci si trovi davanti a un ritardo di pubertà (condizione spesso correlata a un mancato sfruttamento del potenziale genetico di crescita), la terapia combinata (per 18 mesi) con testosterone e un inibitore dell'aromatasi (il letrozole) ritarda significativamente la saldatura delle cartilagini di accrescimento, e porta a una statura definitiva significativamente superiore (5 cm) rispetto ai soggetti trattati con il solo testosterone o con placebo (Wickman S, et al. *Lancet* 2001;357: 1743-8).

**La qualità della cura dei pazienti talassemici in Italia.** I progressi medici compiuti negli ultimi venti anni nella gestione dei pazienti affetti da talassemia hanno avuto come risultato quello di produrre un aumento della sopravvivenza, con un significativo miglioramento dello stato di salute e della qualità di vita dei pazienti. L'introduzione nell'uso di una nuova formulazione di desferrioxamina (il chelante per uso sottocutaneo che ha decisamente contribuito a garantire un benessere clinico per un tempo indeterminato) ha consentito di osservare, in una popolazione di 867 pazienti italiani (circa il 12% della popolazione di talassemici italiani), il grado di soddisfazione espresso in relazione alla qualità delle cure offerte e della qualità di vita (Arboretti R, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56:915-22). Il quadro della situazione che emerge dalla rilevazione evidenzia che i pazienti hanno nell'80% dei casi un buon giudizio sulla qualità di cura garantita (soddisfazione media: 7,4) e sulla qualità di vita. Il grado di insoddisfazione espresso da alcuni pazienti è da mettere in relazione più con i contesti sociali di vita (ad esempio essere disoccupati) che con situazioni strettamente mediche. La percezione negativa è inoltre influenzata dagli effetti collaterali prodotti dalla terapia ferrochelante (lievemente minori con la nuova formulazione) e non apparentemente dal

profilo di comorbidità. Questa *post-marketing-surveillance* prodotta dal gruppo collaborativo italiano è di fatto un pretesto che conferma quanto sia importante porre, all'interno della pratica assistenziale rivolta ai pazienti con patologia cronica, una costante verifica di quello che succede anche al di fuori della routine assistenziale. La desferrioxamina o la terapia chelante per os sono una delle pratiche terapeutiche per poter vivere al meglio, ma di pari passo con i contesti di vita e il grado complessivo di buona qualità delle cure che ogni Centro è in grado di offrire.

**Un "colpo" di Infliximab per curare la psoriasi.** La psoriasi è una malattia autoimmune della cute piuttosto frequente (3% della popolazione) con ampia variabilità sul piano della gravità clinica. Circa il 25% dei casi può essere classificato tra le forme medio-severe ("placche" estese a più del 5% della superficie corporea). Due lesioni anatomopatologiche caratterizzano la psoriasi: da una parte l'iperplasia e l'abnorme differenziazione dell'epidermide, dall'altra l'infiltrato infiammatorio del derma e dell'epidermide. Numerose evidenze suggeriscono che l'attivazione linfocitaria e delle cellule di Langerhans induce l'iperplasia dei cheratinociti con la mediazione del TNF-alfa. A sua volta, il TNF-alfa è in grado di amplificare e mantenere la reazione flogistica e l'iperplasia dell'epidermide inducendo la produzione di citochine infiammatorie (IL 6, IL 8-ICAM 1), il cui recettore è espresso anche sulla membrana dei cheratinociti. C'erano quindi tutte le premesse per pensare che, analogamente a quanto si è visto nell'artrite reumatoide e nella malattia di Crohn, l'anticorpo monoclonale anti-TNF potesse avere efficacia terapeutica. E questo è quanto è stato dimostrato da un gruppo americano in uno studio controllato in cui una dose di 10 mg/kg di Infliximab (l'anti-TNF-alfa) ha portato a guarigione in 4 settimane il 90% dei pazienti trattati (contro un effetto positivo del placebo nel 18% dei casi; Chaudari U, et al. *Lancet* 2001;1842-47). C'è da pensarci seriamente (facendo però attenzione anche al fatto che molti lavori sull'anti-TNF sono, come in questo caso, eseguiti con la partecipazione dei ricercatori della ditta produttrice, e che sono sempre più le segnalazioni

di "riattivazione" di malattia tubercolare dopo l'uso del farmaco). Il tempo, come si dice, deve ancora onorare questa terapia.

**Trasposizione dei grossi vasi e "scambio" delle arterie.** Dai primi anni Ottanta i cardiocirurghi hanno accumulato larga esperienza nel trattamento correttivo definitivo della trasposizione dei grossi vasi. Questo intervento, basato sullo "scambio delle arterie", si è dimostrato sicuramente più efficace di quello basato sullo "scambio atriale" (intervento di Mustard finalizzato a far giungere in atrio destro sangue ossigenato). Quali sono i problemi: intervenire subito, nel primo giorno di vita, prima che il ventricolo sinistro si avvii all'ipoplasia; trasportare l'origine delle coronarie sulla neoarteria: tamponare con una pezza di pericardio la soluzione di continuo della parete della neoarteria polmonare dopo il distacco dell'origine delle coronarie, senza produrre stenosi polmonare. Un gruppo parigino riporta una esperienza su 432 casi con un follow up medio superiore a 4 anni: sopravvivenza globale 94%, sopravvivenza senza necessità di reintervento 78%. Causa maggiore di morte l'ischemia miocardica (e di fatto la "storia" del reimpianto delle coronarie rimane quella più complicata) e l'associazione di altre malformazioni (ipoplasia ventricolare). All'ultimo follow up il 94% dei sopravvissuti aveva una normale funzione cardiaca e il 90% svolgeva una vita normale senza alcuna terapia (Prêtre R, et al. *Lancet* 2001; 357:1826-30). Tutto questo è un grande successo. Tutto questo è accaduto, come gran parte dei progressi in cardiocirurgia pediatrica, con meno clamore, almeno così ci sembra, di altri eventi di cui dibattiamo ogni giorno ma che nella storia della pediatria hanno senz'altro meno importanza.

**Insufficienza ipofisaria dopo incidente d'auto (da ricordare!).** C'è un case report sul numero di *Lancet* del 9 giugno (Springer J. 2001;357:1848) che racconta di un signore che dopo un grave incidente d'auto in cui aveva riportato fratture multiple ma, apparentemente, nessun trauma cranico importante (non perdita di coscienza, non difetto dei nervi cranici), ha iniziato a deperire nelle funzioni intellettive e affettive e quindi a perdere i peli del corpo (tranne i ca-

PELLI). Dopo due anni fu diagnosticato un panipopituitarismo (con difetto di ormone della crescita e testosterone), e con la terapia sostitutiva ci fu un immediato e persistente miglioramento delle sue funzioni cognitive e affettive. Gli Autori ricordano che l'ipopituitarismo compare fino al 40% dei casi con trauma cranico severo (Kelly DF. *J Neurosurg* 2000;93:743-52) e che, stando ai numeri, il rapporto tra l'elevato numero di incidenti stradali, con o senza trauma cranico evidente, con disabilità residue e la rarità della diagnosi di ipopituitarismo in questi casi, il problema dei casi con danno ipotalamo-ipofisario è sicuramente sottostimato in questa popolazione. E questo è ovviamente grave, visto che si tratta di una condizione correggibile.

**Betabloccanti e scompenso cardiaco.** Tradizionalmente, la terapia con betabloccanti è considerata controindicata nei soggetti con scompenso cardiaco cronico, in ragione, principalmente, del timore che questi farmaci riducano ulteriormente la funzione cardiaca. Peraltro, negli ultimi anni è stato chiarito che lo scompenso cardiaco cronico è una sindrome complessa, che coinvolge una iperattivazione del sistema simpatico e dell'asse renina-angiotensina, con secondario danno miocardico. Molti studi hanno di fatto confermato che la terapia con betabloccante (in particolare il carvedilolo che è dotato di una attività anti-B1 e B2 e anche anti-alfa-adrenergica) è effettivamente efficace nel rallentare il deperimento della funzione cardiaca e nel ridurre la mortalità in adulti con scompenso cardiaco cronico (v. anche, molto recente, Packer, et al. *New Eng J Med* 2001; 344:1651-8). Un lavoro collaborativo tra sei centri di cardiologia pediatrica degli Stati Uniti evidenzia ora che, anche in casi pediatrici, la terapia con carvedilolo, in aggiunta alla terapia standard con digitale, diuretici e ACE-inibitori, riduce i sintomi e migliora la funzione del ventricolo sinistro (Bruns L, et al. *J Pediatr* 2001; 138:505-11). Si tratta però di uno studio retrospettivo e poco, tra l'altro, può essere detto sulla reale efficacia in termini di prevenzione di mortalità o di trapianto. L'editoriale che accompagna il lavoro (Spicer R. 238: 457-8) va letto per farsi un'idea approfondita di tutto il problema.