

Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

- Una voce discordante: infezioni respiratorie nei primi due anni aumentano il rischio di asma
- Eritroblasti nel sangue di nati da madri sottoposte a fumo passivo in gravidanza
- Screening neonatale per la fibrosi cistica
- Chiusura del dotto arterioso pervio: ibuprofen versus indometacina
- Assenza di cadiotossicità della zidovudina nei lattanti
- Anomalie della corioide nella neurofibromatosi tipo 1
- Alterazioni del metabolismo dei carboidrati e dei grassi dopo molti anni dal trapianto di midollo osseo
- I nati pretermine sono più frequenti fra le donne nere che fra le bianche
- Una cura per la sclerosi multipla
- Sviluppo del cervello nei pretermine di peso bassissimo

Recenti studi epidemiologici hanno mostrato che bambini con fratelli maggiori o inseriti precocemente in comunità hanno una minore prevalenza di asma nelle età successive, in confronto ai controlli. Questo rilievo è avvalorato da un probabile meccanismo biologico, secondo il quale le infezioni dei primi anni di vita stimolano i linfociti Th1 che sono in grado d'inibire l'espansione dei linfociti Th2, allergene-specifici, e possono quindi limitare lo sviluppo di malattie atopiche. Per controllare questa ipotesi è stato condotto uno studio su 2.531 bambini, seguiti dalla nascita a 4 anni (**Nafstad P et al, Pediatrics 2000, 106, p.e. 38**

I risultati ottenuti vanno in una direzione opposta a quella attesa: i bambini con infezioni respiratorie (infezioni respiratorie inferiori, otite media, laringite ipoglottica nel primo anno e anche semplici riniti nei primi 6 mesi di vita) durante la prima infanzia hanno un maggior rischio di avere ostruzione bronchiale nei primi due anni di vita e di presentare ancora asma a 4 anni. La conclusione è che il rischio di asma è inversamente proporzionale alla presenza di fratelli di maggiore età.

Se l'esposizione al fumo passivo della madre in gravidanza ha conseguenze sull'ossigenazione del feto, alla nascita nel sangue del neonato nelle prime 12 ore di vita, dovrebbe essere presente un numero di eritroblasti più elevato di quello che si ritrova nei neonati figli di madri che non sono state esposte. Partendo da questo presupposto sono stati studiati 55 figli di madri, che erano state in gravidanza esposte di continuo al fumo passivo, contro 31 bambini le cui madri non erano mai state esposte al fumo di tabacco (

Dollberg S et al., Pediatrics 2000, 106 p. e. 34). Sia il numero assoluto di eritroblasti (357 contro 237) che le analisi di regressione per variabili indipendenti, hanno mostrato una significativa relazione del numero assoluto di eritroblasti con l'esposizione al fumo di tabacco. Viene concluso che il fumo passivo in gravidanza può avere un effetto negativo sull'ossigenazione del feto.

Negli ultimi 10 anni le discussioni sull'utilità dello screening neonatale per la fibrosi cistica si sono susseguite una dopo l'altra, fra fautori e denigratori. Un nuovo modello di screening neonatale ci viene offerto dall'esperienza in Bretagna (Francia) (**Scotet V et al., Lancet 2000, 356:789-94**). Lo studio riguarda 343.756 neonati fra i quali sono stati identificati 118 bambini con fibrosi cistica; la ricerca è stata eseguita con il dosaggio del tripsinogeno immunoreattivo su gocce di sangue associato, nei casi con elevato tripsinogeno, ad un estensiva analisi genetica in grado di identificare più del 98% degli alleli mutati nella popolazione in esame. I rilievi ottenuti sono stati utilizzati per lo screening prenatale delle gravidanze successive nelle famiglie interessate. L'incidenza rilevata è stata di un caso di fibrosi cistica su 2.913 nuovi nati; tutti gli alleli mutati sono stati classificati in 36 genotipi. L'introduzione dell'analisi del DNA nel protocollo ha ridotto la percentuale dei soggetti richiamati. Inoltre ha permesso di identificare, negli ultimi 4 anni di studio, 237 bambini eterozigoti per mutazioni del CFTR (con le evidenti ripercussioni sul consiglio genetico sia per i bambini portatori che per le loro madri in caso di nuove gravidanze). Il prezzo medio è stato di \$ 2,32 per bambino screenato. In seguito allo screening prenatale sono nati 42 bambini sani e 18 gravidanze sono state interrotte. Gli autori suggeriscono agli altri Paesi di utilizzare il loro programma.

E' stata condotta in 148 neonati con distress respiratorio una ricerca per valutare quale sia il farmaco più adatto per determinare la chiusura del dotto arterioso (**Van Overmeire B et al, N Engl J Med 2000, 343:674-81**). E' risultato che l'ibuprofen al terzo giorno di vita è efficace come l'indometacina nel trattamento del dotto arterioso pervio in neonati pretermine con sindrome da distress respiratorio; l'ibuprofen è meno facile che induca oliguria ($P=0,03$).

Come si sa la zidovudina (Z) ha un effetto tossico sui mitocondri cardiaci negli animali e nell'uomo adulto. Qualche sospetto è sorto anche per un possibile danno cardiaco da Z nei lattanti. Per fugare qualsiasi timore è stato condotto uno studio su 58 lattanti, infettati con HIV (di cui 12 esposti alla Z) e 382 senza infezione da HIV (di cui 36 esposti alla Z): i bambini sono stati seguiti fino all'età di 5 anni con esami ecocardiografici ogni 4-6 mesi (**Lipshultz SE et al., N Engl J Med 2000, 343:759-66**). La Z non è risultata associata con alterazioni acute o croniche della struttura e della funzione del ventricolo sinistro nei lattanti, esposti al farmaco nel periodo perinatale.

Tutti sanno che accanto alla presenza delle macchie caffè e latte, soprattutto in sede ascellare, nella diagnosi di neurofibromatosi tipo 1, è importante anche il rilievo da parte dell'oculista di due o più noduli di Lisch, presenti nel 74% dei pazienti. Ma nella neurofibromatosi tipo 1, l'occhio può presentare con una certa frequenza anche altre alterazioni. Uno studio giapponese, eseguito in bambini e adulti, a questo proposito, ha messo in evidenza a carico della coroide alcune specifiche alterazioni (**Yasunari T et al., Lancet 2000, 356:988-92**): sono state rilevate alterazioni a macchie lucenti all'esame del fondo con infrarossi, corrispondenti alle aree ipofluorescenti viste con gli angiogrammi con indocianina-verde. Queste lesioni sono probabilmente a carico della coroide; la loro alta frequenza (100% dei casi) suggerisce che la coroide è una delle strutture più comunemente colpite nella neurofibromatosi tipi 1. La ricerca di queste lesioni si dimostra essenziale per la diagnosi nei casi parziali, di difficile riconoscimento.

23 pazienti, che erano stati trapiantati di midollo osseo da 3 a 18 anni prima, sono stati studiati nei confronti del metabolismo degli zuccheri e dei grassi (**Taskinen M et al., Lancet 2000, 356:993-7**). Il 52% di essi aveva un'insulino-resistenza, manifestatasi in 6 come intolleranza al glucosio e in 4 come diabete tipo 2. Nel 34% all'iperinsulinemia si associava ipertrigliceridemia. In uno si sviluppò una leucemia. La frequenza dell'insulino-resistenza aumentò con il passare degli anni. Sulla base di questi rilievi gli autori suggeriscono l'utilità di controlli metabolici a distanza dal trapianto di midollo osseo.

La mortalità infantile in USA nei nati da donne nere è il doppio di quella che è presente fra i nati da donne bianche. Ora veniamo a sapere che fra le donne nere il numero dei nati pretermine da parto singolo è doppio in confronto a quello che avviene fra le donne bianche (**CDC, MMWR 2000, 837-40**); confrontando i dati del 1997 con quelli del 1990 risulta che complessivamente il numero dei nati pretermine è aumentato fra le donne bianche, mentre è parallelamente diminuito quello dei nati da donne nere; il rapporto neri/bianchi è passato da 2,4 a 1,9. Questa distanza ancora troppo elevata non è stata attribuita a una singola causa, ma sono stati tirati in ballo fattori biologici, psico-sociali, sociali, economici e ambientali. Ricordiamoci che, per quanto riguarda la mortalità infantile, un fenomeno del genere è presente anche per alcune regioni italiane, per cui un bambino che nasca in una regione ha il doppio di probabilità di morire nel primo anno di vita in confronto a uno che nasce in un'altra regione: la nostra "anomalia" è che ambedue questi bambini sono nati sempre da donne bianche, per cui la ricerca della cause, se qualcuno volesse darsi la pena di ricercarle, sarebbe ovviamente ristretta.

La sclerosi multipla (SM), una volta chiamata sclerosi a placche, è una malattia cronica infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso, che colpisce più spesso i soggetti di sesso femminile in età fra i 20 e i 40 anni. L'interferon-b si è dimostrato efficace nel trattamento di pazienti con SM ormai stabilizzata, riducendo la progressione della malattia e la gravità delle lesioni. Poco si sapeva sull'efficacia di questo trattamento nelle fasi iniziali della SM, quando ancora le lesioni demielinizzanti hanno una ridotta estensione. Ebbene, iniziando il trattamento, randomizzato, in doppio cieco, contro placebo, con interferon-b-1a, al momento della prima lesione sono sta-

ti ottenuti benefici risultati in un gruppo di 193 pazienti, con dosi di 30 mg una volta alla settimana per via intramuscolare (**Jacobs LD et al, N Engl J Med 2000, 343:898-904**). Con l'interferon-b-1a, durante 3 anni di controllo a distanza, la probabilità cumulativa di sviluppare una SM, clinicamente manifesta, è significativamente più bassa nel gruppo trattato che nei controlli, che avevano ricevuto il placebo ($P=0,002$). I pazienti trattati avevano una relativa riduzione nel volume delle lesioni cerebrali ($P<0,001$) e un numero inferiore di nuove lesioni ($P<0,001$).

Nonostante i notevoli miglioramenti nei servizi di terapia intensiva neonatale, che hanno portato a un abbassamento pronunciato nella letalità dei nati con peso estremamente basso, più del 68% dei sopravvissuti, nati prima della 25° settimana di gestazione, hanno deficit di sviluppo neuro-motorio (deficit motori, ritardo globale di sviluppo, difficoltà nella parola e nel linguaggio, dislessia, disordini dell'attenzione con iperattività e altro). Con l'uso della RM è stato misurato il volume cerebrale, l'area di superficie corticale e la complessità delle pieghe della corteccia cerebrale nei nati pretermine con peso molto basso (**Ajayi-Obe M et al., Lancet 2000, 356:1162-3**). E' risultato, dall'esame di 14 nati molto prima del termine, che a 38-42 settimane di età gestazionale essi avevano una minore superficie dell'area corticale e una minor complessità delle pieghe della corteccia ($p<0,0148$ e $p<0,0002$ rispettivamente). Poiché questi deficit acquisiti durante i periodi critici dello sviluppo cerebrale possono essere permanenti, questi risultati offrono un substrato neurologico alle alterazioni cognitive che così di frequente incontriamo in questi gravi pretermine.