

Stipsi ed encopresi: ripulire dall'alto. Quale che sia la causa della stipsi con encopresi (primitivamente funzionale o anche da allergia al latte) nessun trattamento potrà essere efficace prima di aver eliminato i fecalomi che causano "l'impatto". Per raggiungere questo obiettivo si ricorre di solito ai clismi evacuativi (spesso incompletamente efficaci e comunque difficili da fare in una età dove l'opposizione fa da padrone). In questi casi, non di rado, si deve ricorrere allo svuotamento manuale in sedazione. Carlo di Lorenzo e gli altri amici del gruppo di Pittsburg (Yussef N, et al. *J Pediatr* 2002;141:410-4) ci mostrano oggi come il problema possa essere risolto somministrando per os sostanze altamente osmotiche e non assorbibili (come il PEG 3350), analogamente a quanto si fa già da tempo nei casi di impatto fecale dei soggetti fibrocistici. La nuova soluzione di polietilenglicoli (che ha il vantaggio di essere insapore e inodore e di non contenere sali) è risultata molto efficace (con un successo nel 95% dei casi alla dose più elevata, pari a 1.5 mg/kg/die ripetuta per 3 giorni). Gli effetti collaterali sono stati modesti e tollerabili (diarrea e distensione addominale nel 15% dei casi). La terapia può essere proposta a domicilio.

Kawasaki e medicina delle evidenze (dal Regno Unito). Non ci sono grosse novità, ma fa sempre bene rileggersi una malattia seguendo la linea delle evidenze della letteratura. Per la Kawasaki, l'occasione ci è data da un recente lavoro inglese (Grogan PA, et al. *Arch Dis Child* 2002;86:286-90). Il lavoro va ovviamente letto, ma alcune sottolineature possono essere estrapolate. I criteri diagnostici rimangono clinici: febbre da 5 gg e in aggiunta almeno 4 dei cinque segni classici - congiuntivite, labbra screpolate e mucosite orale, interessamento delle estremità (in progressione dall'eritema ed edema alla desquamazione a larghe falde), rash polimorfo, linfadenomegalia - ma vengono

formalmente riconosciute le forme incomplete, che mancano di uno o più segni almeno al momento dell'osservazione. Si riconferma l'utilità delle Ig endovena ad alte dosi per la prevenzione degli aneurismi coronarici quando somministrate precocemente, a tal punto che si raccomanda il loro uso anche nelle forme incomplete se il bambino ha meno di un anno (età di maggiore rischio di complicanza coronarica). I corticosteroidi non sono (ancora?) approvati come farmaci di primo impiego ma trovano indicazione formale (boli 600 mg/m²/die di prednisolone per tre gg) nel caso di malattia che non risponde a una prima e nemmeno a una seconda dose di Ig endovena (che rimane indicata se non c'è risposta alla prima in 48 ore). La somministrazione di aspirina rimane consigliata sia nell'acuzie (dosaggio "intermedio" pari a 30 mg/kg/die) sia dopo che la febbre è scomparsa, per sei mesi, a dosaggio antiaggregante (5 mg/kg/die). Il lavoro richiama l'attenzione (un po' più di quanto siamo abituati a fare) sull'opportunità di un follow-up ecocardiografico sia durante l'acuzie (subito e a 10 gg) che nel follow-up (6-8 settimane) anche nel bambino che è stato bene subito. Se dovesse comparire un aneurisma, l'aggressività terapeutica dipenderà dalle dimensioni dello stesso (mentre il follow-up cardiologico viene consigliato per tutta la vita!); nel caso la misura sia inferiore a 8 mm, si prosegue con l'aspirina fino a risoluzione (50% di probabilità); nel caso la misura sia superiore, l'aspirina va prospettata per tutta la vita; va considerata l'angiografia coronarica; il follow-up cardiologico deve essere stretto e fortemente specializzato.

Asma e reflusso gastroesofageo. La relazione tra asma e reflusso gastroesofageo rimane dibattuta da lungo tempo, e molte ragioni teoriche lasciano pensare che questa abbia motivo di esistere. Sia nel senso del reflusso come fattore patogenetico dell'asma (si capisce

bene come il refluito aspirato nelle vie aeree possa costituire un fattore peggiorativo della iperreattività bronchiale presente di base nell'asmatico) sia nel significato contrario (il reflusso "innocente" come naturale -e obbligata- conseguenza di una condizione in cui, come succede nell'asma, c'è una importante alterazione delle pressioni intratoracica e intraddominale). Un bel lavoro di un gruppo italiano (Cinquetti M, et al. *J of Asthma* 2002; 19:135-42), che risulta essere il primo che in maniera prospettica valuta la presenza di reflusso e le sue correlazioni cliniche in bambini asmatici, ci offre importanti elementi di riflessione e conferma; di fatto, almeno di regola, è più vera la seconda che la prima ipotesi. Il 61% di 77 bambini asmatici di età compresa tra 39 e 170 mesi (asma ricorrente o "resistente") presentano un RGE definito da un tempo di reflusso superiore al 4,2%. Il reflusso è caratterizzato peraltro da un ripetersi di brevi episodi (capacità di clearance dell'esofago normale), prevalentemente diurni, senza segni (endoscopia) o sintomi di esofagite. La severità del reflusso tende sì ad essere proporzionale alla gravità dell'asma, ma questa non appare associata temporalmente al reflusso. Lavoro importante, che ci lascia tranquilli, suggerendoci di dimenticare di pensare al reflusso quando pianifichiamo il trattamento dell'asma almeno fino a quando (avendo la certezza di aver prescritto i farmaci giusti, nel modo giusto, e della buona compliance) non vedremo che l'asma è veramente resistente. Sarà in questo gruppo che avremo realmente la possibilità di individuare un reflusso curando il quale migliorerà l'asma. Ci è capitato tre volte, contando gli ultimi 10 mila asmatici seguiti dal nostro centro.

Camera iperbarica: nuova indicazione? I pazienti con avvelenamento acuto da ossido di carbonio (CO) presentano spesso successivamente dei postumi cognitivi. Sot-

toponendo questi pazienti (76 trattati e 76 come controlli) a un trattamento in camera iperbarica per 3 volte nelle 24 ore, è stato osservato che viene ridotto il rischio di sequele cognitive dopo l'avvelenamento acuto da CO (Weaver LK, et al. *N Engl J Med* 2002;347:1057-67).

Azitromicina e fibrosi cistica. Il macrolide azitromicina ha caratteristiche anti-infiammatorie potenzialmente benefiche nella fibrosi cistica. 41 pazienti con questa malattia, in età fra 8 e 18 anni, hanno partecipato a uno studio controllato in doppio cieco contro placebo. La dose di azitromicina fu di 250 mg al giorno per soggetti di peso inferiore ai 40 kg e di 500 mg al giorno per soggetti di peso superiore (Equi A, et al. *Lancet* 2002;360:978-84), o placebo per 6 mesi. Dopo due mesi di sospensione il trattamento è stato ripetuto. La differenza mediana nel FEV1 fra il gruppo trattato con azitromicina e il gruppo placebo fu del 5,4%. La capacità vitale forzata e il flusso medio espiratorio non cambiarono significativamente; la densità batterica dell'escreato, gli indicatori d'infiammazione, la tolleranza dell'esercizio e la sensazione personale di benessere non cambiarono. Non vennero notati effetti collaterali. Viene concluso che un trattamento per 4-6 mesi con azitromicina è giustificato nei bambini con fibrosi cistica che non rispondono al trattamento convenzionale. Il meccanismo di azione del farmaco in queste circostanze rimane sconosciuto. Forse è una scoperta importante. Sicuramente la realtà è più complessa (me lo dice la conoscenza dei bambini e giovani adulti con fibrosi cistica seguiti nel centro di Trieste) e non bisogna dimenticare di usare il buon senso (e di avere conferme) prima di "partire in quarta".

Genetica e risposta immunitaria ai virus. Il decorso delle epatiti virali è collegato alla variabilità genetica dell'ospite e in particolare ai geni

del locus maggiore di istocompatibilità: l'HBV, come si sa, non è citopatico in se stesso, per cui la lesione epatica è causata dall'attacco immunitario dell'ospite verso il virus, presente nell'epatocita. Ne consegue che l'infezione con lo stesso virus è diversa in differenti individui; la stessa persistenza dell'HBV in alcuni soggetti dipende dalle loro scarse capacità di eliminarlo, per cui in casi rari il trapianto di midollo si è accompagnato alla scomparsa dell'HBsAg dal sangue in un soggetto portatore cronico. Per conoscere meglio i rapporti fra HBsAg e virus A da un lato e difese immunitarie dall'altro, sono stati studiati 202 gemelli, vaccinati con HBsAg ricombinante, unito al vaccino inattivato contro il virus dell'epatite A (Höhler T, et al. *Lancet* 2002;360:991-5). L'ereditarietà dell'anti-HBs e dell'anti-HAV è risultata dello 0,61 e dello 0,36 rispettivamente. L'ereditarietà della risposta al vaccino HBsAg dipendeva dal locus DRB1* ed è stata valutata essere dello 0,25, lasciando la rimanente ereditarietà, dello 0,36, ad altri loci genici. Viene concluso che i fattori genetici hanno un forte impatto sulla risposta immune all'HBsAg. Sebbene i geni codificati nell'MCH siano importanti per la risposta immune, più della metà dell'ereditarietà è al di fuori di questo complesso. L'identificazione di questi geni ci aiuterà a conoscere meglio la regolazione della risposta immune alle proteine virali.

"Buone interazioni" nella terapia dell'asma. I glucocorticoidi e i beta2-agonisti sono ormai ampiamente usati nel trattamento dell'asma. Questa combinazione permette un miglior controllo dei sintomi e riduce l'infiammazione delle vie aeree, meglio di quanto non facciano i corticosteroidi da soli, suggerendo che le due classi di farmaci interagiscono a livello molecolare, in modo ancora poco conosciuto. Da studi accurati è risultato che ambedue le classi di farmaci (10^{-8} mol/l) attivano le C/EBP-alfa (una fami-

glia di proteine che agiscono come fattori di trascrizione, interessati in molti processi cellulari, inclusa la proliferazione delle cellule) e i recettori dei glucocorticoidi con differenti profili genetici, in modo tale da inibire la proliferazione cellulare. La combinazione di basse dosi di farmaci (da 10^{-12} a 10^{-9} mol/l) porta a un'attivazione sincronizzata dei fattori di trascrizione e a un aumentato effetto antiproliferativo (Roth M, et al. *Lancet* 2002;360:1293-9). Viene in tal modo spiegato il fenomeno dell'interazione fra glucocorticoidi e beta2-agonisti a livello molecolare e indica che la concentrazione di glucocorticoidi inalati può essere ridotta quando combinata con i beta2-agonisti, riducendo in tal modo gli effetti collaterali del farmaco.

Infezioni e dermatite atopica. Il soggetto con dermatite atopica incorre in infezioni cutanee da stafilococco più frequentemente del soggetto normale ma anche del soggetto con psoriasi. In un brillantissimo studio (Ong P. *NEJM* 2002; 347:1151-60) viene data dimostrazione che la maggior incidenza di queste infezioni può essere favorita, nel soggetto atopico, da una ridotta concentrazione cutanea di peptidi endogeni con potere battericida (come LL-37 e le beta-defensine). Questi peptidi, co-protagonisti della risposta immune naturale, particolarmente espressi a livello delle barriere come quella cutanea, sono risultati normali o iperespressi nella psoriasi. Lo studio è certamente interessante, e contribuisce a valorizzare il ruolo dello stafilococco nel mantenere o peggiorare la dermatite atopica (questo ruolo passa anche, attraverso l'effetto "superantigene" della tossina stafilococcica e la possibilità di una risposta immune specifica di tipo IgE verso lo stafilococco stesso) ma, certamente, dovremmo avere la controprova. Che cioè, nel caso questi peptidi con effetto antibatterico siano iperespressi, l'infezione è effettivamente più rara.