

Artrite reumatoide: un grande passo avanti. L'ultimo numero di gennaio del *New England Journal of Medicine* (340, 253, 1999) si apre con uno studio controllato che riguarda l'uso di una molecola ricombinante (Etanercept) (costituita dal recettore solubile del TNF- α attaccato al frammento Fc delle immunoglobuline G1), associato al metotrexate nella terapia dell'artrite reumatoide in casi poco responsivi alla monoterapia con metotrexate. I risultati, misurati a 24 settimane, sono particolarmente incoraggianti. Un miglioramento medio del 20% di tutti i parametri clinici e di laboratorio si ha nel 71% dei casi trattati con Etanercept, rispetto al 27% di quelli trattati con il solo metotrexate. Il vantaggio del farmaco è ancor più rimarchevole se si considera che è significativamente differente, rispetto a chi ha assunto il solo metotrexate, anche la quota di malati che ha avuto un miglioramento dello score clinico del 50% (39% vs 3%) e del 70% (15% vs 0). Questa molecola ricombinante – che agisce da recettore solubile del TNF- α , lo sottrae ai tessuti e ne accelera la degradazione da parte del reticolo endoteliale – ha azione simile a quella dell'anticorpo monoclonale anti-TNF- α di topo, già dimostratosi utile nella terapia della artrite reumatoide e del morbo di Crohn, con il vantaggio di non indurre la produzione di anticorpi. Si tratta ora, ribadisce l'editoriale sull'articolo (*N Engl J Med* 340, 253, 1999), di individuare più precisamente i pazienti che hanno più probabilità di giovare di questa (costosa) terapia e di razionalizzarne l'uso.

Otiti e virus. Uno studio su 456 bambini (età compresa tra 2 mesi e 7 anni) ha confermato la forte relazione tra infezioni virali delle vie respiratorie ed otite media acuta. Lo studio si basa sui risultati ottenuti dalle colture per virus e batteri dall'essudato dell'orecchio medio e dalle secrezioni nasali e dei test immunoenzimatici per la ricerca degli antigeni virali negli stessi campioni biologici (*N Engl J Med* 340, 260, 1999). I virus più frequente-

mente in causa sono stati il virus respiratorio sinciziale (un terzo del totale) e, a lunga distanza, il virus parainfluenzale, quello dell'influenza, gli enterovirus e l'adenovirus. Nel caso del VRS e del virus parainfluenzale e influenzale l'elevata quota di isolamenti concomitanti dalla timpanocentesi e dal naso (rispettivamente 74, 52 e 42%) fa effettivamente pensare alla capacità di questi virus di infettare l'orecchio medio provocando direttamente l'otite.

Al contrario, nel caso dell'adenovirus e degli enterovirus, l'isolamento è stato quasi sempre solo nasale, il che fa pensare che il loro ruolo nell'otite sia indiretto, mediato dalla flogosi tubarica e dalla facilitazione di una sovrainfezione batterica. Il VRS agisce nel bambino piccolo (età media dei casi infettati 14 mesi), quello influenzale nel bambino più grandicello (età media 27 mesi). E ancora: un'infezione batterica è stata dimostrata in circa il 60% dei casi (25% *Pneumococcus*, 23% *Haemophilus*, 15% *Moraxella*). Un batterio era presente nell'essudato timpanico in due terzi dei casi in cui era stata dimostrata la presenza di un virus. Tutto buono a sapersi (e in larga parte già risaputo). Ma l'utilità pratica dell'informazione? Gli autori sono del parere che non sarebbe male vaccinare per il VRS.

Fumo e appendicite. Uno studio su una coorte di 5264 nati nel 1970 in Inghilterra, dei quali sono stati registrati annualmente gli eventi sanitari e, in particolare, all'età di 5 anni, è stata valutata anche l'esposizione al fumo passivo, ha potuto dimostrare (naturalmente dopo "pulizia" dei dati per tutti i fattori di ordine socio-culturale) una fortissima correlazione diretta tra esposizione al fumo attivo e passivo e rischio di appendicite. In passato è stato ben documentato il ruolo protettivo del fumo di sigaretta rispetto alla rettocolite ulcerosa. Gli autori ritengono che la maggior frequenza di appendicite negli esposti al fumo sia un'ulteriore prova di una non meglio precisata influenza della nicotina sul sistema

immune intestinale (*Lancet* 353, 379, 1999).

General practitioner inglesi alla scoperta della celiachia. Nove general practitioner (GP) inglesi si sono messi d'accordo per eseguire uno screening con EMA a tutti i pazienti che si presentavano con anemia, "intestino irritabile", epilessia, diabete e tiroidite, bassa statura, epilessia, familiarità per celiachia o sintomi mal definiti come "sentirsi sempre stanchi". Sui primi mille screenati 30 (3%) sono risultati celiaci (conferma bioptica); la metà avevano anemia, un quinto appartenevano al gruppo dei "sempre stanchi", gli altri erano distribuiti negli altri gruppi. Grande risultato per un Paese in cui si scrivono lavori sulla scomparsa della celiachia (*BMJ* 318, 164, 1999). Non possiamo non citare a questo proposito uno studio analogo (in pubblicazione e precedente a quello inglese) svolto dagli amici pediatri del Vicentino (19 pediatri di famiglia), studio che ha individuato 19 bambini celiaci su 249 selezionati per lo screening con EMA (secondo criteri assolutamente sovrapponibili a quelli scelti dai GP inglesi) e che ha di fatto portato la prevalenza della celiachia nota nella popolazione di bambini in carico da 1:2000 a 1:700.

Atresia delle vie biliari e papillomavirus. L'atresia delle vie biliari extraepatiche rimane a tutt'oggi una condizione non ben compresa sul piano eziopatogenetico. Si ritiene che una noxa, verosimilmente virale, produca una reazione infiammatoria, il cui esito fibrosante produce a sua volta l'atresia. Uno studio di ricercatori argentini (*J Pediatr Gastroenterol Nutr* 27, 530, 1999) ha documentato la presenza del papillomavirus nel tessuto epatico di 16 su 18 neonati operati per atresia delle vie biliari (sia utilizzando la tecnica dell'amplificazione a catena della polimerasi sia la cosiddetta ibridizzazione in situ) e in nessuno dei 30 campioni epatici di controllo. Inoltre, su 4 casi studiati prospetticamente a seguito di questo studio, gli autori hanno po-

tuto non solo confermare la presenza del papillomavirus (in genere tipo 6 e 18) nel fegato del bambino ma anche l'appartenenza allo stesso tipo del virus isolato dai genitali della mamma.

Statura e stagione di nascita. Secondo recenti ricerche esiste una variazione naturale della lunghezza, a seconda del mese di nascita (*Nature* 391, 745-5, 1998; *Lancet* 352, 1990, 1998). Fra la lunghezza di un neonato, che ha visto la luce nel mese di aprile o di ottobre, e quella di uno nato in dicembre coronano, secondo estesissimi studi danesi (su 1.166.206 nuovi nati), 2,2 mm, che a 18 anni possono giustificare una differenza di altezza di 6 mm. Una delle ipotesi per spiegare questo fenomeno è che i nati nei mesi di dicembre, gennaio e febbraio, hanno in media un giorno di meno in confronto a quelli che nascono negli altri mesi: infatti, se l'analisi viene ristretta ai soli nati a 40 settimane precise di gestazione, la variazione della lunghezza fra i mesi si restringe a 1 mm, ma è sempre presente e comunque rimane l'esistenza di una differenza a 18 anni. Gli autori, per approfondire questo fenomeno, suggeriscono di eseguire studi simili nell'emisfero sud della Terra.

Bronchiolite. Chi ha avuto in cura bambini del primo anno di vita con bronchiolite (B) ha sempre sospettato che la malattia potesse presentarsi in modo diverso da un soggetto all'altro: da casi con gravità estrema a casi con andamento relativamente favorevole. Ma nessuno fino a oggi ne aveva avuto una prova diretta, sia per quanto riguarda eventuali variazioni del tipo di virus in gioco, sia per quanto attiene alle diverse risposte del singolo soggetto. Una recentissima pubblicazione (*Pediatr Infect Dis J* 17, 1114-21, 1998) serve a chiarire molti punti di una malattia, peraltro conosciuta in modo approfondito (Vedi pagine elettroniche di *Medico e Bambino*, "Il punto su...", dicembre 1998). È risultato dallo studio di 105 infezioni da virus respiratorio sinciziale (VRS) che dei due

ceppi conosciuti, l'A e il B, è il tipo B quello che più spesso determina le forme gravi, cioè quelle che necessitano di un più prolungato soggiorno in ospedale, di un sostegno respiratorio, e che mostrano spesso la presenza di un infiltrato alla radiografia del torace. Questa differenza è risultata legata all'età: è stata cioè evidente nei bambini da 0 a 5 mesi, mentre non è rilevante nei lattanti di età superiore. Ma anche la risposta del soggetto è risultata importante: è stato dimostrato il rapporto tra Interleuchina 6/Fattore alfa di necrosi tumorale e la gravità della malattia: quanto più questo rapporto era elevato, tanto più lieve è stata la malattia. Una volta di più abbiamo la prova che nella determinazione della gravità di una malattia sono, quando più e quando meno, sempre in gioco due fattori: uno legato all'agente infettivo e alla sua patogenicità, e l'altro condizionato dal tipo e dall'entità della risposta del soggetto.

Nascita e sviluppo dell'atopia. Negli ultimi 20-30 anni abbiamo assistito a un progressivo aumento delle malattie allergiche respiratorie, in particolare dell'asma, soprattutto nei bambini. L'atopia si è dimostrata come una situazione caratterizzata dalla produzione di citochine (IL-4 e IL-5) da parte dei linfociti T-helper 2 (Th2), che promuovono la produzione di IgE e di eosinofili. Al contrario, la popolazione non atopica presenta prevalentemente un tipo di immunità Th1, caratterizzata dalla produzione di interferon-gamma, che inibisce la crescita di linfociti Th2. Le prime ricerche (*J Immunol* 160, 4730-7, 1998) hanno dimostrato l'esistenza di cellule T fetali allergene-reattive nel sangue del cordone, indicative di una marcatura intrauterina delle cellule T di tipo Th2 per la produzione di citochine. Da studi ulteriori è risultato (*Lancet* 353, 196-200, 1999) che la tendenza successiva allo sviluppo di atopia è legata alla continuazione delle risposte allergene-specifiche di tipo Th2 durante l'infanzia, in associazione a una diminuzione della capacità di produzione della citochina interferon gamma a opera

delle cellule Th1 da parte dei soggetti atopici. Fattori ambientali, fra i quali in primo luogo le stimolazioni infettive, possono esercitare il loro effetto durante l'infanzia, regolando il meccanismo delle funzioni immuni adattive: il principale stimolo immunologico proviene dalla microflora intestinale, ma esistono altre prove che patogeni, virali o microbici, possono avere nell'uomo un effetto stimolante dei linfociti Th1, riuscendo a esercitare in tal modo un effetto anti-atopia. Attendiamo conferma di questa ipotesi affascinante, che potrebbe rivoluzionare nel futuro molti dei comportamenti in pediatria pratica.

Vaccino anti-HB per i non responder. È noto che circa il 4% dei soggetti adulti non risponde affatto al vaccino contro l'epatite B, e che più che altrettanti rispondono poco. La mancata risposta è stata attribuita a diversi fattori, come l'età, il fumo, l'obesità e soprattutto l'associazione con alcuni tipici assetti allelici HLA-classe II, B44, DR7, FC31 e B8, DR3, SC01 (*NEJM* 321, 708-12, 1998). Per indurre una risposta immunitaria specifica in questi soggetti sono state tentate varie vie, fra cui l'uso di vaccini sieroderivati e l'impiego della via intradermica, ambedue con scarso o incostante successo. Si sapeva da tempo che accanto al gene HBs, esiste un "dominio" pre-S (pre-S1 e pre-S2) che aumenta l'immunogenicità e determina la comparsa di specifici anticorpi. In una recente ricerca (*Vaccine* 17, 330-9, 1999) è stato usato l'antigene pre-S/S (Hepagene della Hedeve Pharma Ltd, Londra, UK) per rivaccinare una popolazione di soggetti, già vaccinati più volte col classico vaccino "S", che non avevano risposto mediante la formazione di anticorpi anti-HBs (< 3 IU/L). Sono state usate quantità diverse del nuovo vaccino pre-S: 5, 10, 20 e 40 mg/mL. È stato osservato che con l'Hepagene, il 76% dei soggetti, persistentemente non responder, producevano anticorpi anti-HBs in quantità superiore a 3 IU/L, dopo una singola rivaccinazione. Si attendono conferme.