

## MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Giugno 2002

numero 6

## AVANZI

## Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

- In Europa nei Paesi del sud nascono più maschi che a nord
- Le reinfezioni di Bordetella pertussis
- Esposizione in utero ai farmaci antiepilettici e sviluppo psicomotorio
- Consumo di latte e latticini, obesità e sindrome d'insulino-resistenza
- Perché la vaccinazione con BCG ha un'efficacia diversa in popolazioni diverse?
- Qualcosa si muove anche per la sclerosi multipla
- Il morbillo, grazie alla vaccinazione, è scomparso anche in alcune aree dell'Africa del sud
- L'etanercept nella cura della spondilite anchilosante
- L'insorgenza delle forme invasive da streptococco gruppo A è legata più al paziente che al clone batterico
- L'osteoporosi: la malattia del futuro

In tutti i mammiferi la nascita di un maschio è più frequente di quella di una femmina. Nell'uomo il rapporto dei nati maschi sul totale dei nati è di 0,515. In Europa negli anni 1990-1995 il rapporto è risultato diverso da una latitudine a un'altra (**Grech V., Savona-Ventura C. et al., BMJ 2002, 324:1010-1**): nei Paesi del sud (Bulgaria, Grecia, Italia, Malta, Portogallo e Spagna) sono nati più maschi che nei Paesi dell'Europa centrale e del nord, con un  $P < 0,0001$ . Nel continente nord-americano è invece avvenuto l'inverso: nel Messico il rapporto è stato di 0,5087 contro lo 0,5123 degli Stati Uniti; comunque in questi Paesi sono nati complessivamente meno maschi che in Europa: 0,5112 contro 0,5142 di tutta l'Europa. Gli autori non si sanno spiegare questi risultati, che evidentemente non sembrano dipendere dalla temperatura ambientale.

Tutti ormai sanno che la suscettibilità alle infezioni da Bordetella pertussis ricompare dopo anni dalla vaccinazione contro la pertosse o dopo il superamento della malattia naturale, ma mancavano prove documentate di questa affermazione. In 4 pazienti è stata dimostrata una sicura reinfezione sintomatica dopo 7, 12 (per due volte) e 3,5 anni dalla prima infezione (**Versteegh F.G.A. et al., Acta Paediatrica 2002, 91:95-7**). Da questa dimostrazione va concluso che l'infezione da Bordetella pertussis va sospettata in pazienti con sintomi di tosse tipica, senza tener conto del loro stato vaccinale o della storia di una precedente pertosse. Solo la possibilità di richiami a distanza dalla vaccinazione primaria, con il nuovo vaccino "dtpa", sarà possibile creare difese che durino tutta la vita.

La possibilità che l'esposizione in utero ai farmaci antiepilettici potesse influenzare negativamente lo sviluppo psicomotorio del bambino è sempre stata temuta. Da una ricerca su

76 bambini, esposti in utero, e su 71 bambini non esposti, è risultato che all'età di 4,5-5 anni i 16 bambini esposti alla fenitoina (dintoina) avevano una riduzione, lieve ma significativa, dello sviluppo psicomotorio, in confronto ai bambini non esposti (**Wide K. Et al., Acta Paediatrica 2002, 91:409-14**).

Negli ultimi anni è stata data grande importanza alla sindrome da resistenza all'insulina (SRI), nelle sue varie componenti (obesità, intolleranza al glucosio, ipertensione, dislipidemia), come fattore di rischio le malattie di cuore e per il diabete mellito tipo 2; questo tipo di diabete, prima appannaggio solo dell'adulto, è aumentato a dismisura, negli ultimi anni, anche nel bambino. In un vasto studio (CARDIA), durato 10 anni e basato sull'osservazione di 3.157 giovani adulti fra 18 e 30 anni, è stata esaminata l'associazione fra introiti di latte e latticini e l'incidenza della SRI, tenendo conto di altri fattori confondenti, come lo stile di vita e diversi fattori alimentari (**Pepiera M.A. et al., JAMA 2002, 287:2081-9**). E' risultato che il consumo di latte e latticini ha una forte associazione inversa (più di due terzi) con la SRI fra gli adulti obesi, tanto da ridurre il rischio di diabete tipo 2 e di malattia cardio-vascolare. Il risultato appare sorprendente perché nel latte e nei latticini sono contenute alte quantità di grassi saturi, che fanno aumentare le LDL (lipoproteine a bassa densità); probabilmente il calcio, il potassio e il magnesio, contenuti nei latticini possono avere influenza nell'abbassare la SRI. Fa riflettere la constatazione che la riduzione del rischio si manifesta solo nei soggetti obesi e non in quelli che hanno un indice di massa corporea inferiore a 25. Questi studi, pur necessitando di conferma, rivestono grande importanza anche per la pratica pediatrica quotidiana, nella quale capita sempre più spesso d'incontrare soggetti obesi.

Pur usando uno stesso BCG è stato osservato che nel Malawi (uno Stato dell'India del sud) la vaccinazione non conferisce alcuna protezione, mentre nel Regno Unito essa conferisce una protezione che va dal 50 all'80%. Per chiarire questo punto sono stati studiati 483 adolescenti in Malawi e 180 adolescenti nel Regno Unito: alcuni di questi sono stati vaccinati, altri sono stati trattati con un placebo e altri ancora non hanno ricevuto alcun vaccino (**Black G.F. et al., Lancet 2002, 359:1393-401**). In tutti è stato ricercato l'interferon, in risposta al PPD nel sangue intero e la risposta all'intradermoreazione alla tubercolina, prima e un anno dopo la vaccinazione con BCG.

La grandezza della risposta dell'interferon al PPD del M. tuberculosis, sia prima che dopo 1 anno dalla vaccinazione, si correla bene con i livelli di protezione indotti dalla vaccinazione. Scarsa risposta in Malawi e buona risposta in UK. Analoga correlazione è stata trovata per la risposta all'intradermo con PPD. E' probabile che una precedente esposizione a micobatteri ambientali (non tubercolari o atipici) abbia indotto un'immunità verso la tubercolosi che è uguale o superiore a quella indotta dal BCG oppure in alternativa che essa possa

avere indotto una rapida distruzione dei bacilli vivi del BCG, prevenendo in tal modo l'induzione di una risposta immunitaria specifica protettiva. Risulta quindi che la sensibilizzazione, indotta dall'esposizione ai micobatteri ambientali, sia il più importante determinante delle differenze osservate nella protezione delle popolazioni da parte del BCG.

Per il trattamento della sclerosi multipla sono stati registrati 3 diversi tipi di interferon, che differiscono fra loro per la dose e la frequenza delle somministrazioni: interferon 1a alla dose di 30 mcg una volta alla settimana, interferon 1a alla dose di 22 o 44 mcg tre volte alla settimana e interferon 1b alla dose di 250 mcg a giorni alterni: mancava uno studio clinico di confronto. Ricercatori italiani dell'Università di Torino (**Duelli L. et al., Lancet 2002, 359:1453-60**) con uno studio multicentrico durato due anni in 188 pazienti, hanno dimostrato che l'interferon 1b a dosi alte, a giorni alterni, è più efficace dell'interferon 1a, somministrato una volta alla settimana.

Sempre autori italiani dell'Università di Sassari (**Marrosu M.S. et al., Lancet 2002, 359:1461-5**) hanno dimostrato che famiglie sarde con eredità genetica per la sclerosi multipla, presentano in modo prevalente il diabete mellito tipo 1, associato o meno alla sclerosi multipla. Questo reperto indica che geni comuni (nella regione HLA o al di fuori) contribuiscono a conferire la suscettibilità alle due malattie in questa popolazione, attraverso un comune meccanismo autoimmunitario.

Ci stiamo ancora meravigliando che in alcune regioni del centro-sud (soprattutto in Campania) sia in atto un'epidemia di morbillo, quando giunge la notizia che in Africa del sud la malattia è stata eliminata nel corso degli ultimi 5 anni (**Biellik R. et al. Lancet 2002, 359:1564-8**). In questo arco di tempo sono stati vaccinati 24 milioni di soggetti, in età da 9 mesi a 14 anni, con una copertura vaccinale del 90%. Dal 1996 al 2000 il numero di casi di morbillo, confermati dal laboratorio, è caduto da 60.000 a 117. Le morti per morbillo nello stesso arco di tempo sono cadute da 166 a zero! E' un'ulteriore prova della possibilità con una vaccinazione estesa di vincere la malattia: non vi è dubbio che il destino del morbillo è nelle mani dei pediatri e dei servizi di vaccinazione.

La spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica, caratterizzata dall'anchilosi della colonna, da enterite (infiammazione a livello dell'inserzione dei tendini) e a volte da artrite periferica. Il tumor necrosis factor alfa gioca un ruolo importante nella patogenesi della malattia. Per valutare l'efficacia dell'etanercept (una proteina dimerica di fusione del recettore del TNF umano 75-KD con la porzione Fc delle IgG1 umane) è stato condotto uno studio in 40 pazienti con SA in fase acuta (**Gorman J.D. et al., N Engl J Med 2002, 346:1349-56**). I pazienti sono stati trattati con due iniezioni sottocutanee per settimana di etanercept (alla dose di 25 mg) o di placebo per 4 mesi. L'uso di etanercept si associò a un miglioramento significativo e costante nel tempo: l'80% del gruppo etanercept ebbe una risposta favorevole sia clinica che negli esami di laboratorio, contro il 30% del gruppo placebo ( $p=0,004$ ). Il farmaco risultò ben tollerato.

Dalla fine degli anni '80 sono state riportate molte infezioni gravi da streptococco gruppo A. Il primo pensiero è sta-

to quello che si trattasse di cloni particolari di streptococco, appartenenti a sierotipi diversi, che avevano riacquisito un forte grado di virulenza. Da uno studio su una larga casistica (**Johnson W.R. et al., J Infect Dis 2002, 185:1586-95**) è risultato tuttavia che nessun clone a carico dei sierotipi sospettati risultava statisticamente collegato con le infezioni invasive. Sulla base di queste ricerche viene concluso che, pur non potendo escludere l'esistenza di un fattore streptococcico potenziale, per ora sconosciuto, risulta come molto probabile che fattori legati all'ospite, inclusa l'immunità individuale e di popolazione, hanno un particolare significato nell'influenzare l'intensità dell'infezione.

Oggi molti milioni di persone in età superiore ai 60 anni soffrono di osteoporosi: viene calcolato che il 3% dei soggetti anziani soffre di fratture del femore o vertebrali. I pediatri sono stati chiamati a prevenire l'osteoporosi dell'anziano patrocinando lo sport e somministrando, in epoca immediatamente prepuberale e puberale, supplementi di calcio per anni, nei soggetti che non introducono con la dieta sufficienti quantità di latte vaccino. La recente identificazione del gene della proteina 5, correlata al recettore delle lipoproteine a bassa densità (LRP5) ha messo in evidenza l'importanza di questa proteina nella regolazione della massa ossea. E' risultato sperimentalmente che l'assenza dell'LRP5 si accompagna a una riduzione della proliferazione e della funzione degli osteoblasti (**Patel M.S., Karsenty G., N Engl J Med 2002, 346:1572-4**). Questa scoperta apre nuove prospettive nel trattamento dell'osteoporosi, perché l'LRP5 agisce aumentando la massa dell'osso e non riducendone la perdita, come avviene con la maggioranza dei farmaci oggi a disposizione.