Volume 31 Suppl. al n. 10 Poste Italiane SpA - Spedizione in AP - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46), art. 1, comma 1, DCB Roma, aut. 19/2009. Euro 7,50 **31 dicembre 2012**

MEDICO E BAMBINO

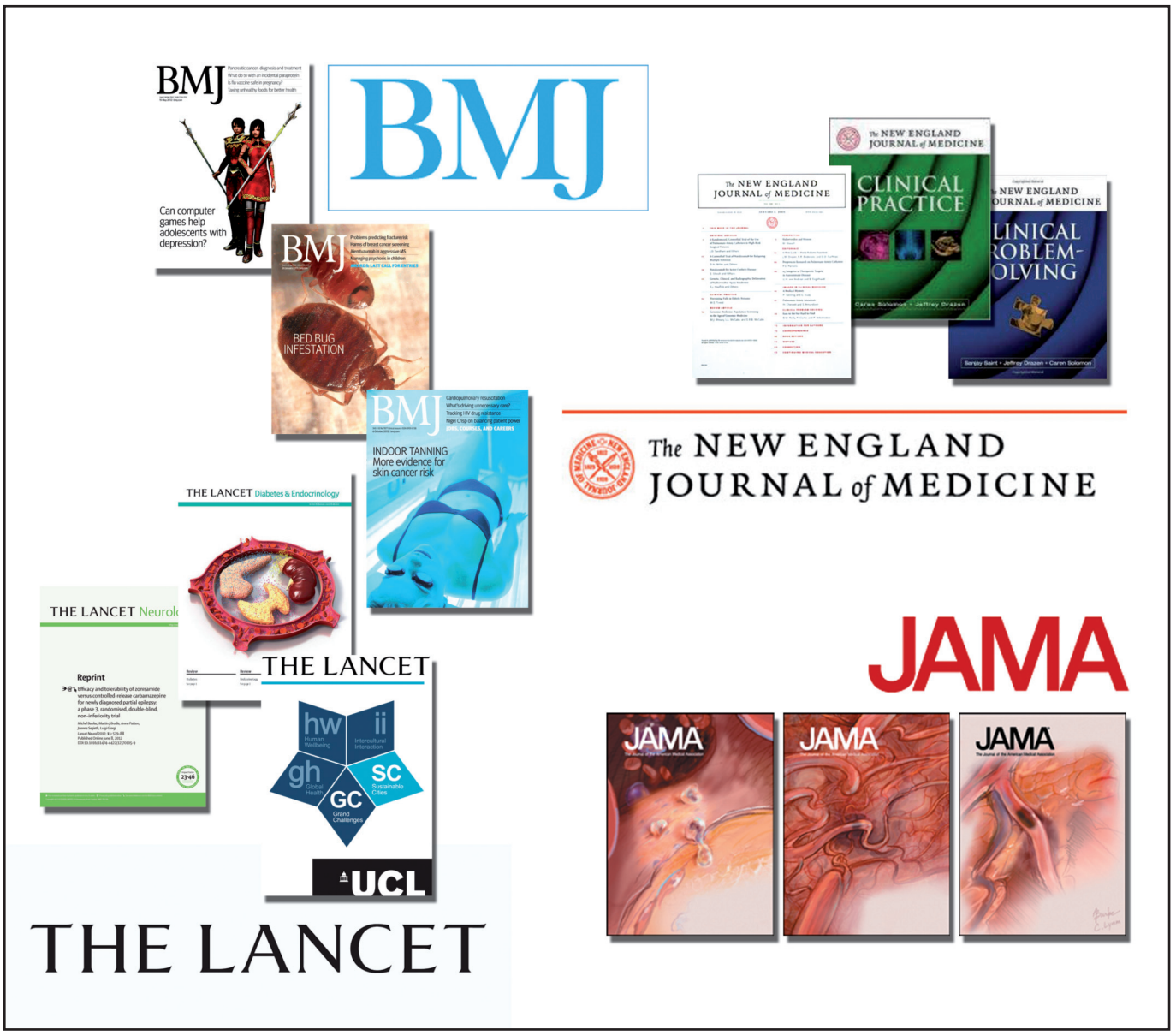
Rivista fondata da Franco Panizon nel 1982

Rivista di formazione e di aggiornamento professionale del pediatra e del medico di medicina generale, realizzata in collaborazione con l'Associazione Culturale Pediatri

www.medicoebambino.com

La Pediatria sulla "Grande Stampa" 2012

a cura di Alessandro Ventura



ISSN 1591-3090

ELENCO INSERZIONISTI

BEIERSDORF
Eucerin DermoPurifyer 48

MAPA GMBH
Nuk 6

NÓOS
LinfoVir 2

RECKITT BENCKISER
NurofenBaby - NurofenJunior 45-46-47

SAKURA
Aluneb 32

SOFT ITALIA
Blubaby ofta 4

MEDICO E BAMBINO

http://www.medicoebambino.com e-mail: redazione@medicoebambino.com

La Rivista è recensita in EMBASE, Google Scholar e Scopus

Direttore responsabile
Federico Marchetti

Comitato editoriale
Raffaele Badolato *Clinica Pediatrica, Università di Brescia* • Vincenzo Calia *Pediatra di famiglia, Roma* • Rosario Cavallo *Pediatra di famiglia, Salice Salentino (Lecce)* • Mario Cutrone *Unità Semplice di Dermatologia Pediatrica, Ospedale dell'Angelo, Mestre (Venezia)* • Luciano de Seta *UOC di Pediatria e Patologia neonatale, Ospedale San Paolo, Napoli* • Massimo Fontana *Divisione di Pediatria, Ospedale dei Bambini "Vittore Buzzi", Milano* • Fabrizio Fusco *Pediatra di famiglia, Vicenza* • Luigi Greco *Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli* • Giuseppe Magazzù *Clinica Pediatrica, Università di Messina* • Giuseppe Maggiore *Istituto di Clinica Pediatrica, Pisa* • Vitalia Murgia *Pediatra di famiglia, Mogliano Veneto (Treviso)* • Paolo Siani *Presidente ACP, Napoli* • Enrico Valletta *UO di Pediatria, AUSL Forlì*

Coordinamento scientifico
Irene Berti, Irene Bruno, Giorgio Longo,
Paola Rodari, Giorgio Tamburlini, Alessandro Ventura

Redazione
Emanuela Di Benedetto, Elisa Martecchini, Lori Olivieri,
Alessandra Perco

Pubblicità e marketing
Quickline sas *(pubblicita@quickline.it)*
Ombretta Bolis *(ombretta.bolis@gmail.com)*
Patrizia Pellaschiar *segreteria e servizio esecutivo*
(servizioesecutivo@quickline.it)

Videoimpaginazione
Quickline sas
via S. Caterina 3, 34122 Trieste

Supplemento al n° 10/12, rivista mensile edita da Medico e Bambino sas, via S. Caterina 3, 34122 Trieste

Redazione: *via S. Caterina 3, 34122 Trieste • Tel. 040 3728911 • Fax 040 7606590*
Ufficio abbonamenti: *Tel. 040 3726126 • Fax 040 7606590 • e-mail: abbonamenti@medicoebambino.com*
Stampa: *MEDIAGRAF SpA - Stabilimento di Noventa Padovana (PD)*
Abbonamento annuale: *euro 75,00; per i soci ACP: euro 50,00; per gli specializzandi: euro 30,00; per gli infermieri: euro 30,00; per l'estero: euro 100,00. Costo di un numero: euro 7,50; arretrato: euro 10,00. Importo da versarsi sul c/c postale n. 36018893, intestato a Medico e Bambino sas, via S. Caterina 3, 34122 Trieste. L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, comma 1, lettera c, DPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.*
Abbonamento online: *http://www.medicoebambino.com, cliccando su "Abbonati"*
Registrazione del Tribunale di Milano n. 364 del 3/10/1981
Poste Italiane SpA - Spedizione in AP - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46), art. 1, comma 1, DCB Roma, aut. 19/2009
Resi postali: *c/o Ufficio di Roma - CMP Romanina*

Testata volontariamente sottoposta a certificazione di tiratura e diffusione in conformità al Regolamento CSST - Certificazione Editoria Specializzata e Tecnica

CSST CERTIFICAZIONE EDITORIA SPECIALIZZATA E TECNICA

A member of IFABC International Federation of Audit Bureaux of Circulations

Per il periodo **1/1/2011 - 31/12/2011**
Periodicità: Mensile
Tiratura media: 7000 copie
Certificato CSST n. 2011-2245 del 27/02/2012
Società di revisione: PKF Italia

Informativa
I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "Medico e Bambino" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico.
Ai sensi dell'art. 7 D.Lgs. 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Medico e Bambino, Ufficio abbonamenti, via S. Caterina 3, 34122 Trieste.

MEDICO E BAMBINO

Volume 31 Supplemento al numero 10 31 dicembre 2012

La Rivista è recensita in EMBASE, Google Scholar e Scopus

La Pediatria sulla "Grande Stampa" 2012

8 Come va la salute del mondo?
9 Adolescenti
12 Allergologia
12 Broncopneumologia
18 Dermatologia
19 Diabetologia - Endocrinologia
20 Dolore
20 Farmacologia
22 Gastroenterologia
25 Genetica
25 Infettivologia
27 Nefrologia
28 Neonatologia - Perinatologia
29 NPI
30 Oncologia
34 ORL
35 Prevenzione
36 Rare (malattie)
38 Reumatologia
39 Società e bambini
42 Urgenze
43 Varie

La Pediatria sulla "Grande Stampa" 2012

ALESSANDRO VENTURA
Clinica Pediatrica, IRCCS Materno-Infantile "Burlo Garofolo", Università di Trieste

Lo spazio che questo anno la grande stampa medica ha dedicato alla Pediatria può sembrare più piccolo che negli anni trascorsi. Ma non è così. Se poche sono state le novità pratiche e concrete, relativamente molto numerosi sono stati gli articoli, gli studi originali, le reviews, gli editoriali, dedicati ai problemi più generali ed emergenti sulla qualità della vita e della salute, sui rischi, sulle prospettive future dei bambini, e soprattutto degli adolescenti, che vivono e crescono nella società di oggi. Problemi che, per definizione, per ruolo, ma vorrei anche sperare per passione e per volontà di far bene, non possono non essere conosciuti e affrontati (anche) dal pediatra.

Non sono mancati peraltro, anzi mi sembra che siano stati molto di più degli anni scorsi, i ripassi che la Grande Stampa medica ci ha permesso di fare attraverso la presentazione e la discussione di singoli casi istruttivi (... si vede che la vicenda dei casi indimenticabili di Vicenza è stata contagiosa...).

Come al solito la rassegna contiene una ottantina di recensioni. Come al solito ho finito col portare alla vostra attenzione solo quello che a me è parso più interessante o più vivamente istruttivo. Spero che troviate il tempo di leggere questo speciale (magari non proprio tutto...), divertendovi almeno un po' e magari facendovi venir voglia di dire la vostra scrivendo a Medico e Bambino.

Buon anno a tutti!

Alessandro Ventura

COME VA LA SALUTE DEL MONDO?

The Global Burden of Disease Study 2010.
Da tenere nel cassetto e da consultare ogni tanto!

L'ultimo numero del *Lancet* del 2012 è un numero veramente straordinario. Per dimensioni (300 pagine) e per contenuti. È un numero interamente dedicato ai risultati del progetto: *The Global Burden of Disease 2010*. Uno studio che ha coinvolto 486 ricercatori e 302 istituzioni di 52 Paesi, iniziato nel 2007 con i finanziamenti della Banca Mondiale e conclusosi grazie all'intervento finanziario della Bill and Melinda Gates Foundation. I risultati dello studio danno una idea completa, fotografica, universale e allo stesso tempo comparata, della salute del mondo (suddiviso in 21 aree) e di come questa sia evoluta negli ultimi venti anni: del peso delle singole malattie e della disabilità, dell'aspettativa di vita, di quanto si viva sani o gravati da una malattia o da una disabilità, dei fattori di rischio che condizionano salute e aspettativa di vita. Uno studio che definire straordinario è poco (e ancor più straordinario è che chi lo ha condotto sia riuscito a mettere in ordine e a sintetizzare i risultati) e che mette le basi (come rimarca l'editore del *Lancet*, Richard Horton, nel suo editoriale [2012;380:2053-4]), per capire le priorità di salute presenti e future e definire le strategie di intervento. Muoiono più persone (52 milioni nel 2010 vs i 49 milioni del 1990) ma mediamente a una età più avanzata: l'aspettativa media di vita supera i 70 anni con un range ancora molto ampio (si va da 83,3 anni per i Paesi ad alto reddito come l'Italia a 57,9 anni nei Paesi dell'Africa subsahariana, il che è come dire che un europeo vive due volte rispetto a un africano!). Per quanto ci siano stati dei miglioramenti nel prevenire la morte da infezione, si muore di più di malaria e di tubercolosi (1,2 milioni di morti per ciascuna nel 2010), aumentano i morti per cancro, per incidente e per diabete. Fattori di rischio più pesanti per la salute e la mortalità sono universalmente, e nell'ordine, l'ipertensione, il tabacco, l'alcol e la malnutrizione. Muoiono molto meno bambini sotto i 5 anni (6,8 milioni nel 2010 vs i 16,3 milioni del 1970) con una riduzione del peso della mortalità sotto i 5 anni sulla mortalità globale dal 38% al 13%. Ogni anno, muoiono comunque ancora 3 milioni di bambini sotto i 5 anni per malattie che sarebbero prevenibili con un vaccino (102 bambini/ora). Quello che emerge prepotentemente è però il problema della disabilità secondaria a malattie (malattie mentali, tossicodipendenze, malattie muscolo-scheletriche, diabete, malattie respiratorie, anemia, sordità o perdita della vista) e incidenti. Cresce cioè nel mondo il tempo della vita vissuto da malati o disabili. Per fare un esempio, qualunque sia la durata della vita, questa sarà in media libera da disabilità per l'85% del tempo in Italia, nel nord Europa, nel nord America e in Australia ma soltanto per il 20-30% del tempo nella maggior parte dei Paesi africani. Una sintesi delle differenze di aspettativa e qualità di vita e delle priorità di salute viene riportata in un poster allegato al numero: 1) nei Paesi ricchi, di cui fa parte anche qualche Paese dell'Asia del Pacifico (Singapore, Giappone), l'aspettativa di vita senza disabilità (HLE - *Healthy Life Expectancy*) è mediamente di 70 anni: la patologia dolorosa (collo, schiena) è la causa maggiore di disabilità per i giovani adulti nord-americani e nord-europei, il suicidio è la principale causa di morte prematura nei Paesi ricchi dell'Asia del Pacifico; 2) nei Paesi del nord Africa e del Medio Oriente l'HLE è mediamente di 65,9 anni e la depressione rappresenta ora la prima causa di disabilità nella donna. Negli stessi Paesi c'è stata una significativa riduzione (70%) della malnutrizione infantile; 3) nei Paesi latino-americani l'HLE è di 59,3 anni. La violenza è la prima causa di disabilità e mortalità mentre la diarrea è scesa dal primo al quattordicesimo posto; 4) nei Paesi dell'Est europeo e dell'Asia centrale l'HLE medio scende a 55,1 anni e in molti Paesi (come la Russia) è rimasto immodificato negli ultimi 20 anni. L'alcolismo concorre per il 32% alla riduzione dell'attesa di vita. Migliorato (-51%), ma non risolto, l'eccesso di nati con malformazioni congenite; 5) nei Paesi dell'Africa subsahariana l'HLE precipita al valore medio di 47,6 anni (il più basso del globo, poco superiore alla metà di quello dell'Italia). Si continua a morire, anzi si muore di più, di malaria (inclusi 400.000 bambini di età inferiore ai 5 anni) e di cancro. Due estremi: l'aspettativa di vita in salute nelle donne e nei maschi giapponesi è rispettivamente di 71,7 e 68,8 anni, quella delle donne e dei maschi di Haiti è rispettivamente di 37,1 e 27,9 anni. Questo ultimo numero fa proprio impressione e ci fa sentire un po' meno… cittadini dello stesso mondo.

ADOLESCENTI

Cannabis e cervello degli adolescenti

THE LANCET

L'utilizzo della Risonanza magnetica funzionale a fini di ricerca ha rivoluzionato le nostre conoscenze sullo sviluppo del cervello. Ed è oggi ben dimostrato che la sostanza grigia e le sue funzioni continuano a svilupparsi anche durante l'adolescenza e oltre questa età (Giedd JN, et al. *Nat Neurosci* 1999;2:861-3). Le modificazioni di maggiore rilevanza durante l'adolescenza sono quelle che avvengono a livello della corteccia prefrontale, la parte di corteccia che è maggiormente coinvolta nelle funzioni esecutive, nel controllo inibitorio, nella pianificazione, nella strutturazione della consapevolezza del *sé* individuale e sociale. Nella prima fase dell'adolescenza si assiste a un aumento di volume assoluto della sostanza grigia e delle sinapsi, mentre nella tarda adolescenza le sinapsi stesse, per effetto degli stimoli esterni, vanno incontro a un processo di selezione e potatura. Quelle maggiormente stimolate e utilizzate vengono conservate, il resto viene eliminato. Molti (e molto diversi tra loro) sono gli *input* ambientali che possono condizionare lo sviluppo della funzione neurocognitiva durante l'adolescenza. Tra questi, oltre agli stimoli di tipo culturale ed emotivo, vi sono anche varie sostanze tossiche cui l'adolescente può essere esposto, come alcol e droghe. In un commento editoriale del *Lancet* (Blakemore SJ. 2012 Oct 29. *http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61578-5*) vengono riportati nel dettaglio i risultati di uno studio a lungo termine (38 anni) relativo agli effetti dell'esposizione alla *Cannabis* durante l'adolescenza sullo sviluppo neurocognitivo a breve e lungo termine (Meier MH, et al. Persistent *Cannabis* users show neuropsychological decline from childhood to midlife. *Proc Natl Acad Sci* USA 2012;109:E2657-64). Posto il fatto che i partecipanti allo studio sono stati 1037 e che in tutti era stato valutato il livello cognitivo a 13 anni, prima cioè di ogni esposizione alla *Cannabis*, e per 5 volte fino a venticinque anni dopo, quando i partecipanti avevano 38 anni, lo studio ha fatto emergere tre importanti dati di fatto. Il primo indica che l'uso persistente della *Cannabis* è associato con un significativo declino delle abilità cognitive. Il secondo rimarca che l'associazione tra uso di *Cannabis* e declino delle funzioni cognitive è significativamente più importante se l'uso di *Cannabis* comincia prima dei 18 anni. Il terzo, ancor più drammatico, mostra la irreversibilità del danno e il mancato miglioramento della funzione cognitiva anche dopo un anno di astensione dalla *Cannabis*. Lo studio appare inattaccabile sul piano metodologico e l'analisi multifattoriale permette di concludere per un effetto specifico della *Cannabis* anche dopo l'aggiustamento per altre possibili variabili confondenti come l'uso di altre droghe e di alcol, lo stato socioeconomico ed educazionale e la comorbilità psichiatrica (schizofrenia). L'editorialista sottolinea come i risultati di questo (irripetibile?) studio siano coerenti con quanto recentemente dimostrato da altri sull'effetto negativo dell'uso protratto della *Cannabis* durante l'adolescenza, in particolare sulla formazione e l'attivazione delle connessioni interassonali (Zalesky A, et al. Effect of long-term *Cannabis* use on axonal fibre connectivity. *Brain* 2012;135:2245-55). Ma, proprio in considerazione della plasticità della corteccia cerebrale durante l'adolescenza, lo stesso editorialista ci lascia una speranza e sottolinea quanto efficaci, qualora tempestivi, possano essere gli interventi correttivi e riabilitativi durante questa età (Kuhl PK, et al. *Proc Nat Acad Sci* USA 2003;100:9096-101). Di fatto, proprio un articolo di una recente serie del *Lancet* sottolineava come l'educazione dell'adolescente sia la base della salute della società (Sawyer SM, et al. Adolescence: a foundation for future health. *Lancet* 2012;379:1630-40).

Uso di Cannabis e incidenti stradali

BMJ

Circa un terzo dei giovani tra i 15 e 24 anni (in Italia come in Canada e in molti altri Paesi) fanno uso almeno occasionale di *Cannabis*. Ed è stato documentato che una quota variante dall'1% al 7% dei guidatori di automobile sulle strade di molti Paesi europei e degli USA si trova sotto gli effetti della *Cannabis* (2008, Office for Official Pubblications of the European Communities, Insights n. 8). Una metanalisi di nove studi controllati della letteratura dimostra come il recente uso di *Cannabis* (rilevato attraverso il dosaggio di tetraidrocannabinolo nelle urine del guidatore protagonista dell'incidente) sia documentabile nel 2-15% dei guidatori protagonisti di incidenti stradali e sia associato a un rischio almeno raddoppiato di incidenti mortali. Il dato è particolarmente significativo poiché la metanalisi ha escluso tutti i casi che risultavano aver fatto uso contemporaneo di alcol o di altre sostanze stupefacenti (Asbridge M, et al. Acute *Cannabis* consumption and motor vehicle collision risk: systematic review of observational studies and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e536). Gli Autori rimarcano come l'uso di *Cannabis*, alla luce dei dati della letteratura, rappresenti, dopo l'uso di alcol, il fattore di rischio tossicologico più elevato di incidente stradale per i guidatori di giovane età.

JAMA

Consumo di bevande energetiche miste all'alcol: moda e rischio per l'adolescente

Il mercato delle bevande "energetiche" va alla grande e il giro di affari per l'industria produttrice è dell'ordine di miliardi di dollari. Le strategie di pubblicità e persuasione che le ditte hanno messo in atto sono molto aggressive e indirizzate soprattutto agli adolescenti. Di fatto, negli USA, un terzo dei *teen-agers* e circa la metà dei ragazzi tra 18 e 24 anni fa uso regolare di queste bevande. Di cosa si tratta? Le cosiddette bevande energetiche contengono in genere alte concentrazioni di sostanze stimolanti come la caffeina (o una molecola simile come la guaranina) (a una concentrazione per 100 ml pari a 5 tazzine di caffè o 2 lattine di coca cola) e zucchero. E già questo basterebbe di per sé a preoccupare non poco. Il problema più grosso è però dato dal fatto che queste bevande energetiche vengono ormai di regola assunte mescolate in vario modo con bevande alcoliche a formare le cosiddette AMED (*alcohol mixed with energy drink*): ne sono un esempio i cocktail serviti al bar (Red Bull e Vodka), le bevande alcoliche precaffeinate (come il Four Loco) o le bevande energetiche e alcoliche assunte separatamente ma in maniera deliberata e consapevole nella stessa occasione. Da un recente studio risulta che il 56% degli studenti dei college americani facciano uso frequente di AMED (Malinauskas BM, et al. *Nutr J* 2007; 6:35). Il problema sta nel fatto che l'associazione tra caffeina e alcol riduce fortemente la sensazione di intossicazione. Ne consegue che i ragazzi, pur ubriachi, non sono in grado di percepire il rischio di esserlo (per esempio hanno meno remore a mettersi al volante) e nello stesso tempo sono portati a bere ancora di più. Un curioso studio eseguito su ragazzi che uscivano dai bar ha dimostrato che quelli che avevano consumato AMED avevano tre volte di più una alcolemia nel range tossico rispetto a quelli che avevano bevuto alcolici di altro tipo e ciononostante si ritenevano in grado di guidare 5 volte più frequentemente (Wooskey C, et al. *J Appl Sport Psychol* 2010;22:65-71). Di fatto gli studenti consumatori di alcol sotto forma di AMED, rispetto agli studenti consumatori di alcol senza caffeina, incorrono più frequentemente nelle conseguenze negative associate al consumo di alcol come l'agire o l'essere vittima di aggressione sessuale, l'essere trasportato in macchina da persone ubriache, incorrere in incidenti stradali e anche finire al Pronto Soccorso per qualsiasi ragione (Howland J, et al. Risk of energy drink mixed with alcohol. *JAMA* online first: http://jama.jamanetwork.com/on 01/03/2013). Gli Autori concludono invocando la formazione urgente di una commissione (*Food and Drug Administration, American Academy of Pediatrics*) che promuova gli studi sugli effetti degli AMED e delle campagne di informazione e prevenzione e che imponga alle ditte e al mercato delle precise restrizioni.

BMJ

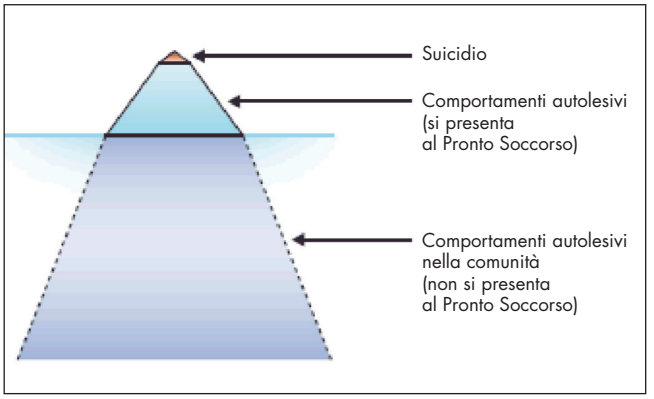
La transizione dell'adolescente alle cure del medico dell'adulto: quello che il pediatra deve sapere

Il terzo numero di *Medico e Bambino* (giugno 1982) fu interamente dedicato all'adolescente: la fisiologia e la patologia della crescita e dello sviluppo puberale, l'ambulatorio dedicato, la contraccezione, l'acne. Nell'editoriale di presentazione del numero, il prof. Panizon sottolineava come l'obiettivo fosse quello di informare il pediatra sui problemi di salute più frequenti e specifici dell'età e di aiutarlo ad agire "di buon senso": "… *tutti questi problemi* [... organici o psicosociali...] *possono apparire a prima vista di 2° livello: problemi per l'endocrinologo, per il nutrizionista, per il neuropsichiatra. In realtà, come alcuni titoli di questo numero sottolineano (contrapposizione della patologia alla pseudopatologia), molti dei problemi organici e molti dei problemi relazionali sono falsi o piccoli problemi, che non vanno lasciati ingigantire e che il buon professionista di base deve saper quasi sempre definire e risolvere*" (*Medico e Bambino* 1982;1(3):5). Dal 1982 ad oggi la pediatria è molto cambiata, e un aspetto rilevante di questo cambiamento è dato dal progressivo aumento di bambini con malattia cronica che crescono, diventano adolescenti e devono (dovrebbero) passare alle cure dello specialista dell'adulto: si tratti di un adolescente con fibrosi cistica, con malattia infiammatoria cronica dell'intestino, con diabete di tipo 1, o di un bambino curato per tumore o di un bambino trapiantato per fare solo qualche esempio. Sono di fatto adolescenti che, senza un progetto "strutturato" di passaggio alle cure dello specialista dell'adulto, rischiano di essere "bambinizzati" per sempre oppure di sentirsi abbandonati nel momento del passaggio oppure ancora di non ricevere le cure opportune per la scarsa qualità del passaggio di consegne tra specialisti. Uno studio appena pubblicato sul *BMJ* (Harden PN, et al. Bridging the gap: an integrated paediatric to adult clinical service for young adults with kidney failure. *BMJ* 2012;344:e3718) dimostra come l'applicazione di un protocollo strutturato di passaggio alle cure dello specialista dell'adulto al bambino trapiantato di rene azzeri il rischio di perdita del rene trapiantato che prima superava il 60% (!!!). Le regole della buona transizione prevedono tra l'altro che questo momento venga preannunciato al bambino e alla sua famiglia fin dal momento della diagnosi, che se ne discuta ripetutamente, che il passaggio duri qualche mese, periodo durante il quale ci sia occasione per il bambino e la sua famiglia di essere visto, e soprattutto ascoltato…, più di una volta, in una seduta in cui i due specialisti siano contemporaneamente presenti. Oltre che di grande vantaggio per il paziente, il momento della transizione alle cure dell'adulto per l'adolescente con malattia cronica è sempre anche un momento di grande valore culturale per entrambi gli specialisti.

THE LANCET

Adolescenti che si fanno del male da soli e che si suicidano: un grande problema di salute pubblica

Circa il 10% degli adolescenti incorre in uno o più episodi di autolesionismo (tagliandosi, assumendo dosi tossiche di farmaci, lasciandosi cadere dall'alto ecc.). Anche se solo una piccola parte di questi episodi possono essere realmente inquadrati in tentati suicidi, il ragazzo che si fa del male da solo e che per questo giunge al Pronto Soccorso, tende a ripetere il gesto (15-50% delle volte) e certamente il medico dovrà agire nella consapevolezza che una parte di questi adolescenti hanno un rischio di finire suicidi dieci volte più grande dell'atteso (Hawton K, et al. *J Clin Psychiatry* 2007;68:495-501). Un articolo uscito per una *series* del *Lancet* è interamente dedicato a questo tipo di problema (Howton K, et al. Self-arm and suicide in adolescents. *Lancet* 2012;379:2373-82). I comportamenti autolesivi e il suicidio sono nei fatti un grande problema di salute dell'adolescente, per lo più sottostimato (*Figura*) (probabilmente anche in ragione della complessità e diversità delle cause e della mancanza di una cultura specifica sufficiente che permetta di affrontarlo efficacemente). Nei fatti il suicidio è la seconda causa di morte dell'adolescente in tutto il mondo, dopo gli incidenti stradali (ma è la prima causa se si considerano solo gli adolescenti di sesso femminile). In alcuni Paesi dell'Est Europa (Russia, Ucraina, Ungheria, ma anche Lituania e Finlandia) e in Giappone il problema è ancora più importante che nel resto del mondo. I fattori associati al rischio di gesti autolesivi e di suicidio nell'adolescente sono molteplici e certamente vanno conosciuti meglio: tra i fattori psicosociali predominano l'incerto orientamento sessuale, il bullismo, esperienze avverse e abuso, separazione e violenza tra genitori o altri problemi familiari. Esistono anche evidenze sul possibile ruolo predisponente di fattori biologici e costituzionali (cattiva regolazione della serotonina, personalità impulsiva o perfezionista) e di problemi psichiatrici e derivanti da disturbi del comportamento (depressione, ADHD, bassa autostima). Rimane molto discussa, ma da tutti ritenuto un elemento importante per rendere esecutiva l'ideazione suicidaria, l'esposizione a una esperienza suicidaria: di un familiare, di un conoscente, di un amico o di un compagno magari conosciuto solo indirettamente o letta sul giornale o vista sui media o al cinema (De Leo D, et al. *Med J Aust* 2004;181:140-4; Howton K, et al. *BMJ* 2002;325:1207-11; O'Connor RC, et al. *Suicide Life Threat Behav* 2009;39:364-75). Tanto che un'azione preventiva che i pediatri (ma anche i genitori o gli amici) possono e dovrebbero attuare sta proprio nel chiedere all'adolescente esplicitamente se ha mai avuto idee autolesionistiche o suicidarie o se è a conoscenza di persone che si sono suicidate: questo semplice "parlarne apertamente", discutendo tra l'altro di alcuni tratti caratteriali che possono facilitare il gesto (impulsività), aiuterebbe, per loro stessa ammissione, gli adolescenti in crisi e che hanno paura a parlare del loro problema, a esplicitare l'incubo del pensiero suicidario e, alla fine, a chiedere di essere aiutati (Fortune S, et al. *BMC Public Health* 2008;8:369).



Il suicidio (seconda causa di morte nell'adolescente) e i ragazzi che giungono ai Pronto Soccorso degli ospedali perché si sono procurati danno da soli rappresentano solo la punta dell'iceberg degli adolescenti che agiscono contro se stessi senza che nessuno se ne accorga e che sono effettivamente a rischio di suicidio. Da Lancet 2012;379:2373-82, modificato.

ALLERGOLOGIA

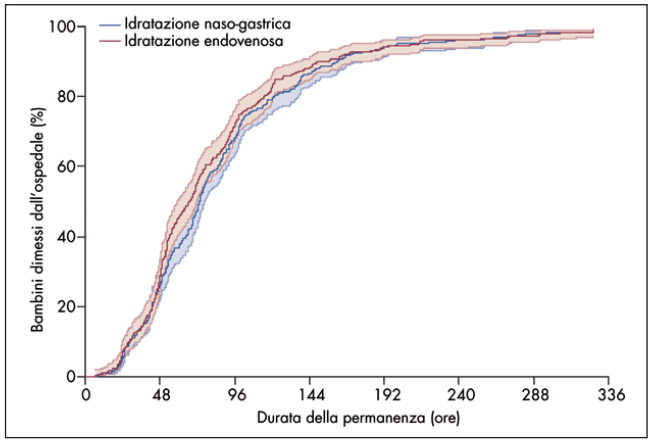
Desensibilizzazione orale nell'allergia alimentare sul N Engl J Med

Due studi pubblicati a metà luglio sullo stesso numero del *N Engl J Med* rimarcano l'efficacia della desensibilizzazione orale nell'allergia alimentare, aggiungendo peraltro qualche elemento originale rispetto a quanto avevamo già imparato sotto la guida di Giorgio Longo negli ultimi anni. Il primo studio riguarda 55 soggetti con persistente allergia all'uovo (età compresa tra 5 e 18 anni) randomizzati a ricevere un trattamento desensibilizzante a dosi crescenti di ovoalbumina o placebo. Dopo 22 mesi il 75% dei casi sottoposti a desensibilizzazione ha tollerato senza reazioni una dose da carico (*challenge*) pari a 10 grammi di polvere di bianco d'uovo contro nessuno di quelli trattati con placebo e poteva quindi dirsi desensibilizzato. A quel punto però gli Autori hanno voluto verificare quanti dei casi desensibilizzati avessero raggiunto una reale e definitiva tolleranza (fossero cioè in grado di sospendere l'assunzione quotidiana di uovo senza rischiare di incorrere in reazioni allergiche a una successiva reintroduzione dell'alimento). La somministrazione di uovo è stata quindi sospesa per due mesi in tutti i casi: dopo questo periodo di astensione dall'uovo solo un terzo dei casi giudicati in precedenza desensibilizzati ha tollerato un nuovo test da carico e ha quindi dimostrato di aver raggiunto una tolleranza completa (Burks AW, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233-43). La cosa non ci meraviglia né ci preoccupa. Trattandosi di un alimento molto diffuso (praticamente "obbligato") nella dieta, appare realmente improbabile che nella realtà reale si verifichi una astensione di lunga durata dell'assunzione delle proteine dell'uovo da parte del bambino, mentre è più probabile (ed è anche nostra esperienza) che anche chi non ha raggiunto la tolleranza completa dopo 22 mesi la possa raggiungere nel tempo continuando ad assumere l'alimento. L'altro studio (Glez PP, et al. MIP-1α, MCP-1, and desensitization in anaphylaxis from cow's milk. *N Engl J Med* 2012;367:282-4) (che per la miserevolezza della casistica, 12 bambini desensibilizzati alle proteine del latte vaccino, sorprende non poco sia stato pubblicato sul *N Engl J Med*) riguarda principalmente una interessante osservazione relativa a un dato di laboratorio: il livello ematico di due chemochine implicate nella regolazione della funzione macrofagica e nella degranulazione dei basofili (monocyte chemotactic protein 1 [MCP-1] e macrophage inflammatory protein 1α [MIP-1α]) è molto basso o assente nei bambini allergici al latte e rimane tale nei casi che non guariscono con la desensibilizzazione orale mentre risale a valori normali nel caso di successo della terapia. Quasi tautologico, direte voi! Ma sta di fatto che il livello ematico di altre citochine potenzialmente implicate nelle reazioni allergiche (come IL-2,4,5,6,8,10,13,17; interferon-γ, eotaxina, RANTES, TNFα) non è risultato significativamente alterato prima della desensibilizzazione né ha mostrato alcuna modificazione una volta che la desensibilizzazione era stata ottenuta. L'osservazione potrebbe avere un valore pratico (monitoraggio dei livelli di MCP-1 e di MIP-1α per predire la risposta alla desensibilizzazione) ma soprattutto per capire qualcosa di più sui fattori implicati nell'allergia alimentare e nell'acquisizione della tolleranza.

BRONCOPNEUMOLOGIA

Idratazione del lattante con bronchiolite

Ogni occasione è buona per ricordare che l'unica terapia della bronchiolite è quella di supporto: acqua e ossigeno. Ma, se il bambino è così grave da essere ricoverato, spesso (in circa il 30% dei casi) non riesce a reidratarsi (e nutrirsi) da solo e occorre aiutarlo con il sondino o con la flebo (Johnson DW, et al. *Pediatrics* 2002;110:e49). La discussione su quale sia la soluzione migliore è dibattuta da lungo tempo: i fautori della flebo rimarcano come, specie se si tratta di un lattante molto piccolo, il tenere occupata una narice possa peggiorare la difficoltà respiratoria e aumentare anche il rischio di inalazione; i sostenitori del sondino sostengono che la flebo è più invasiva, difficile da gestire, e non permette l'apporto di sufficienti calorie. Personalmente (questo conta assolutamente poco, anzi niente, ma non sono il solo - Sporik R, et al. Why block a small hole? The adverse effect of nasogastric tube. *Arch Dis Child* 1994;71:393-4) sarei comunque per la flebo (mi sento sempre un po' male a tappare, anche



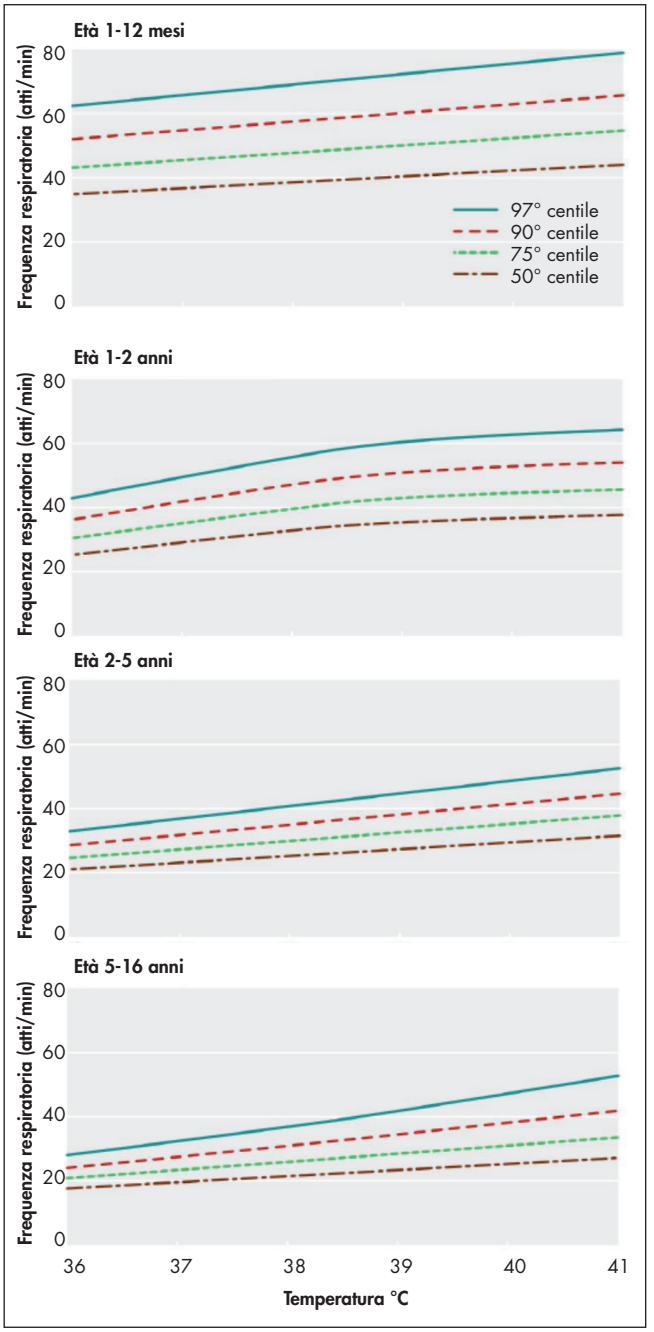
Durata dell'ospedalizzazione in lattanti con bronchiolite reidratati per sondino naso-gastrico (linea azzurra) e per fleboclisi (linea rosa): nessuna differenza!

parzialmente, il naso a un lattante che respira male). Ma uno studio randomizzato controllato pubblicato sul *Lancet Respiratory* (Oakley Ed, et al. Nasogastric hydration versus intravenous hydration for infants with bronchiolitis: a randomized trial; *http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70053-X*) e che ha coinvolto 381 lattanti australiani di età compresa tra 2 e 12 mesi ricoverati per bronchiolite, dimostra che la scelta è indifferente. Anzi è meglio il sondino perché si fa meno fatica a metterlo (86% vs 56% al primo tentativo). Nei fatti non c'è stata alcuna differenza per durata del ricovero e per necessità di trasferire in terapia intensiva tra il gruppo reidratato e nutrito con sondino e quello in cui invece è stata utilizzata a questo fine la fleboclisi. Nell'editoriale (van Woensel JBM, *http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70061-9*) viene rimarcata l'importanza delle conclusioni di questo studio specie per il trattamento di supporto ai lattanti con bronchiolite nei Paesi più poveri.

BMJ

Frequenza respiratoria: stampatevi i percentili tarati per età e grado della febbre

La polmonite è, ai giorni nostri, l'infezione batterica grave più frequente tra i bambini che si presentano per febbre al Pronto Soccorso (Craig JC, et al. *BMJ* 2010;340:cf594). D'altro canto, una elevata frequenza respiratoria ha forte valore nel predire una infezione delle basse vie respiratorie nel bambino febbrile tanto che la valutazione di questo parametro (dando significato specifico a una frequenza respiratoria superiore a 40 nel bambino sopra l'anno e superiore a 50 al di sotto di questa età) è parte integrante anche delle linee guida APLS (*Advanced Pediatric Life Support*). Questi criteri, che adottano una soglia unica per ampie fasce di età, hanno una sensibilità e specificità insoddisfacente: da un lato lasciano scappare i casi di polmonite con frequenza respiratoria più bassa perché poco o nulla febbrili, dall'altro fanno impropriamente estendere il sospetto a un largo numero di



Media e percentili superiori (linea tratteggiata marrone 50°, verde 75°, rossa 90°, azzurra 97°) della frequenza respiratoria attesa in bambini di diversi gruppi di età in ragione della temperatura febbrile. Da BMJ 2012;344:e4224, modificato.

casi che, altamente febbrili, hanno una frequenza respiratoria superiore a 40/50 senza avere la polmonite. Con uno studio a dir poco colossale che ha coinvolto nel complesso 2226 bambini afferiti in tempi diversi al Pronto Soccorso del Policlinico di Rotterdam (la maggior parte) e di Coventry sono stati messi a punto i percentili, età e temperatura specifici, della frequenza respiratoria nei bambini (per es., per un

bambino di 3 anni, il 97° centile è di 40 atti al minuto se la temperatura è di 38 °C, 44 se la temperatura è di 39 °C e di 50 se è di 40 °C. Ma se il bambino ha meno di un anno il 97° centile della frequenza respiratoria è sempre superiore a 60, raggiungendo i 78 atti/minuto per una temperatura di 40 °C - *vedi figura*). Gli Autori hanno quindi dimostrato sul campo che l'utilizzo del valore del 97° centile della frequenza respiratoria per età e temperatura è più utile dei criteri APLS attualmente proposti per diagnosticare una polmonite e ha anche specificità significativamente superiore (0,94 vs 0,53). Non vi resta che scaricare le carte di questi percentili (i gruppi di età sono 0-1 anno, 1-2 anni, 2-5 anni, 5-12 anni) dal *BMJ* (Nijman RG, et al. Derivation and validation of age and temperature specific reference values and centile charts to predict lower respiratory tract infection in children with fever: prospective observational study. *BMJ* 2012;344:e4224).

BMJ

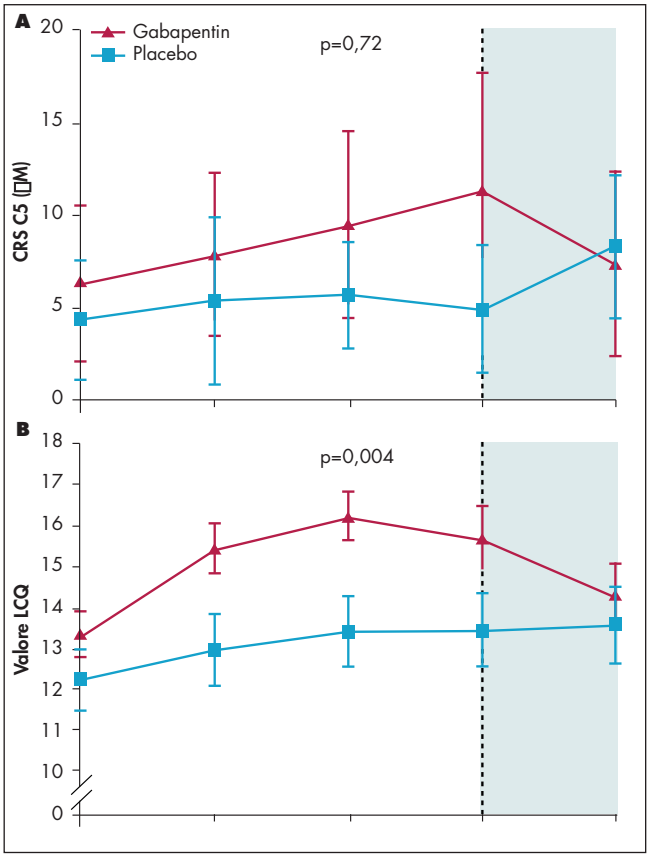
La tosse nel bambino: una messa a punto sul BMJ

Non c'è proprio niente di nuovo (per fortuna…) in questa essenziale *Clinical Review* dedicata al *general practitioner,* appena pubblicata sul *BMJ* (2012;344:e1177), ma è facile e piacevole da leggere. Per tutti noi allievi di Giorgio Longo e lettori di *Medico e Bambino*, la pecca principale della *review* è quella di non identificare precisamente, nell'ambito della tosse riferita come ricorrente-cronica, la tosse da ipersensibilità recettoriale (tosse SIRT), che è la più importante per frequenza e per tipicità. Ma l'articolo, che è strutturato con lo schema delle risposte a precise domande, dà anche messaggi e indicazioni chiare perlomeno rispetto a tre punti. Il primo è quello di non cedere mai alla tentazione di interpretare la tosse come equivalente asmatico in assenza di *wheezing*. Il secondo è quello di non pensare mai al reflusso gastroesofageo, la cui relazione con la tosse cronica non ha alcun supporto in letteratura. Il terzo è quello di pensare da subito alla tosse psicogena, ricercandone le caratteristiche: la lunga durata, la presenza soltanto diurna, l'ostentazione (il bambino che tossisce mettendosi la mano davanti alla bocca), la sonorità e la ripetitività.

THE LANCET

Gabapentin nella tosse cronica refrattaria (una specie di SIRT dell'adulto)

Non si tratta di uno studio pediatrico ma la tentazione di estrapolarne i risultati alla "nostra" tosse SIRT (Tosse da Ipersensibilità Recettoriale), che tormenta alcuni bambini in coda alle infezioni virali stagionali con caratteristiche molto tipiche (gli accessi sono improvvisi, infrenabili, specie notturni; la tosse è secca; il bambino non ha altri segni clinici; gli episodi che durano qualche giorno/settimana sono intervallati da periodi liberi), è sicuramente forte. Quella



Efficacia del gabapentin nel ridurre il riflesso della tosse (quantità di capsaicina necessaria a evocarlo) (A) e nel migliorare la qualità di vita (B) in pazienti adulti con tosse cronica refrattaria. Alla sospensione del farmaco (ultima colonna) le cose sembrano tornare come prima per entrambi i parametri studiati (linea rossa: pazienti trattati con gabapentin; linea celeste: pazienti che hanno ricevuto placebo). Da Lancet 2012; 380:1583-9, modificato.

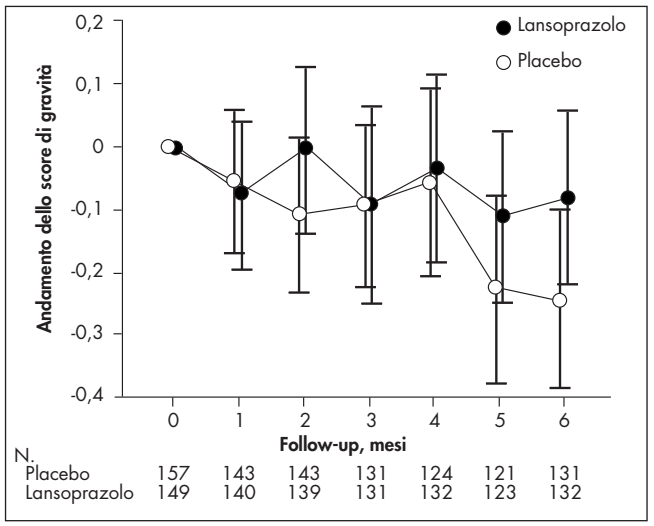
forma di tosse che viene definita cronica refrattaria affligge molti adulti (soprattutto di sesso femminile) compromettendone significativamente la qualità della vita. È una tosse secca, che persiste in assenza di ogni obiettività e malattia broncopolmonare documentabile, in cui molti elementi lasciano pensare che siano implicati sia un meccanismo di ipersensibilità periferica (recettoriale e neurosensitiva) sia centrale al riflesso della tosse (Haque RA, et al. *Chest* 2005; 127:1710-3; Pratter MR, et al. *Chest* 2006;129:220-5). Di fatto, rimarcano gli Autori, la tosse cronica refrattaria ha qualcosa di molto simile alle sindromi da ipersensibilizzazione centrale dove il dolore può essere evocato in assenza di stimoli specifici del dolore stesso e può essere indotto anche da stimoli di tipo diverso (allodinia): i soggetti con tosse cronica refrattaria soffrono infatti sia di ipertussia (gli stimoli tussigeni evocano molta tosse) che di allotussia (gli accessi sono scatenati anche da stimoli impropri come la sensazione di qualcosa in gola, il parlare, l'aria fredda, il camminare). Se così è il gabapentin (acido gamma-aminobutirrico), che è un noto neuroregolatore con attività neuronale inibitoria cen-

trale, dovrebbe essere efficace nel migliorare la tosse (e la qualità di vita correlata alla tosse) dei pazienti con tosse cronica refrattaria. E così è stato per i 32 pazienti che nello studio randomizzato pubblicato sul *Lancet* (Ryan MN, et al. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380: 1583-9) avevano ricevuto il gabapentin invece del placebo: significativa riduzione degli accessi di tosse, significativo miglioramento della qualità di vita, con chiara evidenza di riduzione del riflesso tussigeno allo stimolo (*Figura*). L'effetto favorevole è rimasto presente durante tutte le otto settimane di trattamento ma è scomparso alla sospensione del farmaco. Secondo gli Autori questo dato comprova che il farmaco aveva colpito "giusto". Secondo noi invece questa seconda evidenza lascia delle preoccupazioni per questi pazienti così particolari. Così diversi (e destinati forse, come spesso succede agli adulti, a non guarire mai, a restare come sono) ma un po' anche uguali ai nostri pazientini con la SIRT (che comunque sono destinati a guarire da soli).

JAMA

PPI nell'asma "difficile": basta, basta, basta!!!

Un reflusso gastroesofageo, dimostrabile anche con la pH-impedenzometria, è presente in circa la metà dei bambini e degli adulti con asma di difficile controllo. Per questa ragione è stato ipotizzato che il reflusso gastroesofageo sia una possibile concausa dell'asma e che possa avere rilevanza eziologica nei casi di asma persistente non responsivi alla terapia antiasmatica convenzionale. Nonostante questa ipotesi non abbia mai avuto conferma, l'uso dei PPI nel trattamento dell'asma difficile è diventato sempre più frequente (tanto che un bambino asmatico americano ha una probabilità 8 volte più grande di essere trattato con i PPI di un coetaneo non asmatico - Debley JS, et al. *Pediatr Pulmonol* 2006;41: 475-81). Un "sontuoso" studio randomizzato controllato contro placebo su 306 bambini dimostra l'inutilità del lansoprazolo (15 o 30 mg/die per sei mesi) nel migliorare il controllo dell'asma, senza alcuna differenza tra quelli con pH-metria normale e pH-metria patologica *(Figura)* (Holbrook GT, et al. Lansoprazole for children with poorly controlled asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:373-81). Si tratta nei fatti di uno studio con uguale impostazione e uguali risultati di un altro studio su asmatici adulti pubblicato sul *N Engl J Med* (Mastronarde GJ, et al. Efficacy of esomeprazole for treatment of poorly controlled asthma. 2009;360:1487-99) e che dovrebbe aiutarci ad abbandonare per sempre ogni pensiero relativo al possibile ruolo del reflusso gastroesofageo nella patogenesi dell'asma oltre che a fuggire, mai l'avessimo, la tentazione di prescrivere un PPI a un bambino asmatico. Anche perché nello studio in questione, oltre a risultare inutili, questi farmaci si sono confermati anche dannosi sia perché favoriscono un maggior numero di infezioni respiratorie sia perché in qualche modo aumentano il rischio di fratture patologiche (probabilmente per un loro effetto osteopenizzante sinergico a quello dei corticosteroidi). Risultati questi che vanno a rinforzare il *caveat* già dato dalla *Food and Drug Administration* sui possibili rischi dell'uso dei PPI sia negli adulti che nei bambini (*www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/2010/ucm213377.htm*).



Andamento dello score di gravità dell'asma in bambini asmatici "fuori controllo" trattati con lansoprazolo (pallini neri) o placebo (pallini bianchi). Punteggi più alti indicano maggiore gravità. Come si vede, non c'è alcun vantaggio (anzi…) del lansoprazolo rispetto al placebo. Da JAMA 2012;307:373-81, modificato.

NEJM

Corti… sone inalatorio

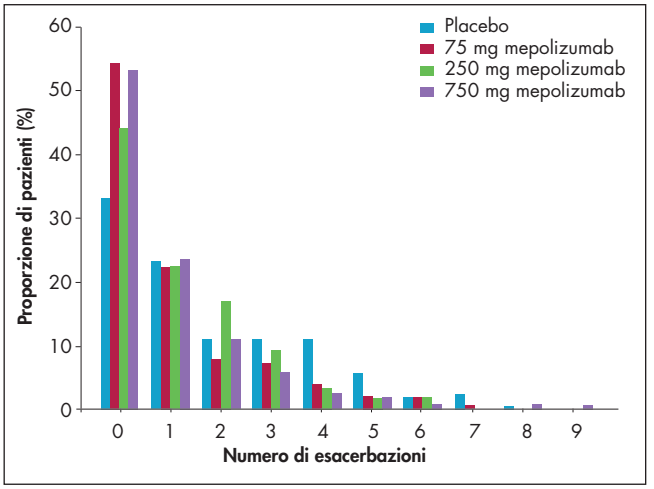
I corticosteroidi inalatori, come la budesonide, sono parte irrinunciabile dell'armamentario terapeutico che ci permette di affrontare con successo l'asma grave del bambino. Sappiamo oggi con certezza che l'approccio più conveniente è quello di reiterare al bisogno brevi cicli di trattamento piuttosto che quello di instaurare un trattamento a lungo termine. Sappiamo anche, da precedenti studi di ampia numerosità, che questi farmaci hanno un effetto penalizzante sulla velocità di crescita, anche se quest'ultima ritorna normale non appena il trattamento viene sospeso. Rimane da sapere se questo, pur reversibile, rallentamento penalizza poi la statura definitiva. Al quesito ci dà risposta uno studio pubblicato sul *N Engl J Med* (Kelly HW, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. 2012; 367:904-12) e che riguarda una coorte di 943 asmatici che, da bambini, avevano partecipato a uno studio randomizzato controllato che prevedeva la terapia con nedocromile o budesonide o placebo per 4 anni (!) e che sono stati seguiti fino all'età di 24 anni. Una volta fatte le dovute "pulizie" statistiche (analisi multivariata, correzione per gravità dell'asma ecc.) chi aveva ricevuto la budesonide è risultato mediamente più

corto di 1,2 cm (le femmine 1,9) con una correlazione diretta con la dose di corticosteroide inalata nei primi due anni di trattamento. Non vi è invece effetto cumulativo: il danno irreversibile sulla crescita avviene nei primi due anni di trattamento e non peggiora negli anni successivi. Come sottolineano gli Autori, queste evidenze non dovranno certo impedirci di utilizzare la budesonide quando serve. Di certo sono evidenze che avvalorano ulteriormente l'approccio terapeutico "al bisogno" nell'asma persistente limitando a una stretta minoranza dei casi, realmente difficili e resistenti, l'uso continuo e prolungato dei corticosteroidi inalatori. Siamo sicuri che nessuno utilizzerà più questi farmaci nei casi in cui dimostratamente non servono, come il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti, tosse persistente, "moccoli" nel naso. Come siamo anche sicuri che, se qualcuno provasse a utilizzare i risultati di questo studio per indurci a sostituire, nei bambini con asma persistente, la terapia corticosteroidea inalatoria "fatta bene" con gli antileucotrienici, nessuno cadrà nella trappola.

THE LANCET

Mepolizumab nell'asma con eosinofili, grave e refrattario

I 621 pazienti oggetto di questo studio multicentrico randomizzato controllato (Pavord DA, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9) assomigliano in tutto e per tutto a quelli che avremmo definito un tempo pazienti con asma intrinseco: pazienti cioè con asma di difficile controllo, importante eosinofilia nelle secrezioni respiratorie e non necessariamente atopici. Sono pazienti che esistono anche in pediatria, che sono anche in età pediatrica particolarmente gravi, che sono caratterizzati anche da una importante eosinofilia pur non essendo atopici, e la cui asma è stata definita (da Giorgio Longo) con la sigla NAPA: *Non Allergic Persistent Asthma* (Longo G, et al. *Thorax* 2009;64:459). Bene. Se l'eosinofilo è il marcatore di questa grave forma di asma persistente, allora è logico quello che hanno pensato gli Autori dello studio, che cioè il mepolizumab (un anticorpo monoclonale contro l'IL 5, l'interleuchina più direttamente implicata nella produzione di eosinofilia) possa risultare un presidio terapeutico particolarmente efficace. La gravità dell'asma dei pazienti che sono entrati nello studio (e che sono stati suddivisi in quattro gruppi a ricevere o il placebo o una diversa dose mensile di mepolizumab per un anno) era definita dalla ricorrenza di almeno 2 o più accessi gravi (necessità di ricovero, corticosteroidi in vena) nell'anno precedente nonostante il trattamento continuativo con fluticasone. Il mepolizumab (senza sostanziali differenze tra il dosaggio elevato e quello più basso, pari a un decimo della dose utilizzata in alcuni studi preliminari) si è dimostrato effettivamente efficace nel ridurre gli accessi gravi (mediamente da 2,4 a 1,1/anno), ma



Numero di esacerbazioni di asma grave in un anno di trattamento in pazienti con asma refrattario con eosinofili (placebo: colonna azzurra; mepolizumab 75 mg/mese: colonna rossa; 250 mg/mese: colonna verde; 750 mg/mese: colonna violetto). Da Lancet 2012;380:651-9, modificato.

forse la significatività statistica ($p < 0,0001$) impressiona di più della significatività clinica (*Figura*). E in realtà, nonostante il farmaco sia stato efficace nell'abbattere l'eosinofilia periferica e le secrezioni, non è stata documentata una modificazione significativa dello score di gravità dell'asma e della qualità della vita. Un obiettivo che, viste le premesse concettuali del lavoro (e visto anche il costo del mepolizumab), ci sembrava dovesse essere raggiunto prima di far entrare questa terapia tra quelle da proporre ai casi refrattari di asma con eosinofilia (e ancor di più ai nostri bambini con NAPA).

NEJM

Fibrosi cistica: un caso, una curiosità e uno studio sul N Engl J Med

La fibrosi cistica ha cento vite e mille modi di evolvere clinicamente e bisogna continuare a pensarci, a fronte di sintomi compatibili, anche in Paesi dove si ritiene che la malattia sia rara (ad esempio nel Sud Est Asiatico) e, aggiungiamo noi, anche laddove la negatività di uno screening neonatale ci farebbe stare tranquilli. Non deve così meravigliare più di tanto il caso di una ragazza di Taiwan (alla quale tra l'altro era stato diagnosticato da poco un diabete non autoimmune) presentatasi al Pronto Soccorso con un quadro di occlusione intestinale secondario alla formazione di un "tappo" intestinale del tutto simile a quello dell'ileo da meconio e alla quale è stata successivamente diagnosticata con test genetico una fibrosi cistica (*Figura 1*) (Lin LY, et al. Images in clinical medicine. Meconium-like ileus in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366: 2017). Una decina di anni fa ci è capitato di conoscere una famiglia nella quale una bambina è stata diagnosticata con screening neonatale, la sorella maggiore (che peraltro non aveva fatto lo spurt puberale a pubertà com-

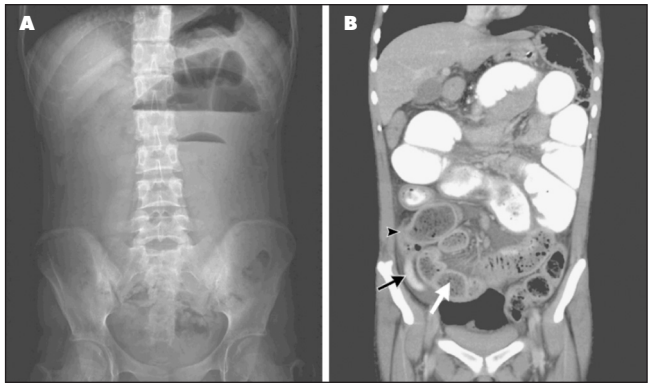


Figura 1. *La radiografia diretta dell'addome mostra un quadro tipico di occlusione meccanica con distribuzione anomala dell'aria che è presente solo nei quadranti superiori di sinistra (A). Alla TAC si nota che l'ileo distale è pieno di materiale fecale (freccia bianca), che l'appendice è edematosa (freccia nera) e che c'è un accenno di invaginazione ileo-ileale (testa di freccia nera) (B). Da N Engl J Med 2012;366:2017, modificato.*

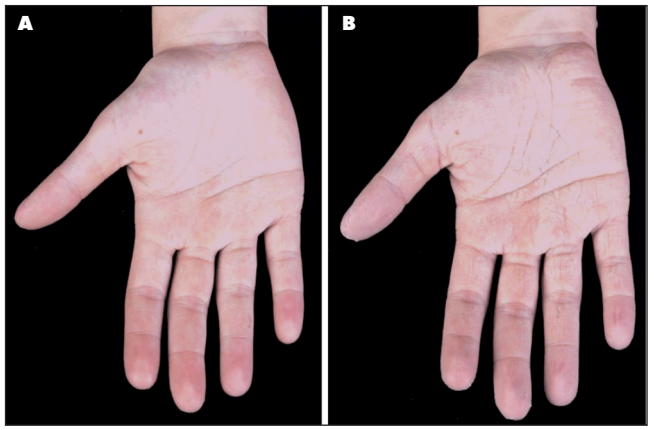


Figura 2. *Palmo della mano di una ragazza fibrocistica prima (A) e dopo 3 minuti (B) dall'immersione in acqua. Da N Engl J Med 2012;366:e32, modificato.*

pletata) fu diagnosticata a seguito di un episodio occlusivo del tutto simile a quello riportato dal *N Engl J Med*. Entrambe erano portatrici di una mutazione classica DeltaF508. Nello stesso numero della rivista, sulle pagine elettroniche, viene riportato il caso di una ragazza, affetta da fibrosi cistica, le cui mani, un paio di minuti dopo l'immersione in acqua, diventavano dure, screpolate, rugose, con comparsa di numerose papulette translucenti, il tutto a configurare il classico quadro del cheratoderma palmare acquagenico (*Figura 2*) (Weibel L, et al. Images in clinical medicine. Aquagenic wrinkling of palms in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:e32). Il cheratoderma acquagenico a comparsa precoce (due-tre minuti dopo l'immersione delle mani) è assolutamente tipico dei soggetti fibrocistici ma può comparire anche (dopo 8-10 minuti dall'immersione) anche nei soggetti portatori eterozigoti del DeltaF508. Una curiosità, d'accordo. Ma potrebbe anche tornare utile per un sospetto.

L'andamento della malattia e l'attesa di vita della fibrosi cistica sono mediamente peggiori nelle femmine che nei maschi (Dodge JA, et al. *Eur Resp J* 2007;29:522-6; Olesen HV, et al. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:959-65). I pazienti fibrocistici vengono colonizzati in tempi diversi dallo *Pseudomonas aeruginosa,* e questa colonizzazione va di pari passo con l'aggravamento della malattia. Peraltro, per riuscire a colonizzare le vie respiratorie del fibrocistico, ricche di muco, lo *Pseudomonas* deve modificare se stesso assumendo le caratteristiche dei cosiddetti ceppi mucoidi: ceppi caratterizzati da una corazza di alginato che li difende dall'aggressione dei fattori batteriolitici del muco e degli antibiotici. La trasformazione in ceppi mucoidi dello *Pseudomonas* avviene grazie alla derepressione di un gene (algl) che è regolato da vari fattori tra cui gli estrogeni. Per farla breve, lo studio pubblicato sul *N Engl J Med* (Chotirmall SH, et al. Effect of estrogen on *Pseudomonas* mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1978-86) dimostra che effettivamente, sia in vivo che in vitro, l'estradiolo induce effettivamente la trasformazione mucoide dei ceppi di *Pseudomonas* che colonizzano le vie respiratorie delle ragazze e delle giovani adulte con fibrosi cistica e che questa trasformazione, che in vivo avviene maggiormente a metà del ciclo mestruale, coincida effettivamente con il peggioramento in questa fase delle condizioni respiratorie (*Figura 3*).

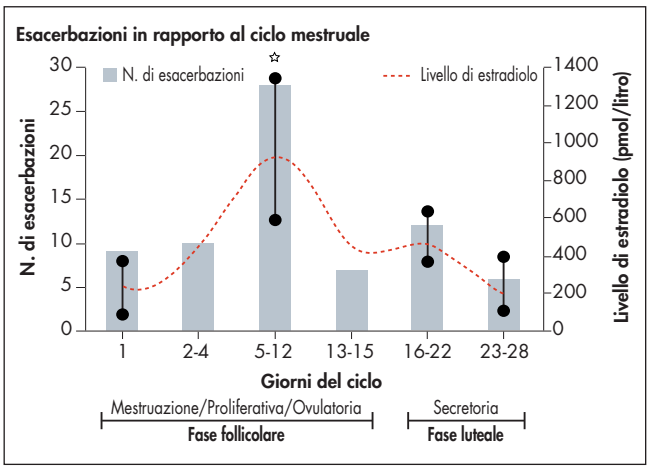
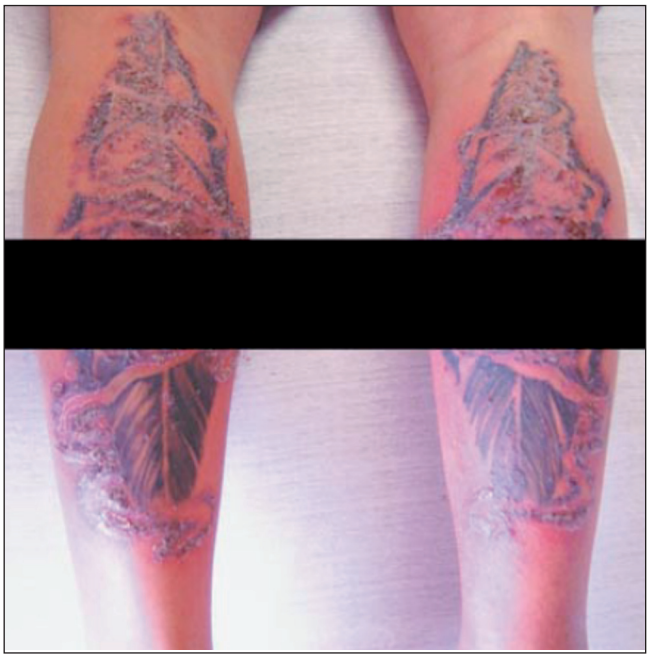


Figura 3. *Andamento delle riacutizzazioni respiratorie in ragazze fibrocistiche in rapporto alla fase del ciclo mestruale e al livello ematico di estradiolo (linea rossa tratteggiata). Da N Engl J Med 2012;366:1978-86, modificato.*

DERMATOLOGIA

Tatuaggi, micobatteri non tubercolari e dintorni

Da una decina d'anni sono stati descritti molti casi di infezione cutanea da micobatteri atipici su tatuaggi (specie dovuti a *Mycobacterium chelonae* e *Mycobacterium abscessus*). Sul *N Engl J Med* viene ora descritta una vera e propria epidemia (19 soggetti che si erano fatti tatuare dallo stesso "artista"): l'agente eziologico è stato il *M. chelonae* - sensibile alla claritromicina -, la fonte dell'infezione l'inchiostro che era stato contaminato prima della "distribuzione" con ogni probabilità dall'acqua utilizzata per la diluizione, le manifestazioni cliniche prevalentemente caratterizzate dal rash granulomatoso e responsive al trattamento antibiotico (Kennedy BS, et al. Outbreak of *Mycobacterium chelonae* infection associated with tattoo ink. *N Engl J Med* 2012;367:1020-4). Successivamente a questa segnalazione, sempre sul *N Engl J Med*, sono stati riportati altri casi di infezione da micobatteri atipici a seguito di tatuaggi tra i quali merita di essere ricordato il caso di un ragazzino in cui l'infezione si è presentata con un quadro grave di edema ed eritema diffuso bilateralmente ai due arti tatuati (*Figura*) (Schwartzman WA. *Mycobacterium chelonae* illnesses associated with tattoo ink. *N Engl J Med* 2012;367:2356-7). È, d'accordo, solo una curiosità (ma l'informazione potrebbe anche tornarci utile, vista la moda infrenabile del tatuaggio tra i giovani) ma il racconto di questa piccola epidemia ci riporta al problema più generale dell'infezione da micobatteri atipici che è poco controllabile e prevenibile e che può rappresentare un problema serio, soprattutto in alcuni gruppi di pazienti con malattia cronica con o senza immunodeficienza. È il caso, ad esempio, dei soggetti con fibrosi cistica nei quali l'infezione da micobatteri atipici (poco "pensata" almeno fino a poco tempo fa) è in causa in circa il 15% dei nuovi episodi infettivi delle vie respiratorie (Razvi S, et al. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:263-4) ed è associata a un significativo deterioramento della funzione polmonare (Esther CR Jr. *J Cyst Fibros* 2010;9:117-23). Non capita di rado, a chi segue i ragazzi fibrocistici, di escludere il sospetto sulla base della negatività delle colture da escreato raccolto dopo tosse forzata. Un significativo e utile contributo appena pubblicato sugli *Archives of Disease in Childhood* (Ahmed B, Cough swabs should not be used to isolate non-tuberculous mycobacteria in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2012;97:854-5) ci dimostra invece come per fare la diagnosi sia necessario ricorrere sempre all'esame (coltura e/o PCR) del broncoaspirato, pena il rischio di perdere tutti (dico tutti!) i casi.



Edema ed eritema caldo bilaterale secondario a infezione da Mycobacterium chelonae trasmesso con tatuaggio. Da N Engl J Med 2012;367:2356-7, modificato.

DIABETOLOGIA - ENDOCRINOLOGIA

Diabete di tipo 1: meglio curarlo tanto e subito (come si fa in Italia, del resto)

NEJM

I soggetti affetti da diabete di tipo 1 sono esposti a un rischio significativamente aumentato di sviluppare nel tempo un danno glomerulare con conseguente insufficienza renale. La microalbuminuria è considerata un marcatore sensibile e precoce del danno renale nei soggetti con diabete di tipo 1. Evidenze preliminari suggeriscono che un trattamento intensivo della malattia, finalizzato a tenere bassi i valori dell'emoglobina glicata, è efficace nel prevenire la comparsa di microalbuminuria nel soggetto diabetico, ma non esistevano fino ad oggi dati a lungo termine. Un irripetibile studio appena pubblicato sul *N Engl J Med* (The DCCT/EDIOC Research Group, 2011;365:2366-76), e che ha coinvolto 1441 soggetti con diabete di tipo 1, seguiti mediamente per 22 anni (!), dimostra che un trattamento intensivo nei primi sei anni dalla diagnosi (tre o più iniezioni di insulina al dì oppure l'uso della pompa con l'obiettivo di mantenere l'emoglobina glicata inferiore a 6,05%) dimezza il rischio di danno glomerulare e riduce del 37% il rischio globale di insufficienza renale terminale e di morte rispetto ai soggetti che nei primi anni dalla diagnosi erano stati seguiti in maniera "convenzionale", che significa (citiamo letteralmente) "*con l'obiettivo di prevenire i sintomi dell'iperglicemia e dell'ipoglicemia con l'uso di una o due iniezioni di insulina al giorno*". Lo studio, che rappresenta la sintesi di due grandi progetti americani - il *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) e l'*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study* (EDIC) - va senz'altro considerato importante (è il primo che dimostra l'efficacia clinica dell'intervento terapeutico aggressivo) e anche irripetibile (per numerosità della casistica e durata del follow up) ma in realtà viene "semplicemente" ad aggiungere convinzione della giustezza dell'atteggiamento terapeutico che già viene dai più attuato. Almeno dalle nostre parti.

Pazienti che si raccontano: sul BMJ

BMJ

Molti casi clinici riportati in letteratura sono di certo istruttivi. Ma per trarre dai casi il massimo degli insegnamenti dovreste abbonarvi al *BMJ* e leggere la rubrica "A patient's journey" sulle cui pagine, ogni settimana, un paziente che ha subito un ritardo diagnostico (spesso "assurdo") racconta in prima persona la sua storia, il suo travaglio, gli effetti della sua malattia sulla sua vita di ogni giorno. Ogni racconto viene poi commentato, con le dovute sottolineature, da un esperto della materia. Di recente sono state pubblicate due storie di due differenti casi di ritardo puberale. Nel primo caso si tratta di un signore con sindrome di Klinefelter diagnosticata a sessanta anni (Anonymous patient, Bhartia M, et al. Klinefelter's syndrome - a diagnosis mislaid for 46 years. *BMJ* 2012;345:e6938), nel secondo di una sindrome di Kalmann diagnosticata a 22 (Smith N patient, Quinton R. Kalmann Syndrome. *BMJ* 2012;345:e6971). La sindrome di Klinefelter (ve lo ricorderete certamente) è una cromosomopatia (47 XXY) ed è caratterizzata da un ipogonadismo ipergonadotropo (FSH e LH elevati) e da un fenotipo piuttosto tipico: testicoli piccoli, aspetto ginoide (ginecomastia, fianchi larghi, arti inferiori lunghi rispetto al tronco, assenza della barba), astenia, turbe caratteriali. L'esperto ci ricorda che l'incidenza della malattia è di circa 1:600 nati e che il 75% dei casi non viene mai diagnosticato! Cosa rilevante anche perché la diagnosi tempestiva e la corretta terapia sostitutiva con testosterone permettono di migliorare l'aspetto, lo stato generale, i disturbi comportamentali, e di prevenire alcune complicanze come l'osteopenia. La sindrome di Kalmann è un ipogonadismo ipogonadotropo che si accompagna tipicamente ad anosmia (a volte anche a ipoacusia come nel caso in questione) conseguente a un difetto ipotalamico di regola ben dimostrabile con la RMN. Anche in questo caso la diagnosi precoce può permettere un intervento terapeutico efficace (gonadotropine e testosterone) anche nel risparmiare al paziente il danno e la frustrazione personale e sociale conseguente all'ipogonadismo (iposomatismo, genitali piccoli, assenza della libido, emarginazione sociale). L'editoriale che accompagna i due racconti non fa altro che rimarcare quanto dovrebbe essere schematico l'approccio al ritardo puberale nel maschio, considerato che le due sindromi "K" coprono larga parte dei casi: "guarda l'aspetto, misura i testicoli, domanda se sente gli odori, dosa le gonadotropine e la diagnosi è… quasi sempre fatta" (Pitteloud N. Managing delayed or altered puberty in boys. *BMJ* 2012;345:e7913).

DOLORE

Trattamento del dolore nelle crisi falcemiche

BMJ

L'anemia falciforme è una malattia particolarmente diffusa nei soggetti di origine africana e afro-caraibica e, a seguito dei movimenti migratori degli ultimi decenni, rappresenta una condizione ben nota anche ai pediatri del nord del mondo. Il decorso della malattia è segnato dal ripetersi di episodi acuti dolorosi che conseguono alle crisi vaso-occlusive, a loro volta conseguenti alla falcizzazione delle emazie. Durante questi episodi (scatenati dalla febbre o dal freddo o da altre condizioni stressanti) il dolore è particolarmente intenso (si tratta di un dolore di tipo ischemico) e, nei fatti, finisce col contribuire ad aggravare a circolo vizioso la crisi falcemica stessa. Nonostante la relativa frequenza del problema (si calcola, ad esempio, che nel Regno Unito vivano oggi almeno 15.000 soggetti affetti da anemia falciforme) risulta da alcuni studi che questi pazienti, siano essi adulti o bambini, anche quando ricoverati in ospedale, ricevono la terapia antidolorifica con inaccettabile ritardo e in maniera inadeguata e, addirittura, possono venir confusi come abusatori o dipendenti da farmaci (Bocker MJ, et al. Pain Management in sickle cell disease. *Chronic Illn* 2006;2:39-50; Harris A, et al. *Psychol Health Med* 1998;3:171-9). La tempestiva e corretta gestione delle crisi dolorose è ritenuta l'aspetto fondamentale delle cure al paziente falcemico tanto che il *National Institute for Clinical Excellence* britannico (NICE) ha da poco prodotto delle linee guida, trasmesse come al solito al *general practitioner* attraverso una sintesi chiara ed essenziale pubblicata sul *Britsh Medical Journal* (Gillis VL, et al. Management of an acute painful sickle cell episode in hospital: summary of NICE guidance. *BMJ* 2012;344:e4063). Le raccomandazioni sono ispirate da sei punti: 1. Tratta ogni episodio doloroso in un falcemico come una vera e propria urgenza medica. 2. Se non si tratta del primo episodio, considera da subito il paziente (o la sua famiglia) come un vero e proprio esperto del trattamento della sua crisi, ascoltalo, confrontati con la sua opinione e la sua esperienza nel definire il piano terapeutico. 3. Adotta da subito una scala di riferimento per misurare e monitorare il dolore. 4. Inizia la terapia antidolorifica subito, appena vedi il paziente, comunque entro trenta minuti, prima di ogni altro gesto diagnostico terapeutico. 5. Tieni controllate la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca, la saturazione di ossigeno, la frequenza respiratoria. 6. Valuta comunque se esistono altre cause di dolore, specie nel paziente che non risponde bene alla terapia. Sul piano pratico il consiglio è quello di iniziare da subito con una dose di oppioide (tramadolo, morfina), aggiunta al paracetamolo o al FANS, in tutti i casi in cui il dolore è intenso o comunque in tutti i casi in cui il dolore non ha risposto a una terapia antidolorifica di qualsiasi tipo fatta prima di arrivare in ospedale. Mentre il paracetamolo o il FANS andrà continuato comunque, l'opportunità di ripetere la dose dell'oppioide o di avviarne una infusione continua, andrà decisa sulla base della stretta monitorizzazione del paziente (mezz'ora per mezz'ora se non minuto per minuto). Il paziente va richiesto esplicitamente e ripetutamente ("…*ask, ask, ask*…") sull'effetto analgesico della terapia. Va sempre tenuta presente la possibilità della complicanza più grave (la sindrome toracica, situazione in cui di fatto si assiste a una emorragia pleuropolmonare) e in questo senso va valorizzata sempre la comparsa di dispnea, di dolore toracico, di febbre, di caduta della saturazione di O_2 sotto 95%). Anche altre complicanze non sono rare (osteomielite, pancreatite, sequestro splenico) e vanno tenute presenti. In una struttura che preveda di dover trattare pazienti falcemici il personale tutto, medico e infermieristico, dell'ospedale dovrebbe essere continuamente richiamato e aggiornato sull'importanza e sulle modalità del trattamento delle crisi dolorose che accompagnano gli episodi vaso-occlusivi. Tenendo anche presente l'importanza del supporto psicologico e di una corretta terapia ansiolitica (farmacologica e non) di cui il paziente con anemia falciforme ha certamente bisogno alla luce delle reiterate, spesso estremamente gravi, esperienze di dolore fisico che segnano la sua vita.

FARMACOLOGIA

La "fine del mondo" attraverso i farmaci (biologici)

THE LANCET NEJM

Il caso di un bambino con una malattia rara è di fatto un caso indimenticabile. Se si tratta poi del caso di un bambino con una malattia grave e familiare (l'ipercolesterolemia familiare) molto espressa fin dal primo anno di vita (xantomi diffusi) e che incorre all'età di 5 anni in una complicazione mortale (occlusione completa della coronaria sinistra) (Macchiaiolo M, et al. *Lancet* 2012;379,1330) all'indimenticabilità si aggiungono la frustrazione e la rabbia date dal senso di impotenza. È anche per aver letto con particolare in-

teresse di questo caso (nella discussione viene rimarcato che le complicanze vascolari della ipercolesterolemia familiare possono essere ritardate soltanto da una tempestiva, quanto invasiva, terapia fatta da ripetute aferesi del colesterolo LDL) che ritengo di dover riportare dell'efficacia di un nuovo farmaco biologico nel ridurre significativamente i livelli plasmatici di LDL, sia nella popolazione generale che nei soggetti con ipercolesterolemia familiare (Stein EA, et al. *N Engl J Med* 2012;366:1108-18; Giugliano RP, et al. *Lancet* 2012;380:2007-17; Koren MJ, et al. *Lancet* 2012;380:1995-2006; Stein EA, et al. *Lancet* 2012;380:29-36). Il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale diretto contro una proteasi, identificata dalla sigla PCSK9, e che agisce accelerando il metabolismo del recettore cellulare dell'LDL. Più questa proteasi è attiva più velocemente il recettore cellulare dell'LDL viene degradato e più alti rimangono i livelli plasmatici dell'LDL; più questa proteasi è inibita più recettori ci sono e più si abbassano i livelli ematici di LDL. L'efficacia del farmaco è strepitosa (con una singola dose si ottengono riduzioni dell'LDL plasmatico del 60-70%) e dosedipendente. In nessuno degli studi che ne hanno comprovato l'efficacia si fa cenno ai costi (di certo non saranno di poco conto) ma si rimarca che l'effetto terapeutico viene potenziato dall'aggiunta delle statine (quel gruppo di farmaci che rappresentano già una delle voci di spesa per i farmaci più importanti e in crescita esponenziale nel nostro sistema sanitario). Sono convinto che pochi progressi della ricerca applicata in campo medico abbiano portato a una modificazione e a un progresso così radicale come i farmaci biologici: farmaci che hanno aperto la prospettiva di curare (una malattia infiammatoria come una MICI o una artrite giovanile, un tumore, come il mieloma o i linfomi o anche qualche tipo di leucemia o il tumore ovarico o della mammella o altri ancora, una glomerulopatia grave o anche la retinopatia dei prematuri o ancora altre malattie tra cui adesso l'ipercolesterolemia), agendo in maniera tanto mirata ("chirurgica" per usare il fosco linguaggio dei militari in guerra) quanto efficace. Quello che un po' spaventa è l'espansione incontrollata (o meglio controllata in prevalenza dalle ditte produttrici) dell'uso di questi farmaci biologici, farmaci che "non si possono più negare a nessuno" pena la discesa in piazza e le interpellanze parlamentari (e del resto neghereste a voi stessi, domani mattina, la gioia di abbassare il vostro colesterolo con una punturina ogni tanto, costi quello che costi al sistema sanitario?) e che rappresentano una voce di spesa quasi decuplicata in soli 5 anni (come ad esempio in Friuli Venezia Giulia dove, se si tiene conto del loro utilizzo in campo reumatologico e oncologico, la spesa per i farmaci biologici è paragonabile all'intero bilancio dell'ospedale materno-infantile di riferimento della Regione). È ovvio che assieme alla spesa si devono calcolare anche i guadagni (in termini di vite salvate, di riduzione di handicap, di utilizzo di altre risorse sanitarie, di qualità di vita) ma è altrettanto vero che queste valutazioni non ci sono e che a poco valgono le linee guida delle società scientifiche che richiamano a un utilizzo selezionato e ragionato di questi farmaci a fronte della pressione dell'industria. Di fatto continuano a entrare in commercio nuovi farmaci biologici che sostituiscono nella pratica l'utilizzo di farmaci analoghi il cui costo è molto più basso e la cui efficacia è di fatto la stessa (*vedi* il caso dell'adalimumab - il monoclonale umanizzato anti-TNFalfa - che va prendendo il posto dell'infliximab nel trattamento delle MICI e dell'artrite reumatoide senza un vero razionale e una concreta dimostrazione di superiorità; *vedi* ancora il recente caso, denunciato sul *BMJ*, della ditta Aventis che contrasta l'utilizzo di un suo "vecchio" prodotto (il bevacizumab, anticorpo monoclonale inibitore della neoangiogenesi) per lanciarne uno nuovo, senz'altro superiore nel costo (di circa venti volte) ma non nell'efficacia (Torjesen I. *BMJ* 2012; 344:e2959). Il buon uso dei farmaci biologici non può essere lasciato soltanto nelle mani di chi, come tutti noi, vuole continuare a essere un bravo medico, che mette in pratica le buone evidenze della letteratura. Occorre che le scelte di questo bravo medico abbiano un punto di riferimento, che sia nello stesso tempo autorevole, autonomo e credibile sul piano scientifico e forte sul piano politico. Una specie di NICE italiana. In assenza di questo riferimento poca speranza avremo di evitare che il grande progresso portato dai farmaci biologici e il suo sviluppo non si trasformi in un aumento tanto irrazionale quanto incontrollabile della spesa (controllato soltanto dalle ditte) che nuocerà alla fine alla salute di tutti.

BMJ

Farmaci biologici: "magici" ma troppo costosi. Una storia e una nota del BMJ

Ci racconta Allen Shaughnessy, professore alla *Massachusetts University* di Boston sulle pagine del *BMJ* (2012;345:e8346) che l'alemtuzumab (un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore CD52 dei linfociti B e T maturi, utilizzato fino ad ora nel trattamento della leucemia linfocitica cronica) si è dimostrato estremamente efficace nel trattamento della sclerosi multipla (sia nei soggetti "vergini" da ogni trattamento sia in quelli che avevano già ricevuto l'interferone beta 1a) (Cohen JA. *Lancet* 2012;380:1819-28; Coles AJ. *Lancet* 2012; 380:1829-39). Ci racconta anche che le ditte produttrici dell'alemtuzumab (Genzyme e Sanofi) lo hanno ritirato dal commercio due mesi prima che uscissero questi due studi. Perché? Per attendere che l'uso dell'alemtuzumab venga ufficialmente approvato per la terapia della sclerosi multipla e per poter quindi mettere in commercio la stessa molecola sotto un altro nome commerciale, aumentandone il costo di 10 volte. Una operazione necessaria, dal punto di vista degli azionisti delle due compagnie, in ragione del fatto che i dosaggi necessari per la cura della sclerosi multipla sono di dieci volte inferiori a quelli necessari per la terapia della leucemia linfocitica cronica: senza un adeguato innalzamento

del prezzo del farmaco, l'incasso per ogni paziente con sclerosi multipla sarebbe stato di "soli" seimila dollari/anno, una cifra dieci volte inferiore rispetto a quella che incassano i produttori del natalizumab, un altro monoclonale utilizzato nella terapia della malattia. Le terapie biologiche funzionano alla grande ma il loro mercato procede al di fuori del controllo dei cittadini e dei sistemi sanitari a tutto vantaggio delle ditte produttrici. È stato calcolato (vedi *Tabella*) che l'incasso delle compagnie produttrici delle 12 terapie biologiche più utilizzate negli USA (tra cui gli anti-TNFalfa per le MICI e l'artrite reumatoide, il rituximab - anti-CD20 - per i linfomi e le malattie autoimmuni, il bevacizumab - anti-angiogenico - per la terapia dei tumori e della maculopatia degenerativa dell'anziano) è stato di 30 miliardi di euro e che la sua crescita raggiungerà i 166 miliardi di dollari (un terzo di tutta la spesa per farmaci!) nel 2014, con un costo medio annuo della terapia per singolo paziente dell'ordine di 200.000 dollari, senza alcun calo nonostante molte molecole usciranno dal vincolo di brevetto (vedi *Tabella*). Ma perché costano così tanto? La complessità e i costi della produzione giustificano solo in parte il costo, specie se si considera che il costo medio di produzione per grammo di prodotto è relativamente basso (2 dollari). Inoltre, considerato che si tratta oramai di farmaci prodotti su larga scala, il costo di produzione si è ridotto di almeno due terzi (Kelly B. *MAbs* 2009;1:443-52). Le terapie biologiche hanno aperto la strada al trattamento "mirato" di molte patologie infiammatorie, neoplastiche e degenerative. Contenerne i costi e garantire il loro corretto utilizzo è ora compito dei sistemi sanitari e dei governi. Negli USA si è deciso di aprire la competizione tra i produttori di farmaci biologici, aprendo la strada ai "generici" con un risparmio previsto per tipo di molecola di circa il 30%. Qualcosa comunque si deve fare prima appunto che giunga il momento in cui tutte le malattie sono diventate curabili ma non ci sono più i soldi per curarne nessuna.

FARMACI BIOLOGICI (ANTICORPI MONOCLONALI AD USO TERAPEUTICO) IN CIFRE

30 miliardi di dollari: l'incasso delle ditte produttrici nel 2010

453%: l'incremento di vendita che porterà nel 2014 a un incasso di 166 miliardi di dollari

200.000 dollari: il costo medio/anno per trattare un paziente con un farmaco biologico

409.000 dollari: il costo annuo più alto per il trattamento con un biologico (eculizumab, anticorpo monoclonale anti-C5 utilizzato nella emoglobinuria parossistica notturna ed efficace anche nelle forme genetiche di sindrome uremico-emolitica)

2 dollari: il costo di produzione medio per grammo di farmaco biologico

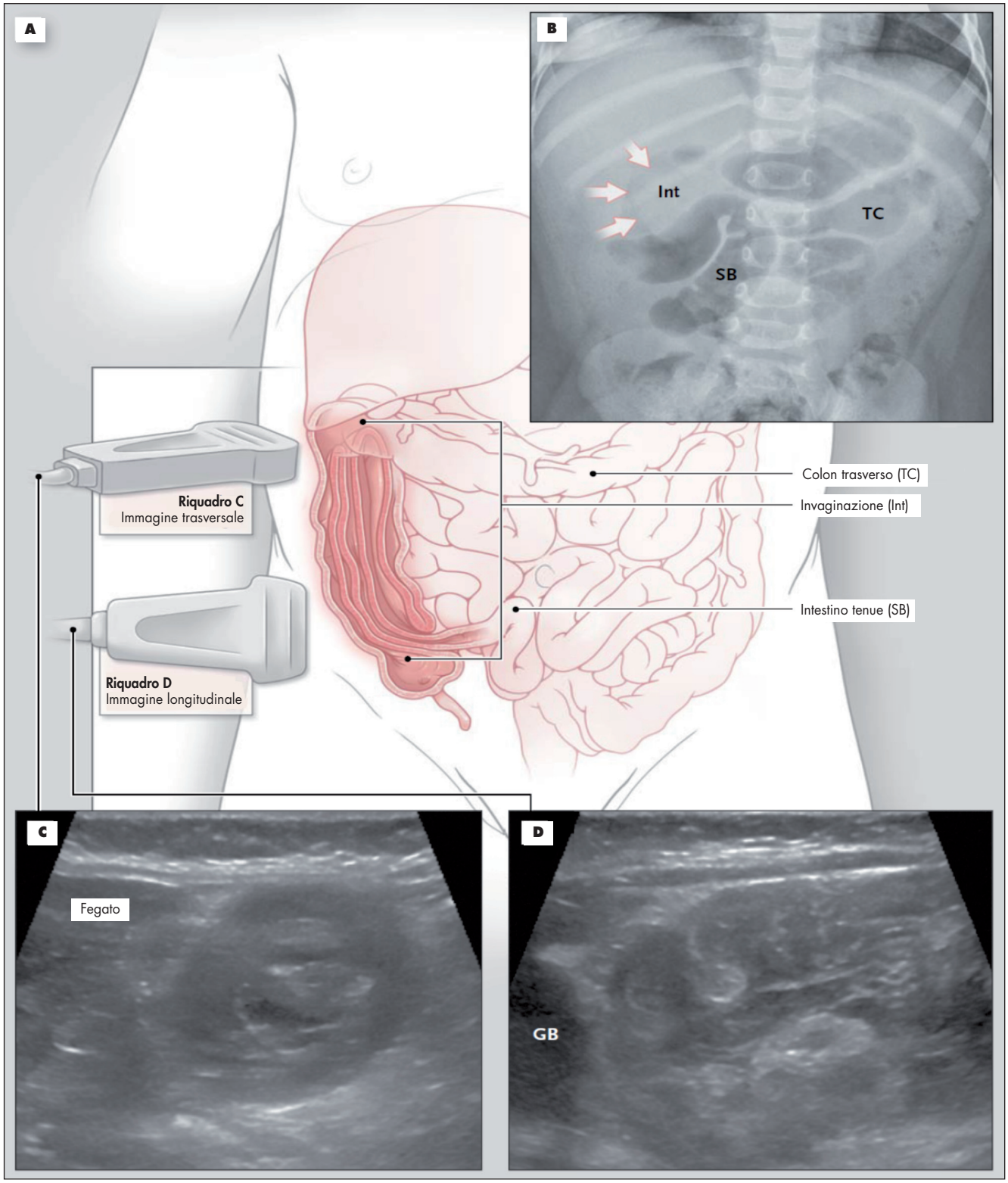
Da BMJ 2012;345:e8346, modificato.

GASTROENTEROLOGIA

NEJM

Invaginazione sul N Engl J Med: e uno

Una bambina di 10 mesi viene portata al Pronto Soccorso perché da circa sette-otto ore presenta episodi di vomito non biliare, specialmente a seguito della poppata, e di ipotonia e scarsa risposta all'ambiente: tiene sì tendenzialmente gli occhi aperti ma, se è seduta, tende a cadere, la testa penzola. Dopo il quarto-quinto episodio la bambina appare difficile da risvegliare, e questi episodi tendono a perdurare di più (circa un minuto) (Sassower KC, et al. Case 12-2012: a 10 month-old girl with vomiting and episodes of unresponsiveness. *N Engl J Med* 2012:366:1527-36). In astanteria la bambina appare sveglia ma letargica: la frequenza respiratoria è di 26/min, quella cardiaca di 104. Non c'è diarrea, non ci sono stati convulsioni né tremori, pallore o cianosi. Non c'era tensione della fontanella. Non c'è storia di ingestione di tossici. C'è storia recente di trattamento con lansoprazolo per un reflusso gastroesofageo (!!!). Nella storia familiare c'è una emicrania (madre). Gli esami di routine (emocromo, elettroliti, indici di flogosi, creatinina, transaminasi) sono normali tranne che per una leucocitosi neutrofila - GB 19.000/mm^3 (PMN 78%). Bene, ditemi chi non ha già pensato all'invaginazione intestinale. Quella forma, tipica del lattante, che viene chiamata pseudoencefalitica o "neurologica" proprio in ragione dello stato ricorrente di scarsa risposta all'ambiente del bambino. Certo, come commentano gli Autori nella dotta e molto istruttiva discussione del caso, l'origine neurologica del vomito poteva essere presa in considerazione: ma contro questa ipotesi stava la relazione del vomito con i pasti, l'assenza di tensione della fontanella e soprattutto l'atteggiamento non stereotipato e lo stato di scarsa risposta all'ambiente a occhi aperti, la lenta caduta del capo. L'invaginazione non è l'unica causa di alterato stato di coscienza e ipotonia di origine intestinale: questa sintomatologia "pseudoencefalitica" può accompagnare altre forme occlusive (la stessa stenosi pilorica, il volvolo intermittente - che si accompagna di regola a vomito biliare -, l'ernia strozzata) ma



In rosso viene schematizzata l'invaginazione ileo-colica (riquadro A) e nel riquadro B si può notare il corrispondente radiologico caratterizzato dall'anomala distribuzione dell'aria nell'addome (non c'è aria nel quadrante superiore destro, occupato dalla massa costituita da invaginato e invaginante). L'ecografia mostra le due classiche immagini dell'invaginazione: quella trasversale, a bersaglio (riquadro C) e quella longitudinale, a pseudo-rene (riquadro D). Da N Engl J Med 2012:366:1527-36, modificato.

alla fine gli esami di immagine (ecografia *in primis*) saranno dirimenti, come nel caso della bambina del *N Engl J Med* in cui l'invaginazione si è risolta "semplicemente" con una riduzione pneumatica (*Figura*). Un caso, sette-otto facciate, una lezione dal vivo, senza presunzione ma colta e indimenticabile. Evviva il *N Engl J Med!*

NEJM

Diarrea familiare autosomica dominante

L'analisi genomica (attraverso la tecnica dei *Single Nucleotide Polymorphisms*-SNPs) ha permesso di identificare la causa genetica di una forma di diarrea che affliggeva 32 membri della stessa famiglia (norvegese) (Fiskerstrand T, et al. Familial dhiarrea syndrome caused by an activating GUCY2C mutation. *N Engl J Med* 2012:366:1527-36;1586-95). Il gene implicato si trova sul cromosoma 12 e regola la produzione del recettore della guanilato-ciclasi intestinale (GUCY2C). È quel recettore che, una volta attivato dalle tossine termolabili dei batteri (del *Vibrio cholerae* ad es., ma anche dell'*Escherichia coli* o delle Klebsielle), aumenta la produzione di GMPciclico intracellulare e di conseguenza la secrezione di elettroliti e acqua. In pratica, la mutazione potenziante, che caratterizza questa forma di diarrea familiare di nuova identificazione, induce una forma di "piccolo colera" senza bisogno della presenza della tossina. Fatto interessante, questa forma di diarrea, come altre forme di diarrea secretiva congenita come la cloridorrea (Wedenoja S, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:477-85), è risultata associata a distensione delle anse e meteorismo (l'attivazione del GUCY2C induce rilassamento della muscolatura liscia intestinale - Francis SH, et al. *Pharmacol Rev* 2010;62:525-63), a un aumentato rischio di occlusione (verosimilmente in ragione proprio all'eccesso della massa liquida e alla stessa ipotonia della parete) e, in particolare, favorisce uno stato infiammatorio che a sua volta potrebbe essere in causa nel facilitare l'insorgenza di MICI (condizione che si è sviluppata in 7 dei 32 familiari) e di aderenze postoperatorie (elevata frequenza di reinterventi per occlusione aderenziale dopo una laparoscopia esplorativa). In effetti esiste più di qualche evidenza di come il GMPc sia coinvolto nella regolazione della flogosi e nel potenziamento dell'espressione delle citochine infiammatorie o possa facilitare la flogosi alterando, in varia maniera, la barriera intestinale (Steinbrecher KA, et al. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27:139-45; Shen L, et al. *Dig Dis* 2009;27:443-9). Pensate che tutto questo sia solo una curiosità scientifica? Vi sbagliate. La famiglia descritta potrebbe non essere l'unica famiglia affetta da questa forma genetica di diarrea. Altri casi potrebbero arrivare alla nostra osservazione mascherati da sindrome dell'intestino irritabile "familiare" con distensione delle anse o da morbo di Crohn con qualche altro familiare affetto. Potrebbero. Ma senza esagerare.

NEJM

Invaginazione sul N Engl J Med: e due

Non è molto che abbiamo pubblicato sulle pagine elettroniche un caso inviatoci dagli amici di Firenze e relativo a una ragazzina di 13 anni con dolori addominali ricorrenti da qualche mese: erano "crisi" di dolore periombelicale che sembrava ragionevole interpretare come dolori funzionali. Fu il pediatra a fare la diagnosi di invaginazione con una ecografia, fu la laparoscopia a dimostrare una doppia invaginazione causata da altrettanti polipi e fu l'esame istologico a far fare la diagnosi di malattia di Peutz-Jeghers (Mainetti M, et al. *Medico e Bambino* Pagine elettroniche, febbraio 2010). Caso istruttivo che ci ricorda come l'esordio del dolore addominale ricorrente prima dei 6-7 anni, ma anche dopo i 12 anni, debba comunque tenere aperta l'ipotesi "organica", e che rimarca come l'invaginazione intestinale sopra i due anni sia di regola secondaria a una anomalia anatomica (poliposi, linfoma ecc.). Il caso presentato nel numero del 16 agosto del *N Engl J Med* (Zella GC, et al. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2012. A 15-year-old boy with abdominal pain, hematochezia, and anemia. *N Engl J Med* 2012;367:659-67) ci assomiglia molto e serve per un buon e approfondito ripasso: si tratta di un adolescente obeso di 15 anni che da qualche mese presentava crisi di dolore trafittivo periombelicale, che durano da poche ore a qualche giorno. Unico esame alterato una sideropenia con microcitosi e moderata anemia (11,7g%). È la TAC a dimostrare una invaginazione ileo-ciecale. È l'intervento chirurgico a dimostrare la presenza di un voluminoso polipo adenomatoso senza "atipie" genetiche che occludendo il lume appendicolare aveva portato anche a una appendicite flemmonosa "autolimitata". Il messaggio è lo stesso del caso pubblicato su *Medico e Bambino* ma ci ricorda anche che l'adenoma ileale esiste, seppur rarissimo, anche nel bambino.

GENETICA

NEJM THE LANCET

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 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. Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *N Engl J Med* 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. Range of genetic mutations associated with severe non-syndromic sporadic intellectual disability: an exome sequencing study. *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 destinati comunque a scendere ancora), 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* 2013;162:202-4.e1) 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'ipocondroplasia, 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.

INFETTIVOLOGIA

THE LANCET

L'angolo dello Pneumococco

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 (maggior frequenza di complicanze come l'ascesso, 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 *Pediatria 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 (vaccino coniugato 10 o 13-valente) contenente i ceppi emergenti. Questa strategia sta già dando i suoi scontati frutti…, nel bene e nel male. Un megastudio, pubblicato sul *Lancet* e che ha coinvolto una coorte di 47.369 bambini finlandesi, riporta una efficacia del 93-100% nel prevenire "le malattie pneumococciche invasive" di un vaccino 10-valente antipneumococcico coniugato (sono state utilizzate come proteine carrier la proteina D dell'*Hemophilus influentiae*, il tossoide tetanico e il tossoide difterico), somministrato prima dei due anni e a partire dai 7 mesi di vita secondo uno schema 2+1 (le prime due dosi distanziate di un mese, la terza dose a distanza di 4 mesi dalla seconda) (Palmu AA. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influentiae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against invasive pneumococcal disease: a cluster randomized trial. *Lancet* 2013;381:214-22; *http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61854-6)*. Gli Autori del lavoro (come l'editoriale che lo accompagna - Whitney CG. *Lancet* 2013;381:182-3; *http:// dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61957-6)* rimarcano che questo vaccino, analogamente a quello 13-valente, è una risposta efficace al problema dell'emergere della patologia correlata a ceppi non contenuti nel vaccino PCV-7, ma non considerano concretamente l'ipotesi che il fenomeno del rimpiazzo (i ceppi invasivi di pneumococco sono 99) possa ripetersi anche a seguito della diffusione di queste nuove vaccinazioni 10 e 13-valente. Eppure, di questa possibilità c'è già chiara evidenza in letteratura. Uno studio recentemente 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… Olè.

NEJM

"Mani, piedi, bocca": a volte uccide

Può sembrare strano ma della comunissima *sindrome mani, piedi, bocca* si può anche morire. È quello che è successo a 16 bambini cinesi durante una epidemia nella regione del Guangxi. In dodici di questi casi lo studio molecolare ha potuto dimostrare la presenza di un enterovirus 71, mentre in un solo caso è stata dimostrata la presenza del coxsackievirus A17 nelle secrezioni respiratorie e nelle feci. Nei casi deceduti erano presenti dall'inizio rash e febbre ma soprattutto sono comparsi rapidamente segni neurologici come sussulti, scosse miocloniche, tremolii alle gambe (che all'autopsia sono risultati attribuibili a necrosi con neuronofagia e perivasculite), accompagnati, nella maggioranza dei casi, da segni di interessamento respiratorio (che all'autopsia sono risultati attribuibili a emorragia polmonare focale) e da miocardite (non sempre accompagnata da innalzamento dei CPK e della troponina I) (Jiang M, et al. Autopsy findings in children with hand, foot, and mouth disease. *N Engl J Med* 2012;367:91-2). Dagli enterovirus ci si può aspettare di tutto... e questa tragica epidemia serve a ricordarci che questi virus sono tra i principali agenti eziologici di encefaliti e miocarditi.

NEJM

Come salvarsi dal Citomegalovirus

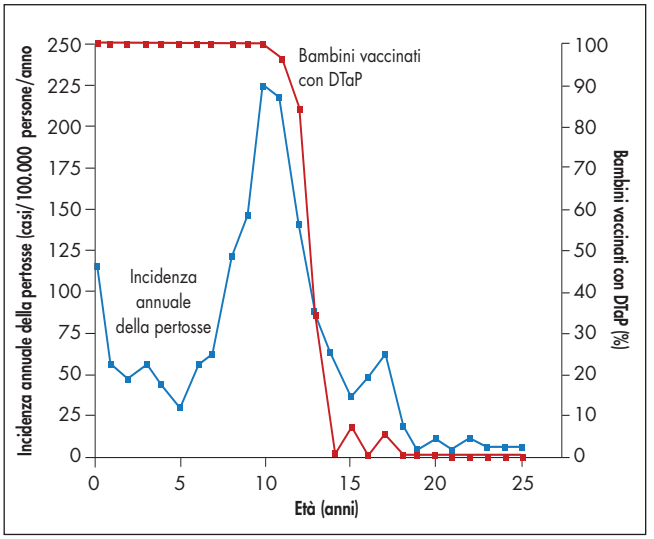
Pochi problemi della pediatria restano ancora così "irrisolti" come l'infezione connatale da Citomegalovirus (CMV): si sa che è l'infezione prenatale più frequente e che interessa fino all'1-2% dei neonati, se ne conoscono gli innumerevoli potenziali esiti (tanto più gravi quanto più precocemente è avvenuta la trasmissione, ma solo nella metà dei casi facilmente rilevabili alla nascita), ma ancor oggi le possibilità di intervento sono poco codificate: l'ultima edizione del *Nelson Textbook of Pediatrics*, ad esempio, riporta solo la possibilità della terapia con ganciclovir, farmaco di per sé poco maneggevole e di cui sottolinea principalmente la modesta efficacia e i frequenti fenomeni di tossicità nelle gravide. Nel 2005 uno studio italiano controllato non randomizzato (Nigro G, et al. *N Engl J Med* 2005;353:1350-62) ha mostrato l'efficacia dell'utilizzo delle immunoglobuline (Ig) specifiche iperimmuni anti-CMV nelle donne che presentavano la sieroconversione durante la gravidanza, sia nel prevenire l'infezione congenita che le sue conseguenze. Un nuovo studio italiano (Visentin S, et al. *Clin Infect Dis* 2012;55:497-503) riporta oggi una delle prime esperienze sperimentali su ampia casistica di questa terapia, concentrandosi sulle donne con infezione primaria da CMV acquisita prima della 17a settimana di gravidanza e conferma della presenza del virus all'amniocentesi. Le sequele della infezione a un anno di età sono state significativamente inferiori nel gruppo dei trattati rispetto ai non trattati (13% vs 43%), anche se vi sono stati comunque 3 casi di sordità e 2 di ritardo motorio in chi aveva ricevuto le gammaglobuline. Qualche concreta indicazione pratica può quindi essere data per le donne che sieroconvertono per il CMV in gravidanza. Anche se "non è tutto" quello che vorremmo è già molto di più di quello che potevamo fare fino ad ora.

NEJM

Pertosse (non solo negli USA): retrocessione agli anni "Quaranta"

Nell'era del vaccino acellulare l'incidenza della pertosse negli USA è ritornata quella degli anni Quaranta-Cinquanta. E poco opportuno, se non paradossale, ci appare il com-

mento dell'editorialista del *N Engl J Med* che, annunciando il grande ritorno della malattia (Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012 - the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med* 2012;367:785-7), dichiara che non ci si deve poi lamentare troppo, visto che comunque la situazione è ancora molto migliore che negli anni Trenta… Il problema sta nella minor potenza del vaccino acellulare rispetto a quello contenente la tossina, che è stato abbandonato in ragione dei possibili (ma mai troppo ben documentati) effetti collaterali. Sta di fatto che uno studio condotto negli USA tra il 2006 e il 2011 dimostra chiaramente come la protezione data dal vaccino acellulare (che nei bambini USA viene somministrato in 5 dosi entro i sette anni di età) abbia breve vita, con un rischio di acquisire l'infezione che aumenta con l'età nella misura del 42% per ogni anno dopo la quinta dose (Klein NP, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012;367:1012-9). Certamente di tutto questo ce ne siamo accorti anche noi, visto che abbiamo re-imparato a pensare alla pertosse di fronte a qualsiasi bambino, specie se adolescente, con una tosse particolarmente insistente e persistente (Harnden A, et al. *BMJ* 2006;333:174-7; Turner S. *BMJ* 2011;342:c6846). Certamente però urge una soluzione basata sul ripensamento dello schema di somministrazione del vaccino: che potrebbe essere somministrato alle mamme in gravidanza (per proteggere dal rischio di contagio la persona più vicina al bambino) o che potrebbe essere somministrato "all'infinito" anche dopo i sette anni (ma si dovrebbe allora disporre di un vaccino antipertossico in un preparato monovalente) o magari si potrebbe ripensare di ritornare al vecchio vaccino. Ma ovviamente tutto il problema va affrontato da chi ne sa molto, molto più di noi e che "per mestiere" dovrebbe fare la scelta migliore per tutti noi.



Incidenza annuale della pertosse per età durante l'epidemia americana di gennaio 2010 - giugno 2011 (linea azzurra) in rapporto alla vaccinazione antipertossica con vaccino acellulare DTaP (linea rossa). Si può notare come il massimo di incidenza di pertosse riguardi i soggetti che hanno ricevuto il vaccino acellulare ed è tanto maggiore quanto più tempo è passato dall'ultima dose (che viene somministrata a sei anni).

NEFROLOGIA

NEJM

Eculizumab

Abbiamo già raccontato dell'efficacia di questo anticorpo monoclonale diretto contro il C5 nella sindrome uremico-emolitica, in particolare nelle forme genetiche dovute a difetti di proteine che inibiscono l'attivazione del complemento. Due segnalazioni sullo stesso numero del *N Engl J Med*, entrambe di gruppi italiani (Daina E, et al. Eculizumab in a patient with dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012;366:1161-3; Vivarelli M, et al. Eculizumab for the treatment of dense-deposit disease. *N Engl J Med* 2012;366:1163-5), documentano che l'eculizumab può costituire una opzione terapeutica efficace in bambini affetti da una particolare forma di glomerulonefrite membrano-proliferativa (tipo II o a depositi densi), caratterizzata sul piano clinico da sindrome nefrosica corticoresistente, microematuria e ipocomplementemia e sul piano istologico, tra l'altro, da una glomerulosclerosi progressiva con depositi glomerulari di complemento. Una notizia importante sul piano pratico ma altrettanto interessante sul piano speculativo, rimarcando il ruolo dell'attivazione della via alterna del complemento, e in particolare del C5, nella patogenesi della malattia.

NEONATOLOGIA - PERINATOLOGIA

THE LANCET

La mamma grassa: un nuovo pericolo per i neonati africani

Per quanto l'immagine che abbiamo della mamma africana sia quella della donna malnutrita (e per quanto questa immagine rimanga ancora quella giusta) il sovrappeso e l'obesità (legati al consumo di cibi grassi e zuccherati, all'urbanizzazione e allo stile di vita più sedentario che in passato) rappresentano un fenomeno in rapida crescita in tutta l'Africa (Prentige AM, et al. *Int J Epidemiol* 2006;35:93-9). Tanto che in molti Paesi in via di sviluppo la percentuale delle donne sovrappeso e obese supera oggi quella delle donne sottopeso (Mendez MA, et al. *Am J Clin Nutr* 2005;81: 7114-21). Un rischio significativamente aumentato (del 50-100%) di complicanze perinatologiche (partorire neonati morti) e di mortalità neonatale era ben noto fino ad ora solo per le mamme sovrappeso e obese dei Paesi ad alto tenore di sviluppo (Flenady V, et al. *Lancet* 2011;377:1331-40). Stesso rischio (soprattutto di aumento della mortalità neonatale nelle prime 48 ore di vita) è stato ora dimostrato per le mamme obese dell'Africa sub-sahariana (Cresswell J, et al. Effect of maternal obesity on neonatal death in sub-Saharan Africa: multivariable analysis of 27 national datasets. *Lancet* 2012;380:1325-30). Mamme obese che assieme a quelle sovrappeso rappresentavano il 20% di tutte le gravide che sono state prese in considerazione nello studio (15.518/81.126) e che nel loro complesso erano appunto di più delle gravide sottopeso (13.602). Tra i tanti problemi che hanno i neonati dell'Africa per riuscire a sopravvivere si aggiunge ora quello della mamma obesa. Un problema che è destinato ad aumentare e che deve essere affrontato non solo cercando di arginare il fenomeno della malnutrizione in eccesso ma anche cercando di garantire anche nei Paesi poveri la nascita in un ambiente protetto e capace di cure alla donna a rischio.

BMJ

Neonati estremamente pretermine: sempre meglio (sempre peggio?)

Due studi pubblicati sul *BMJ* e relativi alle cure e alla prognosi dei neonati estremamente pretermine (nati cioè tra la 22a e la 26a settimana di gestazione - *Extremely Preterm Infant Cure*, EPICure) evidenziano nel loro complesso come ci sia stato, tra il 1995 e il 2006, un significativo aumento (+44%) della presa in carico di questi neonati nelle terapie intensive neonatali e un parallelo significativo aumento della loro sopravvivenza (+40% globalmente, +9,5% dei nati alla 23a settimana, +12% alla 24a, +16% alla 25a). Nel breve termine, la percentuale di casi dimessi con broncodisplasia polmonare (68%) o con alterazioni cerebrali gravi documentate dall'ecografia (13%) dei neonati estremamente prematuri sopravvissuti nel 2006 non è risultata differente da quella dei neonati sopravvissuti nel 1995. Nella valutazione a distanza (follow up ai tre anni) la percentuale di casi con disabilità severa risulta uguale e dell'ordine del 20% nella coorte dei sopravvissuti del 1995 e in quella dei sopravvissuti del 2006, con un maggior rischio di disabilità nei nati alla 23a settimana (45%) rispetto a quelli nati alla 26a (20%). Nello stesso tempo si è però registrato un significativo aumento (dal 23% al 34%) dei casi sopravvissuti senza disabilità tra gli estremamente pretermine nati nel 2006 rispetto a quelli nati nel 1995 (Costeloe K, et al. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure study). *BMJ* 2012;345:e7976; Moore T, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012;345:e7961). Stando a questi dati, la nostra comunità è destinata ad arricchirsi sempre più di bambini sopravvissuti senza danno rilevante a una nascita estremamente prematura. Ma per questo arricchimento pagherà il prezzo e la sofferenza di veder crescere sempre più anche il numero di bambini gravemente e permanentemente disabili. Un costo umano e materiale (una devastazione) che deve essere pronta a condividere (veramente!) con questi bambini e le loro famiglie. Né il neonatologo né le famiglie vanno lasciati soli nel momento della scelta di cosa fare o non fare davanti a una nascita così prematura. Di certo, la scelta giusta (come sottolineano gli Autori dei due studi) potrà essere solo quella condivisa: dal neonatologo capace di agire al meglio della sua professionalità e dalla famiglia che avrà bisogno di sentirsi compresa e amata oltre che curata.

NEJM

Neuroprotezione nell'asfissia neonatale: non solo ipotermia

L'allopurinolo è un farmaco di uso comune nelle iperuricemie di diversa origine. Per quanto possa meravigliare, la somministrazione neonatale (nelle prime ore di vita) di due dosi di allopurinolo è risultata utile nel ridurre l'incidenza di danno neurologico grave (e la mortalità) all'età media di 6 anni nei neonati sopravvissuti a una asfissia neonatale di medio grado (Kaandrop JJ, et al. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F162-F166). L'effetto favorevole del farmaco sarebbe

dovuto alla sua capacità di agire da "spazzino" dei radicali liberi che si accumulano durante la fase di riperfusione dopo l'asfissia e che sono tra gli effettori principali del danno al sistema nervoso. La casistica non è delle più grandi (26 casi) e, per quanto questa relativa novità appaia assolutamente interessante, dovremo aspettare il vaglio di altri studi per "sapere come comportarci". Intanto, uno studio pubblicato sul *N Engl J Med* (e qui i numeri sono diversi perché i neonati asfittici seguiti nel tempo sono 200) dimostra come l'ipotermia prontamente praticata nel neonato asfittico, oltre che nel breve periodo, sia efficace nel ridurre la mortalità anche a distanza di tempo (follow up 6-7 anni), senza aumentare il rischio di disabilità grave (Shankaran S, et al. Childhood outcomes after hypothermia for neonatal encephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92). Ma di questo, credo, tutti i neonatologi sono già convinti.

NPI

NEJM

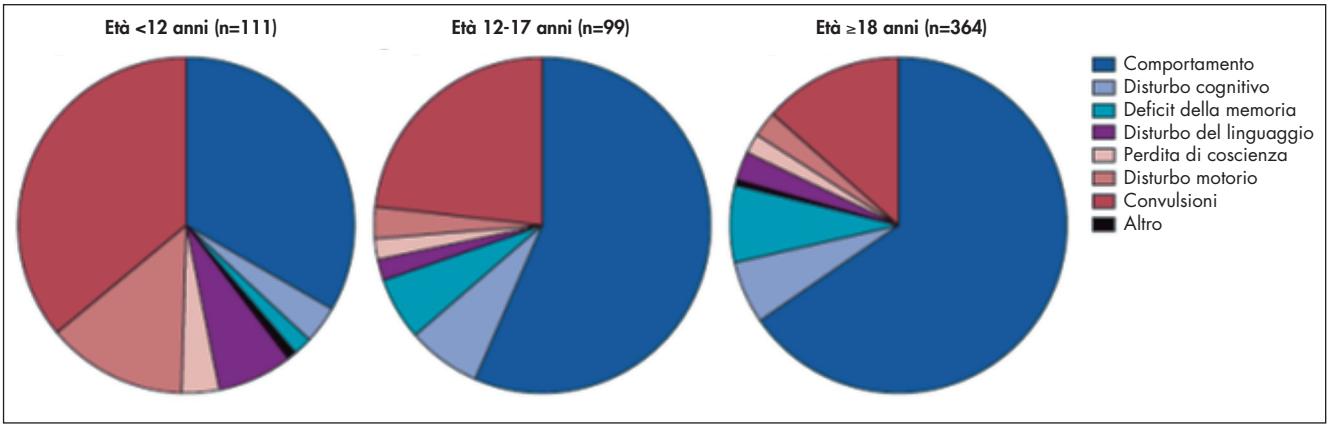
Chi sono i delinquenti?

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 del 1994. Ancora non si conoscevano le basi genetiche della malattia (Williams NM, et al. Rare chromosomal deletions and duplications in ADHD: a genome wide analysis. *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 intellettivo) 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 8 anni dopo 33 anni di follow up (età media 41 anni). Rispetto alla popolazione di controllo coloro che avevano ricevuto diagnosi di ADHD sono risultati essere adulti con un peggiore livello educazionale, occupazionale e sociale, una maggiore frequenza di divorzi e con una maggior frequenza di tossicodipendenza e diagnosi di comportamenti antisociali. Un altro studio uscito contemporaneamente (Mordre M, et al. *BMC Psychiatry* 2012;12:174) 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. Medication for Attention Deficit-Hyperactivity. Disorder and Criminality. *N Engl J Med* 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 di 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?

THE LANCET

Encefalite da anticorpi anti-NMDA-R: l'encefalite più frequente!

Ne abbiamo scritto più di una volta sulla pagina gialla. Ma è ancora una novità. In pratica l'encefalite dovuta agli anticorpi contro il recettore dell'N-metil-D-aspartato (NMDA-R) (i neuroni che esprimono questo recettore sono espressi soprattutto nell'ippocampo) è stata descritta per la prima volta solo nel 2005 come sindrome paraneoplastica associata al teratoma dell'ovaio (ricco di tessuto nervoso che esprime il recettore NMDA). Da allora, una rilevante mole di letteratura, magistralmente sintetizzata in una review di *Lancet Neurology* (Titulaer MJ. Treatment and prognostic factors



Prevalenza dei diversi quadri clinici di presentazione dell'encefalite autoimmune da autoanticorpi anti-NMDA-R in funzione dell'età. I quadri psichiatrico-comportamentali sono tipici di questa forma di encefalite ma sono più frequenti nell'adulto che nel bambino piccolo. Viceversa, le convulsioni sono più frequenti nel bambino che nell'adulto. Da Lancet Neurol 2013;12:157-65, modificato.

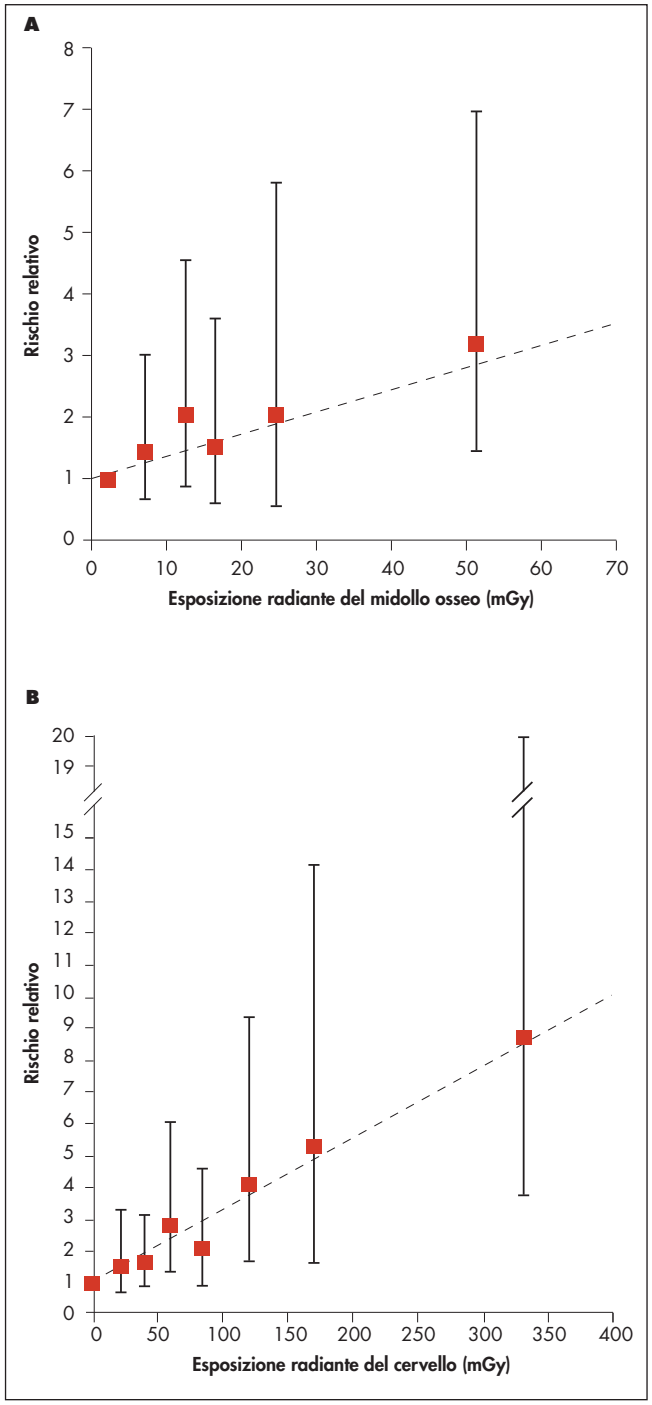
for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157-65; *http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70310-1)*, ha dimostrato: 1) che si tratta della forma più frequente di encefalite in assoluto (più frequente della virale e, tra le autoimmuni, seconda solo alla ADEM); 2) che sul piano clinico è caratterizzata dall'associazione di sintomi psichiatrici (qualcuno ha detto "se ti trovi davanti a un 'autismo acuto' quella è di certo una encefalite da anticorpi anti-NMDA-R") e sintomi neurologici: nel bambino questi ultimi (specie le convulsioni) sono più frequenti che nell'adulto (*Figura*), ma in pochi giorni, comunque sia, "tutti i casi diventano uguali e associano le due componenti"; 3) che il dosaggio degli autoanticorpi specifici permette di confermare la diagnosi in tempi rapidi e che questa prontezza diagnostica è molto importante perché la probabilità di guarigione rapida (2-4 settimane) e completa alla terapia di prima istanza (immunoglobuline endovena ad alte dosi associate o meno a corticosteroidi, plasmaferesi) dipende dalla prontezza con cui il trattamento viene instaurato; 4) che, in età pediatrica, l'origine di questa encefalite è praticamente sempre "idiopatica" ma i casi a esordio dopo i 10-12 anni, nella bambina, vanno sempre indagati per la presenza di teratoma ovarico (in questo caso oltre alla terapia immunologica va ovviamente asportato il tumore); 5) che c'è una probabilità (modesta) di ricaduta (10-12%), in genere ben responsiva al trattamento e una probabilità discreta (40%) di dover eseguire un trattamento più aggressivo (rituximab, ciclofosfamide), dopo le Igvena o il cortisone, per ottenere una soddisfacente guarigione. Fermo restando che una piccola quota di pazienti, specie quelli che appaiono gravissimi dall'inizio e che pertanto sono ricoverati in rianimazione e/o quelli che non vengono trattati da subito adeguatamente, ha una brutta prognosi (mortalità 7%).

ONCOLOGIA

Bambini, TAC e tumori

THE LANCET

Uno studio retrospettivo su una coorte di 176.587 bambini e adolescenti reclutati tra il 1985 e il 2002 e seguiti fino alla fine del 2008, ha documentato che l'esposizione a una TAC è correlata con un aumentato rischio di leucemia e di tumore cerebrale (Pearche MS, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380:499-505). In concreto, gli Autori hanno potuto calcolare che l'utilizzo della TAC nei bambini per una esposizione cumulativa che raggiunga i 50-60 miniGray (mGy) triplica sia il rischio di leucemia sia quello di tumore cerebrale. Poiché queste due forme di neoplasia sono relativamente rare, il rischio assoluto è comunque basso e stimabile in una leucemia e un tumore cerebrale attribuibili alla radiazione per 10.000 TAC del cranio eseguite in bambini di età inferiore a 10 anni. Rischi assoluti che impongono comunque di valutare sempre con molta attenzione (e meno leggerezza di quanto avvenga di norma) la reale necessità di sottoporre un bambino a una TAC. Questa riflessione vale ancora di più per i bambini affetti da patologie croniche che per le loro caratteristiche hanno alta probabilità di dover essere sottoposti ripetutamente a vari tipi di esame radiologico. Ad



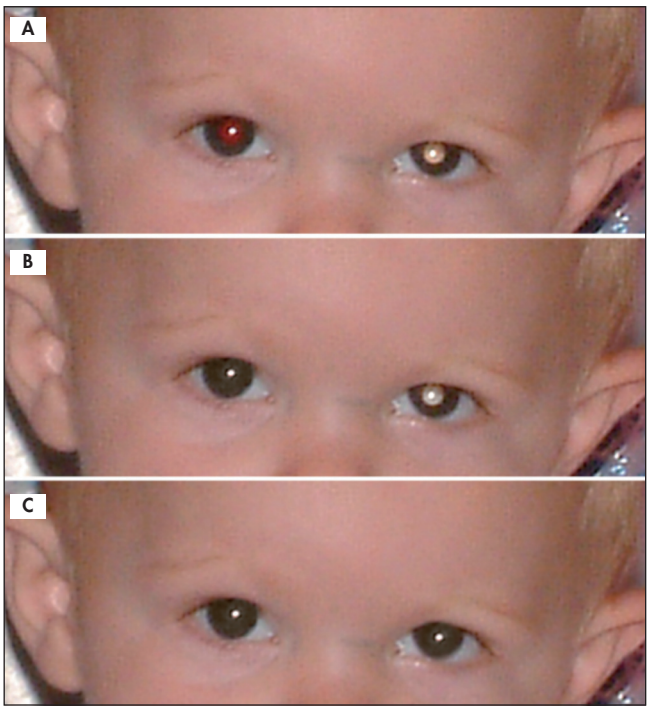
Rischio relativo di leucemia e tumore cerebrale in relazione alla esposizione radiante stimata del midollo osseo e del cervello dovuta a TAC. Da Lancet 2012;380:499-505, modificato.

esempio, un bambino con malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) è esposto mediamente a una irradiazione diagnostica di 15-20 miniSivert (nel bambino i miniSivert - misura della radiazione "assorbita" - sono praticamente sovrapponibili ai miniGray - misura della esposizione radiante) prima di arrivare all'età adulta. Nel 20% dei casi, peraltro, l'irradiazione supera i 50 mSi, dose certamente correlata all'aumento di rischio di tumore (Hung JJ, et al. *JPGN* 2011; 53:502-6; Fuchs Y, et al. *JPGN* 2011;52:714). La gran parte di questo "eccesso" di esposizione è appunto dovuta all'utilizzo della TAC, esame che dà immagini "splendide" ma che solo di rado è realmente necessario, considerando anche le tecniche diagnostiche meno invasive di cui oggi disponiamo (RMN, ecodoppler, videocapsula). Ogni pediatra specialista che segue un bambino con malattia cronica, come ad esempio una MICI, nel momento di "dare le consegne" allo specialista adultologo che lo prenderà in carico, dovrebbe trasmettergli una informazione precisa sull'irradiazione diagnostica cui il bambino stesso è già stato esposto, rimarcando i rischi correlati e la necessità di procedere col massimo possibile del risparmio di radiazioni diagnostiche (Sauer CG. *IBD* 2011;17:2326-32).

THE LANCET

Diagnosi del retinoblastoma, leucocoria e... photoshop

Il riscontro di leucocoria o di asimmetria del riflesso rosso è un segnale d'allarme che deve evocare il sospetto di retinoblastoma. Questo segno è spesso quello che riscontrano da soli i genitori, tanto che in uno studio su 1831 bambini affetti da retinoblastoma, la leucocoria era stata notata dai genitori in 1315 (80%) e dal pediatra solo in 123 casi (8%). Le foto sono in questo senso di grande aiuto, tanto che è succes-



Da Lancet 2012;379:2465, modificato.

so anche che la madre di un bambino con retinoblastoma e che ben conosceva il significato della leucocoria abbia identificato un bambino affetto da una foto che circolava su YouTube (ma cosa fa la gente tutto il giorno…?) e ne abbia rintracciato la madre che era del tutto ignara e inconsapevole del problema. Detto questo, è anche vero che le tecniche di elaborazione digitale delle fotografie possono complicare le cose. Come è successo al bambino della figura qui sotto il cui padre, da fotografo intraprendente quale era, non volendo lasciare malriuscita la fotografia del figlio, ha eliminato con l'apposito software il riflesso rosso asimmetrico (ben evidente nella foto originale - A) e successivamente ha coperto la leucocoria con una pupilla normale (C). In questo caso c'è voluto il dottore per fare la diagnosi (Murphy D, et al. Leukocoria and retinoblastoma - pitfails of digital age? *Lancet* 2012;379:2465).

NEJM

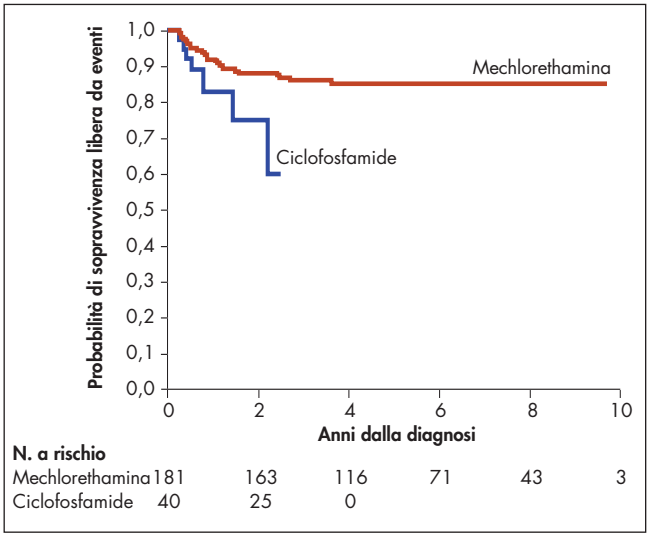
Quale destino per i bambini con leucemia linfoblastica acuta che non vanno in remissione dopo la chemioterapia di induzione?

L'effettiva guarigione viene oggi ottenuta in almeno l'80% dei bambini con leucemia linfoblastica acuta (LLA). Un piccolo numero di casi non giunge alla remissione dopo il ciclo chemioterapico di induzione e per questi casi si ritiene che l'opzione migliore sia il trapianto di cellule staminali ematopioetiche (Balduzzi A, et al. *Lancet* 2005;366:635-42). Questi casi ad alto rischio sono in realtà eterogenei per quel che riguarda il fenotipo. Di 44.017 bambini con LLA seguiti, diagnosticati nell'ambito di uno studio collaborativo, solo 1041 (2,4%) sono stati definiti ad alto rischio perché non sono andati in remissione al primo ciclo di chemioterapia e sono stati oggetto di una analisi separata. Oltre alla conferma di alcuni fattori di rischio già noti da cui questi pazienti sono caratterizzati (età più avanzata alla diagnosi, elevato numero di blasti in circolo, fenotipo T della leucemia, presenza del cromosoma Philadelfia o di riarrangiamenti 11q23) gli Autori hanno potuto stabilire il trattamento ideale per ogni sottotipo: il trapianto di cellule staminali ematopoietiche per quelli con fenotipo immunologico T e la chemioterapia potenziata per quelli con fenotipo immunologico B, specie se non sono presenti alterazioni cromosomiche e il bambino ha meno di 6 anni. Questo ultimo gruppo raggiunge comunque la guarigione, senza il trapianto, nel 72% dei casi (Shrappe M, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012;366: 1371-81).

NEJM

Farmaci ritirati dal commercio per ragioni di mercato: un grido di vendetta al cielo

Capita sempre più di frequente che farmaci utili vengano ritirati dal mercato dopo che ne è stata sospesa la produzione: perché costano troppo poco e i margini di guadagno per le ditte sono irrisori, perché il loro mercato è troppo ristretto anche se il margine di guadagno c'è. In Italia ricordiamo il caso della penicillina V (*Fenospen*) o del metronidazolo (peraltro recentemente reintegrato) e quello più drammatico della penicillamina, farmaco che continua a essere assolutamente la prima scelta per i (pur relativamente rari ma non rarissimi) pazienti con la malattia di Wilson. Gli effetti del ritiro dal commercio di farmaci per pure ragioni commerciali possono avere gravi ripercussioni sulla salute dei pazienti, specie se i farmaci sostitutivi sono, come capita, molto, molto più cari o meno efficaci o più tossici o tutte queste tre cose insieme. In una nota congiunta di alcuni oncologi pediatri americani (del St. Jude Children Hospital, del Children Hospital di Boston, della Università di Standford), pubblicata sull'ultimo numero del *N Engl J Med* del 2012 (Metzger M, et al. The impact of drug shortages on children with cancer-the example of mechlorethamine. *N Engl J Med* 2012;367: 2461-3) vengono rimarcati la gravità e gli effetti negativi del ritiro dal commercio della mechlorethamina, farmaco che, utilizzato a basso dosaggio, faceva parte di uno schema terapeutico a sette farmaci (vinblastina, doxorubicina, vincristina, bleomicina, etoposide, prednisone e appunto mechlorethamina), altamente efficace per gli adolescenti con linfoma di Hodgkin (il cosiddetto *Standford V Regimen*). Nel momento del ritiro della mechlorethamina il consorzio americano degli oncologi pediatri ha dovuto utilizzare un altro schema terapeutico in cui il farmaco ritirato è stato sostituito con la ciclofosfamide, farmaco che in studi preliminari sembrava dare buoni risultati. Per quanto la mortalità non sia risultata differente nei pazienti trattati con i due regimi, la sopravvivenza libera da eventi risulta significativamente più bassa già dopo 2-3 anni nel gruppo trattato con ciclofosfamide (*Figura*), cosa grave perché questi pazienti sono a grande rischio di dover ricevere terapie citoriduttive più aggressive, di incorrere in gravi effetti collaterali tra cui la sterilità e anche di andare incontro al trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Non possiamo che concludere riportando integralmente le conclusioni e la rabbiosa invocazione degli Autori. "Attualmente più dell'80% dei bambini e adolescenti con cancro possono essere curati con le terapie disponibili. La maggior parte dei regimi terapeutici si basa su farmaci chemioterapici che sono stati disponibili per decenni ma alcuni di questi sono stati ritirati dal commercio o ne è stata fortemente ridotta la disponibilità. Queste limitazioni hanno e avranno effetti drammatici per i pazienti con cancro e debbono essere prevenute. Per molti dei farmaci ritirati non c'è una alternativa disponibile e anche quando sembra che questa ci sia (come è stato il caso della ciclofosfamide per la mechlorethamina, *NdR*), la sua reale efficacia va vagliata prima della sua adozione: dover fare una scelta terapeutica che peggiora la prognosi di bambini e adolescenti con malattie curabili costituisce una situazione intollerabile". Una situazione che, appunto, grida vendetta al cielo.



Sopravvivenza libera da eventi in 181 bambini e adolescenti con linfoma di Hodgkin secondo il protocollo originale che prevedeva l'utilizzo della mechlorethamina (Original Stanford V Regimen) (linea rossa) in confronto a quella dei 40 trattati con il Modified Stanford V Regimen adottato negli USA dopo il ritiro dal commercio della mechlorethamina (sostituita dalla ciclofosfamide) (linea azzurra). Da N Engl J Med 2012;367:2461-3, modificato.

ORL

Sinusite batterica acuta nel bambino: una messa a punto pratica sul N Engl J Med

È stato detto che la sinusite batterica acuta complichi circa l'8% delle infezioni virali del bambino, ma la reale incidenza del problema in realtà non è nota (Revaj K, et al. *Pediatrics* 2007;119:e1408-e1412). La messa a punto del *N Engl J Med* (De Muri GP, et al. Acute Bacterial Sinusitis in Children. *N Engl J Med* 2012;367:1128-34) inizia con la presentazione di un caso che rimarca l'identikit del bambino con sinusite: un bambino di 4-5 anni che continua ad avere tosse e rinorrea dopo 10-12 giorni da una virosi respiratoria aspecifica. Viene fortemente ribadito che la diagnosi di sinusite è solo e soltanto clinica, che le radiografie e le TAC non sono necessarie per la diagnosi, che gli agenti eziologici rimangono lo pneumococco e l'*Haemophilus* (non capsulato) e che, in ragione della attuale maggiore prevalenza dell'*Haemophilus* lattamasi resistente, il trattamento antibiotico (che merita di essere fatto anche come diagnosi ex adiuvantibus) di prima scelta è (in linea con le abitudini americane, meno in linea con le nostre) l'amoxi-clavulanico a dosaggio "pieno" (90 mg/kg/die per 10-14 gg). TAC e/o RMN sono peraltro indicate nei casi in cui la sintomatologia fa pensare a una complicazione extracranica (edema periorbitario, cellulite orbitaria, ascesso dell'osso frontale) o intracranica (empiema sottodurale, ascesso epidurale e/o cerebrale, trombosi del senso venoso, meningite): in questi casi ci sarà di regola febbre, le condizioni generali del bambino saranno più compromesse e vi potrà essere mal di testa. Il che ci conferma che, a differenza che nell'adulto, è la tosse e non il mal di testa il sintomo tipico della sinusite del bambino e che, se la storia di sinusite è accompagnata da mal di testa (specie se intenso), bisogna pensare da subito a una complicanza grave. Un terzo modo di presentazione della sinusite è quella della malattia a due gobbe: virosi respiratoria seguita da guarigione e quindi da ripresa della rinorrea e della tosse. Per quanto riguarda la terapia sintomatica (decongestionanti, cortisonici, antistaminici) viene sottolineato che non esiste alcuna evidenza della loro utilità. Una semplice tabella sintetizza in maniera nitida ed efficace i principali messaggi della review.

SINUSITE BATTERICA NEL BAMBINO

- Nella maggior parte dei casi la sinusite batterica del bambino segue una infezione virale
- La sinusite batterica nel bambino ha tre modalità di presentazione clinica:
  - persistente (tosse, rinorrea da più di 10 gg con bambino in relativo benessere)
  - severa/complicata (rinorrea muco-purulenta, febbre, cefalea)
  - bifasica (dopo una apparente guarigione dalla virosi ricompaiono rinorrea e tosse)
- La diagnosi di sinusite batterica acuta va fatta sulla base della storia clinica, generalmente (tranne nei casi in cui si sospetta una complicanza grave: febbre, cefalea) senza eseguire alcun esame radiologico (elevato rischio di falsi positivi)
- L'*Haemophilus influentiae* è oggi in causa più frequentemente dello pneumococco nella sinusite batterica acuta del bambino
- Molti dei ceppi di *Haemophilus* che causano sinusite sono beta-lattamasi positivi
- L'opportunità del trattamento antibiotico è sostenuta dalla maggioranza (ma non da tutti) degli studi
- L'amoxicillina-acido clavulanico è il farmaco di prima linea per il trattamento antibiotico della sinusite acuta batterica del bambino

Da N Engl J Med 2012;367:1128-34, modificato.

PREVENZIONE

Obesità, grassi nella dieta e… gusto

BMJ

Una recentissima metanalisi (di studi randomizzati controllati e di studi di coorte) pubblicata sul *BMJ* (Hooper L, et al. Effect of reducing total fat intake on body weight: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. *BMJ* 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 peso 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. Sugli obesi, si sa, le cose sono comunque 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.

La felicità dell'obeso

BMJ

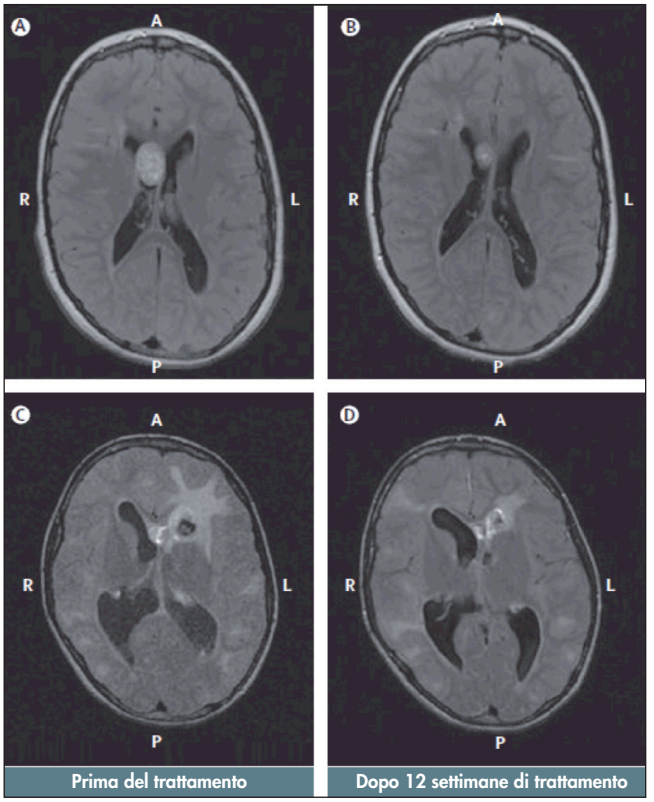
Secondo Paul Dolan, professore di scienze del comportamento alla *London School of Economics,* il fallimento di tutti gli interventi educativi per prevenire e curare l'obesità è dovuto al fatto che l'obeso "non è abbastanza infelice". E, per quanto conosca tutte le possibili implicazioni negative sulla salute dell'essere obeso, non ne viene influenzato, almeno per quanto riguarda la sensazione soggettiva di benessere (Dolan P. Educational interventions are unlikely to work because people aren't unhappy enough to lose weight. *BMJ* 2012;345: e8487). Per quanto alcune evidenze suggeriscano una correlazione diretta tra abito depressivo e obesità (McElroy SL, et al. *J Clin Psychiatry* 2004;65:634-51), altri studi mostrano l'ininfluenza dell'obesità sullo stato soggettivo di benessere, specie se comparata a fattori quali la disoccupazione, lo stato di separazione, la disabilità (ad esempio l'incremento di 16 punti di BMI risulta avere un peso negativo sulla percezione soggettiva di benessere venti volte meno pesante dello stato di separazione) (Oswald AJ, et al. *Econ J* 2007; 117:441-59; Oswald AJ, et al. *J Public Econ* 2008;92:106-77). Beh, ci verrebbe da dire, non occorreva che tutto questo venisse a raccontarcelo un professore di economia. Ma è altrettanto vero che, se veramente vogliamo intraprendere qualcosa di utile per cambiare i comportamenti che influiscono negativamente sulla salute, è innegabile che dovremmo conoscere meglio quanto e come questi comportamenti influiscono sul benessere soggettivo delle persone. Il benessere "immediato" o la sofferenza sono determinanti primarie del comportamento dell'uomo (anche del bambino) e, da quanto ci viene detto (ed è ovvio che sia così anche sul piano evoluzionistico), l'uomo ha "uno scarso o assente incentivo edonico a perdere peso". Ciò spiega come tutti gli interventi preventivi (questo vale anche per il fumo o la droga stessa), basati sulla "minaccia" di conseguenze gravi sulla durata e qualità della vita futura, siano destinati a fallire (e sono effettivamente falliti) (secondo il prof. Dolan sono anche socialmente discriminanti perché possono avere qualche effetto positivo solo per degli eletti con stato culturale superiore - Meara ER, et al. The gap get bigger: changes in mortality and life expectancy, by education 1981-2000. *Health Affairs* 2008;27:350-60). Soprattutto se vogliamo fare prevenzione già dall'età pediatrica bisognerebbe agire attraverso provvedimenti concreti, obiettivi, che prescindano dalla "volontà" individuale (per esempio la riduzione della commercializzazione e pubblicizzazione di alimenti ipercalorici: *vedi* anche l'*England's New Calorie Reduction Pledge* finalizzato a ridurre di 5 miliardi di calorie l'introito calorico quotidiano degli inglesi) o che rimarchino gli effetti negativi "attuali" (e non futuribili) dell'eccessiva assunzione di calorie e del sovrappeso, ricorrendo magari anche a strategie di incentivo finanziario (Marteau TM, et al. *BMJ* 2009;338:b1415) e facendo maggiore attenzione alle lezioni che ci vengono dalle scienze del comportamento umano (Dolan P, et al. *J Econ Psychol* 2012;33:264-77).

RARE (MALATTIE)

THE LANCET

Sclerosi tuberosa: tenersi pronti a curare

La sclerosi tuberosa è una malattia genetica rara (1:6000) e complessa, caratterizzata principalmente dall'insorgenza in numerosi organi (inclusi il cervello, il rene, il polmone, la cute, il cuore, il fegato, l'occhio) di amartomi e di altri tumori in sé benigni. Tra questi particolare rilevanza hanno gli astrocitomi subependimali che possono causare epilessia intrattabile e anche morte improvvisa per idrocefalo acuto (compressione del forame di Monro). I geni correlati con la malattia sono il TSC1 e il TSC2 che codificano per due proteine (rispettivamente l'amartina e la tuberina) implicate entrambe in un complesso sistema di controllo della replicazione cellulare e che agiscono attraverso il loro legame con un recettore chiamato mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*). Per l'assenza di un segnale corretto di inibizione (cosa che appunto avviene nella sclerosi tuberosa per le mutazioni dell'amartina e della tuberina) il recettore mTOR fa partire a cascata una serie di segnali che promuovono la sintesi proteica e la proliferazione cellulare e di conseguenza lo sviluppo dei tumori (amartomi, angiomiolipomi, astrocitomi ecc.) che caratterizzano la malattia. Il recettore dell'amartina e della tuberina deve il suo nome (mTOR) al fatto che, in qualche modo per caso, si è scoperto che coincide con il recettore della rapamicina, farmaco che, noto anche con altri nomi come everolimus o sirolimus, è da tempo utilizzato come immunosoppressore, specie nei pazienti trapiantati d'organo. Alcuni studi preliminari e aneddotici (alcuni dei quali già riportati sulla pagina gialla) hanno dimostrato che il blocco del recettore mTOR attraverso la somministrazione di rapamicina può essere efficace nei pazienti con sclerosi (Kruger DA, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1801-11) e nei linfoangiomiolipomi renali (Bissler JJ, et al. *N Engl J Med* 2008;358:140-51). È ora stato pubblicato sul *Lancet* (Franz DN, et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:125-32) il primo studio randomizzato controllato contro placebo che conferma la reale efficacia dell'everolimus nel bloccare la crescita e nel ridurre significativamente le dimensioni degli astrocitomi subependimali dei soggetti con sclerosi tuberosa (*Figura*). Lo studio conferma l'utilità del farmaco anche nel ridurre di volume gli angiomiolipomi renali (tumori che erano presenti in circa il 40% dei casi con astrocitoma oggetto dello studio). Gli effetti collaterali sono modesti (viene comunque segnalata la possibilità che il trattamento con everolimus nelle ragazze induca amenorrea) ma va tenuto in conto che la terapia ha le caratteristiche di una vera e propria terapia sostitutiva e che quindi bisogna fare i conti con quello che può succedere in tempi di trattamento più lunghi della durata dello studio (12 mesi). Nell'editoriale che accompagna il lavoro (Geoerger B. *Lancet* 2013;381:95-6) viene peraltro rimarcato che la prospettiva futura è quella di associare alla rapamicina altri inibitori del sistema delle kinasi regolate dall'mTOR, potendo così rendere più efficace la terapia, evitare gli effetti collaterali della rapamicina e lo sviluppo di una resistenza al farmaco che può ridurne l'efficacia. Non dimenticatevi della sclerosi tuberosa. Riconsiderate lo stato di salute di vostri eventuali pazienti. Informateli al caso della possibilità di trattamento. Una possibilità che è brillante conseguenza del sapere e dell'aver compreso nel dettaglio il meccanismo molecolare di una malattia.



RMN prima (A, C) e dopo 12 settimane di trattamento (B, D) con everolimus in due bambini con astrocitoma subependimale a cellule giganti e sclerosi tuberosa. In entrambi si nota una significativa riduzione del volume della neoplasia (> 50%) e, in particolare nel secondo caso, dell'edema peritumorale. Da Lancet 2013;381:125-32, modificato.

NEJM

Il senso della terapia "antisenso" per l'atrofia muscolare spinale (e altre malattie genetiche)

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una rara condizione autosomica recessiva, caratterizzata dalla morte progressiva dei motoneuroni con paralisi flaccida. Nella forma più grave (SMA1) questa condizione porta a morte per insufficienza respiratoria nel primo anno di vita. La malattia è dovuta a mutazione con perdita di funzione del gene SMN1 che codifica per una proteina che regola la sopravvivenza dei motoneuroni (SMN = *Survival of Motoneuron*). Nell'uomo, questa proteina può essere prodotta in una certa quota grazie alla presenza, in un numero di copie variante da individuo a individuo, di un altro gene (SMN2). La trascrizione di questo gene è peraltro imperfetta e varia da individuo a individuo in relazione alla presenza di una "imperfezione" (sostituzione di una citosina con un uracile) nell'RNA messaggero del gene stesso. Uno studio pubblicato su *Nature* (Hua I, et al. *Nature* 2011;478:123-6) e largamente commentato sul *N Engl J Med* (MacKenzie A. Sense in antisense therapy for spinal muscular atrophy. *N Engl J Med* 2012;366:761-3) documenta come la somministrazione di oligonucleotidi antisenso, capaci di legarsi all'RNA messaggero del gene SMN2, migliori significativamente la produzione della proteina SMN e la sopravvivenza dei topi mutanti oggetto della sperimentazione. Un risultato concettualmente interessante, e ancora non ben spiegato, dello studio è dato anche dalla maggiore efficacia della somministrazione sistemica (sottocutanea) rispetto a quella cerebrale (intraventricolare e intratissutale): come a dire che (inaspettatamente) è più importante che la proteina di sopravvivenza dei motoneuroni venga espressa al di fuori del sistema nervoso centrale (nel cuore, fegato, sistema nervoso autonomo) che nel cervello e nel midollo spinale. L'efficacia clinica sull'uomo della terapia con oligonucleotidi antisenso nella SMA1 è già in via di sperimentazione in uno studio randomizzato controllato su neonati affetti. L'utilizzo degli oligonucleotidi antisenso finalizzato a ottimizzare l'efficienza di un gene paralogo, di un gene cioè che almeno parzialmente è in grado di compensare la funzione del gene mutato, potrebbe in futuro trovare applicazione in una larga serie di malattie genetiche oggi orfane di cura. Come è stato proposto per alcune emoglobinopatie (Atweh G, et al. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010;24:1131-44), come è in avanzata via di sperimentazione per la distrofia muscolare di Duchenne (Goermans NM, et al. *N Engl J Med* 2011;364:1513-22) e come sembra già realtà per l'ipercolesterolemia familiare (Costet P. *Pharmacol Ther* 2010;126: 263-78).

NEJM

Alla ricerca di una terapia per il rene policistico

Il rene policistico autosomico dominante è la malattia renale monogenica più frequente e rappresenta la quarta causa di insufficienza renale terminale nel mondo. Alcune evidenze sperimentali suggeriscono che l'ormone antidiuretico (vasopressina) abbia un ruolo importante nel favorire lo sviluppo e la crescita delle cisti che nel tempo vanno a sostituire il parenchima renale. D'altro canto, l'assetamento così come la soppressione della vasopressina sembrano ridurre il numero e la dimensione delle cisti e proteggere la funzione renale. Uno studio randomizzato controllato appena pubblicato sul *N Engl J Med* (Torres VE, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-18) e che ha coinvolto durante tre anni 1445 pazienti con rene policistico in età adulta (34-55 anni) documenta come il tolvaptan, un antagonista dei recettori V2 della vasopressina, sia efficace nel rallentare la crescita del volume renale e il deterioramento della funzione di filtrazione oltre che nel ridurre la gravità dei sintomi (coliche, ipertensione) associati alla malattia nella sua fase avanzata. Tutto quindi "abbastanza " bene, anche se l'evoluzione sembra essere soltanto rallentata. Il problema sta nell'elevato numero di casi che devono sospendere la terapia per gli effetti acquagenici della stessa (senso di sete, poliuria notturna, mucose secche, polidipsia, diarrea ecc.). Bene, sicuramente da tener presente. Ma occorre qualcosa di meglio.

REUMATOLOGIA

Trenta anni di Kawasaki

La prima volta della Kawasaki su *Medico e Bambino* risale al 1985 (Tamburlini G, Strinati R. 1985;4:182-90). Si tratta di un lavoro in qualche modo storico (pubblicato anticipatamente su *Helv Paediatr Acta* 1984:39:319-29), il primo a riportare una casistica omogenea italiana, raccolta in tutte le pediatrie del Friuli Venezia Giulia nel biennio 1981-1982: 23 casi, con una incidenza calcolata di 14 casi su 100.000/anno in bambini di età inferiore a 5 anni, del tutto comparabile con quella riportata allora in Giappone dallo stesso Kawasaki. Nessuno dei casi descritti era stato trattato con gammaglobuline (la prima segnalazione di una loro possibile efficacia è del 1984 - Furusho K, et al. *Lancet* 1984;2(8411):1055-7 - e viene annunciata alla fine dell'articolo, pur con una certa cautela) e viene descritto nel dettaglio un bambino deceduto per scompenso cardiaco dopo aver sviluppato in un mese di malattia un esteso aneurisma coronarico con successiva ischemia miocardica. Molti aspetti clinici, che hanno avuto nel tempo larghe conferme, vengono rimarcati: che i primi 5 anni di vita sono quelli di maggior incidenza, che i casi più gravi possono accompagnarsi a infiltrazioni polmonari, che ci può essere un interessamento epatico, che la piastrinosi può essere tardiva, che possono esserci dei casi clinicamente incompleti o atipici di più difficile riconoscimento (la cui conferma diagnostica, diremmo noi oggi, viene proprio dalla risposta alle Igvena). Viene alla fine suggerito un protocollo terapeutico che prevede le Igvena "nei casi più gravi", associato a una dose antiaggregante (3-5 mg/kg) di aspirina (oggi sappiamo che la dose deve essere invece antinfiammatoria: 80-100 mg/kg) e viene raccomandato di non utilizzare mai il "cortisone" in ragione di un effetto peggiorativo sul rischio di aneurismi coronarici che era stato segnalato in un, allora famoso, studio retrospettivo (Kato H, et al. *Pediatrics* 1979;63:175-9). Rispetto all'uso del "cortisone" nella Kawasaki le cose oggi sono molto cambiate, tanto che un recentissimo studio pubblicato sul *Lancet* (Kobayashi T, et al. Efficacy of immunoglobulin plus prednisolone for prevention of coronary artery abnormalities in severe Kawasaki disease (RAISE study): a randomised, open-label, blinded-endpoints trial. *Lancet* 2012;379:1613-20) e che ha coinvolto 248 (!) bambini con sindrome di Kawasaki a più alto rischio di sviluppare aneurismi coronarici (che sono definibili da uno *score* ottenuto tenendo conto di diversi fattori quali l'età inferiore all'anno, iposodiemia, ALT >100 U/l, durata della febbre < 4 gg, PMN > 80% nella formula leucocitaria, PCR > 100 U/l, piastrine basse) dimostra come l'associazione del prednisolone (2 mg/kg/die per 15 gg) alla dose standard di Igvena (2 g/kg) produca un significativo vantaggio nella prevenzione degli aneurismi coronarici (3% vs 23%) senza rilevanti effetti collaterali. Un altro, ancor più recente studio pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Tremoulet AH, et al. *J Pediatr* 2012;161:506-12.e1), va ancora oltre e richiama l'attenzione sull'esistenza di casi di sindrome di Kawasaki di particolare gravità perché resistenti alla terapia con Igvena anche quando "potenziata" dai corticosteroidi. Questi bambini sono identificabili geneticamente (polimorfismi di geni che regolano negativamente - ITPKC - i linfociti T o ne inducono l'apoptosi - CASP3) e rispondono prontamente alla terapia con ciclosporina.

Artrite sistemica idiopatica giovanile: una malattia autoinfiammatoria

Uno studio multicentrico randomizzato controllato contro placebo, pubblicato sul *N Engl J Med* e coordinato dal gruppo di reumatologi pediatri del Gaslini (Ruperto N, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Lancet* 2012;367:2396-406), dimostra l'efficacia del Canakinumab (un anticorpo monoclonale diretto contro l'interleuchina 1β (IL-1β) nel trattamento dell'artrite giovanile idiopatica sistemica. In realtà, il lavoro riporta i risultati di due studi. Nel primo viene dimostrato che il farmaco è efficace nell'indurre la remissione: nel 33% si tratta di uno spegnimento completo della malattia, nel 61% di una riduzione dell'attività di almeno il 70% (ACR 70) e nell'84% di una riduzione dell'attività di almeno il 30% (ACR 30) contro una efficacia del placebo rispettivamente dello 0% per la completa inattivazione, del 2% per l'ACR 70 e del 10% per l'ACR 30. Nel secondo viene dimostrata l'efficacia del farmaco, se utilizzato continuativamente (una volta al mese), nel mantenere la remissione (malattia inattiva a due anni nel 62% dei casi, ACR 70 nell'82% dei casi) e nel permettere la riduzione della dose di corticosteroidi (con completa sospensione degli stessi dopo 7 mesi nel 33% dei casi). L'efficacia di un farmaco bloccante l'IL-1β (il pirogeno endogeno) conferma quanto l'artrite giovanile idiopatica di tipo sistemico sia sottesa da un meccanismo patogenetico più simile a quello delle malattie autoinfiammatorie (caratterizzate appunto sul piano molecolare dal cattivo controllo dell'attivazione dell'IL-1) che a un disordine dell'immunità di tipo autoimmune. Per quanto riguarda il Canakinumab è certo che lo studio ci apre concrete possibilità di trattamento per i casi difficili. Senza peraltro che ci si debba lasciar prendere da un eccessivo entusiasmo. Sette casi hanno infatti

sviluppato durante il trattamento una sindrome di attivazione macrofagica (grave e ben nota complicanza della artrite idiopatica giovanile sistemica che, paradossalmente, proprio nelle malattie autoinfiammatorie, può essere favorita anche dall'uso dei farmaci biologici) e due di questi sono morti (2% dei casi entrati nello studio). Se dobbiamo prendere atto che la mortalità del 2% in circa due anni è in linea con la mortalità attesa che viene riportata per la malattia (Hashkes PJ, et al. *Arthritis Rheum* 2010;62:599-608) è anche vero che queste due morti proiettano una ombra oscura sulle conclusioni dello studio e impongono certamente, come del resto rimarcano gli Autori, che la sicurezza del farmaco venga meglio vagliata prima che l'ultima parola sia detta.
Un altro studio pubblicato sullo stesso numero del *N Engl J Med* (anche questo coordinato da un gruppo italiano - quello del Bambin Gesù) (De Benedetti F, et al. Randomized trial of Tocilizumab in systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* 2012;367:2385-95) dimostra come anche il Tocilizumab (questa volta l'anticorpo monoclonale è diretto contro l'IL-6) sia efficace nel trattamento dell'artrite giovanile sistemica di difficile controllo. L'IL-6 è senz'altro una delle citrochine con maggior significato patogenetico nel danno procurato dalla malattia (riassorbimento osseo, attivazione del reticolo endoteliale ecc.) e il razionale dello studio è decisamente forte. I risultati non differiscono sostanzialmente da quelli ottenuti con l'inibitore dell'IL-1 (Canakinumab) nel breve e nel lungo periodo ma, anche in questo caso, gli effetti collaterali (infezioni gravi, neutropenia, citolisi epatica) non sono rari (ci sono stati anche tre casi di MAS e tre morti, di cui una però accidentale) e impongono che la scelta sia non solo specialistica ma anche saggia e avvenga dopo una valutazione dei costi e dei benefici approfondita e condivisa (col paziente e la sua famiglia). A noi che siamo un po' meno specialisti (ma speriamo altrettanto saggi…) degli Autori sarebbe piaciuto che l'enorme mole di lavoro e il grande investimento di scienza, tempo e denaro avessero messo a confronto direttamente l'efficacia dei due farmaci piuttosto che ognuno di loro, in due lavori diversi, con il placebo. Ma siamo grati nello stesso tempo a questi nostri Colleghi per tutto quello che ci hanno insegnato con questi due studi: sulla cura ma anche sui meccanismi patogenetici dell'artrite giovanile sistemica.

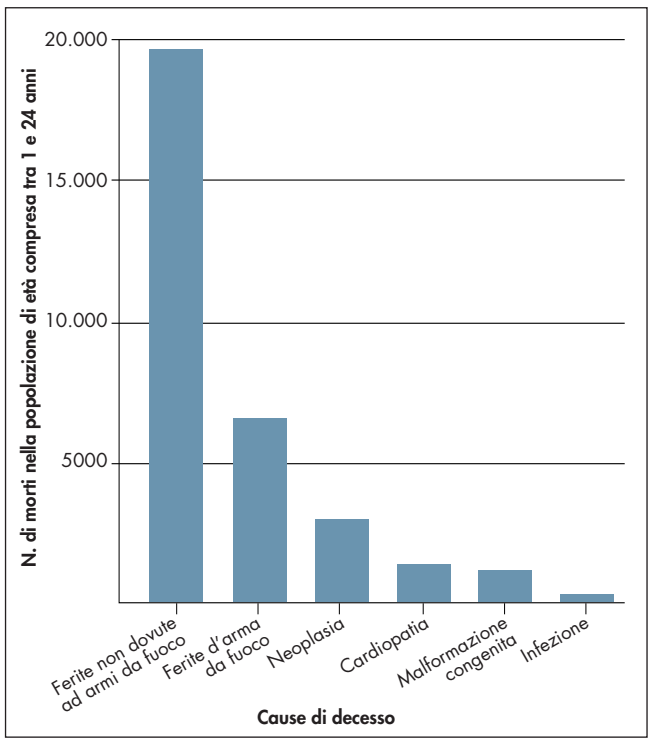
SOCIETÀ E BAMBINI

NEJM

Pistole, bambini (e pediatri americani)

Molti pediatri americani (non sono pochi quelli che hanno perso un loro pazientino a causa di un colpo di pistola) hanno sentito il bisogno di esprimere la loro vicinanza e di unirsi ai loro colleghi di Newtown nel piangere i venti bambini dell'asilo e i loro insegnanti uccisi il 14 dicembre 2012. Già, i pediatri. Pochi ci hanno pensato. Ma i pediatri di quei bambini, oltre alla tristezza e alla disperazione, devono aver provato un sentimento profondo di fallimento professionale. Come rimarcano sul *New England Journal of Medicine* due pediatri del Children Hospital di Boston (nella cui esperienza professionale c'è più di qualche bambino perso per un colpo di pistola) (Palfrey JS and Palfrey S. Preventing Gun Deaths in Children. *N Engl J Med* 2013;368:401-3) la prevenzione è il *core* del lavoro del pediatra e ogni pediatra americano dovrebbe essere triste sapendo che le morti di Newtown (ma anche il terrore, lo stress post-traumatico e la disperazione dei sopravvissuti) potevano essere prevenute. Nel 2010, negli USA, le ferite da arma da fuoco hanno causato la morte di 6570 (seimilacinquecentosettanta) bambini e giovani adulti di età compresa tra 1 e 24 anni (se ci limitiamo all'età pediatrica stretta sono 7 i bambini che muoiono ogni giorno negli USA per un colpo di pistola). Le ferite d'arma da fuoco, nei soggetti di età compresa tra 1 e 24 anni, causano il doppio delle morti da tumore, cinque volte le morti da cardiopatia e quindici volte le morti da infezione (*Figura*). Muoiono in diverse maniere: i bambini piccoli perché trovano un'arma carica in casa e sparano (a sé o altri) senza nemmeno sapere quello che fanno; i bambini più grandicelli, magari suggestionati da ciò che vedono in televisione, trovano l'arma e sparano (magari senza rendersi conto che la persona a cui sparano muoia veramente); gli adolescenti che finiscono con lo spararsi invece che fare a cazzotti per una ragazza o per un improvviso litigio; i ragazzi "problematici" o abusatori di alcol e droghe che possono finire con lo sparare o spararsi nel momento in cui perdono il controllo di sé; e ancora il ragazzo depresso, su cui tante volte abbiamo ritenuto di dover sollevare l'attenzione, che tenta il suicidio: quel tentativo che ha "solo" il 5% di essere letale se agito con i farmaci ma che è letale praticamente sempre se agito con la pistola. L'*American Academy of Pediatrics* ha esplicitamente riconosciuto e rimarcato queste vulnerabilità del bambino e ha formalmente

dichiarato (proprio poche settimane prima della tragedia di Newtown) che "l'assenza delle pistole dalle case e dalle comunità è la misura preventiva più efficace per prevenire il suicidio, l'omicidio e le ferite non intenzionali nel bambino e nell'adolescente" (Dowd MD, et al. Firearm-related injuries affecting the pediatric population. *Pediatrics* 2012;130:e1416-23). Sul piano pratico, fin dal 1994 la raccomandazione dell'*American Academy of Pediatrics* a tutti i pediatri era già stata quella di informarsi con i genitori sulla presenza di un'arma in casa e di dare il giusto consiglio per una conservazione sicura e che non desse accesso all'arma al bambino, e questa politica sembrava aver avuto un concreto successo (sia in termini di adesione dei pediatri sia in quelli di adesione delle famiglie alle loro raccomandazioni - Barkin SL, et al. *Pediatrics* 2008;122:e15-25). Tutto peraltro è stato bloccato a seguito dell'azione legale dell'associazione dei possessori di armi della Florida che ha fatto dichiarare l'illegalità di ogni azione preventiva dei pediatri che partisse dalla richiesta di informazioni sulla presenza o meno di armi in casa (Firearms Owner's Privacy Act, 2011). A livello del Congresso le cose vanno ancora peggio, visto che lo stesso ha votato che vengano sospesi tutti i finanziamenti al *Center for Disease Control* per le attività di ricerca finalizzate alla prevenzione e al controllo del possesso delle pistole (Kellerman AL, et al. *JAMA 2012; http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1487470*). I pediatri americani dichiarano di voler essere ora i promotori e gli attori di una grande iniziativa che coinvolga tutti gli americani, compresi i possessori di armi, per uscire dall'orrore e migliorare la società. Alcuni obiettivi concreti possono e devono essere raggiunti subito: la rimessa al bando delle armi da assalto, la riduzione delle armi nei posti pubblici, la riduzione della loro capacità di far danno, il controllo e la riduzione delle licenze per il porto d'armi, la liberalizzazione dei finanziamenti al CDA di Atlanta per promuovere la ricerca e la prevenzione sulle ferite da arma da fuoco, il maggiore controllo delle trasmissioni e della pubblicità sulle TV e sui videogames, la maggior attenzione alla cura dei giovani con disturbi del comportamento a rischio sociale. È l'unico modo, dicono, per "onorare i nostri bambini morti a Newtown e per prevenire la continua perdita di vite preziose per la nostra Nazione".

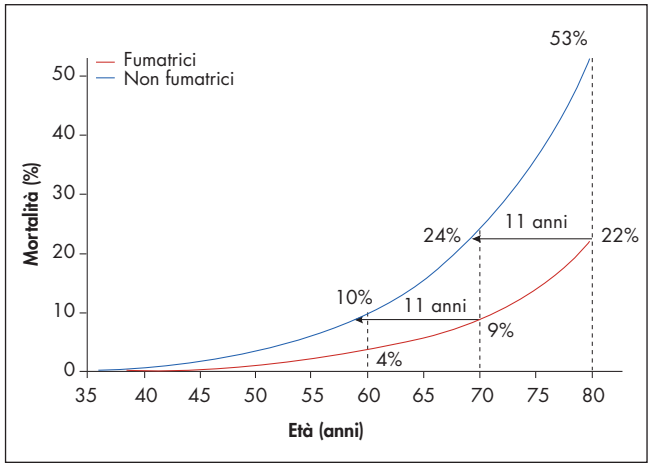


Cause di morte negli USA nel 2010 in soggetti di età compresa tra 1 e 24 anni (dati del Center for Disease Control di Atlanta, da N Engl J Med, modificato).

Dieci anni di vita in fumo

THE LANCET

Le donne hanno cominciato a fumare quanto gli uomini dagli anni Sessanta del secolo scorso (Wald N, et al. UK smoking Statistics. 2end edn. Oxford: Oxford University Press, 1991) e solo adesso possono essere ben definite le conseguenze al femminile di questo tipo di emancipazione sulla salute e sull'aspettativa di vita. Uno studio appena pubblicato sul *Lancet* (Pirie K, et al. The 21st century hazards of smoking and benefit of stopping: a prospective study of one million women in the UK. *Lancet* 2013;381:133-41) farà epoca e dovrebbe essere letto da tutti. Ve lo raccomando proprio, anche se, in apparenza, ma solo in apparenza, non è di interesse pediatrico. In pratica lo studio si è svolto reclutando tra il 1996 e il 2001 un milione e duecentomila donne nate mediamente nel 1943 e di età media di 55 anni (in realtà le donne reclutate erano state un milione e trecentomila ma centomila sono state escluse perché già malate di "qualcosa di importante"). Di queste donne sono state raccolte precise informazioni relative all'abitudine al fumo (se erano o no fumatrici, quanto fumavano, se lo erano state e quando avevano smesso ecc.) al momento del reclutamento e in seguito dopo 3 e 8 anni. Informazioni sul loro stato di salute e di vita o di morte sono state raccolte poi attraverso i registri sanitari nazionali fino al gennaio 2012. Lo studio ha portato alla luce evidenze sconcertanti. Elenco di seguito le principali. Due terzi delle cause di morte delle donne che fumano all'età di 50, 60 e 70 anni sono attribuibili al fumo. La mortalità delle fumatrici rispetto alle non fumatrici è più che doppia a 60 anni (4% vs 10%), a 70 (9% vs 24%) e a 80 (22% vs 53%) con una riduzione dell'aspettativa di vita a causa del fumo di 10 anni *(Figura)*. Questi dati sono delle medie ma il rischio è significativamente più elevato per chi ha cominciato a fumare durante l'adolescenza e continua a fumare più di 20 sigarette al giorno. Per le donne fumatrici di 20 sigarette al giorno in età adulta il rischio relativo di malattia cronica polmonare è



Mortalità "per tutte le cause" in donne adulte fumatrici da prima dei trenta anni (linea azzurra) e in donne non fumatrici (linea rossa). Stante l'evidenza che la mortalità delle donne fumatrici è sostanzialmente doppia di quelle non fumatrici dai 35 anni in poi, l'abitudine al fumo riduce mediamente di 10 anni l'aspettativa di vita di una donna fumatrice.

di 60 volte, quello di cancro del polmone è di 36 volte, quello di malattia cardiovascolare di 6 volte, quello di accidente vascolare neurologico di 4 volte. Smettere di fumare dopo i 40 anni riduce solo marginalmente l'eccesso di mortalità ma le cose possono andar meglio smettendo prima, con una riduzione del 97% se chi ha fumato da adolescente e da giovane smette prima dei 30 anni. Questo lavoro è corredato da grafici molto esplicativi e facili da interpretare. Penso dovremmo tenerli a disposizione e parlarne con i giovani (non solo donne) che frequentano il nostro studio.

THE LANCET

Te Wara Tapa Wha

I quattro "domini" che governano la salute (spirituale, mentale, fisica e familiare) nella cultura maori si chiamano appunto Te Wara Tapa e Wha, stanno su quattro pareti della casa e richiedono simmetria. Ma, stando allo studio appena pubblicato sul *Lancet* (Baker MG, et al. Increasing incidence of serious infectious diseases and inequalities in New Zealand: a national epidemiological study. *Lancet* 2012;379:1112-9) non sono poi così affidabili. Dallo studio risulta infatti che in Nuova Zelanda i ricoveri per infezione (che quando prevalgono su quelli per malattia cronica rimarcano l'arretratezza di una società) (Lim SS, et al. Socioeconomic inequalities and infectious disease burden. *Lancet* 2012;379:1080-1) sono aumentati dal 1989 sia in termini assoluti che in percentuale, e che questo aumento è quasi esclusivamente a carico della popolazione indigena (Maori e popolazioni del Pacifico) e dalla popolazione di origine europea non avvantaggiata sul piano socio-economico, popolazioni che hanno nel complesso un rischio più che doppio di ricovero per infezioni gravi. Sapevamo già che i Maori (che sono un quinto degli abitanti della Nuova Zelanda) fumano e bevono di più, sono più poveri e meno istruiti, usufruiscono poco dei servizi sanitari di base, hanno un'aspettativa media di vita inferiore di 8 anni rispetto ai cittadini neozelandesi di origine europea che vivono accanto a loro. Quanto registrato in Nuova Zelanda richiama a un concetto tanto banale quanto poco tenuto in conto dai politici: il modo più efficace per migliorare lo stato di salute di una società è investire sul suo grado di istruzione, e sul suo livello socio-economico (Social determinants of health and outcomes in New Zealand. *Lancet* 2012;379:1075). E d'altro canto conferma che il monitoraggio del peso specifico delle malattie infettive gravi come causa di morbilità e mortalità di una popolazione è un modo per valutarne il livello di sviluppo.

THE LANCET

Rischio di subire violenza e disabilità

Circa il 5% di tutti i bambini del mondo sono portatori di una disabilità e molte evidenze suggeriscono che, proprio in ragione della loro disabilità, siano paradossalmente esposti a un rischio aumentato di subire violenza (Sullivan PM. *Clin Child Fam Psychol Rev* 2009;12:196-216): o a causa della stigmatizzazione e discriminazione sociale, o a causa dell'ignoranza e delle credenze delle comunità cui appartengono (Groce N, et al. Violence against disabled children. Summary report: Yale School of Public Health, 2005) o per l'assenza di supporto sociale in cui si trovano i genitori (Ammerman RT, et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994;33:567-76) o infine a causa della disabilità stessa e del bisogno di cure mediche (Ammerman RT, et al. Maltreatment of children with disabilities. Chicago: National Committee to Prevent Child Abuse, 1993). Una metanalisi di 16 studi sull'argomento (Jones L, et al. Prevalence and risk of violence against children with disabilities: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet* 2012;380:899-907) documenta (pur riscontrando un'ampia variabilità da studio a studio) che mediamente un quarto dei bambini disabili sono oggetto di uno o più tipi di violenza (25% psicologica, 20% fisica, 13% sessuale) per un rischio che è 3-4 volte quello dei loro coetanei non disabili per ogni tipo di violenza subita. Il maltrattamento e la violenza subiti appaiono talmente frequenti nel bambino disabile che sembra ragionevole essere d'accordo con quanto suggerito dagli Autori: mettere in atto sempre e tempestivamente, in tutti i casi, quegli stessi interventi preventivi (sociali e familiari) che si sono dimostrati efficaci a ridurre la violenza contro i bambini NON disabili (McMillan HL, et al. *Lancet* 2009;373:250-66).

URGENZE

Dolore al sobbalzo? Pensa appendicite

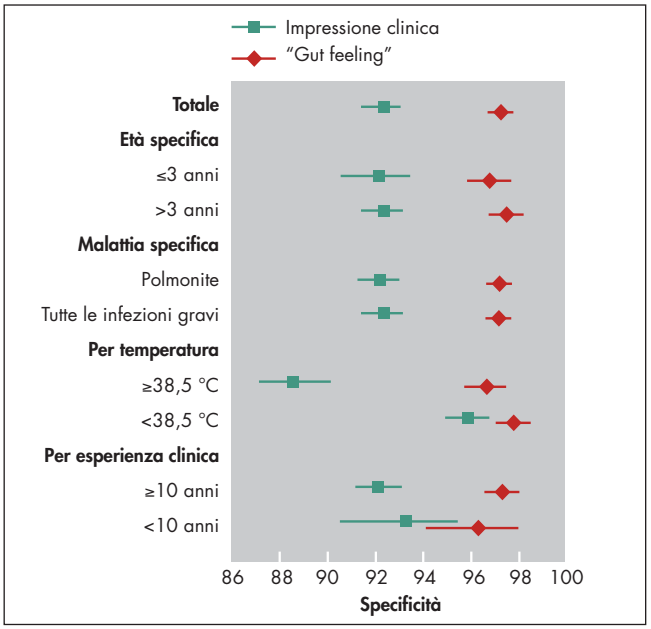
BMJ

La diagnosi di appendicite acuta resta difficile tanto che ognuno di noi ritiene di avere un suo trucco diagnostico personale. Come il *segno del barellino* (dolore acuto evocato dallo scuotimento del barellino) o il *segno della tosse* (impossibilità a fare un colpo di tosse profondo) o ancora il *segno del balzello* (incapacità a saltar giù dal letto). Bene, un articolo appena uscito sul *BMJ* (Ashdown H, et al. Pain over speed bumps in diagnosis of acute appendicitis: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2012;345:e8012) ne aggiunge un altro: il *segno del dolore al sobbalzo sui dissuasori di velocità* durante il trasporto in automobile. La sensibilità di questo segno si è dimostrata quasi assoluta (era presente in 33 dei 34 casi di appendicite - 97% - che sono stati poi confermati all'ispezione chirurgica e all'istologia). La specificità è risultata invece bassa (30%). Peraltro, in ragione di un valore predittivo negativo molto buono (90%) (e della "simpatia" che ci fa questo semplice segno anamnestico) non rinunceremo d'ora in poi a chiedere se il bambino portato in PS per sospetta appendicite si era lamentato a ogni sobbalzo dell'auto durante il trasporto in ospedale.

La "pancia" del pediatra

BMJ

L'estenuante routine di centinaia di visite di bambini sani rappresenta certamente un rischio che sfugga proprio "quello veramente grave". Molto spesso, il bambino con qualcosa di grave che sfugge al pediatra e che poi viene portato d'urgenza in ospedale (quello con sepsi meningococcica *in primis* ma non solo quello) è un bambino che non ha proprio niente di "obiettivo" ma che pure ha qualcosa che non convince. Qualcosa che, "a pancia" (*gut feeling* lo chiamano gli inglesi), poteva essere riconosciuto come potenzialmente grave. Dei 3369 bambini visti nell'ambulatorio del loro pediatra e oggetto dello studio, 21 (0,5%) sono finiti in ospedale per una infezione grave. Sei di questi avevano però "passato la visita" senza che fosse stato riscontrato nulla e sono stati poi portati direttamente all'ospedale dai genitori in condizioni molto gravi. Di fatto, però, in 2 di questi casi (0,2% di tutte le visite e 33% di quelli sfuggiti alla diagnosi del pediatra) il pediatra aveva annotato che "a pancia" qualcosa non andava: l'umore, la scarsa reattività all'ambiente, l'assenza di sorriso, un respiro non proprio normale e, in particolare, il fatto che la mamma avesse segnalato che il bambino era proprio diverso dal solito (Van den Bruel A, et al. Clinicians'gut feeling about serious infections in children: observational study. *BMJ* 2012;345:e6144). Stando alle annotazioni dei pediatri relative alle 3369 visite effettuate, la valorizzazione della sensazione "a pancia" di qualcosa di grave avrebbe recuperato un terzo dei casi sfuggiti al prezzo di 44 falsi allarmi (1,3% di tutti i bambini sarebbe stato mandato in Pronto Soccorso). E se un pediatra non ha la sensazione "a pancia" di qualcosa di grave la probabilità di una infezione grave non riconosciuta si dimezza, passando dallo 0,2% allo 0,1%. Come si può vedere schematizzato nella *figura* che accompagna l'articolo e qui riportata, il "gut feeling" ha una specificità significativamente più alta rispetto all'impressione clinica nel riconoscere la gravità della situazione indipendentemente dal tipo di problema (diagnosi finale), dall'età del bambino, dall'età del medico. Dicono gli Autori che se i pediatri lavorassero per comprendere meglio i fattori che determinano la loro capacità di intuire che qualcosa va male anche se la valutazione clinica è rassicurante (il *gut feeling* è appunto qualcosa di intuitivo, ben diverso dalla cosiddetta "impressione clinica" che, pur essendo un giudizio olistico delle condizioni del paziente, si basa sulla presenza o assenza di segni e sintomi - Stolper E, et al. *J Gen Int Med* 2011; 26:197-203; McCarthy PL, et al. *J Pediatr* 1987;110:26-30; Berger RM, et al. *Eur J Pediatr* 1996;155:468-73) migliorerebbero significativamente la loro abilità professionale.



Specificità comparata del "gut feeling" (barrette rosse) e dell'impressione clinica (barrette verdi). Le barrette rappresentano l'intervallo di confidenza al 95% dell'errore. Da BMJ 2012;345:e6144, modificato.

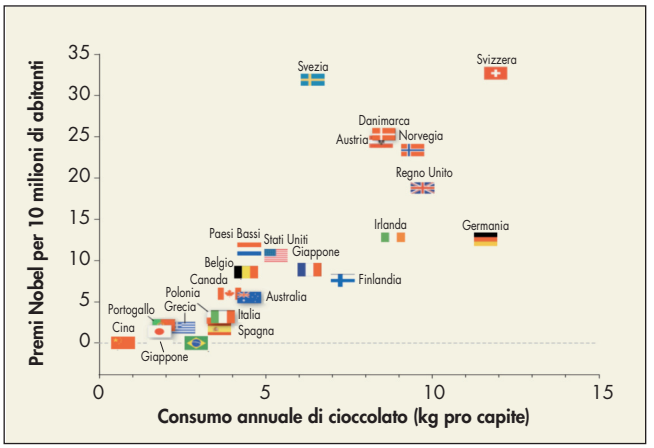
Bambini bruciati

La creazione di centri di riferimento e l'esistenza di protocolli ben definiti per l'identificazione dei pazienti meritevoli di trasferimento ha determinato un significativo miglioramento della prognosi dei grandi ustionati, sia di età adulta che di età pediatrica (Ryan CM, et al. *N Engl J Med* 1998; 338:362-6). L'estensione della superficie ustionata (assieme all'inalazione del calore) è considerata classicamente il più importante fattore prognostico, anche se la letteratura pediatrica su questo argomento è scarsa e poco aggiornata. Uno studio su 952 bambini ricoverati tra il 1998 e il 2008 in un singolo centro di riferimento americano con ustioni che interessavano una quota della superficie corporea variante tra il 30% e il 100% ci offre dei dati tanto indiscutibili quanto interessanti. La mortalità generale è obiettivamente piuttosto bassa (13%) ed è direttamente proporzionale alla quota di superficie corporea ustionata, variando dal 3% nei soggetti con ustioni contenute tra il 30% e il 40% della superficie e rimanendo relativamente accettabile (55%) anche per i casi con ustioni riguardanti una quota di superficie corporea superiore al 90%. Anche l'insorgenza di insufficienza multiorgano e di sepsi correla con l'estensione dell'ustione così come i segni biochimici di funzione (creatinina, bilirubina, sintesi di proteine costitutive come la prealbumina, l'apolipoproteina B e A_1 e la transferrina) e di resistenza all'insulina (glicemia) e la risposta infiammatoria generale (misurata dal livello di una larga serie di citochine). Dai risultati dello studio è possibile identificare il 60% di interessamento della superficie corporea come il *cut-off* che modifica significativamente la prognosi di una ustione in un bambino (con una incidenza di mortalità e complicanze gravi e inferiori al 10% in chi sta al di sotto e significativamente superiori per chi sta al di sopra) e che impone il trasferimento immediato alle cure di un centro superspecialistico (Kraft R, et al. Burn size and survival probability in paediatric patients in modern burn care: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2012;379:1013-21).

VARIE

Nobel al cioccolato

Sembra più una *gag* che uno studio scientifico. Ma è pubblicato sul *N Engl J Med* (Messerli FH. Chocolate consumption, cognitive function and Nobel Laureates. *N Engl J Med* 2012;367:1562-4) ed è comunque una provocazione divertente. Il numero di premi Nobel (per 10 milioni di abitanti/anno) è risultato linearmente proporzionale al consumo di cioccolata nel Paese di origine. Stando ai calcoli eseguiti dall'Autore (che dichiara un conflitto di interesse come abusatore di cioccolata amara Lindt…) il consumo minimo di cioccolata pro capite in un Paese, per avere un premio Nobel, è di almeno 2 kg/anno, mentre sembra necessario un aumento di consumo di almeno mezzo kg pro capite per avere un Nobel in più. Per dare qualche dettaglio, la Svizzera che ha il numero più alto di Nobel per 10 milioni di abitanti (35) ha un consumo medio pro capite di cioccolata di 12 kg/anno contro i 3 kg e mezzo dell'Italia che, per 10 milioni di abitanti, ne ha 4. Ma da dove nasce l'idea di correlare il consumo di cioccolata con il numero di Nobel prodotti da un Paese? Nasce dal fatto che la cioccolata è ricca di flavonoidi e che esistono inequivocabili evidenze scientifiche che questi antiossidanti naturali (contenuti in molti semi vegetali tra i quali quelli del cacao), se regolarmente assunti, migliorano le funzioni cognitive cerebrali nell'uomo e nell'animale e hanno un misurabile effetto terapeutico nella demenza senile (Nurk E, et al. *J Nutr* 2009;139:120-7; Desideri G, et al. *Hypertension* 2012;60:794-801; Bisson JF, et al. *Br J Nutr* 2008;100:94-101). Il numero dei Nobel è stato preso arbitrariamente come indicatore della qualità della funzione cognitiva media del Paese d'origine e la correlazione assolutamente lineare che è stata trovata tra consumo di cioccolata e numero di Nobel potrebbe stare a indicare (se non si tengono in conto i grandiosi limiti metodologici dello studio, tutti peraltro dichiarati dall'Autore stesso) che la cioccolata



Correlazione tra il consumo annuale di cioccolato pro capite nei Paesi e il numero di Nobel per 10 milioni di abitanti.

fa diventare "più intelligenti". O che, ipotesi ancora più simpatica, tanto più un popolo è intelligente, tanto più ama la cioccolata. Ma noi che facciamo i pediatri che cosa ce ne facciamo di tutte queste elucubrazioni (dolci o amare… che siano). Beh, intanto potremmo giurarci di non negare mai ai bambini (e a noi stessi) un quadretto di cioccolata. E poi potremmo correre a stracciare con maggiore gusto tutte quelle cartacce piene della falsa scienza dello svezzamento. Il nostro bambino, appunto, "si svezza da solo" (cioccolata compresa!).

BMJ

Cioccolata amara: bene, anzi benissimo, anche per abbassare pressione e colesterolo!

La cioccolata (amara) è ricca di flavonoidi che, agendo da antiossidanti, oltre a "far bene al cervello", hanno una dimostrata azione antinfiammatoria, antipertensiva e antitrombotica (Lippi G, et al. *J Throm Thrombolysis* 2009;28: 482-9). Diversi studi e una recente metanalisi concludono che il consumo costante di cioccolata amara (100 grammi al dì circa) riduce stabilmente di 5-10 punti la pressione sistolica in soggetti ipertesi e con ipertensione "borderline" (Taubert D, et al. *Arch Int Med* 2007;167:626-34; Ried K, et al. *BMC Med* 2010;8:39). Parimenti, una mezza tavoletta di cioccolata amara al giorno contribuisce a tener bassi i livelli di colesterolo totale e LDL (Jia L, et al. *Am J Clin Nutr* 2010;92: 218-25). In uno studio pubblicato sul *BMJ* un gruppo di ricercatori australiani (Zomer E, et al. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model. *BMJ* 2012;344:e3657) ha cercato di determinare i costi e i benefici a lungo termine, economici e di salute, del consumo pre-calcolato (100 g/die) e costante di cioccolata amara in una popolazione di soggetti con sindrome metabolica e ipertensione (ma senza diabete) e a rischio di incidenti cardiovascolari. Gli Autori hanno utilizzato un modello complesso di valutazione degli interventi sanitari (modello di Markov) (Sun X, et al. *J Health Econ* 2008;9:313-23), estrapolando i dati della letteratura già esistenti (la metanalisi sopra citata) per calcolare i presunti effetti clinici favorevoli del costante consumo di cioccolata nell'arco di dieci anni. Ebbene: prevedendo una compliance al progetto del 100%, il consumo giornaliero di 100 grammi di cioccolata amara preverrebbe 85 eventi cardiovascolari acuti (di cui 15 mortali) per 10.000 "trattati" in dieci anni. Un risultato a dir poco strepitoso anche se comparato a interventi di altro tipo, educativo e farmacologico e con rapporto costo/beneficio sicuramente favorevole, visto che la spesa media per persona (campagne di pubblicità, controllo della compliance ecc.) sarebbe di 40 dollari. L'intervento rimarrebbe fortemente raccomandabile anche prevedendo una compliance dell'80% (55 eventi prevenuti, costo individuale 32 dollari). Senza contare poi i vantaggi che avremmo sul colesterolo, sull'umore, sulle prestazioni intellettuali, sul precoce senso di sazietà e riduzione dell'introito calorico complessivo, sul piacere del gusto… Ma, si raccomandano gli Autori, la cioccolata deve essere amara: quella al latte o quella "bianca" contiene latte e troppo zucchero, nutrienti entrambi che inibiscono completamente gli effetti favorevoli dei flavonoidi su pressione e colesterolo.

BMJ

Anche la Grande Stampa ha un "lato oscuro"

La vendita delle copie separate di un articolo (estratti o "reprint") è una grande fonte di finanziamento per le riviste scientifiche. Tra i possibili acquirenti, oltre agli Autori, ci sono le ditte che magari hanno sponsorizzato lo studio e che possono trarre vantaggio dalla sua distribuzione "porta a porta". Uno studio caso-controllo pubblicato sul *BMJ* ha dimostrato che in alcune importanti riviste (*Lancet, Lancet Neurology, BMJ, GUT, Hearth* - il *N Engl J Med* non ha aderito allo studio) gli studi per i quali c'è maggiore richiesta di estratti (nel caso del *Lancet* si arriva a punte di 814.000 per singolo studio) hanno una probabilità significativamente più elevata (circa 10 volte di più) di essere stati sponsorizzati da una azienda rispetto agli "studi di controllo" pubblicati sulle stesse rubriche (Handel AE, et al. High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case-control study. *BMJ* 2012;344:e4212). Nei fatti si tratta di una possibile forma di conflitto di interesse occulto. Una possibile forma di condizionamento occulto della scelta di pubblicazione di un articolo. Perché, vista la resa economica della vendita degli estratti, è possibile, se non probabile, che gli articoli sponsorizzati dalle aziende (per i quali vi è più alta probabilità che venga richiesto un numero molto elevato di estratti) vengano accettati più facilmente per la pubblicazione. E del resto, come già avevamo letto sul *BMJ* qualche anno fa (Jefferson T. 2009;338:b354), gli articoli sponsorizzati dalle ditte sono più facilmente pubblicati proprio sulla "Grande Stampa".