

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IV

Settembre 2001

numero 7

AVANZI

Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

- Una nuova prova per l'identificazione dei prioni
- La determinazione transcutanea della bilirubina è affidabile
- L'infezione da HIV nei bambini dei primi 10 anni
- La diagnosi di cancro in un bambino aumenta il rischio nei fratelli?
- La patogenesi della sepsi meningococcica grave
- La trombosi dei seni venosi cerebrali nel bambino
- Impiego nella pratica della protezione contro il sole nei bambini

La variante della malattia di Creutzfeldt-Jacob (CJ) dell'uomo, collegata all'epidemia di "mucca pazza", è dovuta, come si sa, alla presenza di una proteina prionica, proteasi resistente, diffusa soprattutto nel tessuto cerebrale (PrPSc). La mancanza di una prova di laboratorio, relativamente semplice, per dimostrare la presenza di questa proteina e la sua concentrazione in tutti i tessuti, ha limitato la conoscenza precisa del rischio secondario, ha reso difficili le decisioni sulle strategie da adottare nell'alimentazione e ha concorso ad aumentare la paura nella popolazione. Oggi è a disposizione una nuova prova (immunoblotting assay), altamente sensibile, per identificare la proteina prionica (**JDF Wadsworth et al., Lancet 2001, 358:171-80**). A parte il cervello, sono risultati positivi per il PrPSc le tonsille (con i valori più elevati), la milza e i linfonodi, in concentrazioni dello 0-15% quelle ritrovate nel cervello. Il PrPSc è stato ritrovato nella retina e nel nervo ottico prossimale a livelli del 2,5-25% quelli ritrovati nel cervello, per cui gli strumenti chirurgici, usati in oftalmologia per interventi sul nervo ottico e sul segmento posteriore dell'occhio, in particolare sulla retina, possono presentare un rischio potenziale di trasmissione iatrogenica della variante della malattia di CJ. Tutti gli altri tessuti studiati sono risultati negativi per il PrPSc, salvo basse concentrazioni nel retto, nel surrene e nel sangue di un solo paziente. Le tonsille quindi rappresentano il tessuto di scelta per l'esecuzione di una biopsia diagnostica o per l'esecuzione di screening nella popolazione inglese. Il tessuto muscolare è risultato assolutamente negativo a questa prova, molto sensibile: questo dato ci tranquillizza e ci rassicura per la quotidiana alimentazione dei nostri assistiti e della nostra famiglia.

Un qualificato neonatologo italiano ha guidato un gruppo di neonatologi statunitensi ed europei per determinare l'accuratezza e la precisione di una nuova metodica (BiliCheck) per la misurazione transcutanea del livello della bilirubina (**FR Rubaltelli et al., Pediatrics 2001, 107:1264-71**). Secondo i

risultati ottenuti il BiliCheck può essere usato non solo come una prova di screening, ma come un vero e proprio sostituto della determinazione della bilirubina sierica totale. Anzi per la determinazione dei livelli più elevati di bilirubina, per i quali sia utile considerare l'impiego della fototerapia o dell'exsanguino-trasfusione, il BiliCheck si è dimostrato più corrispondente alla realtà dello stesso laboratorio.

Le conclusioni di un vasto studio collaborativo europeo sull'infezione da HIV, a trasmissione verticale, nel bambino (al quale hanno partecipato i Centri di Padova e di Genova) sono state pubblicate sulla più importante rivista pediatrica USA (**The European Collaborative Study, Pediatrics 2001, 108:116-22**).

Più del 15% dei bambini infettati è progredito verso la categoria C (malattia grave) o è morto nel primo anno di vita; quasi il 50% nell'arco di 10 anni di età. I bambini che sono nati dopo il 1994, quando sono stati introdotti i nuovi farmaci anti-retrovirali, hanno rallentato l'evoluzione: tuttavia solo il 25% dei bambini infettati ha sintomi ai 4 anni di età, anche senza tener conto del trattamento.

Più di 450 singoli tratti genetici si associano a specifici tumori maligni: la maggior parte di queste sindromi sono malattie autosomiche dominanti, come la neurofibromatosi 1 e 2 e la sindrome di Hippel Lindau. Ma poco si sa sul rischio di cancro presente nei fratelli di soggetti affetti da malattia maligna, non legata a specifici difetti genetici. Per rispondere a questa domanda nei paesi scandinavi sono stati studiati 42.277 fratelli di 25.605 bambini con cancro (**JF Winther et al., Lancet 2001, 358:711-7**). Dallo studio viene concluso che, se si escludono le rare sindromi cancerose, non c'è alcuna prova che vi sia un aumentato rischio di cancro nei fratelli di soggetti affetti da cancro. In fondo ognuno di noi, sulla base della propria esperienza diretta, era già sicuro di questo, ma averlo visto confermato dai grandi numeri non può fare che piacere.

La sepsi meningococcica è caratterizzata dalla forte attivazione dei meccanismi cellulari dell'infiammazione, dalla coagulazione intravascolare disseminata e dall'interessamento dei vasi. La coagulopatia e la trombosi microvascolare rappresentano gli aspetti peculiari di questa sepsi. Questo quadro, chiamato anche "porpora fulminante", è presente nel 10-20% dei casi di malattia invasiva da meningococco. All'attivazione delle vie procoagulanti corrisponde un'alterazione delle naturali vie anti-coagulanti e del sistema fibrinolitico. La constatazione che questa grave forma di sepsi si sviluppa solo in alcuni pazienti mentre in altri, con un quadro invasivo altrettanto grave, non sono presenti complicazioni trombotiche, lascia pensare che sia in gioco, nei soggetti con porpora fulminante, una disfunzione dei meccanismi della coagulazione. Un'alterazione nell'attivazione della via della proteina C endoteliale sembra essere fondamentale per lo sviluppo della trombosi nella sepsi meningococcica. Per studiare meglio questa evenienza, sono state indagate l'espressione della

trombomodulina e il recettore endoteliale della proteina C, nei microvasi di bambini con porpora fulminante e con lesioni purpuriche o petecchiali (SN Faust et al., *N Engl J Med* 2001, 345:408-16).

L'espressione della trombomodulina e del recettore endoteliale della proteina C è risultata più bassa nei pazienti con sepsi meningococcica, in confronto ai controlli, sia nei vasi con trombosi che nei vasi senza trombosi ($P=0,002$). Questi rilievi parlano a favore dell'uso della proteina C attivata, con la quale nell'adulto è stato riscontrato un effetto favorevole (NEJM 2001, 344:699-708).

La trombosi dei seni cerebrali nei bambini rappresenta un'evenienza di particolare gravità. In una ricerca canadese ne è stata riscontrata la presenza in 160 bambini nell'arco di 6 anni (0,67 casi/100.000 bambini per anno) (G deVeber et al., *N Engl J Med* 345:417-23). I neonati, come era da aspettarsi, sono i più colpiti. Il 58% dei bambini aveva convulsioni, il 76% aveva alterazioni neurologiche generalizzate, mentre il 42% aveva segni neurologici focali. Fra i fattori di rischio quelli riscontrati più di frequente sono stati: le alterazioni della testa e del collo, le malattie sistemiche acute, le malattie sistemiche croniche e gli stati trombotici (fra questi la presenza del fattore V di Leiden, il più comune fattore genetico pro-trombotico). Infarti venosi erano presenti nel 48% dei bambini. Deficit neurologici erano presenti nel 38% dei bambini, mentre l'8% andò incontro a morte. In molti soggetti, al di là dell'età neonatale, è stata usata la terapia anticoagulante. La disponibilità delle moderne tecniche di neuroimmagini (ECO, TC e RM) ha aumentato le nostre possibilità di diagnosi di questa affezione, per affrontare la quale poco si sapeva nel passato e per la quale è necessario in breve tempo poter disporre di dati precisi e sufficientemente ampi.

L'eccessiva esposizione al sole viene associata al successivo sviluppo di molti tipi di cancro della pelle: evitando l'esposizione al sole o usando vestiti protettivi è facile che si diminuisca il rischio di melanoma e di cancro cutaneo di altro tipo (US Preventive Services Task Force). Ne segue che l'uso di protezioni contro il sole, come evitare l'eccessiva esposizione (dalle 10 del mattino alle 16 del pomeriggio, secondo l'ora solare), coprire la cute esposta o usare appropriate creme antisolari rappresentano alcuni degli importanti mezzi per prevenire lo sviluppo del cancro della pelle. Per vedere come la popolazione segua questi consigli è stata condotta una ricerca in Florida fra i genitori di bambini da 1 a 16 anni (K Johnson et al., *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001, 155:891-6). Meno della metà delle persone interrogate (43%) ha risposto di usare di regola la protezione contro il sole nei loro bambini, ma questa protezione consisteva essenzialmente nell'uso di creme protettive piuttosto che nell'evitare le ore di massima insolazione o nell'usare vestiti per proteggere la cute. Spesso l'uso delle creme protettive ha addirittura aumentato, invece che diminuito, le ore di esposizione al sole, per il conferimento di un falso senso di sicurezza.