

NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 1999-2000

FRANCO PANIZON

Direttore di Medico e Bambino

Anche quest'anno la collezione di "Novità" che popola questa rubrica a scadenza annuale è ridondante: un eccesso di informazioni e una relativa povertà di informazioni importanti. Non contiene tutto il nuovo, ma contiene anche numerose rivisitazioni del vecchio. Malgrado le ridondanze, pensiamo che leggere queste "Novità" non sia tempo perso: raccomandiamo soltanto di prenderle a piccole dosi. Come l'anno scorso abbiamo segnato col bollino rosso una trentina di voci che riteniamo alquanto significative. Alla fine non sono poi tanto poche.

ALLERGIA E ASMA

ATOPIA: FATTORI PROTETTIVI

Continua la ricerca sui fattori protettivi e favorevoli alla sensibilizzazione della malattia atopica. Un'importante ricerca epidemiologica finlandese, su 547.910 soggetti non vaccinati, di età tra 14 mesi e 19 anni, in controtendenza con alcune recenti evidenze circa il presunto effetto protettivo della infezione sull'atopia, ha dimostrato una maggiore incidenza di asma (rapporto: 1,41), di rinite allergica (rapporto: 1,41), di dermatite atopica (rapporto 1,32) in quelli che si erano ammalati di morbillo (20.690) rispetto a chi non si era ammalato (527.220). La notizia, in controtendenza, ha appassionato i fans delle vaccinazioni¹.

Si conferma il ruolo dell'allattamento al seno nel condizionare le dimensioni del timo, con un rapporto positivo significativo tra queste dimensioni e la durata dell'allattamento e il numero delle popolate quotidiane², così come si conferma l'effetto protettivo dell'allattamento al seno nei riguardi dell'asma, in un follow-up più breve di quelli storici (6 anni), ma su una popolazione non selezionata, molto numerosa (2187 bambini: OR 1,25 per asma e 1,30 per sensibilizzazione ad aeroallergeni nei bambini che avevano introdotto alimenti diversi dal latte materno prima del quarto mese)³.

L'ACARO

Il ruolo pro-atopico dell'esposizione all'acaro nel primo anno di vita, già saldamente dimostrato, trova spiegazione nel fatto che l'allergene Der p1 è un enzima dotato di capacità digestive e distruttive sulla tight junction intercellulari, e quindi in grado di "forzare" la permeabilità intestinale, oltre che di interagire con i T linfociti, facilitando la sensibilizzazione⁴.

ATOPIA: CHE COSA C'ENTRANO GLI ACIDI GRASSI?

Mah, è un problema che ci portiamo dietro dal 1937, quando Brown e Hansen hanno dimostrato, negli atopici, un'anomalia nella composizione degli acidi grassi del siero, osservazione rivalutata negli ultimi anni, anche per la dimostrata efficacia protettiva sull'asma e sulla dermatite atopica degli acidi grassi poli-insaturi a lunga catena (LC-PUFA). Ma la cosa sembra piuttosto un fatto genetico (difetto di $\delta 6$ -desaturasi) che un fatto nutrizionale: uno studio su 50 neonati a rischio (genetico) di atopia ha dimostrato già nel sangue cordonale valori significativamente inferiori di LC-PUFA, specie di acido arachidonico

(C20:4 ω -6) e di acido docosatetraenoico (C22:4 ω -6) rispetto ai controlli. Il difetto era significativamente maggiore nei neonati in cui il rischio era nella linea paterna⁵.

ASMA E OBESITÀ

È un'accoppiata perdente che, come già abbiamo visto (Novità 1999), colpisce specialmente le fasce meno abbienti della popolazione.

Un regime dietetico efficace (perdita del 14% del peso) migliora significativamente, rispetto a controlli non trattati con regimi dietetici, tutti i parametri (clinici, soggettivi, spirometrici, di ricorso ai farmaci, di numero delle crisi) dell'asma⁶.



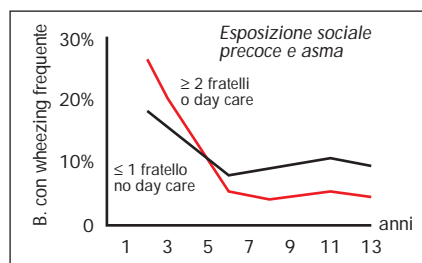
ASMA, INFEZIONI RESPIRATORIE, VRS

La relazione tra bronchiolite e asma costituisce un argomento mai esaurito. Molte evidenze non recenti hanno suggerito un ruolo patogenetico specifico dell'infezione da VRS nello sviluppo dell'atopia. Tuttavia non è mai stato chiaro quanto, sia nello sviluppo successivo dell'asma sia nella espressività clinica della bronchiolite, giocassero fattori genetici. Uno studio di follow-up a 7 anni su 43 bambini ricoverati per bronchiolite (2-18 mesi) dimostra una probabilità circa doppia di sviluppare asma (56% contro 22%) nei bambini che avevano avuto una eosinofilia (> 1%; media 98/mmc) rispetto a quelli senza eosinofilia (< 1%; media 0/mmc). I dati sono coerenti con quelli di Martinez (*J All Clin Immunol* 1998;102:915), e indicano che una scarsa risposta di IF-gamma (genetica?) di fronte all'infezione da VRS è predittiva per un'evoluzione successiva in asma⁷.

● Resta comunque confermata, sulla base di una larga ricerca osservazionale (1035 bambini, arruolati nel Tucson Children Respiratory Study, seguiti fino a 13 anni!)⁸, la ormai quasi storica nozione circa l'effetto protettivo dell'esposizione a virus respiratori banali nei riguardi dell'asma: i bambini con più fratelli o precocemente socializzati (asilo-nido, day-care)

hanno più episodi di bronchite asmatica dei bambini con non più di un fratello, a 3 anni di età, ma molto meno asma "vero" a 6 e 13 anni.

L'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS), a cui era stato attribuito un ruolo asmogeno o addirittura un ruolo di induttore della risposta Th2, si comporta quasi allo stesso modo: dà luogo a più bronchiti asmatiche nell'età prescolare e primo-scolare e a meno asma nelle età successive, ma questo effetto si annulla a 13 anni e non è legato a un maggior rischio di sensibilizzazione⁹.



ASMA ED EMOZIONE

Sembra una questione ormai desueta: l'asma come malattia psicosomatica o comunque a forte componente emotiva. Eppure...

Uno studio prospettico è stato condotto su 90 bambini con asma moderato o severo, basato sull'analisi oggettiva del diario autogestito e del peak-flow-meter effettuato quotidianamente e sulla registrazione di eventi esistenziali traumatici (per lo più la perdita di un genitore - separazione -, o di un nonno - morte -, o la perdita di sicurezza - ad esempio per la rottura della famiglia), oppure di una causa di stress cronico (malattia cronica, malattia mentale, abuso di droghe da parte di un familiare; povertà). Lo studio¹⁰ ha dimostrato che, dopo una latenza di circa due settimane da un evento esistenzialmente traumatico, aumentava il rischio di una crisi d'asma per le successive 2-4 settimane (o.r. 1,71, p<0,04), e ancor più nel mese seguente (o.r. 2,7, p<0,01). Nei soggetti che (in aggiunta) erano sottoposti a una condizione cronica di stress, l'aumentata propensione alle crisi si manifesta in tempi significativamente più precoci.

ASMA: APPARECCHI PER INALAZIONE

Una sempre crescente attenzione viene rivolta agli strumenti e ai farmaci per la terapia inalatoria dell'asma. Una misurazione oggettiva (tecnezio) della quantità di farmaco che arriva al polmone utilizzando spaziatori diversi (Babyhaler, Aerochamber, o uno spaziatore fatto in casa con una bottiglia di plastica da mezzo litro) mostra un'efficacia doppia di quest'ultimo rispetto ai prodotti commerciali di minor volume (25% contro 12% nei bambini piccoli, e 42% contro 22% nei più grandicelli). Nessuna differenza se si usa una maschera o un boccaglio¹¹. Un confronto di costo/efficacia tra l'inalatore pressurizzato pre-dosato (MDI) con spaziatore e il nebulizzatore classico utilizzati in un Pronto Soccorso, in uno studio randomizzato sull'asma di gravità medio-grave in bambini di 1-4 anni, mostra una eguale efficacia sui sintomi, nessuna differenza negli effetti collaterali, ma un costo sensibilmente minore, una diminuzione della necessità di ricovero e una maggiore compliance



da parte dei genitori per lo MDI¹². Lo MDI viene considerato la prima scelta per i bambini di tutte le età per gli steroidi, mentre per i broncodilatatori vengono considerati come equivalenti, sopra i 6 anni, gli inalatori con polvere secca^{12,13}, e i nebulizzatori sono messi come seconda scelta.

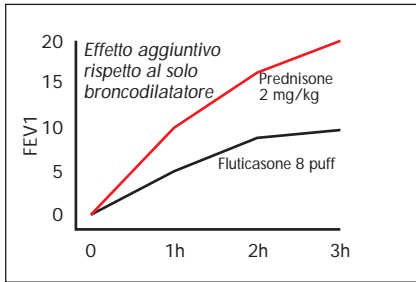
● **ASMA: STEROIDI INALANTI**

Altre osservazioni riguardano gli effetti indesiderati degli steroidi. Uno studio su adulti che ricevevano un trattamento inalatorio a dosi giornaliere appropriate, ma per mesi (> 6) o anni (media 6 anni)¹⁵, dimostra una correlazione significativa inversa tra dose globale assunta e densità ossea¹⁴. Un motivo forte per scegliere (tanto più nel bambino) piuttosto un trattamento ciclico, valutato sul bisogno, che non un trattamento continuo a lungo termine. Queste attenzioni valgono altrettanto (o più) per il trattamento topico nasale; un effetto negativo sulla crescita è stato dimostrato per il beclometasone dipropionato usato per un anno¹⁵, ma non per il mometasone fuorato, di recente sperimentazione¹⁶.

Ma certamente i contributi di gran lunga più importanti nell'ultima annata sulla terapia dell'asma sono stati pubblicati negli ultimi mesi su *N Engl J Med*, quasi assieme:

1. la dimostrazione di una pratica assenza di effetto negativo degli steroidi inalanti (211 bambini), nei tempi lunghi (media 9 anni!), anche a dosaggio medio-alto (budesonide, in media 412 microgrammi/die) sulla statura finale, malgrado un misurabile effetto di rallentamento nel primo anno¹⁷;
2. la dimostrazione di una mancata protezione della funzionalità respiratoria nei tempi lunghi da parte degli steroidi inalanti¹⁸: questi (somministrati per 4-6 anni a 311 bambini, contro 312 trattati con nedocromile e 418 trattati con placebo), pur controllando la bronco-iperreattività, e dando consistenti vantaggi clinici, in termini di storia clinica e di uso di broncodilatatori aggiuntivi, non modificano, nei tempi lunghi, la FEV1. Questo contraddice fortemente l'ipotesi del "rimodellamento" operato dall'asma (e, in ipotesi, contrastato dallo steroide inalante) sull'albero respiratorio;
3. la dimostrazione di un effetto clinico sulla bronco-iperreattività degli steroidi inalanti molto superiore a quello del nedocromile¹⁷;
4. infine, la dimostrazione della sostan-

ziale inefficacia, nella crisi acuta d'asma dello steroide inalante (fluticasone 2 mg!), misurata a 1, 2, 3, 4 ore, contro il prednisone (2 mg/kg dato per bocca) nella crisi acuta d'asma¹⁹: ma questa non è una novità, solo la riconferma della inutilità di una cattiva usanza che nessuno aveva mai raccomandato, e che tuttora si è diffusa a macchia d'olio, come quasi tutte le cose inutili.



NB. Quali le conclusioni pratiche? Per la terapia di fondo c'è il suggerimento di una maggiore libertà nella decisione (al bisogno!) di dare lo steroide inalante per lungo tempo (ma per altro verso, gli effetti negativi di un accumulo farmacologico, sia sulla osteoporosi che sulla cataratta, sono certi, sicché questa libertà va limitata ai casi VERAMENTE severi); nello stesso tempo va smentita l'idea che un trattamento protratto cambi davvero la storia naturale e la stessa anatomia-fisiologia dell'asma, per un (presupposto) re-modeling bronchiale, rimodellamento che non sembra trovare conferma, e quindi la posizione moderata del trattamento "al bisogno" sembra la più logica.

"Al bisogno", d'altronde, non vuol dire "in crisi" ma per cicli medio-brevi, 3-6 mesi, ripetibili, appunto, "al bisogno". Lo steroide inala-

torio è comunque soltanto una profilassi (riduce la bronco-iperreattività): in crisi non serve quasi niente, molto meglio lo steroide per os. Questo è il secondo messaggio: smetterla, se si è capaci, con l'uso improprio, mai indicato in letteratura, dello steroide inalatorio nella crisi acuta.

Bibliografia

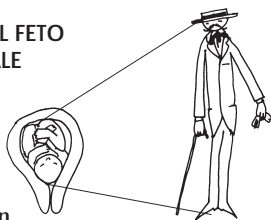
1. Paunio M, Davivkin I, Paunio M, et al. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. JAMA 2000;282:343-6.
2. Hasselbalch H, Engelmann MD, Ersboll AK, Jeppersen DL, Fleischer-Michaelsen K. Breast-feeding influences thymic size in late infancy. Eur J Pediatr 1999;158:964-7.
3. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, et al. Association between breast-feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. BMJ 1999;319:815.
4. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. J Clin Invest 1999;104:123-33.
5. Beck M, Zelezczak G, Lentze MJ. Abnormal fatty acid composition in umbilical cord blood of infants at high risk of atopic disease. Acta Paediatr 2000;89:279.
6. Stenius Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, et al. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomized control study. BMJ 2000; 320:828.
7. Ehlenfeld DR, Cameron K, Welliver RC. Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease. Pediatrics 2000; 105: 79.
8. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000;343:538.

9. Stein T, Sherill D, Morguen WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. Lancet 1999;354:541.
10. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. Lancet 2000;356:982.
11. Zar HJ, Weinberg EG, Binns HJ, et al. Lung deposition of aerosol. A comparison of different spacers. Arch Dis Child 2000; 82:405.
12. Leversha AM, Campanella SG, Aichkin RP, Asher MI. Cost and effectiveness of spacer versus nebulizer in young children with moderate and severe acute asthma. J Pediatr 2000;136:497.
13. O'Callaghan C, Barry PW. How to choose delivery devices for asthma. Arch Dis Child 2000;82:185.
14. Wong CA, Walsh LJ, Smith GJP, et al. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. Lancet 2000;355:1399.
15. Skoner DP, Rachelevsky GS, Meltzer EO, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal Beclomethasone Dipropionate. Electronic abstracts <http://www.pediatrics.org>. e23.
16. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with Mometasone Furoate aqueous Nasal Spray. Electronic abstracts <http://www.pediatrics.org>; e22.
17. Aghertoft L, Pedersen S. Effect of long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1064.
18. The Childhood Asthma Management Program Research Group: Long term effects of budesonide and nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1054.
19. Shuh S, Reisman J, Alsheheri M, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone in treatment of children with severe acute asthma. N Engl J Med 2000; 343:689.

AUXOLOGIA, ENDOCRINOLOGIA E DIABETE

GRANDEZZA DEL FETO E STATURA FINALE

L'iposomia neonatale comporta un rischio (x 7) di bassa statura in età adulta; inoltre ha dimostrato di essere inversamente correlato allo sviluppo di ipertensione e di diabete. Viceversa, un'alta statura neonatale è significativamente associata ad alta statura finale: il trend della crescita prenatale continua durante tutta l'età dello sviluppo¹.

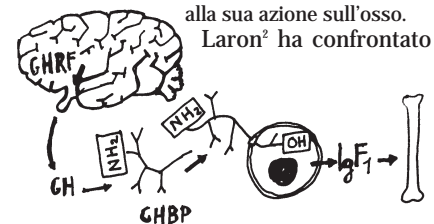


NB. Questa è una novità ipotizzata da sempre ma mai, sinora, dimostrata.

GH, GHR, IGF-1: ASPETTI CONCETTUALI E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

NB. Ricordiamo da subito, per semplificare la lettura successiva, la catena molecolare del GH che va da Releasing Factor (GHRF) ipotalamico alla produzione di GH ipofisario, al legame del GH con la proteina di trasporto (GHBP), al successivo legame con la proteina recettoriale (GHR), strutturalmente simile al GHBP, infine alla produzione di Insulin

Growth Factor-1 (IgF-1) o somatomedina e alla sua azione sull'osso. Laron² ha confrontato



l'effetto del GH e dell'IgF-1 (Insulin Growth Factor-1) sulla circonferenza cranica in alcuni lattanti, rispettivamente con deficit severo di GH e con deficit del recettore GHR (malattia di Laron),

con basso peso alla nascita e scarsa crescita già nel primo anno di vita. In entrambi i gruppi di lattanti il trattamento specifico (GH per i primi, IgF-1 per i secondi) è stato efficace anche sulla circonferenza cranica.

NB. Questo dell'efficacia sullo sviluppo encefalico è un aspetto sinora poco considerato del difetto ormonale o recettoriale; e potrebbe essere un buon motivo per anticipare, ove possibile, l'attenzione a questa ipotesi, già tra il primo e il secondo anno di vita.

Al di là della rarissima, vera, malattia di Laron (con nanismo, difetto "totale" di GHR, bassi livelli di IGF-1, alti livelli di GH), il difetto recettoriale sembra ancora poter espandere il suo "territorio"³, comprendendovi, forse, almeno una parte di soggetti short-normal. Sono state individuate sinora 30 differenti mutazioni del gene che codifica per il recettore GHR5, e con effetti sulla statura molto vari, da severi a molto modesti (per "completa" o "parziale insensibilità al GH") o addirittura senza effetti significativi.

NB. Anche il deficit di GH idiopatico è dovuto a diverse varietà genetiche. Il deficit di GH tipo B, in cui sono presenti sia un difetto di produzione di GH, di solito parziale, sia un difetto recettoriale, potrebbe a sua volta costituire un modello per spiegare alcuni casi di bassa statura con valore limite di GH o i casi di deficit di GH con scarsa risposta clinica alla terapia specifica⁴.

DIFETTI DI GH

- I A = recessivo
- I B = recessivo, associato a difetto di GHR
- II = dominante
- III = X associato
- Difetti di GHR
- Difetti di GHBP
- Difetti associati

Tutto questo potrebbe avere delle ripercussioni pratiche, utilizzando l'effetto del GH (IgF-1) "saltando" il problema della ridotta sensibilità recettoriale. Questa possibilità è stata già sperimentata con successo (vedi anche Novità 1996-97). È solo per un problema (superabile) di economia nella produzione industriale che questa soluzione non sia diventata d'uso più generale. Già sappiamo che un difetto acquisito (curabile?) di HGR (proteina legante il GH, o

HGBP) è presente nella malattia di Crohn⁵, nell'artrite reumatoide (Davies UM, et al. *Arthr Rheum* 1997;40:332) e nelle gravi epatopatie⁶.

La malattia di Crohn è anche stata oggetto di una sperimentazione terapeutica con GH⁷, con risultati molto buoni non tanto sulla statura quanto sulla clinica della malattia (effetto sul trofismo della parete intestinale?).

37 soggetti con malattia di Crohn sono stati trattati con 5 mg/die di GH per una settimana, con un aumento della quota proteica a 2 g/kg/die e successivamente con 1,5 mg/die di GH o di placebo. Dopo 4 mesi, nel gruppo trattato, si era riscontrata una riduzione di 143±144 punti del Crohn Disease Activity Index, CDAI, contro 19±63 del gruppo placebo.

Un'autorevole rassegna sull'uso del GH⁸ dà come indicazioni accettate per il trattamento con GH ricombinate, accanto al deficit idiopatico di GH, anche l'insufficienza renale e la sindrome di Turner, rimanendo controversa la sua utilità nella sindrome di Noonan, nella sindrome di Prader-Willi, nell'acondroplasia (in cui aumenta la statura ma peggiora la disarmonia tronco/arti), e nell'ex small-for-date con cattiva ripresa accrescitiva post-natale, dove pure sono stati ottenuti risultati interessanti.

Quanto al mai risolto problema dell'effetto nello "short normal", di cui questa rubrica aveva, già l'anno scorso, riportato risultati positivi¹⁰, la rassegna indica, come eleggibili per un tentativo di cura, i bambini con -2,5 DS e con velocità di crescita < 25° centile.

L'efficacia del GH sulla statura finale nella sindrome di Turner è riconfermata da due lavori su larga casistica^{9,10}, a patto che la terapia sia mantenuta per almeno 10 anni, al dosaggio di almeno 30 U/m²; cominciando prima dei 10 anni, con un effetto predicibile della crescita sulla base dell'effetto del primo anno di cura¹¹.

● PANNOLINI NEL LATTANTE E SPERMATOGENESI NELL'ADULTO

La lunga storia dei rapporti tra testicolo ritenuto, temperatura e fertilità; gli studi sul rapporto (nell'adulto) tra varicocele, tipo del tessuto delle mutandine, temperatura scrotale e spermatogenesi (Kurtz, et al. *J Urol* 1986;43:589; Mieusser, et al. *J Androl* 1991;18:169; Wang C, et al. *Fertil Steril* 1997;68:334; Shafick, et al. *Urol Res* 1993;21:367); infine, le al-

larmanti osservazioni sulla ridotta fertilità maschile e sulla ridotta spermatogenesi negli ultimi cinquanta anni (Carlson E, et al. *BMJ* 1992;305:609) non potevano non finire per volgere l'attenzione sui possibili effetti del pannolino plastificato, portato ormai tranquillamente dai bambini fino ai 3 anni di età.

Ebbene sì, il pannolino plastificato (meglio quelli di cotone riusabile) scaldano molto il testicolo (che normalmente dovrebbe avere una temperatura di 3-4 gradi inferiore a quella rettale, e che, invece, il pannolino tiene elevata^{12,13}). È molto ragionevole pensare che questo riscaldamento artificiale (come succede nell'adulto) inevitabilmente porti a una sofferenza delle cellule di Sertoli, che a loro volta rappresentano il "supporto" allo sviluppo delle cellule germinali del testicolo, sicché la spermatogenesi che si verificherà con la maturità sessuale è funzione della qualità/quantità delle cellule di Sertoli.

L'allarme è lanciato. Cosa faranno i genitori, i pediatri, il mercato? Probabilmente niente, almeno per un bel po'.

EPIDEMIOLOGIA DEL DIABETE TIPO I E BETA-CASEINA

L'ipotesi che l'autoimmunità responsabile del diabete sia indotta dalla esposizione alla frazione A1 della beta-caseina del latte di vacca (analoga mente a quanto accade per altre malattie autoimmuni indotte dalla esposizione al glutine) è sostenuta da ricerche sperimentali nell'animale e da dati osservazionali nell'uomo (aumentata risposta linfocitaria in vitro).

D'altro lato, si è visto che l'incidenza del diabete di tipo I in Islanda è meno della metà rispetto a quella degli altri Paesi nordici, malgrado una sostanziale identità etnica. La spiegazione può essere data dalla diversa composizione del latte delle mucche islandesi: il loro latte, in effetti, contiene una quantità molto inferiore delle frazioni A1 e B della beta-caseina, rispetto a quello delle mucche degli altri Paesi



nordici¹⁴. Un altro tassello di un puzzle affascinante, la cui composizione sembra promettente: il rapporto tra autoimmunità e trofoantigeni.

Bibliografia

1. Karlberg J, Luo ZG. Foetal size to final height. *Acta Paediatr* 2000;89:632.
2. Laron Z, Klinger B. Comparison of the growth-promoting effects of insulin-like growth factor I and growth hormone in the early years of life. *Acta Paediatr* 2000;89:38.
3. Bjarnason R, Savage M. Growth hormone insensitivity: a widening diagnosis. *Arch Dis Child* 2000;83:1:378.
4. Rosebloom AL, Guevara-Aguirre G. Lesson from the genetics of Laron syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:261.
5. Beattie RM, Camacho-Huebner C, Vacha-

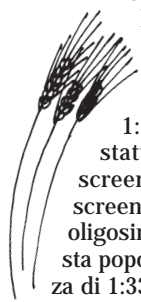
- rasindhu S, et al. Responsiveness of GHF-I and IGFBP-3 to therapeutic intervention in children and adolescents with Crohn's disease. *Clin Endocrinol* 1998;49:483.
6. Buzi F, Bontempelli AMP, Alberti D, et al. Growth, insulin like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein 1 and 3 in children with severe liver disease, before and after transplantation: a longitudinal and cross-sectional study. *Pediatr Res* 1998;43:478.
7. Slonim AE, Bulona L, Damore MB, et al. A preliminary study of growth hormone therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1633.
8. Lee Vance M, Mauras N. Growth Hormone Therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999;341:1206.
9. Betts PR, Butler GE, Kirk J. A decade of growth hormone treatment in girls with Turner syndrome in the UK. *Arch Dis Child* 1999;80:221.
10. Sas CJ, de Muick Keiser-Schrama SMPF,

- Stijnen T. Final height in girls with Turner syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. *Arch Dis Child* 1999;80:36.
11. Hinz RL, Attie KM, Baptista J, et al. Effects of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. *N Engl J Med* 1999;340:502.
12. Parstch CJ, Aukamp M, Sipple WG. Scrotal temperature is increased in disposable plastic lined nappies. *Arch Dis Child* 2000;83:364-8.
13. Hughes JA. How vulnerable is the developing testis to the external environment? *Arch Dis Child* 2000;83:281.
14. Thorsdottir I, Birgisdottir BE, Johannsdottir IM. Different beta-casein fractions in Icelandic versus Scandinavian cow's milk may influence diabetogenicity of cow's milk in infancy and explain low incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in Iceland. *Pediatrics* 2000;106:719.

GASTROENTEROLOGIA

CELIACHIA, EPIDEMIOLOGIA

La celiachia è stata certamente il singolo campo d'indagine e di applicazione più fecondo della pediatria, e specialmente della pediatria italiana, nell'ultimo decennio. Ma la miniera si sta, forse, esaurendo. Gli studi epidemiologici ripetono un po' monotonamente più o meno gli stessi numeri di prevalenza: 1:150; 1:200; 1:250. Un recente studio sulla popolazione scolastica di Trieste ha mostrato una incidenza di 1:100¹; un altro recente lavoro statunitense² (stavolta non uno screening di popolazione, ma uno screening sui soggetti sintomatici e oligosintomatici) ha trovato, su questa popolazione a rischio, un'incidenza di 1:33, confermando quanto già in fondo dimostrato, che cioè la malattia non è rara negli Stati Uniti (e che basta cercarla). Un lavoro svedese un po' "d'antan"³ analizza un incremento "epidemico" dei casi diagnosticati in Svezia tra l'85 e l'87, sotto i 2 anni di età (con un aumento da 1:2000 a 1: 500), e una successiva ridiscesa, a parere dal '95, sui valori precedenti⁴.



Gli Autori correlano questo andamento principalmente al consumo di glutine, e ne deducono che, forse, la celiachia può essere ritardata o prevenuta⁵. A noi sembra più che verosimile, già provata dai fatti, la prima parte della affermazione; ma ci sembra altrettanto chiaro, dagli studi epidemiologici di cui sopra, che la celiachia non possa essere prevenuta. In

realtà la comparsa di autoanticorpi (EMA, anticorpi anti-transglutaminasi) non solo è già un segno di malattia, ma si accompagna in pratica sempre a disturbi di vario genere, dalle malattie autoimmuni (30% dei celiaci non diagnosticati, vedi Novità 1999) all'anemia, al deficit staturale, all'osteopenia⁶, all'abortività e alla mortalità neonatale⁷. Emergono viceversa delle probabili differenze etniche nella distribuzione della malattia, legate forse a fattori selettivi o anche semplicemente da "effetto progenitore"; vedi l'incidenza di 1:20 nelle popolazioni sahariane⁸ e di 1:50 in Sardegna.

● **CELIACHIA, htTGA**

Il dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi tissutale umana (htTG) sta per sostituire il dosaggio degli EMA, con il vantaggio di non perdere i casi con deficit di IgA (gli anticorpi anti-htTG sono anche IgG), di essere molto meno costosi e di non dipendere dall'operatore. Uno studio su 646 sieri, di cui 99 dimostrati celiaci alla biopsia, ha confermato una positività sia degli EMA che degli htTGA in 88 casi e dei soli htTGA in altri 11 (senza deficit di IgA). Il dosaggio degli htTGA si è dunque dimostrato di quasi il 10% più sensibile del

dosaggio degli EMA. Queste conclusioni non si possono allargare al test con anticorpi anti-tTG di cavia, meno riproducibile e meno specifico⁹.

● **ALLERGIA GASTROINTESTINALE: COLICHE GASSOSE, INAPPETENZA, DISPEPSIA**

Tre lavori sulle coliche gassose fanno un po' rabbia e un po' tenerezza, così come quelli, già citati, sulla "epidemia" di celiachia in Svezia. Da una parte si "riscopre" (dimenticando gli studi fondamentali dei Larsson) che la dieta analergica (idrolisati di caseina, aminoacidi) è curativa nella grande maggioranza delle coliche gassose^{10,11}, dall'altra si evidenzia, con uno studio di follow-up a 4 anni, che i bambini ex-colici mantengono un atteggiamento negativo durante i pasti, rifiutano spesso alcuni cibi, e spesso hanno gastralgia: curiosamente questi comportamenti sono considerati "temperamentali", malgrado nessun altro dei parametri studiati, come il sonno, l'umore, la socialità, la capacità di concentrazione ecc., si discosti significativamente dalla norma¹².

NB. Sembra invece al curatore di questa rubrica che sia difficile non correlare questi comportamenti strettamente alimentari all'effetto di precedenti esperienze negative legate al cibo, oppure di una persistente ipersensibilità infraclinica.

Nei bambini asmatici, diarrea, vomito e dolori addominali sono più frequen-

EMA+ htTGA+	=	88 bambini
EMA- htTGA+	=	11 bambini
Biopsia+	=	99 bambini

ti che nei controlli¹³. Gli Autori attribuiscono tentativamente questi sintomi a una gastroenteropatia atopica che può, a sua volta (vedi reflusso gastrointestinale), giocare un ruolo patogenetico sulla sintomatologia asmatica.

NB. Il curatore-compilatore non è in disaccordo con queste conclusioni, che consuonano con il suo commento sul follow-up delle coliche gassose. È tuttavia consapevole che si tratta di una materia elusiva, di ipotesi mal dimostrabili e di sintomi minori che, nella pratica clinica, è probabilmente meglio non prendere in considerazione piuttosto che valorizzarle. Si scusa, ma non si pente, di avere inserito questi articoli tra le "novità" degne di essere registrate.

DIARREA ACUTA: PREVENZIONE (PROBIOTICI) E TERAPIA (SOLUZIONI IPO-OSMOTICHE)

Uno studio clinico controllato contro placebo su 188 bambini trattati con antibiotici ha dimostrato l'efficacia del *Lactobacillus GG* (1 capsula = 10 miliardi di colonie, < 10 anni; 2 capsule > 10 anni) nel prevenire la diarrea: 7 casi di diarrea nei trattati, 25 nel gruppo placebo^{14,15}.

NB. I fantasmi del passato ritornano; sembra il leitmotiv di questo capitolo di gastroenterologia. Non crederemo che questo possa voler dire probiotici a tutti i bambini trattati con antibiotici: è comunque una (ulteriore e almeno concettualmente interessante) prova della loro efficacia, della loro usabilità in situazioni di rischio o di necessità, e più indirettamente del ruolo della flora intestinale nel controllo della risposta immune e forse del trofismo mucosale.

Uno studio su comunità, in Africa occidentale, conferma le osservazioni ospedaliere (e quelle della pratica corrente): le soluzioni glucosali iposmolari (224 mmol/l) funzionano meglio delle soluzioni standard (311 mmol/l) con meno scariche e ridotta durata dei sintomi¹⁶.

DISTURBI FUNZIONALI

NB. In Novità 1999 avevamo preso in considerazione l'attuale tendenza a suddividere i DAR in sottocategorie su base clinica, secondo il modello della sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS) ripreso dall'adulto, e a trattarli in maniera personalizzata, caso per caso, in funzione della qualità dei sintomi.

Un reflusso gastroesofageo (GER) è probabilmente frequente o molto frequente anche dopo il primo anno di età. È quanto suggerisce una ricerca trasversale¹⁷ fatta da pediatri libero-professionisti di Chicago, su 1150 genitori di bambini di 3-17 anni (questionario) e su 615 bambini 10-17 anni, rilevando un'incidenza di sintomi quali "bruciore retrosternale", "gusto acido che risale" e "dolore di stomaco al di sopra dell'ombelico" in circa il 25% dei bambini in esame, sintomi evocativi di GER. Il problema merita (forse) un approfondimento.

NB. Questi sintomi (vedi Novità 1999) in effetti fanno parte della patologia disfunzionale dispettica e vanno collocati, forse, tra i DAR funzionali. L'incidenza trovata, ancorché "su domanda", risulta tuttavia troppo elevata perché possa davvero essere presa in considerazione dal punto di vista clinico. La nota dell'Editore all'articolo è "I hope this study will lead to another that will determine how many children and teenagers actually have gastroesophageal reflux et how many have only plain, young belly-achers". Io invece spero di no.

L'alosetron è un inibitore recettoriale della serotonina 5-HT₃; innalza la soglia del dolore, del fastidio durante la distensione del retto, riduce la velocità di transito nel colon, la frequenza e l'urgenza della defecazione, e aumenta la consistenza delle scariche. Si è dimostrato efficace, anche se non sprovvisto di effetti collaterali, nel colon irritabile di tipo "basso" (dolore, diarrea e stipsi, defecazione difficile)¹⁸. Lo riferiamo non tanto per l'utilità diretta quanto perché l'osservazione può contribuire alla comprensione del meccanismo della sindrome del colon irritabile.

HELICOBACTER PYLORI: ANEMIA

Si è spento, almeno così sembra, l'interesse verso l'*Helicobacter pylori* (Hp) come causa di DAR^{19,20}. In cambio si è riaperto il dibattito sui possibili effetti della infezione da Hp sullo sviluppo e sulla anemia sideropenica. Una correlazione tra l'infezione da Hp e un rallentamento della crescita in epoca puberale, assieme alla presenza di anemia sideropenica, specialmente nelle femmine, era già testimoniata da una serie di studi e di osservazioni europee, francesi e italiane. Due recenti ricerche confermano queste osservazioni. Su un largo studio popolazioneistico (545 bambini), la preva-

lenza di anemia sideropenica è risultata del 31% nei bambini con infezione da Hp e del 15,5% nei bambini Hp-negativi²¹. Il rischio relativo di bassa statura è 2,2 nei bambini con anemia sideropenica, e di 1,4 nei soggetti Hp-positivi (con una statura significativamente inferiore nei soggetti che sono sia anemici sia Hp-positivi). Dall'insieme dei dati sembra ragionevole accettare che l'infezione da Hp produca l'anemia attraverso un disturbo dell'assorbimento di ferro (consumo di transferrina da parte di Hp?) e questa, a sua volta, il rallentamento della crescita. Gli stessi Autori²², in uno studio in aperto effettuato su 21 ragazze di 15-17 anni con anemia refrattaria, di cui 13 sono risultate infette da Hp, hanno potuto constatare che l'eradicazione di Hp era seguita da un aumento della emoglobina e della ferritinemia.

● HELICOBACTER PYLORI: ANTIGENE FECALE

Uno studio multicentrico italiano²³ ha dimostrato che la diagnosi di infezione da Hp può esser fatta anche nel bambino, mediante la ricerca diretta dell'antigene nelle feci, con una sensibilità e specificità vicine al 100%, un po' diverse a seconda delle tecniche usate.



NB. Ma in chi effettueremo la ricerca? Non più, sembra evidente, nei bambini con DAR, ma piuttosto nei bambini e specialmente nelle bambine con anemia sideropenica che non risponda prontamente alla terapia marziale per os.

MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA DELL'INTESTINO (IBD): PREVALENZA, DIAGNOSI E TERAPIA

Si tratta certamente del problema gastroenterologico oggi più impegnativo e pervasivo, almeno sotto il versante terapeutico. La sua incidenza in pediatria è in aumento. Da uno studio epidemiologico nel Galles²⁴ è risultata di 2,6/100.000 bambini < 16 anni; di questi, 1,36 sono malattia di Crohn, 0,75 retto-

coliti ulcerative e 0,48 coliti indeterminate. Nel Crohn, ma non nelle altre patologie, si registra una incidenza 4 volte superiore nel maschio rispetto alla femmina. A Stoccolma, l'incidenza è ancora superiore per la sola malattia di Crohn, la più comune nel bambino, e anche quella che di anno in anno sembra anticipare l'età di insorgenza è risultata di 5,4/100.000 bambini < 17 anni²⁵.

Sempre più rilevanza viene data all'ecografia (spessore della parete intestinale, in ispecie dell'ultima ansa dell'ileo), non solo per la diagnosi, ma anche come criterio principale sul giudizio di attività della malattia, e quindi di possibilità di ricaduta²⁶.

Tre nuove prospettive terapeutiche sono state aperte²⁷⁻³⁰. Di una si è già parlato nella sezione dedicata alla endocrinologia (vedi): si tratta del trattamento con GH, apparentemente molto promette.

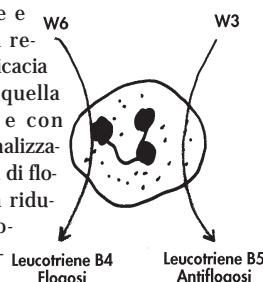
Un secondo approccio utilizza, come terapia di fondo, il methotrexate (25 mg/settimana per 16-24 settimane, poi 15 mg/settimana per 40 settimane, per via intramuscolare), analogamente a quanto si fa per l'artrite reumatoide: la percentuale di ricadute dopo sospensione della terapia steroidea è stata, a 40 settimane, del 35%, contro 61% nel gruppo placebo²⁸.

Un terzo approccio è quello con la talidomide: già molto usata come tranquillante, poi tolta dal commercio per la scoperta dell'effetto malformativo sull'embrione, ora tornata prepotentemente alla ribalta per le sue proprietà di potente, e a volte insostituibile inibitore del Tumor Necrosis Factor (TNF)^{29,30}.

L'ultimo approccio, di cui si è già parlato l'anno scorso, è quello con un inibitore biosintetico del TNF, l'Etanercept. Due sperimentazioni, non controllate, estese peraltro a una trentina di soggetti, ne dimostrano l'efficacia (lunga remissione) e la tollerabilità³¹.

Inoltre, sebbene non siano state fatte sul bambino, vanno segnalate 4 sperimentazioni in doppio cieco con l'anticorpo monoclonale anti-TNF, Infliximab, a dosi da 5 mg/kg/m a 20 mg/kg/mese, su un totale di 306 pazienti, con remissione più o meno lunga in 2/3 dei casi, mantenuta poi con altri farmaci o ancora con Infliximab ogni 8-12 settimane.

NB. Resta fondamentale, per le forme non colitiche del Crohn, la nutrizione artificiale con dieta elementare o semi-elementare, in grado di indurre e di mantenere la remissione con efficacia non inferiore a quella degli steroidi, e con una pronta normalizzazione degli indici di flogosi e una netta riduzione delle citochine proinfiammatorie da parte della mucosa intestinale³². Non è una novità; ma è risottolineato in una recente, esauriente rassegna, dal titolo magari un po' dubitativo (*Fact or fantasy?*)³³, dove si tratta anche dell'effetto antiflogistico, esercitato nel Crohn come in altre malattie infiammatorie, dagli acidi grassi omega 3 a lunga catena contenuti nell'olio di pesce.



● CISAPRIDE, ERITROMICINA: FARMACI PROIBITI?

La cisapride è notoriamente un farmaco sotto accusa per i suoi effetti sul QT (vedi anche Novità 1999), specie nel nato pretermine, e ora anche nell'adulto; è stato tolto dal commercio negli Stati Uniti e sottoposto a restrizioni anche in Italia, almeno in singole regioni.

Tuttavia, uno studio sistematico in latranti con GER trattati con cisapride 1 mg/kg, l'allungamento del tratto QT è risultato irrilevante (da 390±18 a 400±20 millisecondi), sempre molto al di sotto dei 440 millisecondi considerati limite di rischio. Gli Autori concludono che il suo uso giudizioso è accettabile³⁴.

NB. In realtà, la sua efficacia nel GER è risultata piuttosto di tipo cosmetico che curativo, sicché, in ogni modo, il suo uso si restringerà, anche in età pediatrica, e verosimilmente finirà per uscire dal commercio, anche in Europa. Fino ad allora la sua utilizzazione mirata a casi di particolare severità (come l'encopresi di cui sopra) potrebbe continuare, con ragionevole cautela.

L'eritromicina, antibiotico noto per i suoi effetti farmacologici sul digerente (effetto sul recettore della motilina), è risultata responsabile di stenosi pilorica ipertrofica³⁵: un trattamento preventivo sistematico con eritromicina, nel corso di un'epidemia di pertosse nel nido di un ospedale di comunità americano, è stato seguito da un'epidemia di stenosi pilorica ipertrofica (7 casi su 200 trattati).

Bibliografia

1. Kiren V, Not T, Tommasini A, et al. Human tissue transglutaminase ELISA: a powerful diagnostic assay for screening of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:S(3)24.
2. Berti I, Horvath K, Green P, Sblattero D, Not T, et al. Prevalence of coeliac disease in USA. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:S(2)276.
3. Hill I, Fasano A, Schwartz R, et al. The prevalence of coeliac disease in at-risk groups of children in the United States. *J Pediatr* 2000; 136:86.
4. Ivarsson A, Persson LA, Nistroem L, et al. Epidemic of coeliac disease in Swedish children. *Acta Paediatr* 2000;89:165.
5. Ivarsson A, Persson LA, Nistroem L, et al. Is prevention of coeliac disease possible? *Acta Paediatr* 2000;89:749.
6. Mustalhti K, Collin P, Slavenen H, et al. Osteopenia in patients with silent coeliac disease warrant screening. *Lancet* 1999;351:44.
7. Martinelli P, Troncone R, Paparo F, et al. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. *GUT* 2000;46:332-5.
8. Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of the Sahara? *Lancet* 1999;354:647.
9. Trevisiol C, Baldas V, Gerarduzzi T, et al. Gli anticorpi anti-transglutaminasi sono più sensibili degli anticorpi anti-endomisio nella diagnosi della malattia celiaca. *Medico e Bambino* 2000;19:391.
10. Jakobson I, Lothe L, Ley D, Borschel MW. Effectiveness of casein hydrolysate feedings in infants with colic. *Acta Paediatr* 2000;89:18.
11. Esten DC, Kulezycki Jr A. Treatment of infant colic with aminoacid-based infant formula: a preliminary study. *Acta Paediatr* 2000;89:22.
12. Conivert C, Jakobson I, Hagander B. Infantile colic follow-up at four years of age: still more "emotional". *Acta Paediatr* 2000; 89:13.
13. Caffarelli C, Deriu FM, Terzi V, et al. Gastrointestinal symptoms in patients with asthma. *Arch Dis Child* 2000;82:131.
14. Vanderhoof JA, Whitney DB, Antonsson DL, et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children. *J Pediatr* 1999;135:564.
15. Saavedra JM. Probiotics plus antibiotics: regulating our bacterial environment. *J Pediatr* 1999;135:536.
16. Editorial. Community-based, randomized controlled trial of reduced osmolarity oral rehydration solutions in acute childhood diarrhea. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:789.
17. Nelson SP, Chen EH, Synlar G, et al. Prevalence of symptoms of gastro-esophageal reflux during childhood. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:150.
18. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, et al. Efficacy and safety of Alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1935.
19. Talley N, Vakil N, Ballard ED, et al. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999;341:1106.
20. Talley NJ, Jannassen J, Lauritsen I. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional di-

spepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months follow-up. *BMJ* 1999;318:833.

21. Choe YH, Kim KS, Hong YC. *Helicobacter pylori* infection with iron deficiency anaemia and subnormal growth at puberty. *Arch Dis Chil* 1999;82:136.

22. Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anaemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Paediatr* 2000;89:154.

23. Oderda G, Rapa A, Ronchi B, et al. Detection of *Helicobacter pylori* in stool specimens by non-invasive antigen enzyme immunoassay in children: multicenter italian study. *BMJ* 2000;320:347.

24. Hassan K, Cowan FJ, Jenkins HR. The incidence of childhood inflammatory bowel disease in Wales. *Eur J Pediatr* 2000;159:261.

25. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel

Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999;354:1179.

26. Haber P, Busch A, Ziebach R, Stem M. Bowel wall thickness measured by ultrasound in children. *Lancet* 2000;355:1239.

27. Sartor RB. New therapeutic approaches to Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;342:1664.

28. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2000;341:1627.

29. Vasiliaskuas EA, Kam LY, Abreu-Martin MT, et al. An open-label pilot study of low-dose thalidomide in chronically active, steroid-dependent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;117:1278-87.

30. Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, et al. Thalidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999;117:1271.

31. Kann A, Bell S. Antibodies to tumor necrosis factor alfa as treatment for Crohn's disease. *Lancet* 2000;355:858.

32. Fell JME, Hollis A, Paintin M, et al. Normalization of mucosal cytokine and RNA in association with clinical improvement in children with Crohn's disease treated with polymeric diet. *Gastroenterol Nutr* 1998;26:A34.

33. Ruemmele FM, Roy CC, Levy E, Seidman EG, et al. Nutrition as primary therapy in pediatric Crohn's disease: fact or fantasy? *J Pediatr* 1999;136:285.

34. Khoshoo V, Edehll D, Clarke R. Effect of cisapride on the QT interval in infants with GER. *Pediatrics* 2000;105; <http://www.pediatrics.org.e24>.

35. Honhein MA, Paulozzi LJ, Himelright IM, et al. Infantile hypertrophic pyloric stenosis after pertussis. Prophylaxis with erythromycin: a case review and cohort study. *Lancet* 1999;354:2101.

GENETICA

FIBROSI CISTICA: CORTISONE, TRAPIANTO

Sono sotto processo due dei trattamenti "estremi" della fibrosi cistica (FC): la terapia steroidea a giorni alterni e il trapianto di polmone.

Il trattamento steroideo a giorni alterni per 2-4 anni si è dimostrato efficace, in due larghe sperimentazioni controllate contro placebo, sulla conservazione della funzione polmonare. Lo studio a distanza di questi bambini ha però dimostrato un effetto svantaggioso, persistente, solo nei maschi, sull'accrescimento staturale¹.

Come dire che un soggetto con FC giunto all'indicazione del trapianto ha una probabilità inferiore al 15% di essere ancora vivo dopo 5 anni. Certo, il trapianto è la cura dei senza più speranza, e un 30% di successi (non indolori) per chi arriva all'intervento può essere giustamente considerato molto meglio che niente; ma altrettanto certamente siamo lontani dal miracolo.

SINDROME DI TURNER: ENZIMI EPATICI

I soggetti con sindrome di Turner hanno spesso un aumento delle transaminasi. In uno studio sistematico su 70 casi, seguiti per molti anni, un aumento significativo (ma non progressivo) delle transaminasi è stato trovato in 22 casi. In poco meno della metà di questi erano presenti anticorpi anti-nucleo e anti-muscolo liscio (presenti in circa 1/4 dei soggetti senza transaminite); nel gruppo con transaminite il peso è maggiore che negli altri. In sostanza, in una parte dei casi potrebbe essere in gioco una autoimmunità (fenomeno molto comune nei soggetti con sindrome di Turner), ma nella maggior parte dei casi il responsabile principale potrebbe essere l'obesità (con sindrome metabolica)³.

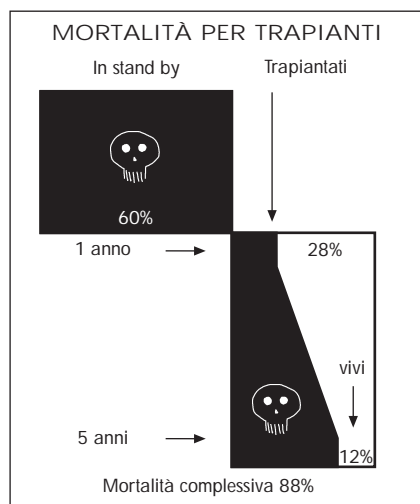
MALATTIA DI MARFAN: ECTASIA DUALE

Uno studio mediante RM in 83 pazienti con malattia di Marfan ha messo in evidenza nel 92% dei casi una ectasia della dura spinale, di severità correlata all'età dei pazienti, fino al meningocele,

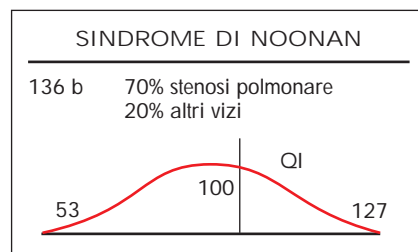
ma già presente anche nella quasi totalità dei soggetti studiati in età < 18 anni⁴. La definizione della diagnosi di malattia di Marfan non è facile ed è utile ai fini clinici (ma specialmente per il consiglio genetico). Lo studio del gene della fibrillina-1, FBN-1, locato nel cromosoma 15, non è, allo stato attuale delle conoscenze, né sufficientemente sensibile né sufficientemente specifico, per l'esistenza di mutazioni di FBN-1 in altre fibrillinopatie, condizioni che danno luogo a problemi di diagnostica differenziale con la malattia di Marfan. L'esame RM della colonna sembra oggi lo strumento più sensibile per questa definizione diagnostica.

SINDROME DI NOONAN: UNA RIVISITAZIONE D'AUTORE

La stenosi polmonare, eventualmente compresa in una sindrome di Fallot, o associata a cardiomiopatia ipertrofica, costituisce la malformazione cardiaca più tipica della sindrome. Ma uno studio sistematico su 136 casi ha dimostrato la possibilità di altre malformazioni (canale atrio-ventricolare, stenosi aortica,



Il trapianto di polmone² fa molte vittime: 35% di mortalità a 1 anno, 70% di mortalità a 5 anni, senza contare un'ulteriore mortalità del 60% in lista d'attesa.



anomalie della valvola mitralica) in non meno del 20% dei casi⁵; una cardiopatia congenita si ritrova, in ultima analisi, quasi nel 90% dei casi. Il livello del QI nella sindrome di Noonan si distribuisce su un range molto largo, da 53 a 127, con caratterizzazioni diverse da caso a caso e con sostanzialmente buone performance verbali⁶.

Queste due "novità" offrono l'occasione per una rivisitazione storica della sindrome alla stessa Jaqueline Noonan, a 30 anni dalla prima descrizione⁷. Si tratta di una sindrome ereditaria (bassa statura, facies sui generis, deformità toracica), a ereditarietà dominante (anche se spesso sporadica), e a espressione molto variabile, con incidenza pari a circa 1/1000 nati. Il gene è stato mappato sul cromosoma 12q24 nel 1994; così come, oggi, la sindrome di Di George, la sindrome cardio-velo-facciale, la sindrome di Shprizen, la sindrome cono-truncata si sono rivelate diverse espressioni della perdita di geni contigui (sindrome 22q11.2), allo stesso modo J. Noonan pensa che la sindrome di Noonan possa "far corpo" con la sindrome di Costello, la sindrome cardio-faccio-cutanea, la sindrome neurofibromatosi-Noonan. La consistenza di casi classificabili clinicamente sotto più di una di queste sindromi, e che in una famiglia sindromi diverse siano state mappate su 12q24, lascia supporre che questi casi abbiano una causa genetica simile.

ERRORI METABOLICI "SFUMATI": DEFICIT DI OCT, MALATTIE MITOCONDRIALI

Deficit di ornitina-transcarbamilasi

Un case report di 5 pazienti (2 maschi e 3 femmine) con deficit di ornitina-transcarbamilasi (OCT)⁸ a esordio tardivo, di cui uno deceduto e 4 tempestivamente trattati, dà l'occasione per ricordare che si tratta del difetto del ciclo dell'urea più comune, e certamente sottodiagnosticato.

L'errore genetico è X-associato, ma la gamma delle varietà molecolari è molto larga. I casi a esordio tardivo (dopo il primo mese, a qualunque età) sono per la metà dei casi femmine eterozigoti con difetto severo o maschi emizigoti con difetto lieve.

I sintomi tipici (vomito, convulsioni, coma, morte) in questi casi possono essere sostituiti o preceduti da sintomi più vaghi, bizzarri, "psichiatrici"; i dati di laboratorio orientativi sono l'iperammoniemia e l'aumento delle ALT.

Le malattie mitocondriali

Costituiscono la causa della maggior parte delle encefalopatie e delle miopatie non definite (71% di 116 casi studiati, nel corso di 7 anni, su una popolazione pediatrica di approssimativamente 100.000 unità, in Finlandia). La biopsia muscolare, con l'evidenziazione di alterazioni ultrastrutturali dei mitocondri, costituisce la metodica generale più utile per il loro riconoscimento⁹. Le funzioni mitocondriali¹⁰ sono per la maggior parte controllate dal DNA nucleare, e solo in piccolo numero dal DNA mitocondriale. Quest'ultimo è ereditato esclusivamente dall'ovocita materno, il quale a sua volta deriva i suoi 100.000 mitocondri da un piccolissimo numero di cellule staminali e interessa, di regola, un numero limitato di mitocondri (eteroplasmia). Perché l'errore sia sintomatico, deve interessare almeno l'85% delle copie del DNA mitocondriale; ma la numerosità dei mitocondri interessati è diversa, nello stesso individuo, da tessuto a tessuto e nelle diverse età, per un processo di selezione darwiniana che può sia favorire che sfavorire i mitocondri con DNA mutante, e questo comporta una larga gamma di espressione clinica, di epoca di comparsa, e un rischio genetico molto difficilmente valutabile.

● SORDITÀ GENETICHE

Enormi progressi sono stati fatti in questo campo, nella seconda metà del decennio appena trascorso: dal '94 al '98 sulla mappatura dei geni responsabili e tra il '96 e il 2000 sulla loro identificazione e clonazione. Una rassegna semi-

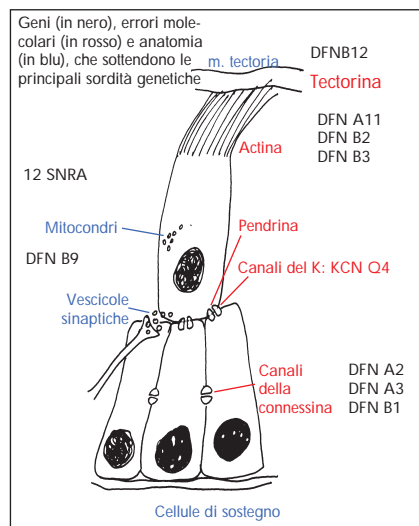
esaustiva su questo argomento ci viene offerta dalle pagine di *N Engl J Med*¹¹; il seguente riassunto può fornirne un'idea, almeno superficiale.

La sordità può essere **prelinguale** (esordio nel primo anno di vita), **postlinguale**, o **sindromica** (ad esempio: s. di Waardeburg, s. di Alport, s. di Pendred, s. di Pierre-Marie). La metà circa delle sordità prelinguali, tutte le sindromiche, e molte delle postlinguali sono su base genetica, anche quelle dell'anziano (10% della popolazione > 60 anni; 50% della popolazione > 80 anni), e anche quella da ototossicità farmacologica. Sono stati mappati sinora 46 loci di sordità non sindromica (DFN, per Deafness), di cui 19 dominanti (DFNA1>19), 21 recessivi (DFNB 1>21, e 6 X-linked (DFN1>6); su 15 di questi loci sono stati isolati e clonati altrettanti geni. La loro identificazione ci aiuta a conoscere la funzione di molecole specificamente coinvolte nella struttura dell'organo di Corti.

I geni più importanti (DFNA3, dominante, e DFNB1, recessivo) siti in 13q12, sono quelli che codificano per la connessina 26, implicata nella strutturazione di vie intercellulari per l'ingresso di ioni K nelle stereocilia dell'organo di Corti (13q12), e spiegano da soli il 20% di tutte le sordità genetiche prelinguali. La connessina 31, anch'essa implicata nella costituzione dei canali per il K, le cui mutazioni sono causa (meno frequente) di sordità prelinguale, è controllata da DFNB2; adiacente c'è il supergene KCNQ4, anch'esso posto a controllo dei canali del K, responsabile della sindrome del QT-lungo, che può essere o meno associata a sordità (altri errori genetici a carico dei canali di trasporto, per idrogeno, cloro, iodio, sono stati implicati in sordità sindromiche come l'acidosi tubulare associata a sordità, o il gozzo associato a sordità della sindrome di Pendred).

Altri geni DFNA e DFNB codificano per la miosina 7A (11q) e per la miosina 15, proteine che formano il citoscheletro cellulare e controllano struttura e movimento delle stereocilia; sono responsabili di sordità nel topo e, nell'uomo, di casi di sordità sindromiche e non sindromiche. Altri geni ancora (DFNA12 e DFNB21) codificano per l'alfa-tectorina, una proteina specifica della coclea, che con la beta-tectorina contribuisce alla formazione della membrana tectoria; mutazioni in questi geni sono responsabili di sordità non sindromica (dominante e recessiva).

Infine, molte sindromi mitocondriali (ME-LAS, MERRF, altre) si associano a sordità sindromica; e almeno due geni mitocondriali (tRNAser e 12S rRNA) sono responsabili di sordità non sindromica. La mutazione A1555G del gene 12S rRNA è stata trovata in soggetti con sordità da aminoglicosidi: è pro-



babile che questa mutazione renda lo rRNA mitocondriale strutturalmente simile al rRNA batterico bersaglio dell'aminoglicoside.

NEUROFIBROMATOSI

Le due forme di neurofibromatosi NF1 e NF2 sono due condizioni monogeniche, controllate dai rispettivi geni che sono al tempo stesso soppressori della oncogenesi e controllori della istogenesi. Questo è vero specialmente per NF1: la displasia, non semplicemente la neoplasia, è la chiave per capire questa malattia¹³. Le displasie di NF1 interessano lo scheletro (scoliosi, pseudoartrosi di tibia), la cute (macchie caffelatte) e il sistema nervoso (neurofibroma plesiforme, glioma, *learning disabilities*). Molte di queste displasie sono in risposta a traumi o comunque a danni cellulari. Tipicamente lo è il neurofibroma cutaneo: «il neurofibroma è una cicatrice malcresciuta». Se una mutazione sul gene NF1 porta a una guarigione aberrante della ferita, quale dovrà essere il compito del gene non mutato? È probabilmente quello di riparare i microdanni, specie al tessuto nervoso; e lo fa bilanciando la proliferazione e l'assestamento finale delle cellule che si riproducono. Il gene NF1, durante l'embriogenesi, controlla i dettagli dello sviluppo dei vasi, dello scheletro, della cute, dell'encefalo; nell'organismo maturo controlla la normale correzione delle lesioni. La descrizione di un caso di NF1 con aneurismi multipli delle coronarie conferma questo modo di vedere.

DEFICIT DELLA PROTEINA B DEL SURFACTANT

Il deficit della proteina B del surfactant è una rara condizione, identificata nel 1994, come causa di distress respiratorio neonatale, a evoluzione fatalmente e rapidamente progressiva, a volte familiare, con un quadro anatomopatologico di proteinosi alveolare¹⁴. È dovuta nella quasi totalità dei casi (ne sono stati riportati sinora una cinquantina) a una mutazione omozigote nel codone 121 (121ins2) del relativo gene codificante (SFTPB). Altre mutazioni, e/o situazioni di eterozigosi composita possono dar luogo a patologia respiratoria simile, transitoria o cronica, non mortale¹⁵. La prevalenza della mutazione è stata calcolata tra 1:1000 e 1:3000 nella popolazione generale: il che ne esclude un ruolo

relevante tra le cause di distress respiratorio neonatale.

SCREENING "TARDIVO" PER IL DEFICIT DI ALFA1-ANTITRIPSINA

Il deficit di alfa1-antitripsina omozigote ha un'incidenza da circa 1:500 a 1:5000 nelle popolazioni caucasiche, con notevoli differenze regionali. Non ha una terapia specifica; ma l'astensione dal fumo prolunga la fase asintomatica e l'aspettativa di vita di 10-20 anni. Il programma svedese di screening, effettuato in età prepubere, ha dimostrato che è effettivamente possibile prevenire, mediante l'informazione, l'abitudine al fumo nella grande maggioranza degli adolescenti affetti. Uno screening anticipato (neonatale)¹⁶ può essere vantaggioso per una consulenza genetica, per una miglior diagnosi delle epatopatie del bambino e per un, probabilmente utile, miglior trattamento delle infezioni batteriche respiratorie; uno screening in età pre-adolescenziale ha il vantaggio di un migliore coinvolgimento degli adolescenti e di un risparmio emozionale in epoca perinatale.

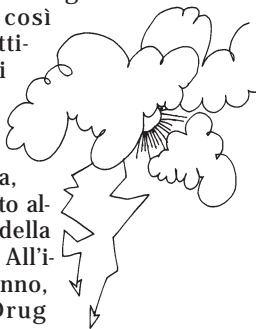
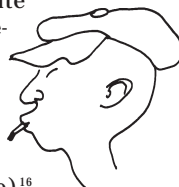
TERAPIA GENICA: MOLTE NUVOLE, POCO SOLE

Dopo tanti capitoli di genetica descrittiva, eccone uno molto breve, dedicato alla terapia genica. È solo per dire che la terapia genica è stata, sinora, una grande delusione. La presunzione di poter utilmente e stabilmente modificare il patrimonio genetico, a livello di organi (fibrosi cistica), o di sistemi (emopatie, deficit immunologici), si è rivelata prematura: la clonazione e la trasduzione di un gene non sono bastate per correggere nessun errore genetico. Di più, gli sperimentatori si sono gettati in questo campo così ricco di prospettive, di gloria e di finanziamenti, con una disinvoltura probabilmente eccessiva, mostrando un lato almeno ambiguo della ricerca medica. All'inizio di quest'anno, la Food and Drug

Administration ha interrotto tutte le otto sperimentazioni controllate di terapia genica dell'Università di Pennsylvania, a causa della morte di un paziente, affetto da un difetto medicamente controllabile, un deficit di ornitil-carbamil-trasferasi, e di 18 violazioni del protocollo (in 18 pazienti) constatate all'ispezione che ha seguito la morte del paziente¹⁷.

Bibliografia

1. Lai H-C, Fitzsimmonds SC, Allen DB, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate day prednisone treatment in children with cystic disease. *N Engl J Med* 2000;342:851.
2. Aurora P, Withehead B, Wide A, et al. Lung transplantation and life extension in children with cystic fibrosis. *Lancet* 1999;354:1591.
3. Larizza D, Locatelli M, Vitali L, et al. Serum liver enzymes in Turner Syndrome. *Eur J Pediatr* 2000;159:143.
4. Fattori R, Nienaber CA, Descovich B, et al. Importance of dural ectasia in phenotypic assessment of Marfan's syndrome. *Lancet* 1999;354:910.
5. Marino B, Digilio MC, Toscano A, et al. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr* 1999;135:703.
6. van der Burgt L, Thoonen G, Roosenboom N, et al. Patterns of cognitive functioning in school-aged children with Noonan syndrome associated with a variability in phenotype expression. *J Pediatr* 1999;135:707.
7. Noonan JA. Noonan syndrome revisited. *J Pediatr* 1999;135:667.
8. Schultz REH, Salo MK. Under recognition of late onset ornithine transcarbamylase deficiency. *Arch Dis Child* 2000;82:390.
9. Uusimaa J, Remes AM, Rantala H, et al. Childhood encephalopathies and myopathies: a prospective study in a defined population to assess the frequency of mitochondrial disorders. *Pediatrics* 2000;105:598.
10. Clarke A. The biology of mitochondrial disease. *Arch Dis Child* 2000;82:339.
11. Epstein FH. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000;342:1101.
12. Ricciardi VM. Histogenesis control gene and neurofibromatosis 1. *Eur J Pediatr* 2000;159:475.
13. Ruggieri M, D'Arrigo G, Abbate M, et al. Multiple coronary artery aneurysms in a child with neurofibromatosis type 1 (NF1). *Eur J Pediatr* 2000;159, circa 500:2000.
14. Deficit constitutionnel en protéine B du surfactant pulmonaire: présentation clinique, diagnostique, histologique et moléculaire. *Arch Pediatr* 2000;7:641.
15. Cole SF, Hamvas A, Rubinstein P, et al. Population-based estimates of surfactant protein B deficiency. *Pediatrics* 2000;105:538.
16. Sveger T, Thelin T. A future for neonatal alpha1-antitrypsin screening? *Acta Pediatr* 2000;89:628.
17. Editorial. Gene therapy under cloud. *Lancet* 2000;355:329.



IMMUNOLOGIA

GENETICA: NUOVI DIFETTI IMMUNITARI

Questo paragrafo è, in fondo, un'appendice della precedente sezione dedicata alla genetica generale, ma ci è sembrato che questa fosse la sua più naturale collocazione.

Un aspetto particolare è quello della suscettibilità alla tubercolosi¹, una condizione legata a una serie di fattori condizionanti (l'aplotipo HLA-DR2, da cui dipende il riconoscimento antigenico; il gene NRAM1, che interferisce con la risposta macrofagica; la aptoglobina 2-2, una proteina della fase reattante acuta), di cui il più recentemente individuato è il polimorfismo del gene VDR, da cui dipende il recettore per la vitamina D.

Un gruppo di asiatici Gujrati, che vivono a Londra, presenta, assieme a un'alta incidenza di tubercolosi, dei va-

lori molto bassi di vitamina D, conseguente appunto al polimorfismo per quel gene. In effetti, la vitamina D3 ha un suo effetto generico sull'attivazione dei monociti, e un effetto specifico in vitro sulla capacità di questi ultimi di limitare la crescita intracellulare del *Mycobacterium tuberculosis*.

NB. Vuoi vedere che la terapia con calcio per via venosa e con dosi urto di vitamina D, che era l'unico trattamento della Tbc in epoca pre-streptomycinica e pre-idrazide, aveva un suo misconosciuto (ir)razionale, e che, come molte terapie popolari, aveva una base non compresa, ma concreta?

Un altro fattore di suscettibilità a micobatteri di norma poco virulenti, come gli atipici o il bacillo di Calmette-Guérin, era stato individuato già nel '96 in un di-

fetto del recettore dell'INF- γ (in realtà i difetti responsabili sono due, uno a carico del gene INF- γ R1 e uno, meno grave, a carico di INF- γ R2)^{2,4}. Più di recente è stato dimostrato che questi due difetti recettoriali aumentano notevolmente la suscettibilità anche verso altri agenti intracellulari (*Salmonella*, *Listeria*) e anche verso virus respiratori comuni come HV, VRS, virus parainfluenzale. Una simile ipersuscettibilità verso i germi intracellulari è data dal deficit di IL-12 e del recettore per IL-12⁵.

NB. Altri difetti recettoriali sono causa di suscettibilità alle infezioni. A parte il difetto per la catena gamma del recettore della IL-2, (ma anche di IL-4, IL-7, IL-9, IL-15) che è la causa di una grave immunodeficienza combinata X-associata, c'è il difetto per la catena alfa del recettore di IL-2, che dà una immunodeficienza meno severa³. In sostanza, il numero delle cause note di aumentata suscettibilità generica, ovvero di una suscettibilità specifica nei riguardi di determinate infezioni, si è venuto espandendo negli ultimi anni con grande rapidità; e certamente, oggi, quello che poteva sembrare sufficiente un tempo, vale a dire il dosaggio delle immunoglobuline e lo studio quantitativo delle sottopopolazioni linfocitarie, non può essere considerato sufficiente. Né d'altronde, a parte il trapianto di midollo, evidentemente da riservare alle immunodeficienze più severe, esiste oggi un modo per correggere questi difetti. Ecco dunque una forma di aumento delle conoscenze forse irrinunciabile ma di dubbia utilità.

Infine, altra novità culturalmente (ma ahimé, non praticamente interessante, e tuttavia inevitabilmente da registrare), è la dimostrazione della stretta correlazione con due diverse varianti del gene per l'INF- γ con la suscettibilità all'artrite reumatoide e rispettivamente con la sua gravità⁶.

NB. La faccenda riguarda l'artrite reumatoide dell'adulto, ma il modello generale non può non riguardare anche l'artrite reumatoide del bambino e applicarsi ad altre malattie immunomediate.

● **GENETICA: FEBBRI RICORRENTI**

Un capitolo particolare della genetica dell'immunità riguarda le febbri ricorrenti.

" NUOVI " ERRORI GENETICI DELL' IMMUNITÀ E LORO EFFETTI

Agenti infettivi	Errore genetico	Effetto
MBTB	HLA-DR2 NRAMI Aptoglobine 2-2 VIR	Riconoscimento Ag↓ Funzione macrofagica↓ Immunità aspecifica↓ Funzione monocitaria↓
MBNTB Salmonella Listeria	INF- γ R1	Immunità specifica↓
Mycoplasma Chlamydia HSV, VRS Parainfluenza	INF- γ R2	
Tutti	IL-12 IL-12R	
Tutti	IL-2R catena γ IL-2R catena α	SCID X-Linked Immunità↓

ERRORI MOLECOLARI DELLE FEBBRI PERIODICHE

Febbre periodica	Locus	Errore
MFF (febbre familiare mediterranea)	16p13	(15 mutazioni) Pirinarenostriina
MFF con vasculite	16p13	Mutazione missenso
Febbre hiberniana (irlandese)	12p13	TNF-R
Iper-IgD	12q24	Mevalonato kinasi
DAR +Urticaria +Artrite	1q44	?

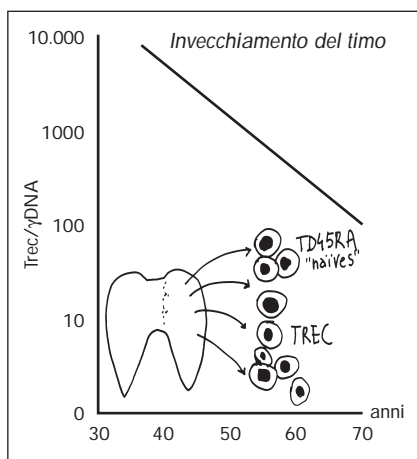
Una mutazione del recettore del TNF (12p13) è stata riconosciuta essere responsabile di una forma di febbre ricorrente molto simile alla febbre mediterranea, la febbre familiare hiberniana (HFF). peraltro diverse mutazioni per il gene che codifica per la mevalonato-chinasi (12q24) sono state individuate come responsabili di un'altra febbre ricorrente con dolori addominali, la sindrome con iper-IgD. Il gene della febbre ricorrente autosomica dominante con addominalgia, urticaria e artrite, non ancora clonato, è stato mappato (1q44). Per una revisione su questi aspetti molecolari delle febbri ricorrenti, si rimanda a una sintetica rassegna su *BMJ*.

La principale tra le febbri familiari ricorrenti resta comunque la febbre familiare mediterranea (MFF). Il gene responsabile è stato localizzato da tempo (su 16p13) e successivamente clonato (1997); codifica per una proteina (la pirinmarenostrina) con 781 residui aminoacidici, espressi prevalentemente nei neutrofili. Ne sono state individuate sinora 15 mutazioni, di cui 4 missenso.

Molti dei soggetti con MFF soffrono di vasculite; 5% di porpora di Schoenlein-Henoch; 1% di panarterite nodosa, e una quota non definita di mialgia febbrile associata a vasculite⁸. Una recente indagine su 23 bambini con MFF associata a vasculite ha rilevato in 20 di loro una situazione di omozigosi o di doppia eterozigosi per una delle 4 mutazioni missenso.

● TIMO

Una importante novità concettuale riguarda il probabile ruolo del timo per tutta la durata della vita, e, in particolare, il ruolo esercitato dal timo, mai completamente indagato e compreso, sulla ripopolazione linfocitaria post-trapianto di midollo^{9,11}. Uno dei motivi che rendono più praticabile il trapianto di midollo nel bambino rispetto all'adulto e nel bambino piccolo rispetto al grandicello è probabilmente il diverso grado di involuzione del timo, che conserva comunque la sua attività più a lungo di quanto usualmente ritenuto. Infatti, spesso, ma non sempre, l'adulto, a differenza del bambino, dopo trapianto, rimane lungamente depleto di CD4T, e specialmente di CD45RA (T naïves, cellule timiche di nuova produzione); il loro numero post-trapianto correla inversamente con l'età del soggetto.



Studiando la neoproduzione di T-linfociti con una nuova tecnica (ricerca dei linfociti contenenti TREC, ovvero T-receptor Rearrangement Excision Circle, considerati T-linfociti di nuova produzione), Doueck e collaboratori⁹ hanno potuto dimostrare che questa funzione, espressa dalla capacità di formare nuovi T-linfociti contenenti TREC, si mantiene per tutta la vita. È probabile che questo indichi una residua funzione timica (sebbene, nel topo, questa funzione venga esercitata da organi extratimici).

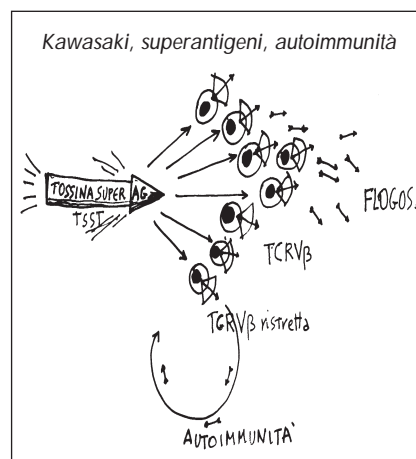
Dal punto di vista pratico, questo suggerisce l'opportunità, nei pazienti adulti con basso livello di CD45RA (o di linfociti contenenti TREC), di stimolare le funzioni timiche residue (forse con interleukina).

Uno studio con tecnica simile è stato condotto nei bambini trapiantati per immunodeficienza grave combinata. Anche qui, le funzioni vestigiali del timo si sono dimostrate importanti: infatti, dopo alcune settimane dal trapianto compaiono cellule contenenti TREC e raggiungono il picco a 3-4 anni di vita, per declinare e poi ridursi moltissimo verso i 14 anni di età (mentre nei soggetti normali la loro scomparsa graduale è più lenta e cessa attorno agli 80 anni)¹¹.

Ancora sul timo: resta confermata la correlazione tra le sue dimensioni e la durata dell'allattamento al seno e/o la quantità di latte materno assunto¹².

● KAWASAKI E CORTISONE

La novità maggiore sulla sindrome di Kawasaki (sK) è il "permesso" a usare il cortisone. Pare impossibile quanto possa ancora pesare il fattore inerzia in medicina; e anche, in fondo, giustamen-



te. Circa vent'anni fa (Kato H, et al. *Pediatrics* 1979;63:175) veniva segnalata una eccezionalmente alta (11/17) occorrenza di aneurismi coronarici in un gruppo di bambini con questa malattia, e veniva dato l'allarme. Da allora, malgrado alcune segnalazioni che non solo negavano l'esistenza di un rischio da steroidi, anzi dimostravano l'efficacia aggiuntiva di questi farmaci rispetto alle sole gammaglobuline, è stato considerato un pernicioso errore trattare la malattia con steroidi.

Una recente revisione di 300 casi di sK rivaluta e sostanzialmente assolve la terapia con steroidi¹³, anzi ne incoraggia l'uso, specie per i casi più severi e resistenti. Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento con gammaglobuline non va abbandonato, ma i corticosteroidi potranno, in singoli casi, venire utilmente aggiunti. Studi controllati per valutare l'efficacia di queste aggiunte dovranno essere fatti; ma nelle casistiche sinora riportate sembra che effettivamente un vantaggio aggiuntivo (e nessuno svantaggio o pericolo) ci sia¹⁴.

KAWASAKI: ALTRO

Altra (piccola) novità: la dimostrazione di un aumento nel siero, in corso di malattia, dello *endothelial growth factor*¹⁵, la sua correlazione con la CRP, e la correlazione del livello di SVEGF (ma più della durata della febbre!) con il rischio di danno coronarico (p < 0,012 e rispettivamente p < 0,003).

Infine, l'accumularsi di evidenze in favore della interpretazione della malattia come una sindrome da superantigene¹⁶, in soggetti geneticamente predisposti (vedi l'elevato numero di sK nei giapponesi e nei coreani).

NB. Le evidenze sono soprattutto cliniche (estrema somiglianza con la scarlattina, discreta somiglianza con la sindrome dello shock tossinico, possibilità di quadri sfumati, diagnosticamente equivoci), ma anche di laboratorio (attivazione policlonale di T cellule che esprimono uno specifico recettore beta, o TCRV-beta), e infine osservazioni dirette di tipo eziologico (isolamento di germi produttori di tossine-superantigeni, in 13 su 16 pazienti studiati, per lo più stafilococco produttore di TSST, individuazione, peculiarità delle tossine degli stafilococchi isolati, riguardanti sia la quantità sia la qualità del potere emolitico, movimento anticorpale significativo per TSST in almeno il 10% dei soggetti con sK). Una tendenza attuale è quella di interpretare la sK come una malattia da superantigene, in cui parte della popolazione linfocitaria TCRVbeta ristretta, sia in realtà formata da cloni autoreattivi, dando luogo conseguentemente a una patologia autoimmune autolimitata.

Un problema più banale ma più pratico è quello di distinguere una sK, specie se atipica, da una infezione da Adenovirus¹⁷.

In effetti, assieme a 36 casi di sK ricoverati nel corso di 2 anni in una Clinica statunitense, sono stati ricoverati come sospetti sK anche 7 casi di infezione da Adenovirus, tutti con febbre > 5 giorni, 3 con i 5 sintomi necessari e sufficienti a fare diagnosi di sK, e 4 con 4 sintomi su 5 (nessuno però aveva l'interessamento palmo-plantare). La diagnosi differenziale, in realtà, si è basata sul tampone specifico per Adenovirus; una diagnosi differenziale clinica orientativa era tuttavia possibile in base a una sommatoria di elementi (nella infezione da Adenovirus: faringotonsillite essudativa e congiuntivite purulenta assai più franche; nella sK: leucitosi, leucocituria, VES, transamminasi, più elevati).

PROGRESSI DI TERAPIA

Il methotrexate, di cui si è già parlato a proposito della malattia di Crohn, rinforza la sua posizione di principale farmaco di fondo per l'artrite reumatoide¹⁸: la sua migliore efficacia si dimostra nelle forme oligoarticolari "estese" (con evoluzione in poliartrite).

Il methotrexate (0,3-0,6 mg/kg/sett.), associato a corticosteroidi (prednisolone, bolo e.v. di 30 mg/kg per 3 giorni al mese), si è anche rivelato un buon farmaco per una malattia limitata ma sinora assai mal curabile: la sclerodermia localizzata¹⁹. In tutti i casi (9 su

10 arruolati) che hanno continuato la terapia la malattia si è spenta e rimane tuttora



L'Etanercept, falso recettore solubile in grado di bloccare il Tumor Necrosis Factor, TNF (ma, a differenza dell'Infliximab, anticorpo monoclonale anti-TNF, è anche in grado di bloccare la linfoossina-alfa) è stato sperimentato con successo, in cieco, su 69 pazienti di 4-17 anni con artrite reumatoide poliarticolare, selezionati per aver risposto a un trattamento di 3 mesi e per essere entrati in remissione. Nei soggetti trattati la remissione si mantenne per una mediana di 116 giorni; nel gruppo placebo per un tempo medio di 28 giorni²⁰.

NB. Anche la talidomide, un farmaco che negli ultimi anni ha avuto uno straordinario successo come antiflogistico (nella malattia di Crohn, nella sindrome di Behçet, e più in generale nelle forme di connettiviti resistenti alle terapie più tradizionali) ha come suo principale meccanismo, l'inibizione della sintesi di TNF-α.

Bibliografia

1. Wilkinson RJ, Liewelyn M, Toossi Z, et al. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphism in tuberculosis among Gujrati Asians in west London a case-control study. *Lancet* 2000;355:618.
2. Bellamy R. Evidence of gene-environment interaction in development of tuberculosis. *Lancet* 2000;355:588.
3. Dorman SE, Uzel G, Roesler J, et al. Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. *J Pediatr* 1999;35:640.
4. Casanova J-L. Interferon-gamma receptor deficiency: an expanding clinical phenotype? *J Pediatr* 135, 543, 1999
5. Altare F, Durandy A, Lammas D, et al. Impairment of mycobacterial infection in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 280, 1432, 1998.
6. Khani-Hanjani A, Lacaille D, Hoar D, et al.

- Association between dinucleotide repeat in non-coding region of interferon-gamma gene and susceptibility to, and severity of, rheumatoid arthritis. *Lancet* 2000;356:820.
7. Drenth JPH, van der Meer JWM. Periodic fevers enter the era of molecular diagnosis *BMJ* 2000;320:1091.
8. Tekin M, Yalcinkaia F, Tilmen N, et al. Clinical, laboratory and molecular characteristics of children with Familial Mediterranean Fever-associated vasculitis. *Acta Paediatr* 2000;89:177.
9. Doueck DC, Vescio RA, Betts MR, et al. Assessment of thymic output in adults after haematopoietic stem-cell transplantation and prediction of T-cell reconstitution. *Lancet* 2000;355:1875.
10. Storek J, Storb R: T-cell reconstitution after stem-cell transplantation-by which organ? *Lancet* 2000;355:1843.
11. Patel DD, Gooding ME, Parrott RE, et al. Thymic function after hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 342:1325.
12. Hasselbach H, Engelmann MD, Erbsoll AK, et al. Breast-feeding influences thymic size in late infancy. *J Pediatr* 1999;158:964.
13. Shinoara M, Sone K, Tomomasa T, Morikawa A. Corticosteroids in the treatment of acute phase of Kawasaki disease. *J Pediatr* 1999;135:465.
14. Newburgen W. Treatment of Kawasaki disease: Corticosteroids revisited. *J Pediatr* 1999;135:411.
15. Ohno T, Higarashi H, Inoue K, et al. Serum vascular endothelial growth factor: a new predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:424.
16. Meissner HC, Leung DYM. Superantigens, conventional antigens and the etiology of Kawasaki syndrome. *Pediatr Infect Dis* 2000;19:91.
17. Barone SR, Pontrelli LR, Krilov LR. The differentiation of classic Kawasaki disease, atypicalo Kawasaki disease and Acute Adenoviral Infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:453.
18. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, et al. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy uin juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr* 1999;135:316.
19. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, et al. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000;136:91.
20. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al: Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;342:763.