

## Patate transgeniche e vaccinazioni.

La vaccinazione per via orale è in grado di stimolare sia una risposta immunologica generale che locale. Negli ultimi anni le tecniche biotecnologiche hanno permesso di inserire nel DNA di alcune piante geni di diverso tipo, tra cui quelli derivati da microrganismi patogeni per l'uomo. Queste piante (e i loro frutti) esprimono così le stesse proteine del microrganismo, capaci di indurre una risposta immune nell'uomo. Gli studi in questo ambito sono a uno stadio molto più avanzato di quello che si potrebbe pensare. Una patata transgenica (tre dosi da 50 g di patata cruda) contenente il DNA che codifica per la subunità B della tossina termolabile dell'*Escherichia coli* enterotossigeno (LT-B) – tossina assolutamente analoga a quella colerica e causa della maggior parte delle diarree acute nei paesi in via di sviluppo – si è dimostrata parimenti efficace alla tossina purificata nell'indurre una risposta immunologica locale (cellule produttrici di anticorpi) e sierica (livello di anticorpi sierici). Gli stessi Autori ipotizzano di poter preparare banane transgeniche esprimenti proteine immunologiche di diversi patogeni (tetano, difterite, epatite B, pertosse ecc.), soluzione che appare ideale per una vaccinazione di massa a costo zero nei paesi in via di sviluppo. Come peraltro viene commentato dagli Autori stessi, una vaccinazione orale potrebbe finire con l'indurre tolleranza, e questa è una ipotesi che va concretamente verificata prima che sia troppo tardi (*Nature Medicine* 4, 607, 1998).

## La multiresistenza batterica agli antibiotici: un segno dei tempi.

La resistenza agli antibiotici sta diventando in questi ultimi anni un problema di sempre maggior interesse: l'uso indiscriminato degli antibiotici nella prevenzione e nel trattamento di malattie che non richiedono il loro uso e, soprattutto, l'aggiunta di antibiotici negli alimenti in uso negli allevamenti di animali, hanno moltiplicato la presenza di agenti batterici resistenti, in ogni parte del mondo. Purtroppo si tratta nella maggioranza dei casi di ceppi multiresistenti. Una particolare *Salmonella enterica*, sierotipo *typhimurium* (DT104), ha aumentato in USA la sua multiresistenza, fra

il 1979 e il 1996, dallo 0,6% al 34% dei ceppi isolati (*NEJM* 338, 1333-8 e 1376-8, 1998). Questo aumento ne ha fatto uno dei patogeni più diffusi, se si pensa che in USA ogni anno si verificano da 800.000 a 4 milioni di nuove infezioni da salmonella, responsabili di circa 500 morti. In Italia, nel 1996, ne sono stati notificati 13.981 casi, mentre nel 1994 ne sono morti 19, ma altri 70 sono morti per infezioni intestinali mal definite. Se medici, veterinari e allevatori non si decidono a ridurre l'uso dei trattamenti antibiotici nelle rispettive competenze, l'arma più efficace a nostra disposizione contro le malattie infettive risulterà presto spuntata. Basta che tutti i prescrittori sospendano un determinato antibiotico per 6 mesi-un anno, per assistere alla ricomparsa di ceppi sensibili; con i macrolidi questa possibilità è stata ben dimostrata. Per far questo è necessario disporre di un apparato sanitario centralizzato nazionale ben funzionante e di organismi periferici sensibili e recettivi.

## Porpora trombocitopenica idiopatica: non sempre è indicato l'esame del midollo osseo.

L'esame dell'aspirato midollare viene spesso eseguito prima del trattamento steroideo, nel caso di una sospetta porpora trombocitopenica nel timore di farsi sfuggire una diagnosi di leucemia a presentazione sordola. Questa consuetudine è stata abbandonata già da alcuni anni dai medici dell'adulto e, stando a quanto recentemente raccomandato (*Arch Pediatr Adolesc Med* 152, 345, 1998), dovrebbe essere abbandonata decisamente anche dai pediatri, almeno quando la piastrinopenia ( $<50.000/\text{mm}^3$ ) si accompagna a una Hb uguale o superiore a 11 g% e i leucociti siano superiori a  $5000/\text{mm}^3$  con neutrofilii superiori a  $1500/\text{mm}^3$  ( $<6$  anni) o superiori a  $2000/\text{mm}^3$  ( $>6$  anni). Un commento personale aggiuntivo: il trattamento della porpora piastrinopenica idiopatica è oggi formalmente indicato solo quando le piastrine scendono sotto il valore di 15-20.000. Molti studi indicano che in questo caso è conveniente (anche dal punto di vista della spesa per la durata dell'ospedalizzazione) il trattamento con alte dosi di gammaglobuline. La pronta risposta a questa terapia permetterà di rinunciare con

maggior tranquillità all'esame del midollo osseo, esame che sarà invece indicato per i *non responders*.

## Repetita iuvant: posizione supina per prevenire la SIDS.

In Norvegia, la campagna di educazione sanitaria relativa alla posizione supina in culla per prevenire la morte improvvisa del lattante (SIDS) ha ridotto questo evento dal 3,5 per mille (1987-1989) allo 0,3 per mille (1993-1995). Effettivamente nello stesso periodo l'abitudine di mettere a dormire i lattanti in posizione prona è passata dal 64% al 3,4%. Di converso, a ulteriore dimostrazione di quanto la posizione prona costituisca un reale fattore di rischio per la SIDS, sta il fatto che più dell'80% dei casi di SIDS, nel 1987 così come nel 1995, sono stati trovati proni in culla al momento del decesso (*J Pediatr* 132, 340, 1998).

## Salmonella typhi come fattore di selezione della mutazione del gene della fibrosi cistica.

La fibrosi cistica è una malattia genetica, autosomica recessiva, dovuta alla mutazione di un gene (braccio lungo del cromosoma 7) che codifica per una proteina che regola il trasporto di elettroliti attraverso le membrane delle cellule epiteliali (CFTR-Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Se si pensa che un soggetto su 24 è portatore della mutazione, non c'è dubbio che un qualche vantaggio dovuto a questa configurazione genetica ci deve essere. Secondo una recentissima segnalazione (*Nature* 393, 79, 1998) il fattore di selezione positivo è la resistenza data dalla proteina "mutata" nei confronti dell'infezione da *Salmonella typhi*. Questo batterio è in grado di aggredire l'organismo passando, dopo il legame con un recettore specifico, attraverso l'epitelio intestinale per raggiungere la sottomucosa. Gli enterociti, che esprimono una CFTR normale, permettono il passaggio di un maggior numero di *Salmonella typhi* in confronto con gli enterociti dei soggetti eterozigoti per la mutazione più frequentemente correlata alla fibrosi cistica (Delta F 508). In un modello sperimentale, gli eterozigoti hanno una riduzione del passaggio dell'86%, mentre gli omozigoti non permettono addirittura il passaggio. L'eterozigosi non ha invece alcun effetto sul-

la suscettibilità all'infezione da altre salmonelle. In passato, era stato dimostrato che i soggetti eterozigoti per la mutazione del CFTR possono resistere meglio anche alla tossina colerica, in quanto secernono minori quantità di liquidi in confronto al soggetto normale: ma il colera, endemico in India dopo centinaia di anni, è stato importato in Europa solo nel 1832, per cui il lasso di tempo disponibile è troppo breve per ritenere che, almeno dalle nostre parti, il vibrione abbia avuto un ruolo effettivo di selezione favorevole.

**Un doppio successo italiano.** Il fattore di crescita nervosa (Nerve Growth Factor, NGF), scoperto a suo tempo dalla Levi-Montalcini, ha trovato, grazie all'intuito di una serie di oculisti italiani, una importante applicazione clinica. Si tratta dell'ulcera corneale neurotropica, una condizione che può conseguire a eventi traumatici o tossici (alcali, abuso di anestetici locali), o che può essere idiopatica (questo raro aspetto riguarda il bambino). In questi pazienti sopravviene una progressiva degenerazione della cornea, organo non vascolarizzato, il cui trofismo, come noto, dipende direttamente da fattori correlati all'innervazione. Fino a oggi non si conoscevano trattamenti efficaci. L'applicazione di NGF in loco (gocce oftalmiche) per 10 volte al dì per due giorni e, in seguito, per 6 volte al dì fino a guarigione, ha portato tutti i 12 pazienti trattati a guarigione in meno di 15 gg, qualsiasi fosse la causa della malattia (*N Engl J Med* 338, 1174 e 1222, 1998).

**Misoprostol e anomalie congenite.** Il misoprostol, un analogo delle prostaglandine che trova indicazione per la prevenzione e il trattamento dell'ulcera gastrica indotta da FANS, viene usato spesso per indurre l'aborto in Brasile e in altri paesi del Sud America. L'efficacia del farmaco, in questo caso, è peraltro limitata, e molte donne che lo hanno assunto portano comunque a termine la gravidanza. L'esposizione al misoprostol in utero può causare anomalie fetali (probabilmente per un'azione distruttiva sui vasi), ma pochi dati sono stati pubblicati fino a oggi in questo senso. In un ospedale di S. Paolo del Brasile 17 neonati sui 42

che erano stati esposti in utero al farmaco presentavano difetti congeniti, principalmente caratterizzati da artrogriposi, imperfetto sviluppo della parte terminale degli arti, e difetto dei nervi cranici (sindrome di Mobius). Considerato il sempre più diffuso ricorso al farmaco nei paesi dove l'aborto è illegale (e la possibilità, proprio in questi paesi, di autoprescrizione), urge, secondo gli Autori del lavoro – e anche secondo noi tutti – un'intensiva opera di informazione e prevenzione (*Lancet* 351, 1624, 1998).

**Supermedicina: trapianto di epatociti.** Ci sono delle condizioni in cui il fegato è alterato per una sola funzione (come nel caso della sindrome di Crigler-Najjar) ma che rappresentano comunque, per la gravità dei sintomi, un'indicazione al trapianto epatico. In questi casi potrebbe trovare indicazione la "più semplice" infusione di epatociti sani (una specie di frullato di fegato da iniettare nella vena cava). Queste cellule infatti, una volta giunte al fegato, si orientano così bene da disporsi regolarmente nella classica architettura a cordoni. Questa possibilità è stata sperimentata con relativo successo proprio in un paziente affetto da sindrome di Crigler-Najjar (malattia in cui il difetto enzimatico impedisce la formazione della bilirubina al glucuronide e in cui è necessario un trattamento fototerapico per almeno 18 ore al giorno per evitare l'ittero nucleare). Dopo l'infusione di epatociti, la bilirubina indiretta è scesa stabilmente di più di 10 punti (da 23-30 mg% a 12-15 mg%), ed è stato possibile dosare bilirubina mono e diconiugata al glucuronide nella bile. Questo tipo di trapianto (che non comporta le difficoltà poste dalla chirurgia) può in teoria essere ripetuto "al bisogno" (gli epatociti del fegato donatore possono essere conservati), e non preclude la strada a un eventuale trapianto di organo vero e proprio (*N Engl J Med* 338, 1422, 1998). Altre enzimopatie epatiche potrebbero giovare di questa terapia, così come il paziente con insufficienza epatica ipercuta, paziente che oggi viene trapiantato d'urgenza ma che, potendo disporre di un'infusione di epatociti, potrebbe attendere di uscire da solo dalla situazione di emergenza

(Editoriale, *N Engl J Med* 338, 1463, 1998).

**Il laser nelle macchie color vino di Porto.** I pediatri sanno bene che gli emangiomi (a fragola o cavernosi) hanno una spontanea tendenza alla regressione dopo i 6-8 mesi di vita. Ma sanno anche che la macchia color vino di Porto (o nevo a fiamma) tende a rimanere per anni, se non per tutta la vita: si tratta di una malformazione congenita vascolare a carico dei capillari maturi, che colpisce 3 bambini su 1000 nati e che può avere ripercussioni anche gravi sull'inserimento sociale e psicologico del bambino. Da anni si sa che il trattamento con *flash-lump pumped pulsed-day laser* porta alla scomparsa della lesione in circa il 50% dei casi dopo una sola applicazione, e a un'ulteriore 10% dopo la seconda (*J Pediatr* 122, 71-7 e 505-10, 1993). La discussione verte ancora sull'età migliore per il trattamento: mentre in un primo tempo si riteneva che una cura iniziata nell'infanzia ottenesse le risposte migliori (perché la cute è più sottile e la lesione è più piccola), oggi è stato dimostrato che non ci sono prove a sostegno di questa affermazione (*N Engl J Med* 338, 1028-33, 1998), per cui il trattamento può essere praticato a qualunque età con gli stessi risultati.

**I figli di sopravvissuti al cancro nell'infanzia sono a rischio?** È questo il dubbio che sorge spesso in quanti hanno a che fare con la cura di tumori maligni del bambino. Il gran numero di bambini con cancro strappati alla morte negli ultimi anni rende più acuto questo timore. È quindi con grande sollievo che siamo venuti a sapere che il rischio nei figli di soggetti che, nell'infanzia o nell'adolescenza, abbiano sofferto di tumori maligni non ereditari, è paragonabile a quello della popolazione generale (*N Engl J Med* 338, 1339-44, 1998). Vengono esaminati 5847 figli di 14.652 sopravvissuti al cancro in età pediatrica in Danimarca, Finlandia, Islanda, Norvegia e Svezia. Fra i 5847 figli si sono sviluppati 44 tumori maligni, di cui 22 di tipo sporadico: un numero che dimostra che non esiste un rischio aumentato di cancro non ereditario nei figli dei sopravvissuti a tumori nell'infanzia e nell'adolescenza.