

Cisapride: vita e morte senza onore (dalle linee guida delle Società Scientifiche alla Cochrane's). Un bell'editoriale (Bourke B, Drumm B. *Arch Dis Child* 2002;86:71-2) ci riporta a discutere della cisapride, recentemente ritirata dal commercio in relazione al possibile rischio di aritmie nel neonato e nel soggetto cardiopatico. Il ritiro dal commercio è coinciso temporalmente con la pubblicazione della "sentenza" della Cochrane's Library concernente l'efficacia del farmaco: sostanzialmente nulla, stando alla metanalisi degli studi controllati sull'uso della cisapride nel reflusso gastroesofageo e malattia correlata. Gli editorialisti temono che il rumore prodotto dal ritiro del farmaco per i supposti effetti collaterali impedisca la giusta risonanza delle conclusioni della Cochrane's. La cisapride è l'esempio di un farmaco la cui diffusione ha preceduto l'evidenza di utilità, ed è stata facilitata da linee guida e *consensus statement* prodotti con leggerezza da Società internazionali (per esempio quella di Gastroenterologia Pediatrica sia europea che americana). La "morte" della cisapride è avvenuta con disonore per i suoi (probabilmente enfatizzati) possibili effetti collaterali, mentre ancora ci si doveva chiedere se mai (vista l'assenza di prove di efficacia) «avrebbe dovuto scendere in campo». Attenti sempre, con i nuovi e i vecchi farmaci, perché così vanno spesso le cose. Le Società e i Comitati che producono linee guida dovrebbero documentare in maniera trasparente quanto queste sono effettivamente basate sulle evidenze.

Ipossiemia nel neonato e nel bambino malato: pensarci di più! Molti studi hanno dimostrato che l'ipossiemia è un fattore fortemente correlato alla mortalità dei bambini con infezione delle basse vie respiratorie, e che un uso tempestivo e adeguato dell'ossigenoterapia è viceversa efficace nel ridurre la mortalità stessa (Usen S. *BMJ* 1999; 318:86-91; Duke T. *Int J*

Tuberc Lung Dis 2000;5:511-9). Uno studio condotto su un'ampia popolazione di bambini consecutivamente ricoverati in un ospedale di base della Nuova Guinea (491 tra neonati, lattanti e bambini di età inferiore a 5 anni) ha messo in evidenza un'elevatissima frequenza di ipossiemia (saturazione di O₂ < 85%) sia tra i casi con dimostrata infezione respiratoria delle basse vie (73%) sia, un po' inaspettatamente ma neanche tanto, tra gli altri casi (32%) (si trattava di neonati o bambini con sepsi, sifilide congenita, malnutrizione severa, asfissia neonatale, basso peso alla nascita, ma senza polmonite). I segni clinici classicamente ritenuti predittivi dell'ipossiemia (cianosi, polipnea, difficoltà nell'assunzione di cibo, riduzione dell'attività spontanea, movimenti di "nod-ding" con il capo) hanno mostrato un buon valore predittivo (superiore all'80%) solo nei casi con infezione delle basse vie respiratorie, mentre nei casi senza patologia respiratoria il valore predittivo dei segni clinici rispetto all'ipossiemia è stato insoddisfacente (66% nei neonati, 47% nei bambini più grandicelli) (Duke T, et al. *Arch Dis Child* 2002;86:108-11). Gli Autori sottolineano l'importanza di pensare all'ipossiemia in ogni bambino ricoverato per una patologia di un certo rilievo, e la necessità di utilizzare routinariamente, in questi casi, l'ossimetria transcutanea per individuare i casi che necessitano di ossigenoterapia; la qual cosa, secondo gli Autori, ha un rapporto costi/benefici favorevole anche nei Paesi in via di sviluppo, dove l'ossigenoterapia è una risorsa limitata. Basandosi solo su parametri clinici, si rischierà di non fornire l'ossigeno a chi ne ha bisogno, somministrandolo nel contempo a un eccesso di bambini che ne potrebbero fare a meno.

Febbri ricorrenti (ovvero quando Medico e Bambino esce sul New England Journal of Medicine): genetica e altre considerazioni. L'argomento della febbre ricorrente o periodica (ereditaria e non) è

stato di recente esaurientemente trattato in un Focus di *Medico e Bambino* (2001;20:225-38), specialmente nell'articolo di Tommasini e Neri. Ci sentiamo di doverlo brevemente riprendere sulla Pagina Gialla per le sottolineature che vengono fatte sull'argomento in un articolo di revisione sulle febbri periodiche ereditarie pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (Drenth JPH, et al. 2001;345:1748-57). Si parla principalmente di *febbre mediterranea* (durata breve degli episodi - un paio di giorni -, gene riconosciuto sul braccio corto del cromosoma 16 codificante per una proteina - la marenostrina - espressa nei leucociti, forse implicata nella "disattivazione" della frazione 5 del complemento); di *sindrome da iper-IgD* (esordio degli episodi nel primo anno, durata della febbre più lunga che nella febbre mediterranea, in genere 5-7 giorni; gene implicato quello della mevalonato-chinasi sul braccio lungo del cromosoma 12); di *febbre iberniana* (forma questa più rara di febbre periodica familiare dominante, dovuta a un difetto del recettore solubile del TNF-alfa, a sua volta dovuto al difetto di una proteasi codificata da un gene locato sul braccio corto del cromosoma 12, caratterizzata da episodi febbrili ricorrenti, questa volta di lunga durata, anche tre settimane). Altre febbri ricorrenti su base genetica esistono (come quella associata a orticaria da freddo o a sordità progressiva) comunque correlate a mutazioni di geni che codificano per modulatori della risposta infiammatoria. Nulla di diverso, in pratica, da quella parte di casi con malattia di Crohn che sembrano correlati a mutazioni del gene NOD2, gene che codifica per proteine che modulano la risposta infiammatoria verso molecole molto rappresentate in natura (come LPS e altre molecole della flora batterica). In molte (tutte?) le malattie caratterizzate da febbre ricorrente/persistente su base infiammatoria si può dunque ipotizzare una patogenesi di un solo tipo (eccessiva o persi-

stente attivazione dell'immunità naturale), sottesa però da diversi tipi di difetti a loro volta dipendenti da altrettanti errori genetici. Probabilmente è così anche per le PFAPA, che forse non sono "una cosa sola" (e che forse capiremo meglio studiando la loro relazione con la miriade di geni che regolano la risposta immune innata).

Trombocitopenia idiopatica autoimmune: adulti e bambini. Il trattamento della trombocitopenia idiopatica autoimmune rimane fortemente dibattuto. I punti di confusione sono più di uno, a cominciare dall'indicazione (la più importante è la prevenzione dell'emorragia interna, specie quella endocranica, evenienza che pare peraltro assolutamente eccezionale) e dall'assenza di dati che dimostrino che il trattamento, qualsiasi esso sia (corticosteroidi ad alte o basse dosi, immunoglobuline endovena), è in grado di modificare la storia naturale della malattia rispetto all'astensione da ogni tipo di intervento (anche quando la piastrinopenia appare gravissima con conta inferiore a 20.000 piastrine/mm³). È interessante notare, tra l'altro, che, pur essendo la mortalità dell'adulto con piastrinopenia autoimmune cronica lievemente maggiore dell'atteso (fattore 1,3), questa è dovuta quasi esclusivamente a complicanze infettive favorite dalla terapia immunosoppressiva piuttosto che da complicazioni emorragiche. Detto questo, un recente studio collaborativo francese, su 122 adulti con piastrinopenia idiopatica autoimmune severa (conta piastrine < 20.000/mm³), ha confrontato l'efficacia della terapia con steroidi endovena ad alte dosi con quella con immunoglobuline endovena (0,7 g/kg), dimostrando la superiorità di questa ultima per la rapidità e la persistenza della risposta (conta piastrinica > 50.000/mm³) nella prima settimana (Godeau B, et al. *Lancet* 2002;359:23-29). La situazione pediatrica è stata "fotografata" circa contemporaneamente

in uno studio "intercontinentale" (136 reparti ospedalieri, 38 nazioni dei 5 continenti, 2031 casi) (Kuhne T, et al. *Lancet* 2001; 358:2122-5). La malattia è più frequente in primavera e ha un Nadir in autunno. Nonostante i valori medi iniziali di piastrine fossero molto bassi (15.000/mm³) il 27% dei casi non è stato nemmeno ricoverato. Dei rimanenti casi, il 31% non ha ricevuto alcuna terapia, il 29% ha ricevuto le immunoglobuline endovena, il 33% ha ricevuto terapia steroidea e una piccola quota (7%) ha ricevuto entrambe le terapie. In due casi soltanto è stata registrata una emorragia endocranica (in un caso a distanza di 4 mesi dall'acuzie). Forse bisognerebbe mettersi al lavoro per capire veramente cosa conviene fare. Forse "niente".

L'immunizzazione di bambini adottati dalla Cina. Negli ultimi decenni oltre 20.000 bambini sono stati adottati in Europa e negli Stati Uniti, provenienti da Paesi in via di sviluppo. Nel 1990 è stata possibile l'adozione dalla Repubblica Popolare Cinese, per cui molti bambini provenienti da quel Paese sono giunti in Occidente, molti dei quali con un certificato di vaccinazione. Nonostante sui documenti venisse riportata la vaccinazione contro DTP, a un primo esame è risultato che circa un terzo di loro non aveva anticorpi protettivi per le rispettive malattie. Per questa ragione si è ritenuto che i certificati siano falsi, anche perché risultano scritti con la stessa matita, portano la stessa data in mesi successivi e spesso riportano una data che è precedente a quella di nascita del bambino. In uno studio accurato su 98 bambini adottati dalla Cina, tutti dotati di un documento di vaccinazione, è stato osservato che circa il 15% di loro non aveva anticorpi contro la difterite e il tetano e circa il 20% contro il poliovirus (Schulpen TWJ, et al. *Lancet* 2001;358:2131-2). Sulla base di questi risultati viene suggerito di saggiare nei bambini provenienti

dalla Cina il valore degli anticorpi contro difterite, tetano e polio e, se le concentrazioni sono inadeguate, somministrare un'intera serie di vaccini.

Sempre più talidomide per le malattie infiammatorie croniche (Crohn, artrite reumatoide). Il ritorno della talidomide (farmaco il cui effetto teratogenico, se assunto in gravidanza, non va dimenticato) è già stato annunciato sulla Pagina gialla del settembre 1998 e del febbraio 2000 parlando della sua efficacia in manifestazioni infiammatorie croniche e in malattie autoimmuni (la malattia di Behçet, l'affetti orali dei pazienti HIV, l'artrite reumatoide, la malattia infiammatoria cronica intestinale). Una recente segnalazione (Lehman TJA, et al. *J Pediatr* 2002;140:125-7) si aggiunge all'aneddotica dell'efficacia del farmaco nell'artrite reumatoide (in questo caso giovanile) resistente al trattamento steroideo e agli altri immunosoppressori. Un altro studio (questa volta riguardante la malattia infiammatoria cronica intestinale) (Bauditz, et al. *Gut* 2002;50:196-200) non solo ne conferma l'efficacia in casi di malattia corticoresistente/dipendente ma aggiunge anche qualche informazione sul meccanismo d'azione. In pratica, viene data dimostrazione che la talidomide è capace di inibire in vivo la sintesi del TNF-alfa (cosa che ci aspettavamo per evidenze precedenti da esperimenti in vitro) e dell'interleuchina 12 (e questa è una novità), citochine, entrambe, che sono iperesprese nella mucosa intestinale dei soggetti con MICI. Una nota pratica, che può essere di qualche interesse vista la dose-dipendenza dei possibili effetti collaterali della talidomide (sonnolenza, nevrite), riguarda il fatto che nella nostra personale esperienza su pazienti con malattia di Crohn trattati per tempi molto lunghi (Facchini, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:178-81) il farmaco è efficace anche a dosaggi molto bassi (0,5-1 mg/kg).