

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

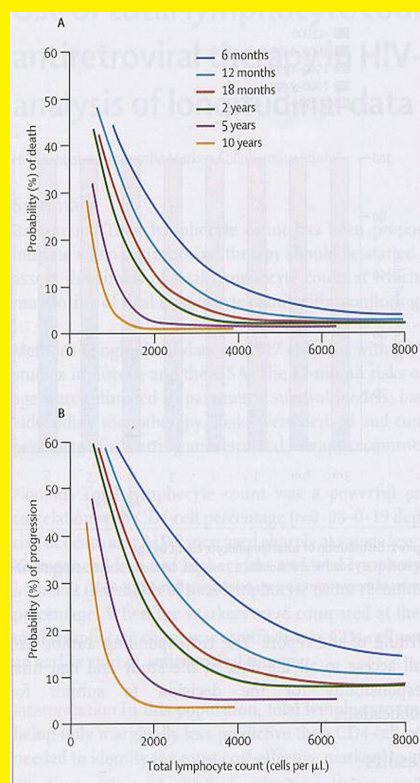
Gialla di Natale. Buon Natale a tutti. Sono auguri che vi prego di accettare, anche se vi arriveranno in ritardo, scrivendoli sulla pagina gialla mi sembra di farli a voce (con la voce), ad ognuno di voi che alla pagina gialla siete un po' affezionati. Questa volta sento anche di dovermi giustificare un po'. Perché questa di Natale è una pagina gialla che può apparire lontana, troppo lontana, dalla nostra pediatria di tutti i giorni. Solo una nota (sulla stipsi) ha il suono di un messaggio pratico, operativo. Gli altri sei pezzi sono un po' troppo specialistici o un po' troppo astrusi (patologia rara, terapie complesse e costose, tecniche diagnostiche tutt'altro che routinarie) o riguardano problemi "dell'altro mondo". Sei pezzi che comunque ho scelto di trasmettervi da amico: sono piaciuti a me e mi piace raccontarveli. Spero che vi incuriosiscano e che magari, in qualche modo, vi tornino utili. Della

pratica, se volete, torneremo a parlarci, a tu per tu, a Vicenza, in occasione de... "I Casi indimenticabili" (Vicenza, 10 febbraio 2006). Vi aspettiamo!

Meglio con meno: ovvero contare i linfociti. La decisione di iniziare il trattamento antiretrovirale nei bambini infetti da HIV viene di regola presa sulla base dei segni clinici e di esami di laboratorio piuttosto complessi e costosi come la conta dei linfociti CD4 e la determinazione della carica virale. Le cose non sono così facili nei Paesi più poveri, dove l'infezione da HIV è più frequente e le risorse disponibili sono infinitamente più piccole. In questi Paesi viene suggerito dall'OMS di basarsi sulla semplice conta linfocitaria (quella dell'emocromo eseguito in automazione), ma non esistevano fino a ora studi prospettici a riguardo. Uno studio longitudinale collaborativo condotto da centri americani ed europei su circa 4000 bambini infetti da HIV dimostra come, per ogni età, possa essere determinato il rischio di sviluppare AIDS e di mortalità nei successivi 12 mesi sulla base della semplice conta linfocitaria e come questa sia quindi almeno parimenti utile degli esami più complessi e costosi nel fornire indicazioni sull'opportunità di iniziare il trattamento. La conta linfocitaria ha, rispetto alla determinazione del rischio di progressione di malattia e di mortalità, un valore predittivo tanto più elevato tanto più grande è il bambino (*Figura a lato*). Per fare un esempio, in un bambino di 5-10 anni che scenda sotto i 2000 linfociti, il rischio sale di scatto dal 5 al 50% per l'evoluzione in AIDS e dallo 0 al 30% per la mortalità (HIV PPM Collaborative Study, *Lancet* 2005;366:1864-78).

Ancora Paesi poveri. Ancora su HIV. È noto che la carenza di zinco è associata a depressione della funzione immunitaria con aumentata frequenza di infezioni. D'altro canto, la supplementazione di zinco riduce il numero degli episodi di polmonite e di diarrea (e della sua durata) nei bambini dei Paesi in via di sviluppo (Bhutta. *J Pediatr* 1999; 135: 689-97; Brooks. *Lancet* 2004; 363: 1683-88). Nel caso dei bambini con infezione da HIV è stata peraltro suggerita una certa cautela nell'uso dello zinco, in ragione del fatto che questo oligoelemento fa parte della normale struttura del virus e avrebbe in via teorica potuto favorirne la replicazione. Tranquilli! Uno studio randomizzato controllato contro placebo in bambini HIV-positivi del Sud Africa dimostra come un trattamento con 10 mg di zinco elementare per 6 mesi non produca alcun aumento della viremia mentre dimezza il rischio di diarrea. Secondo gli Autori la supplementazione con zinco dovrebbe essere quindi eseguita nei bambini con infezione da HIV (Bobat R, et al. *Lancet* 2005;366: 1862-67).

Malattia di Fabry. Dall'adulto, al giovane adulto, all'adolescente. Alle braccia del pediatra... Tra le tante (troppe?) cose che dovrebbe avere a mente un pediatra ci sta forse anche la malattia di Fabry. E la possibilità che ha chi ne è affetto ha di incorrere in un accidente vascolare cerebrale acuto ("stroke") anche in età pediatrica (adolescenza). Ma di cosa stiamo parlando? Di una malattia (quella di Fabry appunto) caratterizzata dal difetto di un enzima (alfa-galattosidasi) e dal conseguente accumulo negli endoteli, nei reni, nella cornea e in altri tessuti di un ceramide (globotriasilceramide). A tutto ciò fa seguito, col passare degli anni, la comparsa di una serie di manifestazioni che vanno dall'insufficienza renale all'ipertensione, alle acroparestesie, all'angiokeratoma, alla ectasia vascolare con successivi infarti. A questa malattia bisogna pensare nella (rara ma non rarissima) eventualità di un infarto cerebrale "senza cause apparenti": specialmente



Conta linfocitaria e rischio di progressione di malattia in 4000 bambini con HIV (da *Lancet* 2005; 366:1868-74, modificata).

La pagina gialla

se siamo in una fascia di età non tipica per questo evento. Quella appunto che va dai 16 ai 50 anni, che comprende l'adolescenza e durante la quale una malattia di Fabry si nasconde dietro il 5% dei "coccoloni" (o stroke, per dirla con parola tecnica) (Rolfs M, et al. *Lancet* 2005;366:1794-96). Si tratta di una diagnosi potenzialmente utile in relazione alla possibilità di instaurare una terapia enzimatica sostitutiva, terapia che potrebbe essere utile (o più utile) proprio se iniziata precocemente.

Tempi di terapie biologiche (e costose): due studi e 728 casi in una pubblicazione. Il giornale non poteva che essere il *New England Journal of Medicine*. I due studi si chiamano ACT 1 e 2 (dove ACT è acronimo di *Active Ulcerative Colitis Trial*) e riguardano ognuno 368 casi di colite ulcerosa refrattaria alle terapie convenzionali (sostanzialmente corticodipendente/resistente). Ancora una volta è valutata l'efficacia dell'anticorpo monoclonale chimerico anti-TNF alfa (già pienamente valicato nella terapia del morbo di Crohn, dell'artrite reumatoide e di altre malattie autoimmuni, tra cui anche la psoriasi a placche). Il trattamento dura un anno (le prime tre dosi nel giro di 6 settimane, il mantenimento con infusione ogni 8 settimane). Chi è trattato col farmaco ha una probabilità di miglioramento ma anche di remissione completa (clinica e istologica) significativamente più elevata di chi riceve il placebo. Giudicate dai numeri: dopo 8 settimane il 70% dei trattati è significativamente migliorato (mentre il 35% circa è in remissione completa). Ma caspita! Anche il placebo non va male (miglioramento e remissione rispettivamente nel 30% e nel 15% dei casi). Non male per una malattia corticoresistente! E, alla fine dello studio, farmaco e placebo mantengono sostanzialmente la stessa differenza di efficacia, senza una significativa differenza di effetti collaterali. È uno

studio che forse non fa scalpore (e i cui risultati avremmo forse dato per scontati in base anche alla esperienza diretta), ma che ha il pregio di definire i vantaggi e i limiti del farmaco in maniera difficilmente ri-discutibile: per metodo e per numeri. Un lavoro da *New England*, appunto (Rutgeerts P, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76).

Terapia biologica: anche nell'obesità. Rimonabant, suona come un nome strano e difficile da ricordare. Ancora ci sembra un farmaco "lontano", di un altro mondo. Ma non tarderà ad arrivare. E comunque è formidabile (almeno sul piano concettuale). Si tratta di un anticorpo monoclonale capace di bloccare selettivamente il recettore (CB1) dei cannabinoidi endogeni (endocannabinoidi). Questi recettori sono presenti nel sistema nervoso e in molti organi, tra cui il tessuto adiposo, il fegato e l'intestino, e la loro attivazione da parte di endocannabinoidi secreti a livello ipotalamico produce tra l'altro aumento dell'appetito, stimolazione della lipogenesi e inibizione della secrezione di adiponectina, una citochina prodotta dal tessuto adiposo con azione antidiabetica e antiaterogena. Bene. In soggetti obesi la somministrazione dell'anticorpo monoclonale contro il recettore CB1 produce in pochi mesi, rispetto al placebo, un significativo calo ponderale con riduzione della circonferenza ai fianchi e miglioramento della dislipidemia (Despres JP, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2121-34).

Prognosi del neuroblastoma (e invito a un pensiero su quanto cambia, ogni giorno, la medicina). La prognosi del neuroblastoma può essere predetta da elementi clinici (età alla diagnosi, stadio del tumore) e da marcatori genetici. Uno di questi è caratterizzato dalla perdita di un allele di locus genetico polimorfico nel braccio corto del cromosoma 1 e in quello lungo del cro-

mosoma 11 (*loss of heterozygosity* LOH 1p e 11q). Per dirla in parole più povere la presenza di LOH in 1p o 11q genera un rischio elevato di mortalità e di cattiva risposta alla terapia e suggerendo al clinico di utilizzare *ab initio* un trattamento più aggressivo, anche in assenza di altri indicatori prognostici sfavorevoli (Attieh, et al. *N Engl J Med* 2005;353:2243-53).

Stipsi funzionale: prima si cura meglio è. Il problema della stipsi nel bambino non è raro. E, inequivocabilmente, è anche un indicatore del livello di stress e innaturalità della vita che i bambini si trovano a vivere. Ma se interveniamo presto, magari rompendo subito il circolo vizioso della stipsi, magari con un farmaco maneggevole ed efficace come una soluzione a base di PEG, possiamo sperare che le cose si mettano a posto in tempi brevi e anche definitivamente. In uno studio, condotto su bambini con stipsi funzionale esordita nel primo anno di vita e seguiti presso Centri di terzo livello di gastroenterologia pediatrica, viene data evidenza che il 69% dei casi è fuori dal problema a distanza di sei mesi dalla presa in carico, che solo il 15% ricade entro tre anni, che il successo della terapia è tanto maggiore e stabile quanto più è fatto precocemente (van den Berg MM, et al. *J Pediatr* 2005;147:700-4). È di fatto ovvio che sia così. Se è vero che la stipsi funzionale del bambino è fondamentalmente dovuta a un circolo vizioso che porta il bambino a non voler più "fare la cacca", l'interruzione immediata del circolo vizioso ricorrendo (senza indugi né moralismi) al farmaco non potrà che aiutare il bambino anche sul piano psicologico. E non dimentichiamo, tra l'altro, che un recente studio ci aveva già dato rassicurazione, oltre che dell'efficacia, anche della sicurezza del trattamento con soluzioni a base di PEG anche nel bambino molto piccolo (Michail S, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:197-9).