

MeB – Pagine Elettroniche

Volume V

Ottobre 2002

numero 8

AVANZI

Novità, riflessioni, contributi e proposte

a cura di Giorgio Bartolozzi

- Il desametasone nella cura della meningite batterica in un paese in via di sviluppo
- La prognosi di pazienti HIV-1 positivi trattati fin dall'inizio con terapia antiretrovirale
- Rischio di cancro in soggetti trattati con ormone della crescita
- Il seme di soggetti che sono sopravvissuti al cancro
- Infezione da HIV nei bambini del mondo
- La prevenzione delle infezioni post-operatorie da *Staphylococcus aureus* con muciporina endonasale
- Contraccettivi orali e rischio di cancro del seno
- Efficacia comparativa dei repellenti contro le punture di zanzare
- L'uso di un vaccino inattivato contro la varicella in trapiantati di midollo
- Trattamento dell'autismo con risperidone
- Fibrosi cistica senza mutazione del CFTR

L'uso del desametasone, accanto agli antibiotici, trova ormai nei paesi occidentali un consenso unanime nel trattamento della meningite acuta da *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), mentre il suo uso nelle altre meningiti batteriche è ancora controverso.

L'aggiunta del desametasone alla cura di 307 bambini con meningite batterica acuta di cui il 28% da Hib non ha dimostrato di rappresentare un evidente miglioramento nella prognosi, in confronto a 295 bambini con meningite che riceverono un placebo (Molineux E.M. et al., *Lancet* 2002, 360:211-8). L'esperienza è stata condotta nel Malawi.

E' stato condotto uno studio collaborativo internazionale, al quale l'Italia ha largamente partecipato, su 12.574 pazienti adulti HIV-1 positivi, che iniziarono il trattamento con 3 farmaci antiretrovirali (Egger M. et al., *Lancet* 2002, 360:119-29). E' stato osservato che la prognosi è strettamente legata al numero delle cellule CD4 positive al momento dell'inizio del trattamento: la prognosi migliore è risultata in quelli che avevano 350 o più cellule CD4/L.

Il ruolo dell'ormone della crescita (GU) nella carcinogenesi non è chiaro, anche se si sa che esso aumenta la concentrazione sierica del fattore 1 insulino-simile di crescita, un mitogeno e anti-apoptotico. Per questo sono stati studiati 1.848 pazienti, che durante l'infanzia o nella prima parte dell'adulto furono trattati con GH fra il 1959 e il 1985 (Swerdlow A.J. et al., *Lancet* 2002, 360:273-7). E' risultato che i soggetti

trattati con GH mostrano un rischio aumentato di mortalità per tutti i tipi di cancro, ma soprattutto di cancro del colon e di morbo di Hodgkin; analogamente è risultata aumentata anche l'incidenza di cancro del colon. Non vi è dubbio che il numero dei soggetti studiati è troppo piccolo per permettere di esprimere un giudizio definitivo; esso è tuttavia tale da richiedere ulteriori ricerche chiarificatrici.

Su 100 soggetti che presentano un cancro nell'infanzia, ormai ne sopravvive più del 70%. Tuttavia i trattamenti intrapresi per la cura del cancro (radiazioni e chemioterapia) possono interferire con la funzione testicolare, quando i bambini siano diventati adulti. Per studiare questo aspetto delle conseguenze a distanza dei trattamenti anti-cancro, sono stati individuati 33 soggetti che avevano 10 anni al momento del cancro e 21,9 anni al momento di questo studio (Thomson A.B. et al., *Lancet* 2002, 360:361-7). 10 soggetti (30%) erano azoospermici e (18%) erano oligozoospermici; ma anche in alcuni dei rimanenti la concentrazione degli spermatozoi era significativamente ridotta. Solo 11 dei sopravvissuti al cancro nell'infanzia (33%) avevano una normale qualità di spermatozoi. L'integrità del DNA degli spermatozoi fu uguale sia nei soggetti non-azoospermici che nel gruppo controllo: elemento di grande importanza per consentire a questi pazienti di avere dei figli.

Per un bambino il rischio di essere infettato con l'HIV rappresenta un duro esempio della differenza che esiste fra nascere in un paese ricco e nascere in un paese povero. Negli Stati Uniti (e in Italia), l'AIDS è infatti una malattia in forte riduzione fra i bambini: da circa 500 casi per anno nel 1996 a meno di 100 nel 2000; ma nel mondo si hanno oltre 800.000 nuovi casi ogni anno di nuove infezioni in soggetti in età inferiore ai 15 anni, con una prevalenza di 2,7 milioni di bambini infettati con HIV e fra questi di 500.000 morti, soprattutto nel primo anno di vita (Steinbrook R., *N Engl J Med* 2002, 346:1842-3). Queste infezioni sono largamente prevenibili con la terapia retrovirale, con trattamenti ostetrici accurati (Watts D.H., *N Engl J Med* 2002, 346:1879-91) e con l'uso di alimentazioni alternative al latte materno. Ma questi provvedimenti preventivi, che richiedono un sistema sanitario ben organizzato, sono disponibili solo nei paesi ricchi, mentre non sono ancora largamente disponibili in Africa e in altre parti del mondo, dove infuria ancora l'epidemia da HIV. Viene calcolato che nel mondo solo il 5% dei 6 milioni di persone ammalate con HIV/AIDS che richiederebbero il trattamento antivirale, vi hanno accesso. E' probabile che nel 2010 più di 44 milioni di bambini sotto i 15 anni, in 34 paesi in via di sviluppo, abbiano perduto uno o ambedue i genitori: quasi il 13% dei bambini di questi paesi saranno orfani. Secondo le Nazioni Unite il mondo occidentale è chiamato a farsi carico di questi bambini (Foster G., *N Engl J Med* 2002, 346:1907-10). Ormai è chiaro che l'uso dei farmaci antiretrovirali in gravidanza non si associa alla nascita

di figli pretermine o di basso peso alla nascita o con basso indice di Apgar o infine con un aumentato numero di nati morti (**Tuomala R.E. et al. N Engl J Med 2002, 346:1863-70**).

Dei pazienti che si ricoverano in ospedale per interventi chirurgici, ben il 20% acquisisce almeno un'infezione nosocomiale nel periodo post-operatorio. Lo *Staphylococcus aureus* causa il 25% di queste infezioni: la sua nicchia ecologica è la parte anteriore delle narici. I pazienti che ne sono portatori sono a rischio d'infezioni stafilococciche dopo interventi medici o chirurgici da 2 a 9 volte più spesso dei soggetti non colonizzati. Per combattere questa colonizzazione è stata usata una pomata al 2% di muciporina, un antibiotico topico usato per decolonizzare la parte anteriore delle narici (**Perl T.M. et al., N Engl J Med 2002, 346:1871-7**). E' risultato che l'applicazione profilattica di muciporina non riduce la percentuale d'infezioni da stafilococco a carico delle lesioni chirurgiche, ma riduce in modo significativo ($p=0,02$) la percentuale complessiva d'infezioni da stafilococco fra i pazienti che erano portatori. Due degli autori hanno ricevuto fondi per la ricerca dall'Azienda produttrice del preparato e altri due avevano tenuto conferenze, sponsorizzate dalla stessa Azienda.

Non si sa ancora con precisione se l'uso dei contraccettivi orali aumenti il rischio di cancro del seno nelle età successive: la difficoltà risiede nel fatto che l'incidenza del cancro del seno è comunque in aumento. Da un accurato studio caso-controllo è risultato che fra donne di 35-64 anni, che stavano facendo uso o che avevano fatto uso di contraccettivi orali, non è risultato un significativo aumento del rischio di cancro del seno (**Marchbanks P.A. et al., N Engl J Med 2002, 346:2025-32**).

Le malattie trasmesse da insetti rappresentano ancor oggi un gruppo di affezioni (malaria, febbre gialla, encefaliti virali, e altre) che si accompagnano ad elevatissima morbilità e letalità. Viene calcolato che circa 700 milioni di persone si ammalano di affezioni trasmesse da zanzare; la sola malaria uccide 3 milioni di persone ogni anno, compreso un bambino ogni 30 secondi. Per l'importanza del problema è stato condotto uno studio in 15 volontari, trattati con diversi repellenti per gli insetti: 4 contenenti N,N-dietil-m-toluamide oggi comunemente chiamata con l'acronimo DEET, 7 contenenti repellenti botanici e altri contenenti prodotti diversi (**Fradin M.S. et al., N Engl J Med 2002, 347:13-8**). I volontari erano sottoposti a particolari esperimenti di laboratorio, che tenevano conto delle specie di zanzare, della loro età, della loro fame, dell'umidità, della temperatura e del ciclo luce-buio. E' risultato che solo i prodotti a base di DEET forniscono una protezione completa e per un più lungo periodo di tempo (301,5 minuti); i repellenti botanici proteggono per un tempo medio di 22,9 minuti. Viene concluso che tutti i prodotti che non contengono DEET non forniscono una protezione confrontabile per intensità e per durata dell'effetto a quella dei prodotti contenenti DEET; per queste ragioni viene consigliato l'uso del DEET (**Autan**) nelle aree nelle quali le malattie prodotte dalle zanzare richiedano un'efficiente protezione.

Il virus varicella zoster (VVZ) causa la varicella e rimane latente nei gangli sensitivi con circa 250 genomi equivalenti, ogni 100.000 cellule gangliari. Poiché il rischio di herpes zoster è elevato in pazienti immuno-compromessi è stata previ-

sta la somministrazione di un vaccino per ricostruire l'immunità cellulare nei soggetti con linfomi di Hodgkin e non Hodgkin, in preparazione e dopo il trapianto di cellule ematopoietiche; per ristabilire una buona difesa cellulare anti-VVZ è stato usato un vaccino inattivato al calore, derivato dal vaccino vivo attenuato, usualmente usato per la vaccinazione contro la varicella di soggetti suscettibili (**Hata A. et al., N Engl J Med 2002, 347:26-34**). Il vaccino è stato somministrato 30 giorni prima del trapianto e 30, 60 e 90 giorni dopo. Lo zoster a distanza dal trapianto si sviluppò in 7 di 53 soggetti vaccinati e in 19 di 58 soggetti non vaccinati, con un $p=0,01$. E' stato osservato che la protezione è legata alla ricostruzione dell'immunità della cellula T CD4 contro il VVZ.

L'autismo è una malattia cronica che si sviluppa precocemente ed è caratterizzata da un forte disturbo nella capacità di relazionare con gli altri, ritardo nel linguaggio e disturbi gravi del comportamento. L'autismo colpisce 2 bambini su 1.000. I farmaci antipsicotici atipici, che bloccano i recettori postsinaptici della dopamina e della serotonina, offrono dei vantaggi nel trattamento di questi bambini in confronto agli antipsicotici classici (aloperidolo). In una ricerca pluricentrica in doppio cieco con il risperidone sono stati studiati 101 bambini, di cui 49 trattati con risperidone (da 0,5 a 3,5 mg al giorno per 8 settimane) e 52 trattati con placebo (**Research Units on Pediatric Psychopharmacology Autism Network, N Engl J Med 2002 347:314-21**). E' risultato che il risperidone è efficace e ben tollerato per il trattamento dei comportamenti, come scatti d'ira, aggressività e auto-lesioni, in bambini con disordini artistici. La relativa brevità di durata del trattamento rende necessario uno studio più largo e prolungato nel tempo.

La fibrosi cistica è caratterizzata nella maggioranza dei casi da un quadro clinico ben definito (alterazioni dell'apparato respiratorio e gastro-intestinale, delle vie riproduttrici nei maschi e nella funzione delle ghiandole sudoripare) e da forme dette "non classiche" che rappresentano circa il 10% del totale (nelle quali rimane una certa funzione della CFTR, per cui permane una certa funzione pancreatica e manca la maldigestione). Gli studi di genetica hanno dimostrato che sia le forme classiche che le non classiche sono legate a mutazioni a carico di un singolo gene nel cromosoma 7. Sono state così identificate mutazioni del gene CFTR nei pazienti con le forme classiche, insieme ad altre mutazioni che riducono ma non eliminano la funzione della CFTR, come avviene nelle forme non classiche. Dallo studio di 74 pazienti con forme non classiche è stato osservato che 29 avevano due mutazioni del gene CFTR, 15 avevano una mutazione e 30 non avevano alcuna mutazione (**Groman J.D. et al., N Engl J Med 2002, 347:401-7**). Fra questi ultimi sono stati identificati 4 pazienti, appartenenti a due famiglie, che non avevano alcun legame con una mutazione della CFTR. Tuttavia questi pazienti avevano ugualmente un'elevata concentrazione di cloro nel sudore e sintomi respiratori. Viene concluso che è possibile che altri fattori, diversi dalle mutazioni del gene CFTR, producano fenotipi clinicamente indistinguibili dalla fibrosi cistica non classica, causata da disfunzione della CFTR. Il commento (**Knowles M.R. et al., N Engl J Med 2002, 347:439-42**) chiarisce alcuni punti, ma lascia aperti alcuni problemi.