

Studi di alta qualità per rimedi di bassa efficacia: il caso dell'obesità.

Nonostante i pediatri vengano continuamente richiamati a occuparsi del crescente problema dell'obesità, non vi sono convincenti evidenze sull'efficacia dei provvedimenti terapeutici che il pediatra stesso può mettere in atto. L'agenzia americana che guida gli interventi preventivi (USPSTF: *US Preventive Services Task Force*) ha ora commissionato una metanalisi finalizzata a rivalutare l'efficacia di due tipi di intervento a livello delle cure primarie sul bambino e adolescente sovrappeso e obeso: quello puramente comportamentale (riservato agli obesi medio-lievi e basato sui soli consigli dietetici e relativi all'attività fisica e a un supporto psicologico) e quello combinato, comportamentale e farmacologico con orlistat -un inibitore delle lipasi- o con la sibutramina -un inibitore centrale dell'appetito- (nel ridurre l'obesità grave - BMI > 35). Per quanto gli Autori rimarchino come negli ultimi anni siano apparsi studi di qualità migliore rispetto al passato, solo 15 di 2786 studi inizialmente considerati sono stati giudicati di qualità metodologica sufficiente per essere presi in considerazione per la metanalisi. Le conclusioni lasciano comunque delusi. L'efficacia che dobbiamo aspettarci da un intervento comportamentale nei bambini e adolescenti in sovrappeso è minimo, produce al massimo un arresto dell'incremento esponenziale del peso a 12 mesi, senza evidenze di efficacia nel lungo periodo. L'intervento combinato, comportamentale e farmacologico (in particolare per la sibutramina) nei ragazzi obesi più gravi, sembra avere una efficacia lieve ma misurabile a breve termine (0,85-2,6 punti di BMI), ma non esiste alcun dato su quanto il vantaggio si mantenga dopo la sospensione del farmaco. Così come non esistono dati che quantifichino l'efficacia di questi interventi sulla morbidità associata (Whitlock EP, et al. *Pediatrics* 2010;125:e396-e418).

Annunci di morte dagli indiani d'America. I nostri bambini sono sempre più obesi (15% dei bambini americani di 6-19 anni, 30% se di etnia ispanica o africana), ma lo sono

relativamente da poco e si dovrà aspettare qualche anno per vedere gli effetti di questo fenomeno sulla mortalità precoce in età adulta. Tra i bambini degli indiani d'America (Pima), invece, l'obesità è un fenomeno diffuso da molti anni, tanto che già alla metà del secolo scorso ne erano affetti circa il 30% (BMI > 95°centile). Un grandioso studio prospettico su una coorte di 4857 bambini indiani d'America non diabetici, reclutati tra il 1945 e il 1984 e seguiti nel tempo per una media di 24 anni (range 5-54 anni), ci anticipa come l'obesità (BMI nel quartile più alto) in età pediatrica raddoppi il rischio di morte precoce (entro i 55 anni) da cause endogene non accidentali (epatopatia alcolica, malattia cardiovascolare, diabete e nefropatia diabetica ecc.). Un aumento significativo del rischio di mortalità precoce è risultato correlato anche all'iperglicemia (+75% per i bambini nel quartile più alto) e all'ipertensione (+50%), ma non all'ipercolesterolemia (Franks PW, et al. *N Engl J Med* 2010;362:485-93).

Autismo e colite non specifica con iperplasia linfoide: un articolo "ritirato" dal Lancet. E un saluto a due bravi colleghi. Molti di voi se lo ricorderanno. Si trattava di uno studio in cui veniva ipotizzata una correlazione tra colite aspecifica cronica, vaccinazione antimorbillosa e autismo infantile (Wakefield AJ, et al. *Lancet* 1998;351:637-41). Questa correlazione è stata successivamente smentita da ampi studi epidemiologici svolti in tutto il mondo. Ma ciò che certamente colpisce di più oggi i lettori del *Lancet* (e molti pediatri di tutto il mondo) è che la rivista ha formalmente ritirato l'articolo perché il procedimento condotto dall'*UK General Medical Council* ha potuto stabilire che lo studio era stato metodologicamente scorretto e contrario all'etica della ricerca: i casi non erano stati reclutati consecutivamente e comprendevano anche bambini le cui famiglie erano interessate a documentare la correlazione tra vaccinazione e autismo avendo avviato un procedimento per ottenere un risarcimento, il parere favorevole del comitato etico presentato alla rivista era falso e, stando così le cose, gli accertamenti anche invasivi ese-

guiti durante lo studio (colonscopie, esami radiologici) erano stati ingiustificati e ingiustificabili anche sul piano della conoscenza scientifica (Retraction. *Lancet* 2010;375:445). Lo studio era stato condotto e coordinato da uno psichiatra (AJ. Wakefield) con il necessario aiuto di una serie di gastroenterologi (che, tra l'altro, saputo come erano andate le cose, si erano già dissociati e avevano ritirato la loro firma dal lavoro). Non possiamo ovviamente in nessun modo pensare di dare un nostro giudizio così da lontano e certamente le accuse sono gravi e documentate. Forse, ci verrebbe da dire, non tutti gli Autori sono colpevoli o sono stati consapevoli del misfatto allo stesso modo. Certo è che tra di loro ci sono due miti della gastroenterologia pediatrica mondiale: John Walker Smith e Simon Murch. Due amici e al contempo due riferimenti "indiscutibili" per tutti noi che siamo cresciuti col crescere della gastroenterologia pediatrica negli ultimi 30 anni (dalla celiachia alle MICI), due grandi colleghi che stentiamo a credere meritino l'infamia che gli è piombata addosso e che ci piace salutare dalle pagine di *Medico e Bambino* per far sentir loro la nostra immutata amicizia e stima.

Propranololo "salvavita" nell'angiomasia sottoglottica. Ormai lo sappiamo tutti. Il propranololo va considerato un farmaco di prima scelta nel trattamento dell'emangiomasia infantile, almeno nei casi in cui è presente un grave rischio per la salute e/o un grave danno estetico. Merita a questo proposito di essere riportata la segnalazione del caso di un lattante di tre mesi affetto da distress respiratorio conseguente a emangioma mediastinico comprimente la trachea e progressivamente ingravescente nonostante terapia steroidea ad alte dosi. L'aggiunta del propranololo (2 mg/kg) al prednisolone ha portato a risoluzione dei sintomi in due giorni e al dimezzamento della massa emangiomasia in una settimana (Truong MT, et al. *J Pediatrics* 2010;156:335-8). Un caso in tutto e per tutto simile al caso "indimenticabile" presentato a Vicenza dal nostro amico Maurizio Parisi (pag. 121).

Dosare la procalcitonina per risparmiare antibiotici in terapia intensiva. Il dosaggio della procalcitonina (un precursore della calcitonina) è un fedele marcatore di infezione batterica che, a differenza della proteina C reattiva, è di grande aiuto nel differenziare la febbre da causa infettiva da quella da causa infiammatoria senza infezione o di altra origine. Uno studio che ha coinvolto più di seicento pazienti ricoverati in terapia intensiva dimostra ora che il monitoraggio della procalcitonina e l'utilizzo di questo parametro per decidere se continuare o sospendere la terapia antibiotica portano a una misurabile riduzione della durata della stessa terapia (vengono risparmiati circa tre giorni ogni 28) senza aumentare la mortalità. Dati certamente interessanti anche se gli Autori non sono in grado di dirci quanto questo risparmio sia vantaggioso anche in termini di ecologia delle resistenze batteriche e soprattutto in senso economico (gli antibiotici costano cari, ma anche il costo del dosaggio ripetuto della procalcitonina non è da poco...) (Bouadma L, et al. *Lancet* 2010;375:463-74).

Autoanticorpi tiroidei (TPO, TG) nei celiaci: cosa vogliono dire, cosa fare. La tiroidite di Hashimoto è la manifestazione autoimmune più frequentemente associata alla celiachia e il dosaggio degli autoanticorpi tiroidei (antitireoperossidasi-TPO e antitireoglobulina-TG) vengono usualmente dosati durante il follow-up del bambino celiaco. In uno studio su 135 bambini celiaci, seguiti nel tempo per un periodo medio di 8,9 anni (range 3-17), gli anticorpi antitiroidei sono risultati presenti in almeno una occasione in 34 casi (25%) e 31 di questi (23%) sono rimasti positivi durante tutto il follow-up. Peraltro solo 8 (26%) di questi casi hanno sviluppato un ipotiroidismo subclinico (aumento del TSH) tanto che gli Autori concludono che gli anticorpi antitiroidei nei bambini celiaci (almeno in quelli che, come nella loro casistica, stanno facendo bene la dieta senza glutine, *ndi*) hanno un valore predittivo di disfunzione tiroidea relativamente basso (Cassio A, et al. *J Pediatr* 2010;156:292-5).

Le determinanti della buona compliance alla dieta senza glutine. La dieta senza glutine rappresenta il presidio terapeutico fondamentale e irrinunciabile per il soggetto celiaco e gli garantisce uno stato di salute e una qualità di vita comparabile a quella della popolazione generale. Ciononostante, l'abbandono della dieta durante l'adolescenza rappresenta una evenienza tutt'altro che rara e questo problema merita di essere meglio valutato e compreso prima di predisporre gli interventi correttivi. Soprattutto andrebbe valutato se l'insieme dei messaggi assurdamente (a-scientificamente) rigidi e minacciosi rispetto ai possibili (e mai dimostrati) danni prodotti da assunzioni casuali di alimenti contaminati da tracce di glutine o riguardanti in maniera altrettanto assurda e a-scientifica la necessità di seguire delle regole di "igiene aglutinata" (ad esempio utilizzare stoviglie, piatti e posate separate per cucinare e mangiare), non finiscano per diminuire anziché migliorare le capacità (e la voglia) del giovane celiaco di aderire alla dieta. In un bellissimo studio dei nostri amici napoletani guidati da Luigi Greco (Errichiello S, et al. *JPGN* 2010; 50:54-60) viene dimostrato che il 25% degli adolescenti celiaci dichiara apertamente di non aderire alla dieta. Nonostante tra il gruppo dei non aderenti alla dieta e il gruppo di chi la dieta dichiara di farla bene non ci siano differenze significative sul piano auxologico, coloro che non fanno bene la dieta presentano sintomi gastrointestinali, cutanei e di altro tipo in una proporzione significativamente maggiore. Gli anticorpi anti-transglutaminasi, che hanno ottima sensibilità al momento della diagnosi, risultano poco sensibili per individuare i trasgressori (ne "beccano" soltanto il 30%) (ma questo si sapeva già). L'integrazione sociale e scolastica (non il successo scolastico) e il non sentirsi oppresso dalla dieta senza glutine sono risultati, all'analisi multivariata, le determinanti più importanti e le uniche correlate in maniera statisticamente significativa con la buona compliance. Come dire, se li lasciate in pace, non li tormentate con minacce assurde sui rischi (inesistenti!) di even-

tuali assunzioni di alimenti contaminati con tracce di glutine, li aiutate a essere sicuri di sé e li rassicurate su quanto sarà facile fare una dieta corretta, gli adolescenti celiaci svilupperanno una personalità più forte e sicura, non si sentiranno limitati dalla loro malattia, avranno una interazione sociale e scolastica più adeguata e trasgrediranno di meno la dieta senza glutine.

Progressi nel mondo: curare il kala-azar in un colpo solo. La leishmaniosi viscerale (kala-azar) è un flagello di molti Paesi in via di sviluppo e si calcola che circa la metà di tutti i casi al mondo sopravvengano in India, nella regione del Bihar (Murray HW, et al. *Lancet* 2005;366:1561-77). Le terapie più efficaci e sperimentate riguardano la somministrazione parenterale prolungata (3-4 settimane) di amfotericina B o paromomicina (Sundar S, et al. *N Engl J Med* 2007; 356:2571-81) o quella orale di miltefosine (Sundar S, et al. *N Engl J Med* 2002;347:1739-46). Altrettanto efficace si è dimostrata anche la somministrazione per breve periodo (5 giorni) della più costosa amfotericina B lisosomiale (*AmBisome*) (Sundar S, et al. *Clin Infect Dis* 2004;38:377-83). Entrambe le soluzioni, per quanto teoricamente efficaci, non erano di fatto applicabili in India dove sussistono condizioni in cui è difficile garantire una cura per quattro settimane consecutive ed è impossibile utilizzare routinariamente un farmaco, anche per soli 5 giorni, quando costa, come *AmBisome*, 200 dollari a fialone. Il problema sembra ora "sbloccarsi": da un lato la ditta produttrice di *AmBisome* lo ha messo a disposizione dei Paesi in via di sviluppo a un prezzo dieci volte inferiore, dall'altro uno studio sul campo che ha coinvolto 410 indiani (bambini e adulti di età compresa tra 2 e 65 anni) con kala-azar ha dimostrato che una singola dose di 10 mg/kg di *AmBisome* è in grado di curare il 100% dei casi e di mantenere la remissione a distanza di sei mesi nel 95,7% degli stessi (Sundar S, et al. *N Engl J Med* 2010;362:504-12). Bene per il mondo e da ricordare anche per i nostri rari (ma non poi rarissimi) casi.