

## Dalla ricerca di base alla terapia: è il tempo della distrofia muscolare?

La malattia di Duchenne è la distrofia muscolare più frequente e grave. Colpisce un maschio su 3500 e porta a morte di regola entro i vent'anni. Responsabile della malattia è il difetto di una proteina strutturale (distrofina) che provoca la perdita dell'integrità della membrana dei miociti dei muscoli striati. Nessuna terapia si è dimostrata utile fino a ora, e anche le esperienze di terapia genica fino a oggi eseguite si sono dimostrate fallimentari. Uno studio comparso recentemente sulla rivista *Cell* (Cerletti M, et al. 2008;134:37-47) e largamente riportato sul più raggiungibile *N Engl J Med* (Blau H, et al. 2008;25:1403-5) apre una nuova e interessante prospettiva terapeutica basata sull'iniezione di cellule capaci di differenziarsi in miociti e di esprimere normalmente la distrofina. Tutto parte dalla scoperta dell'esistenza di cellule indifferenziate residenti nei muscoli striati (cellule "satelliti") e che, grazie a un loro recettore di membrana (CXCR4), sono "attratte" nelle sedi di danno muscolare, si diffondono nel muscolo malato e sono in grado di fondersi a formare nuovi miociti. Nel loro brillante lavoro gli Autori hanno inequivocabilmente dimostrato che l'iniezione di cellule satelliti, estratte da topi sani in muscoli di topi geneticamente manipolati e resi malati di distrofia muscolare, corregge al 95% l'espressione della distrofina nel muscolo e la forza muscolare. Come ribadito nel commento apparso sul *N Engl J Med*, ci sono ancora dei passi da fare prima di arrivare all'applicazione terapeutica nell'uomo (non ultimo quello di manipolare le cellule satelliti in maniera tale che la loro efficacia si mantenga e si estenda a tutta la muscolatura attraverso un'iniezione endovenosa) ma, indiscutibilmente, si tratta di un avanzamento concreto della ricerca finalizzata alla terapia della distrofia muscolare di Duchenne.

**Dolore addominale acuto e morfina: si può, si deve.** È stato tramandato, di libro in libro, di lezione in lezione, che davanti a un bambino con dolore addominale acuto e sospetta appendicite la terapia antidolorifica va dilazionata fino a quando la diagnosi non è definitivamente chiarita. Teoricamente, infatti, la terapia analgesica potrebbe mascherare i

segni clinici che permettono il tempestivo orientamento verso un problema chirurgico. Che tutto ciò sia solo un preconcetto (e anche una crudeltà per il bambino che soffre) ce lo aveva già detto la mitica *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3:CD005660) e ce lo ribadisce oggi la rubrica "Archimedes" degli *Archives of Disease in Childhood* (Anderson M, et al. 2008;93:995-7) attraverso l'analisi critica della letteratura sperimentale su questo argomento aggiornata a oggi. Le conclusioni? La morfina endovena è efficace nell'alleviare il dolore addominale acuto nell'attesa di una decisione operativa sull'opportunità di un intervento chirurgico; questo tipo di analgesia non riduce l'accuratezza diagnostica, non ritarda i tempi dell'intervento laddove sia necessario né aumenta il rischio di complicanze (perforazione).

**Delfini ed evidenze in medicina.** Da quando, negli anni '60, è stata data evidenza della capacità di comunicazione umana dei delfini, molto si è detto (e fatto) sulla possibilità di utilizzare i delfini stessi nel trattamento e nella riabilitazione di pazienti con varie forme di disabilità (dall'autismo al ritardo di sviluppo e di linguaggio, alla paralisi cerebrale) (Humphries TL. *Bridges* 2003;1:1-9). E oggi esistono dei veri centri di riferimento per la "delfino-terapia" (la cosiddetta DAT: *Dolphin Assisted Therapy*), che con-

siste essenzialmente nel far nuotare il soggetto da riabilitare assieme al delfino nella stessa piscina. Pare anche, stando a quanto riportato nella rubrica "Archimedes" degli *Archives of Disease in Childhood* (Baverstock A, et al. 2008;93:994-5), che esista a questo proposito un vero "giro d'affari" e che non siano poche le famiglie disperate e disposte a spendere molte migliaia di euro per andare in Florida e offrire al proprio bambino disabile questa opportunità. Peraltro, stando sempre a quanto riportato nello stesso articolo, non esiste in letteratura nessuna evidenza scientifica della reale utilità di questo tipo di intervento nel trattamento e nella riabilitazione del bambino disabile, in particolare di quello con paralisi cerebrale. Un unico studio riguarda gli adulti con depressione (Antonoli C. *BMJ* 2005;331:1231), per i quali una nuotata con i delfini è risultata di maggior aiuto che una passeggiata nel bosco. Così va il mondo. Almeno per i depressi benestanti.

**Vaccinazione antinfluenzale in gravidanza per proteggere madre e bambino.** L'infezione da virus influenzale può essere particolarmente grave sia nelle donne gravide (Lindsay L, et al. *Am J Epidemiol* 2006;163:838-48) (con rischio aumentato di ospedalizzazione materna e malformazioni fetali) che nei lattanti dei primi sei mesi di vita (con rischio aumentato di ospedalizzazione e mortalità rispetto alle altre età e

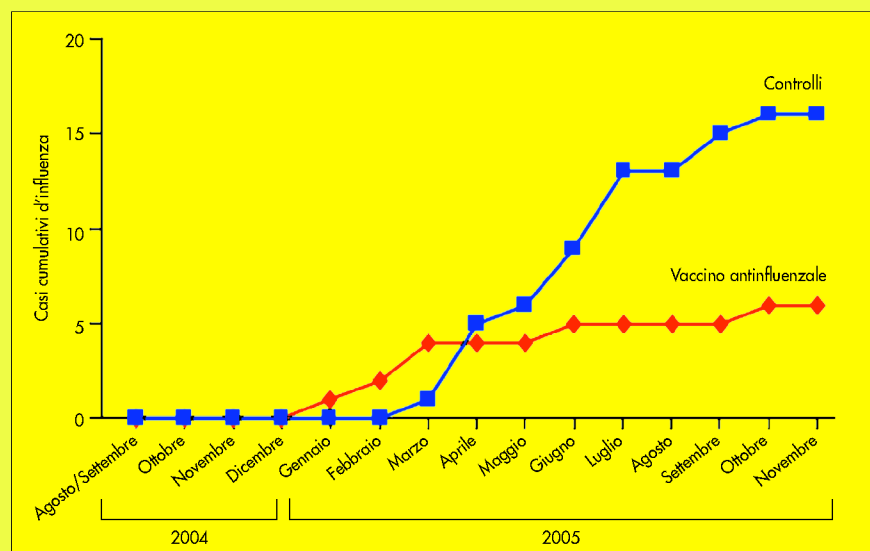


Figura. Incidenza cumulativa di Influenza (provata con test di laboratorio) nei primi sei mesi di vita in bambini nati da madri vaccinate durante la gravidanza (linea rossa) o non vaccinate (linea blu) (da: *N Engl J Med* 2008;359:1555-64, modificata).

anche ai gruppi considerati classicamente a rischio e meritevoli di essere sottoposti a vaccinazione) (Bhat N, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2559-67). Si sa, d'altro canto, che l'infezione naturale materna protegge il bambino durante i primi mesi di vita, sia con le IgG placentari che con quelle trasmesse attraverso il latte materno. E proprio in virtù di questa evidenza l'OMS raccomanda la vaccinazione trivalente antinfluenzale a tutte le gravide fin dal 2005 (*Wkly Epidemiol Rec* 2005;80:279-87), pur in assenza di studi che abbiano mai documentato l'efficacia di questa prassi. In uno studio condotto in Bangladesh tra il 2004 e il 2005 (finalizzato tra l'altro a verificare l'efficacia della vaccinazione antipneumococcica delle gravide con vaccino polisaccaridico 23-valente), la vaccinazione antinfluenzale trivalente in gravidanza si è dimostrata capace di ridurre del 63% l'incidenza di influenza (sierologicamente dimostrata) nei nuovi nati fino ai sei mesi di vita e nel ridurre di un terzo le infezioni febbrili nel loro complesso, sia nella madre che nel bambino. Gli Autori concludono che la vaccinazione antinfluenzale in gravidanza è efficace nella protezione specifica sia delle madri che dei lattanti dei primi sei mesi di vita e dovrebbe essere una strategia da implementare particolarmente nei Paesi tropicali dove la trasmissione dell'influenza è perenne e, più in generale, nei Paesi poveri, dove un programma di vaccinazione prenatale può essere quello con la migliore resa in termini di costo e benefici e di fattibilità.

### Diagnosi di celiachia senza biopsia?

Gli anticorpi anti-transglutaminasi (anti-tTG) rappresentano un punto di riferimento importante per la diagnosi di celiachia, ma la loro specificità e il loro valore predittivo rispetto alla presenza delle classiche alterazioni istologiche (elemento sul quale ancora si basa la diagnosi della malattia) non sono assoluti. False positività sono possibili nel corso di infezioni virali (specie da EBV) ed esistono soggetti che, nonostante la presenza di un titolo significativamente elevato di anticorpi anti-tTG nel siero e la presenza di HLA predisponenti la celiachia (DQ2 o DQ8), tendono a rimanere asintomatici e con mucosa intestinale normale nel tempo, nonostante una dieta libera contenente glutine (i cosiddetti celiaci latenti

o potenziali, il cui destino a lungo termine non è prevedibile con certezza). Recentemente è stato riportato che, nel caso il titolo anticorpale sia di almeno cinque volte più elevato rispetto al limite superiore di normalità, la positività degli anti-tTG ha un valore predittivo del 97% rispetto alla positività della biopsia intestinale (Barker CC, et al. *Pediatrics* 2005;115:1341-6). Altri studi, peraltro, non avevano riscontrato questo livello di linearità e di accuratezza diagnostica del test (Van Meensel B, et al. *Clin Chem* 2004;50:2125-35). Uno studio inglese che ha utilizzato per il dosaggio degli anti-tTG un singolo kit (*Celikey*) ha evidenziato come in tutti i 148 soggetti che presentavano un valore di anti-tTG almeno dieci volte più alto del limite superiore della norma fossero presenti all'esame biptico le classiche alterazioni istologiche (valore predittivo positivo = 100%). Gli Autori concludono pertanto che nei soggetti con questi valori di anti-tTG la biopsia intestinale non è necessaria. Lo stesso studio evidenzia poi come, considerando sufficienti per una diagnosi definitiva di celiachia livelli di anti-tTG di dieci volte superiori alla norma, si potrebbe risparmiare la biopsia nel 58% dei casi. Infine, almeno nella realtà dove lo studio si è svolto, si ridurrebbe significativamente il tempo di attesa prima della diagnosi conclusiva e l'inizio della dieta senza glutine (Holmes GK, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:572-7). È senz'altro uno studio di grande importanza, che ha però due limiti che ci impediscono delle conclusioni operative: riguarda soltanto una popolazione adulta e prende in considerazione uno solo tra i tanti kit in commercio per il dosaggio degli anti-tTG.

**Antiemetici in pediatria: tanti mondi in tanti Paesi.** Uno studio appena pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Djeddi D, et al. 2008;153:891-9) richiama l'attenzione sul fatto che il domperidone somministrato ai neonati può causare un prolungamento del QT. Nessuno dei neonati oggetto dello studio ha sviluppato aritmia fatale, ma certamente questa segnalazione riporta l'attenzione sul possibile effetto aritmogeno del farmaco già segnalato in passato (Drolet B, et al. *Circulation* 2000;102:1883-5; Rocha CM, et al. *Pediatr Cardiol* 2005;26:720-3) e rimarcato da alcune segnalazioni di aritmia grave du-

rante infusione endovenosa (Bruera E. *Cancer Treat Rep* 1986;70:545-6; Giaccone G. *Lancet* 1984;2:1336-7). Come lascia intuire lo splendido editoriale che accompagna l'articolo (Collins K, Sondheimer J, pagg. 596-8), per questo farmaco che i pediatri italiani sembrano amare così tanto, si prospetta ora l'ingloriosa fine del ritiro dal commercio, come era stato pochi anni or sono per la cisapride. Nonostante il domperidone sia utilizzato largamente sia nel trattamento del reflusso gastroesofageo che nella gastroenterite acuta, non esiste a oggi una dimostrazione di efficacia di questo farmaco per nessuna di queste indicazioni (Marchetti F, Santuccio C. *BIF* 2007;5:2-15). Così che, come era stato per la cisapride, il farmaco verrebbe ritirato dal commercio per un possibile effetto collaterale dopo essere stato lasciato comunque a lungo in commercio (e largamente utilizzato) senza che vi fosse stata alcuna prova della sua efficacia. Sull'uso degli antiemetici in pediatria, un altro studio retrospettivo condotto attraverso l'analisi di alcuni database internazionali, e riguardante bambini di età compresa tra zero e nove anni con vomito in corso di gastroenterite acuta, ci mostra una realtà variopinta, condizionata più da tradizioni tramandate che da evidenze scientifiche. Gli antiemetici vengono utilizzati molto negli USA (23% dei casi), ma anche in Germania, Francia e Spagna (17%, 17%, 15%), un po' meno in Italia (11%), quasi mai in Canada e nel Regno Unito (3% e 2%). Gli americani usano la prometazina; tedeschi e canadesi la difenidramina; francesi, spagnoli e italiani il domperidone, mentre gli inglesi (assieme a uno sparuto gruppo di americani) sono gli unici che utilizzano l'ondansetron. Non poteva essere quindi più atteso e giustificato il progetto di studio sull'efficacia e la sicurezza del domperidone vs ondansetron nel trattamento del vomito acuto del bambino, messo a punto dal gruppo multicentrico italiano che si è da poco formato per iniziativa di Federico Marchetti.

**Casi Indimenticabili.** Sì! Siete ancora in tempo per mandarci in una paginetta il vostro caso indimenticabile per la più classica, interattiva, divertente delle giornate pediatriche: Casi Indimenticabili, Vicenza 6 febbraio 2009 ([ventura@burlo.trieste.it](mailto:ventura@burlo.trieste.it)).