

Quando rilevanza statistica e rilevanza clinica non vanno poi così d'accordo.

Nella primavera del 2001 avevamo riportato nella "Pagina gialla" l'interessante studio del gruppo finlandese della Erika Isolauri sulla possibile utilità dei probiotici nella prevenzione della dermatite atopica nei primi due anni di vita in neonati a rischio genetico per atopìa (*Lactobacillus rhamnosus* GG, somministrato alla madre dall'ultimo mese di gravidanza a sei mesi dopo il parto e al bambino nei primi sei mesi di vita; Kalliomaki M, et al. *Lancet* 2001; 357:1076-9). Esce ora sul *Lancet* (Kalliomaki M, et al. 2003:361: 1869-71) il proseguimento dello stesso studio con un follow up che arriva ai 4 anni. Quattordici (27%) dei 53 bambini che avevano ricevuto il lattobacillo e 25 (48%) dei 54 che non lo avevano preso hanno sviluppato dermatite atopica durante i 4 anni di follow up, e questo risultato appare statisticamente significativo (rischio relativo 0,57; IC al 95% 0,33-0,97). Non viene fatto cenno né alla gravità della dermatite atopica riscontrata nei due gruppi né alla durata della dermatite stessa e per questa ragione rimane comunque difficile giudicare la rilevanza effettiva del risultato. Altre evidenze che emergono dallo studio contribuiscono poi ad attenuare l'entusiasmo del lettore. Per esempio non è stata trovata alcuna differenza nella percentuale di casi con prick test positivi (10%) tra il gruppo dei trattati e il gruppo placebo, e la prevalenza di allergici al latte (conferma con test di scatenamento) è risultata superiore (anche se non è raggiunta la significatività statistica) nel gruppo che aveva preso il lattobacillo (20% vs 10% del gruppo placebo). Inoltre la prevalenza di rinite allergica nei soggetti trattati (a 4 anni) è risultata doppia rispetto ai non trattati (18% vs 9%). E, tutto questo, al prezzo di un intervento che, per quanto farmacologicamente "lieve", è da un lato pesantemente intrusivo e disturbante in un momento delicato come la gravidanza e la nascita e dall'altro non propriamente a buon mercato. Il primo titolo che avevo dato a questo pezzetto di pagina gialla era: "Probiotici: dalla nascita in poi...". Ma ho cambiato idea, leggendolo e rileggendolo, perché mi è sembrata più importante la riflessione che lo studio induce

sulla discrepanza che spesso troviamo (o che spesso ci sfugge...) tra il peso statistico e il peso clinico di un risultato pubblicato. Proprio il tipo di riflessione con cui vorremmo mettere a fuoco molti "pezzi" della pediatria ai Confronti di quest'anno (Trieste, 5-6 dicembre). Vi aspettiamo.

Un gatto, tre (fratelli) malati. Una infezione da *Bartonella* (movimento anticorpale per IgM e IgG anti-*Bartonella henselae* e *quintana*) è stata documentata in tre fratelli graffiati dallo stesso gattino. Due hanno sviluppato la classica linfadenite locoregionale, uno una febbre di "origine non spiegata", senza visceromegalia né quadri ecografici che documentassero ascessi epatici o splenici (Gonzalez BE, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:467-8). Altre piccole epidemie familiari sono state riportate in letteratura, ma non superavano il numero di due casi. I tre fratelli in questione sono stati trattati con la rifampicina con soddisfazione del medico (ma non sono dati dettagli).

Procalcitonina e infezione urinaria.

L'aumento della PCR, la leucocituria, l'aumento della VES, la stessa febbre sono i criteri clinici che in genere utilizziamo per stabilire se una infezione urinaria è a localizzazione "alta" e per giudicare il rischio di danno parenchimale ("scar"). Ma nessuno di questi criteri ha sensibilità e soprattutto specificità assoluta. La procalcitonina, un propeptide della calcitonina, è prodotta, oltre che dalle cellule C della tiroide, da monociti e macrofagi durante le infezioni batteriche. Abbiamo già più volte riferito sugli studi che documentano come la procalcitonina (PCT) possa essere di grande aiuto nel distinguere l'eziologia della febbre, poiché la sua elevazione nel siero avviene solo durante le infezioni batteriche gravi e non durante le infezioni virali o a seguito di malattie immunologiche o neoplastiche. L'elevazione della PCT nel caso di infezione urinaria è risultata l'indicatore più fortemente e specificamente correlato alla presenza di scarrenali (documentati con scintigrafia) (Prat C, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:438-42). Il dosaggio della PCT potrebbe quindi essere utilizzato per definire il livello e la gravità dell'infezione urinaria e per impostare di conseguenza il progetto terapeutico.

Malattie che sembrano rare. Relazioni tra genotipo e fenotipo della fibrosi cistica.

La fibrosi cistica è la più frequente delle malattie genetiche (autosomiche recessive) letali. La malattia è dovuta a una mutazione del gene (CFTR) che codifica per una proteina che regola il passaggio trans-membrana del cloro (*Cystic Fibrosis Conductance Regulator Proteine*), e che è sito sul braccio lungo del cromosoma 7. La mutazione più frequente (delezione Delta F508) è presente allo stato omozigote in circa due terzi dei casi, determinando un severo difetto della funzione della proteina CFTR e il classico quadro clinico caratterizzato dal test del sudore francamente positivo, dalla precoce insufficienza pancreatica e dalla pneumopatia evolutiva severa. Altri 1000 alleli mutanti, capaci di produrre quadri clinici sovrapponibili, sono stati identificati e possono essere raggruppati in 5 gruppi in rapporto al difetto funzionale della proteina che producono (assenza della proteina, difetto di processazione, difetto di regolazione, difetto di conduttanza, ridotta sintesi). Fino a ora gli studi sulla relazione tra genotipo e fenotipo della fibrosi cistica erano stati eseguiti su casistiche poco numerose, e avevano portato a conclusioni almeno parzialmente contraddittorie. Uno studio che non si può che definire epocale (e che ha coinvolto 17.853 pazienti iscritti nel Registro della Fondazione Americana della Fibrosi Cistica) ha definitivamente dimostrato che ci sono differenze significative sia per quanto riguarda la mortalità che la gravità della malattia sia in funzione dei diversi genotipi sia in funzione delle classi "funzionali" della mutazione. In particolare sono stati individuati 4 alleli che, quando presenti in doppia eterozigosi con la mutazione DF508, sono correlati a una prognosi significativamente migliore, sia per quanto riguarda la mortalità che la gravità della malattia (insufficienza pancreatica meno severa, sintomatologia respiratoria più tardiva e meno grave, minore frequenza di colonizzazione da parte dello *Pseudomonas* ecc.). Anche la presenza di alleli di classe funzionale IV o V (quegli alleli mutati, cioè che codificano per una proteina con parziale difetto della conduttanza o semplicemente quantitativamente ridotta) è correla-

ta a un fenotipo meno grave della malattia (McKone EF, et al. *Lancet* 2003;361: 1671-6). Gli Autori sottolineano come altri geni siano probabilmente implicati nel determinare il fenotipo clinico della fibrosi cistica, poiché questo è comunque piuttosto variabile all'interno dei diversi genotipi CFTR. Ma, indiscutibilmente, questo studio pone le basi per modulare sulla genotipizzazione la formulazione della prognosi e il progetto terapeutico della malattia.

Malattie che sembrano lontane. Trattamento orale per la leishmaniosi viscerale. Dalle nostre parti è una rarità, ma la leishmaniosi viscerale (Kala Azar) fa stragi in molti Paesi poveri e soprattutto in India, dove si registrano circa il 90% dei casi di tutto il mondo (la metà sono bambini). La malattia, caratterizzata da splenomegalia estrema, febbre e piastrinopenia, è mortale se non trattata con i sali di antimonio o con l'anfotericina B. Entrambi i trattamenti sono poco adatti a un Paese povero, sia perché costosi (anfotericina B) sia perché necessitano di somministrazione endovenosa e pertanto di ospedalizzazione (28 giorni nel caso dei sali pentavalenti di antimonio, 5 giorni nel caso dell'anfotericina B). La Miltefosina, un agente alchilante somministrabile per os, è stata recentemente proposta per la terapia per via orale del Kala Azar, e la sua efficacia si è dimostrata pari a quella della anfotericina B in un largo studio svoltosi in India su pazienti adulti (Sundar S, et al. *N Engl J Med* 2002;347:1739-46). Lo stesso gruppo ha ora documentato che il farmaco è efficace e ben tollerato anche in età pediatrica (Sundar S. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:434-8). La fornitura del farmaco (e la promozione della cultura sul suo uso nel Kala Azar) potrebbero essere un aiuto concreto e mirato ai Paesi poveri in cui la malattia è endemica.

Malattie che sono veramente rare (EBM). Malattia granulomatosa cronica e profilassi con itraconazolo. La malattia granulomatosa cronica (CGD) è una condizione caratterizzata dall'incapacità dei leucociti neutrofili e degli altri fagociti di produrre anione superossido e quindi di uccidere alcuni tipi di microrganismi fagocitati (batteri produttori di cata-

lasi e funghi come candida e aspergillo). Questi bambini vanno incontro a un ripetersi infinito di infezioni gravi, con esito granulomatoso, cosicché al danno dell'infezione si aggiunge quello della invasione e mutilazione dei parenchimi. La profilassi antibiotica con farmaci ad attività intracellulare (co-trimoxazolo) è un intervento ma non incide (anzi favorisce) la ricorrenza di infezioni fungine (anche gravi come l'ascesso epatico o la polmonite da aspergillo). La profilassi con interferone-gamma è senz'altro utile nel ridurre ulteriormente sia il rischio di infezioni batteriche che fungine, ma il suo uso prolungato non è privo di effetti collaterali (come lo sviluppo di patologia autoimmune). Da molti anni utilizziamo l'itraconazolo per la profilassi delle infezioni fungine in questi bambini, con risultati che ci sono sembrati buoni ma non assoluti. Solo recentemente, peraltro, è uscito uno studio controllato su 39 bambini con CGD che dimostra che l'itraconazolo (una dose al dì) è effettivamente efficace nella profilassi delle infezioni fungine sia gravi che superficiali, senza effetti collaterali importanti (Gallin JI, et al. *N Engl J Med* 2003;348:2416-22). Tutto questo ci viene detto come conclusione di un lavoro metodologicamente ineccepibile, e la nostra pratica (come quella di altri che curano i bambini con CGD) viene ora "coperta" (dopo 15 anni che utilizziamo l'itraconazolo come indicato nello studio) dall'etichetta di EBM. Ma se avessimo aspettato questo studio per adottare questa pratica, quanti danni evitabili avremmo fatto? È il problema, ripreso nell'editoriale (pag 2455), della difficoltà di avere studi tempestivi e indiscutibili sulle malattie rare.

L'"ambiente diabetico" (in utero) fa il diabetico (?). Molti fattori (condizionati in maniera diversa dalla costituzione genetica) favoriscono la comparsa del diabete di tipo 2, come l'obesità, la resistenza all'insulina, il difetto secretorio di insulina. Viene ora portata evidenza che anche un "ambiente diabetico" durante la vita fetale (come quello, ad esempio, condizionato dal diabete materno) possa aggiungersi ai fattori predisponenti il diabete di tipo 2. Per verificare questa ipotesi, un gruppo francese (Sobngwi E, et al. *Lancet*

2003;361: 1861-5) ha studiato la tolleranza al glucosio in un gruppo di adulti non diabetici (età media 24 anni) con uguali fattori di rischio genetico per diabete di tipo 2, ma diversamente esposti a iperglicemia durante la vita fetale. Metà dei casi, infatti, erano figli di madre con diabete di tipo 1 ed erano stati pertanto esposti in utero a un "ambiente diabetico" (gruppo dei "casi"). Nell'altra metà era il padre a essere affetto da diabete di tipo 1 e pertanto, pur avendo lo stesso rischio genetico di diabete di tipo 1, nessuno era stato esposto in utero a un "ambiente diabetico" (gruppo controllo). In nessun caso comunque erano presenti autoanticorpi correlati al diabete. Ebbene, il 33% dei soggetti esposti in utero ad "ambiente diabetico" e nessuno del gruppo controllo avevano un test di tolleranza al glucosio patologico. A conferma che eventi della vita fetale condizionano la comparsa del diabete di tipo 2 stanno anche due studi, recentemente pubblicati, che dimostrano come il MODI (diabete di tipo adulto a esordio giovanile) esordisca in età più precoce se la madre ha il diabete in gravidanza (Stride A, et al. *Diabetes Care* 2002;25:2287-91; Klupa T, et al. *Diabetes Care* 2002;25:2292-301).

Trattenete il fiato. L'esposizione al biossido di azoto (NO₂), principalmente emesso dagli autoveicoli e dalle cucine a gas (oltre che dal fumo di sigaretta), è stata associata alla patologia respiratoria di bambini e adulti. In particolare esistono evidenze preliminari che l'esposizione al NO₂ prima di un'infezione riduce la resistenza all'infezione stessa, inibendo la clearance mucociliare e l'immunità mucosale. Uno studio, a dir poco colossale per l'impegno organizzativo, la raccolta dei dati e la numerosità della casistica (114 bambini asmatici, non esposti al fumo passivo di sigaretta, tra 8 e 11 anni, controllati giorno dopo giorno per 13 mesi; Chauhan AJ, et al. *Lancet* 2003;361: 1939-44), ha dimostrato un'associazione stretta tra una elevata esposizione al NO₂ prima dell'inizio di un'infezione respiratoria e gravità della stessa, anche in termini di sintomatologia asmatica. Effettivamente, si dovrebbe fare qualcosa di più che consigliare di trattenere il fiato.