

**Accesso a informazioni elettroniche, "evidence based medicine" e buon senso.** È stato pubblicato qualche tempo fa sugli *Archives of Disease in Childhood* (2000;83:373-4) un articolo che di fatto aveva come finalità quella di dimostrare l'utilità e l'opportunità di "consultare il computer" per eseguire scelte terapeutiche (anche estemporanee) corrette, aggiornate e basate sull'evidenza. L'esempio che veniva fatto era quello classico del trattamento steroideo nella meningite. Esce ora, sulla stessa rivista (grandel), un divertente, salace, un po' pungente articolo che ci riporta a considerare i fatti nella loro realtà, sottolineando solo gli aspetti paradossali e "non intelligenti" della fede nel computer e nell'evidence based medicine. L'articolo ci richiama al buon senso (un ottimo buon senso, quello che dovremmo sempre saper insegnare agli studenti, quello del riconoscimento del problema e delle priorità degli interventi). Così da evitare che, mentre cerchiamo sul computer quanti minuti prima dell'antibiotico vada fatto il cortisone o, se ci sono novità in materia, si tralasci di inserire una agocannula, o non vengano seguite ed eventualmente corrette le alterazioni di parametri vitali, o non si chieda e non si operi secondo il parere dell'esperto disponibile (ops! stavo per dire il primario) perché «questo è il livello di evidenza più basso»... Da leggere assolutamente (Lopez T. Accessing common sense for clinical decisions. *Arch Dis Child* 2001; 85:494-95), magari usando internet ([www.archdischild.com](http://www.archdischild.com)). Voi che siete capaci.

**I folati in gravidanza prevengono anche la leucemia.** È ormai accertato che la supplementazione di acido folico in gravidanza riduce l'incidenza delle malformazioni del sistema nervoso centrale nel feto. Ma, un studio durato molti anni ha messo in evidenza un altro effetto insperabile: l'abbassamento dell'incidenza della leucemia linfoblastica acuta (LLA). A questa conclusione sono giunti ricercatori australiani (Tompson JR, et al. *Lancet* 2001;358:1935-40) in uno studio durato dal 1984 al 1992 in bambini

da 0 a 14 anni. Si conclude che la supplementazione di folati in gravidanza riduce il rischio della comune LLA nei bambini. Una ragione di più per somministrare folati a tutte le donne in stato di gravidanza.

**"Occhio" al Vigabatrim.** Il Vigabatrim è considerato un farmaco di prima scelta per le epilessie "difficili" (sindrome di West, sindrome di Lennox-Gastaut, crisi parziali). Il farmaco produce un aumento delle concentrazioni di acido gamma-amino-butyrico attraverso l'inibizione irreversibile del suo metabolismo. Da tempo è noto che il Vigabatrim può produrre danni retinici, proprio a causa dell'effetto dell'eccesso del GABA sui vasi della retina. Uno studio su 21 bambini con spasmi infantili o crisi parziali dimostra che, dopo un tempo medio di terapia di 35 mesi (ma già, in alcuni casi, dopo 6 mesi), 14 bambini (73,7%) presentavano un'alterazione dei potenziali evocati visivi, mentre in 4 (19%) erano presenti alterazioni macroscopiche come pigmentazione della retina, chiazze retiniche ipopigmentate, atrofia ottica. Usualmente, il paziente con questo tipo di danno riferisce franche alterazioni del campo visivo. Poiché, peraltro, la comunicazione verbale è assolutamente alterata nella maggioranza dei casi in cui il farmaco viene usato in pediatria (vedi la sindrome di West), gli Autori raccomandano che il Vigabatrim venga somministrato solo laddove sia possibile eseguire un elettro-retinogramma o un elettro-oculogramma dopo 3-4 mesi dall'inizio della terapia. Questi esami sono infatti molto sensibili nell'evidenziare le alterazioni precoci della retina, quando ancora è sperabile che queste regrediscano con la sospensione del farmaco (Koul R, et al. *Arch Dis Child* 2001;85:469-73).

**Affari di cuore (di diagnosi prenatale e di bravi cardiocirurghi).** L'ipoplasia del cuore sinistro era, fino a una ventina di anni fa, una condizione invariabilmente mortale. Dai primi anni Ottanta, nella oggettiva impossibilità di un trapianto precoce di cuore per l'ovvia carenza di donatori, viene attuata in questi bambini una procedura chi-

urgica in tre tempi, dei quali il primo (intervento di Norwood) consiste nell'anastomizzare l'arteria polmonare con l'aorta e nella creazione di un atrio unico attraverso la rottura del setto interatriale, mentre il secondo e il terzo (procedure di Fontan) consistono nel rendere autonomo dal cuore il ritorno venoso anastomizzando la cava superiore e inferiore all'arteria polmonare destra. Alla fine si viene a creare una completa separazione del circolo polmonare e sistemico, con un ritorno venoso sistemico che arriva direttamente al polmone e un ventricolo destro che agisce come unica pompa sistemica (facile, no?...). Bene! Quasi la metà di questi bambini (come dimostra l'immensa casistica londinese del Guy's Hospital) sopravvivono senza sequele alla fine del programma chirurgico (la mortalità è praticamente tutta precoce, dopo il primo intervento), e c'è già una coorte di adolescenti che vivono dopo essere passati attraverso questa storia. Una storia possibile in funzione della tempestività della diagnosi prenatale e della perizia dei cardiocirurghi (Andrews R, et al. *Arch Dis Child* 2001;85:474-477).

**Quando il vaccino è usato come test.** Può accadere, in realtà di rado, che ci si trovi nella necessità di valutare se un bambino è immune verso la varicella. Un gruppo di pediatri israeliani ha sperimentato a questo fine un test intradermico utilizzando il vaccino OKA. Questo veniva lasciato a temperatura ambiente per dieci giorni per ottenere l'inattivazione, diluito cinquanta volte in soluzione fisiologica e iniettato intradermo. Dopo 48 e 72 ore veniva fatta una lettura con i criteri di una Mantoux, per definire i casi positivi. La sensibilità e specificità del test, tenendo come riferimento per la valutazione il livello di anticorpi specifici anti-varicella, sono risultate vicine al 100%, con un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente del 97 e 90%. Nessun bambino ha sviluppato una sierconversione dopo l'intradermo con l'OKA diluito. Gli Autori sottolineano la semplicità e la praticità del test che, in ogni caso, potrebbe essere ag-

giunto a quelli con cui si valuta lo stato dell'immunità cellulare generale. Particolarmente utile potrebbe essere la sua applicazione in casi come la donna gravida o l'immunocompromesso, ma questo rimane un campo tutto da esplorare, ed è lecito il timore che, proprio in questi casi dove l'applicazione del test potrebbe essere più utile, la sensibilità possa non essere così buona (Somekh E. *Arch Dis Child* 2001;85:484-6).

**Chimerismo materno-fetale: il male e il bene.** È ben noto che esiste un traffico di cellule tra madre e feto, e che queste possono persistere nel tempo (tollerate e tollerate) nell'organismo "invaso". Negli ultimi anni è stata data più di qualche evidenza (di cui abbiamo già fatto menzione sulla Pagina Gialla) che suggerisce che alcune malattie autoimmuni possano in realtà rientrare nel modello di una malattia trapianto-contro-ospite, dovuta all'aggressione di tessuti materni da parte di linfociti fetali (sclerodermia) o, viceversa, di tessuti del bambino da parte di linfociti materni (dermatomiosite e polmiosite infantile). Due studi recentemente apparsi sul *Lancet* apportano ora importanti e stimolanti novità su questo problema. Viene, ad esempio, dimostrato che esiste un evidente chimerismo nella tiroide di donne affette da patologia tiroidea (in particolare tiroidite di Hashimoto, ma anche noduli neoplastici). Il riscontro di cellule di probabile origine fetale (sono state scelte donne che avevano avuto un figlio maschio, e sono state cercate su tessuto tiroideo autoptico, con la tecnica della fluorescenza in situ -FISH-, le cellule positive per il cromosoma Y) non si limita ai linfociti, ma, almeno in un caso, è stato documentato a livello delle cellule strutturali della tiroide (interi follicoli) (Srivatsa B, et al. *Lancet* 2001;358:2034-38). Si tratta, di fatto, di un forte indizio che cellule staminali fetali possono insediarsi in differenti tessuti della madre, e lì differenziarsi. E lo stesso potrebbe succedere per cellule staminali materne che arrivano al feto. Commenta l'editorialista (pag 2011-2): forse parte di quella che consideriamo autoimmunità è, in

realtà, allo-autoimmunità, una sorta di rottura della tolleranza verso organi in parte costituiti da cellule "non proprie". Se ne sentirà sicuramente ancora parlare. Intanto, però, il "naturale" chimerismo materno-fetale (e la reciproca tolleranza) è stato utilizzato con successo anche a fini terapeutici. Una signora, affetta da carcinoma timico metastatico e nella quale era stato dimostrato un microchimerismo con la figlia (1 su 100.000 cellule circolanti), ha ricevuto, senza rigettare e senza "subire" una malattia da trapianto-contro-ospite, cellule staminali provenienti dalla figlia HLA non identica, ottenendo una remissione completa e stabile della malattia neoplastica. Gli Autori di questo stimolante lavoro ritengono che l'effetto terapeutico sia stato dovuto alla rapida azione antineoplastica delle cellule NK e alla produzione di IL-2 da parte dei linfociti killer attivati (Tokita K, et al. *Lancet* 2001;358:2047-8). Così come avrebbero dovuto fare (ma, per qualche ragione, non erano riusciti a fare) i linfociti NK e i linfociti killer della madre.

**CMV, prematuri e latte materno.** Anche la trasmissione post-natale del virus citomegalico (CMV) si accompagna a gravi conseguenze, quando avvenga in neonati pretermine. Poiché ormai è sicuro che il latte umano rappresenta una fonte potenziale di infezioni da CMV, è stato condotto uno studio prospettico in 176 nati pretermine da 151 madri (Hamprrecht K, et al. *Lancet* 2001;357:513-8): 76 madri sono risultate sieropositive, e di queste 73 (96%) eliminavano il CMV nel latte. 33 bambini, nati da queste madri, si sono infettati, contro nessuno nelle 69 madri che erano sieronegative. I bambini infettati sono stati seguiti per tre anni (Maschmann J, et al. *Clin Infect Dis* 2001;33:1998-2003): 16 dei 33 bambini hanno presentato epatomegalia, neutropenia, trombocitopenia e quadri clinici sepsi-simili. La comparsa della sintomatologia è risultata associata al più basso peso alla nascita e alla più precoce trasmissione post-natale del virus. Si conclude che i neonati di basso peso da madre CMV-sieropositiva sono ad alto rischio di acquisire

un'infezione sintomatica post-natale da CMV, attraverso il latte materno.

**Test di scatenamento orale e allergia alimentare: uno studio italiano e qualche riflessione.** Tutti sanno che l'allergia alimentare viene diagnosticata sulla base dell'insorgenza di reazioni di tipo immediato dopo un carico orale dell'alimento sospetto. Su 370 prove in 242 bambini, 193 bambini si erano dimostrati tolleranti alle prove da carico (Caffarelli C, Petroccione T. *Lancet* 2001;358:1871-2). Ma quando, il giorno successivo, a casa venne somministrato lo stesso alimento, 5 bambini su questi 193 "tolleranti" presentarono immediatamente dei sintomi; una successiva prova in doppio cieco, negli stessi bambini, risultò positiva. Tutti i bambini avevano un prick test positivo e tutti, fuorché uno, avevano IgE specifiche. Si suggerisce, il giorno dopo una prova risultata negativa, di usare lo stesso alimento nei bambini in osservazione, per escludere i falsi negativi. Lo studio è molto interessante, viene da un gruppo italiano di prestigio, e riproduce una realtà nota a chi da tempo si occupa di allergia alimentare. Non di rado, peraltro, ci è capitato di vedere anche il contrario di quanto descritto da Caffarelli e Petroccione, e cioè che bambini che presentano una reazione acuta, anche eclatante, ma non grave, al test (un vomito ad esempio), il giorno dopo tollerano l'alimento e possono continuare a mangiarlo senza grossi problemi (immunoterapia iper-rapida?). E allora, la domanda praticamente più importante che ci si deve fare è non solo o non tanto quale deve essere la modalità del test di scatenamento, ma piuttosto come ci si debba comportare di fronte a un risultato positivo. Si dovrà sempre prescrivere l'astensione assoluta dall'alimento? Oppure non conviene (almeno dopo una certa età, diciamo i due anni) far assumere l'alimento offendentente, magari a dosi piccole, per cercare di indurre una tolleranza attiva? Con buon senso, si intende, e sempre che i sintomi indotti dall'alimento non siano gravi o gravissimi.