

30anni M&B

1982 - 2012

Il bambino con ADHD. Il problema del bambino con disturbo dell'attenzione e iperattività (ADHD) fu affrontato per la prima volta in maniera sistematica su *Medico e Bambino* in un focus pubblicato nel febbraio 1994. Ancora non si conoscevano le basi genetiche della malattia (Williams NM, et al. *Lancet* 2010;376:1401-8), ancora non erano stati istituiti i Centri regionali cui oggi, in Italia, sono affidate la diagnosi e la cura, ancora sembravano una novità i precisi criteri necessari per soddisfare la diagnosi (impulsività + difetto di attenzione + iperattività incontrollabile in bambino senza deficit intellettuale) e che permettono di distinguere il bambino troppo vivace o semplicemente maleducato dal bambino che, affetto da ADHD, ha necessità di un intervento terapeutico specialistico. Ma già allora il prof. Panizon, nel suo editoriale, anticipava la necessità di scrollarsi di dosso le ideologie e di pensare al bambino con ADHD come a un bambino che soffre di grave frustrazione ed è destinato, se rimane senza aiuto, a un grave insuccesso esistenziale e sociale: "... il bambino che disturba è un prodotto malriuscito, infelice di essere malriuscito. Questo non toglie che sia anche disturbante, dunque difficile da digerire, ma il primo che ha difficoltà ad accettarsi, a digerirsi, è proprio lui: a lui manca qualcosa, e lo sa, lo sente; ha un difetto di *fitness*; è destinato alla sconfitta". Uno studio appena pubblicato (Klein RG, et al. *Arch Gen Psychiatry* 2012 Oct 15;1-9. Epub ahead of print) riporta il destino di 135 bambini diagnosticati per ADHD all'età media di otto anni dopo 33 anni di follow up (età media 41 anni). Rispetto alla popolazione di controllo coloro che avevano ricevuto diagnosi di ADHD sono divenuti adulti con un peggiore livello educativo, occupazionale e sociale, una maggiore frequenza di divorzi e di tossicodipendenza e diagnosi di comportamenti antisociali. Un altro studio uscito contemporaneamente (Mordre M, et al. *BMC Psychiatry* 2012 Oct 19;12(1):174. Epub ahead of print) dimostra come la cattiva prognosi sociale-occupazionale sia peculiare dei bambini con ADHD (disoccupati con necessità di pensione di disabilità nel 30% dei casi dopo un follow up di 17-39

anni) e non invece dei bambini con altri tipi di disordine della condotta e dell'emotività. E ancora, uno studio appena pubblicato sul *N Engl J Med* (Lichtenstein P, et al. 2012;367:2006-14) e che ha coinvolto una coorte di 25.656 adulti svedesi con diagnosi accertata di ADHD, dimostra come in questi soggetti il rischio di criminalità (misurato in numero di condanne) sia in assoluto molto elevato (il 36% degli adulti con ADHD è incorso in almeno una condanna nel triennio 2006-2009) ma, nel contempo, sia significativamente più basso nei casi che ricevono il trattamento farmacologico. Un insieme di studi che ci confermano l'importanza di riconoscere, diagnosticare e trattare adeguatamente (farmaci e terapia comportamentale) l'ADHD (vedi anche le linee guida dell'American Academy of Pediatrics, *Pediatrics* 2011;128:1007-21) e che ci pone davanti alla responsabilità di combattere ogni iniziativa delle varie associazioni e congreghe che, proclamando di agire in difesa del bambino, negano l'esistenza della malattia e contrastano la messa in atto della giusta terapia. Alla luce dei fatti, chi sono i criminali?

L'angolo dello Pneumococco. Ovvero: "Perseverare diabolicum". Numerosi studi, più volte già richiamati sulla Pagina gialla, hanno dimostrato che, a seguito dell'introduzione del vaccino antipneumococcico coniugato eptavalente (PCV-7), si è assistito in varie parti del mondo all'emergere di nuovi ceppi patogeni (secondo il ben noto fenomeno del "rimpiazzo") e a un significativo aumento di polmoniti complicate (polmonite necrotizzante, empiema) a questi correlate. Uno studio condotto in 17 Centri pediatrici di patologia respiratoria del Regno Unito tra il settembre 2006 e il marzo 2011 ha dimostrato un aumento di dieci volte dei casi di empiema dovuti al sierotipo 19A (praticamente mai in causa prima dell'inizio della vaccinazione PCV-7) e ha confermato la maggiore gravità di questi casi rispetto a quelli dovuti ad altri sierotipi (maggiore frequenza di complicanze come l'ascenso, la fistola, il pneumotorace, associazione più frequente con la sindrome uremico-emolitica, età media inferiore, necessità di tempi di degenza significativamente più lunghi) (Thomas MF, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:1070-2). Fin qua niente di

nuovo, direte, rispetto a quanto sapevamo già. Anche perché un bello studio pubblicato su *Pediatrics Preventiva e Sociale* (Pasinato A, et al. 2012;3:15-21) ha di recente documentato che il fenomeno del rimpiazzo con i sierotipi 5 e 19A non contenuti nel vaccino riguarda ormai quasi la metà dei bambini italiani, sani o malati che siano. Quello che un po' meraviglia (o forse no) è la leggerezza con cui si è data risposta a questo problema. Si è cioè semplicemente pensato di sostituire il vaccino PCV-7 con un vaccino a più ampio spettro (PCV-13) contenente i ceppi emergenti. Ingenuità? Malafede (delle ditte che guidano la nostra mente e la nostra mano)? Scarsa attenzione? Scegliete voi. Sta di fatto che questa strategia sta già dando i suoi scontati frutti... E uno studio appena pubblicato su una grande rivista di pneumologia (Priftis KN, et al. *Chest* 2012 Aug 13. Epub ahead of print) documenta come a distanza di soli due anni dall'introduzione del vaccino PCV-13, nell'area di Sheffield, il 70% (settanta!) degli pneumococchi isolati da bambini con tosse cronica attribuibile a "bronchite batterica protratta" (tosse catarrale persistente da più di tre settimane che risponde all'antibiotico) appartengano a sierotipi NON contenuti nel vaccino PCV-13. Più svelto che mai questo pneumococco. Ma, sono sicuro, già qualcuno si sta apprestando a costruire settantasette nuovi vaccini per i rimanenti settantasette sierotipi di Pneumococco... Olé.

La rivoluzione dell'esoma. Mentre scrivo questo pezzo il correttore ortografico di Word sembra non conoscere la parola "esoma". Sarà meglio che si abitui. La genetica medica si sta muovendo rapidamente sotto la spinta delle nuove tecniche di laboratorio e ci offre delle possibilità fino a poco tempo fa impensabili per comprendere le alterazioni del DNA ("genomiche") che stanno alla base della patologia di un paziente. L'esoma è quell'1% del DNA che codifica effettivamente per la sintesi delle proteine del nostro corpo e la cui alterazione è responsabile del 90% di tutte le malattie genetiche. E le tecnologie di cui ora disponiamo ci permettono di esplorarlo nella sua completezza a un costo relativamente basso (1500-3000 euro), anche se poi il difficile è interpretare i risultati. Gli studi realizzati utilizzando

do questa tecnica stanno proliferando a vista d'occhio. Scrivendo "exome sequencing" su PubMed si ottengono già più di 900 articoli. In un recente studio pubblicato sul *N Engl J Med* (de Ligt J, et al. 2012;367:1921-9) l'analisi dell'esoma si è dimostrata utile nel definire le basi genetiche del 16% dei casi di ritardo mentale non inquadrati con l'utilizzo della tecnica dei *Single Nucleotide Polymorphisms*, SNPs (nel 13% si trattava di mutazioni de novo di geni notoriamente coinvolti nel ritardo mentale mentre in 3 casi l'analisi dell'esoma ha permesso l'identificazione di tre nuovi geni correlati). In uno studio analogo su 51 bambini con ritardo mentale grave, lo studio dell'esoma ha permesso di definirne la base genetica in circa la metà, il più delle volte individuando una mutazione de novo in geni coinvolti in sindromi che associano il ritardo mentale a un particolare fenotipo senza che questo ultimo fosse però presente nei casi in questione (Rauch A, et al. *Lancet* 2012;380:1674-82). Lo studio dell'esoma si pone quindi come lo strumento più potente per la diagnosi genetica di casi sindromici di difficile inquadramento e non è detto che, nonostante i costi ancora un po' alti (ma come accade sempre, presto scenderanno ulteriormente), questo non ci porti a risparmiare tempo e denaro. Ne è un esempio il caso appena descritto su *Journal of Pediatrics* (Dauber A, et al. *J Pediatr* 2012 Sep 10. Epub ahead of print) riguardante un bambino con scarsa crescita e aspetti dismorfici, per il quale i numerosi e costosi accertamenti eseguiti (cariotipo, SNPs, sequenziamento di 4 geni per la sindrome di Noonan, l'ipochondroplasia, la mutazione del gene *SHOX*, la sindrome di Silver-Russel) non avevano portato alla diagnosi. Diagnosi che invece è stata fatta ("sindrome 3 M", una rara forma di microsomia) con lo studio dell'esoma nel bambino e nei suoi genitori (mutazione del gene *Cul7* in omozigosi nel bambino e in eterozigosi nei genitori). La diagnosi non è tutto, specie nei bambini con ritardo mentale. E nulla va tolto al maggiore investimento che dovremmo rivolgere alla riabilitazione e alla assistenza globale dei bambini sindromici. Ma, a volte, la diagnosi è essenziale per definire un corretto piano assistenziale e per dare ai genitori il consiglio giusto. E, a volte, fare subito la diagnosi fa anche risparmiare.

È il momento della vitamina D. Il difetto di vitamina D, sintomatico o no, è un problema emergente nei Paesi industrializzati, in particolare per quel che riguarda la popolazione immigrata di colore o che per ragioni culturali si espone poco ai raggi solari. Un intervento "universale", centrato sull'informazione a tutte le donne in gravidanza e la supplementazione a tutti i bambini al di sotto di 5 anni di vita (supportato dal Sistema Sanitario Nazionale, e promosso da cartelloni pubblicitari intitolati "My little ray of sunshine") si è dimostrato più efficace del precedente tipo di intervento mirato sui "casi a rischio" e ha ridotto l'incidenza del rachitismo del 60% (da 120 a 49 casi/100.000/anno) (Moy JR, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:952-4). Nello stesso numero della rivista un altro articolo rimarca l'importanza e la difficoltà di ottenere livelli plasmatici ottimali di vitamina D (75-150 mmol/l) nei bambini con fibrosi cistica, anche quando si metta in atto una supplementazione con 800 U/die complementata da una dose extra di 20.000 unità/settimana. È un problema che abbiamo verificato anche nella nostra esperienza e che è tanto più importante per questi bambini in relazione agli effetti immunologici e di fatto antinfettivi, oltre che ossei, della vitamina D (Brodie M, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:982-4). L'adeguata somministrazione di vitamina D e il controllo dei suoi livelli ematici (concludono gli Autori) dovrebbero far parte dell'approccio olistico al paziente con fibrosi cistica assieme al controllo della dieta e dello stato nutrizionale, all'uso razionale degli antibiotici e dei corticosteroidi e alla promozione dell'attività fisica all'aria aperta (esposizione ai raggi solari).

Obesità, grassi nella dieta e... gusto. Una recentissima metanalisi (di studi randomizzati controllati e di studi di coorte) pubblicata sul *BMJ* (Hooper L, et al. 2012;345:e7666) conclude che la riduzione della quota calorica della dieta proveniente dai grassi riduce significativamente il peso, il BMI, la circonferenza addominale e la plica tricipitale, nell'adulto e nel bambino. E dimostra anche la fattibilità di questo tipo di intervento. A dire il vero il guadagno in termini assoluti non appare mostruoso (in un anno il pe-

so si riduce mediamente di 1,6 kg, il BMI di 0,5 punti, la circonferenza addominale di 0,3 cm). Ma va detto che gli studi selezionati non riguardavano obesi che volevano/dovevano calare di peso, bensì gruppi di adulti e bambini sani o a rischio per patologie cardiovascolari cui era stato proposto un intervento preventivo. Studi che ci lasciano sperare di poter "fare prevenzione con la dieta". Sugli obesi, si sa, le cose sono invece più difficili. Anche perché ci troviamo ancora una volta a fare i conti con la genetica. Anche quella del gusto. Uno studio tedesco (Overberg J, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:1048-52) dimostra come i bambini obesi non percepiscano bene il gusto dell'amaro (ma anche del grasso), del saporito (umami), del salato e, in parte, del dolce, dovendo quindi nei fatti assumere più cibo e calorie prima di "sentirsi soddisfatti" o di rifiutare il cibo. Gli Autori concludono che si tratta di una cosa utile da sapere per mettere in atto strategie preventive sull'obesità "educando il gusto". Speriamo.

Archimedes e cortisone. *Domanda uno:* dobbiamo usare "il cortisone" per il dolore addominale nella porpora di Schönlein Henoch? La risposta rimane incerta anche dopo i tre più recenti RCT sul problema. C'è una debole evidenza che l'uso dei corticosteroidi riduca il dolore addominale nelle prime due giornate (NNT = 2), ma l'effetto si riduce col passare del tempo (dopo una settimana NNT = 9). Se lo si usa, si tenga conto degli effetti collaterali dimostrati (aumento di pressione e peso) e paventati (perforazione/invaginazione). *Domanda due:* è vero che "il cortisone" prolunga la deambulazione e migliora la qualità della vita nei bambini con distrofia di Duchenne? La metanalisi di una cinquantina di studi dimostra che la somministrazione di corticosteroidi (0,75 mg/kg/die) migliora la forza e la funzione muscolare per sei mesi-due anni nonché la funzione polmonare e cardiaca portando a minor necessità di cure mediche. Il momento ideale per iniziare la terapia (ma su questo punto vi sono più incertezze) potrebbe essere il cosiddetto periodo "plateau", prima della perdita della deambulazione (Phillips B. *Arch Dis Child* 2012;97:999).