

30 anni M&B

1982 - 2012

**La febbre da denti esiste veramente?** Questo articolo uscito sul quarto numero di *Medico e Bambino* (anche se, piccola curiosità storica, annunciato erroneamente nell'indice del primo numero) rappresenta nei fatti un esempio *ante litteram* di metanalisi: una revisione critica e selettiva della letteratura per mettere ordine in un problema tanto banale quanto (almeno allora) dibattuto. Era un articolo non firmato, come spesso usavamo fare allora: un po' per non ripetere troppe volte gli stessi nomi d'Autore, un po' perché eravamo convinti che fosse giusto così, trascinati dall'ideologia che quello che stavamo facendo doveva semplicemente essere utile agli altri. Solo tre studi prospettici, tra i tanti presenti nella letteratura di allora, furono presi in considerazione perché ritenuti sufficientemente adeguati sul piano metodologico (e dire che la *Cochrane* era lontana

dal nascere...). Le conclusioni? La dentizione può associarsi a disturbi "locali" (come la salivazione) o generali (come l'irritabilità). Non è invece associata a febbre. Tutto questo vuol dire, sottolineano gli Autori, che se un bambino con eruzione dentaria (in corso o appena avvenuta) ha la febbre va visitato e affrontato come un qualsiasi altro bambino con febbre per non incorrere nel rischio di mancare una diagnosi di malattia suscettibile di cura (Redazionale. *Medico e Bambino* 1982,1(4),61-3). La letteratura che si è aggiunta negli ultimi trent'anni conferma che eravamo nel giusto. Nel 2007, una metanalisi pubblicata su una autorevole rivista internazionale (Tighe M, et al. *Arch Dis Child* 2007;92:266-28) conclude che non ci sono evidenze che la dentizione procuri febbre, che non si può nemmeno dire che esistano con certezza sintomi specifici della dentizione (in uno degli studi prospettici presi in considerazione l'ipersalivazione, l'arrossamento gengivale, l'irritabi-

lità o l'alvo irregolare mancano del tutto in più del 35% delle eruzioni) e che quindi non bisogna mai accettare una diagnosi di comodo di "febbre da denti" senza aver prima escluso altre cause. Un recentissimo studio prospettico pubblicato su *Pediatrics* (Ramos-Jorge J, et al. *Pediatrics* 2011;128:471-6), pur evidenziando la possibilità che la dentizione si accompagni a qualche disturbo minore come l'irritabilità e l'ipersalivazione, riconferma inequivocabilmente che la febbre da denti "non esiste" e rimarca che questa diagnosi non andrebbe quindi mai posta. Ci sconsiglia non poco, quindi, che nell'ultima edizione (la diciannovesima) del nostro mitico *Nelson*, la *low-grade fever* venga ancora segnalata come un sintomo di accompagnamento della dentizione (pag. 1257). Il prof. Tinnanoff che ha scritto il capitolo è un odontoiatra e, probabilmente, legge una letteratura diversa da quella che leggiamo noi... Lo abboneremo a *Medico e Bambino*!

**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 *British Medical Journal* (Brodie M. *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 tossi-

sce mettendosi la mano davanti alla bocca), la sonorità e ripetitività.

**Il senso della terapia "antisense" 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 a 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 regolatrice della sopravvivenza dei motoneuroni (SMN = *Survival of Motoneuron*). Nei soggetti affetti da SMA questa proteina può essere prodotta in una certa quota grazie alla presenza di un altro gene (un gene paralogico chiamato SMN2). La trascrizione di questo gene 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 Y, et al. *Nature* 2011;478:123-6) e largamente commentato sul *New England Journal of Medicine* (MacKenzie A. *N Engl J Med* 2012;366:761-3) documenta

come la somministrazione di oligonucleotidi antisense, 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 intratecale): 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 antisense nella SMA1 è già in via di sperimentazione in uno studio randomizzato controllato su neonati affetti. L'utilizzo degli oligonucleotidi antisense finalizzato a ottimizzare l'efficienza di un gene paralogico, 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 propo-

sto 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 (Goemans 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).

**Bambini morti ammazzati.** Qualcuno ha scritto che muoiono ammazzati 53.000 (cinquantatremila) bambini all'anno (*World Report of Violence against Children*, 2006). Qualcuno dice che, in realtà, sono molti di più perché molte morti violente non vengono riconosciute e registrate. Qualcuno (l'OMS) dice invece che le cose stanno andando meglio, soprattutto nel Regno Unito (Pritchard C, et al. *Br J Social Work* 2010;40:1700-18). Uno studio appena pubblicato (Sidebotham P, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:193-9) dimostra come la morte per omicidio ("assault") si sia effettivamente ridotta, nel Regno Unito negli ultimi trent'anni (dal 5,6 allo 0,7 per 100.000 nei bambini del primo anno di vita e dallo 0,6 allo 0,2 per 100.000 nei bambini tra 1 e 14 anni). Per quanto riguarda invece gli adolescenti la situazione non è cambiata favorevolmente e anzi, nel caso degli adolescenti maschi, è peggiorata con una incidenza di morte per omicidio cresciuta dal 3,3 al 4,2 per 100.000 (con un picco nel periodo intermedio che ha raggiunto i 5,7 per 100.000). In concreto, tutto questo vuol dire che nel Regno Unito muore ammazzato almeno (dico almeno!) un bambino-adolescente alla settimana. C'è poco da rallegrarsi.

**Bambini bruciati.** La creazione di centri di riferimento e l'esistenza di protocolli ben definiti per l'identificazione dei pazienti meritevoli di trasferimento hanno determinato un significativo miglioramento della prognosi dei grandi ustionati (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 gravi 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<sub>1</sub> 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 inferiori al 10% in chi sta al di sotto e significativamente superiori in chi sta al di sopra) e che impone il trasferimento immediato alle cure di un centro superspecialistico (Kraff R, et al. *Lancet* 2012;379:1013-21).

**EUROCAT: il punto sull'atresia dell'esofago.** L'atresia esofagea è una malformazione congenita non compatibile con la vita senza una tempestiva correzione chirurgica. Sapevamo già della frequente associazione con fistola tracheale (specie del moncone inferiore dell'esofago), della frequente associazione di altre malformazioni e/o del suo sopravvivere nell'ambito di una sindrome. Uno studio basato sui dati forniti da 23 Paesi europei che concorrono all'EUROCAT (*European database for surveillance of congenital anomalies*) e che ha raccolto dati su 5.019.804 nati offre una fotografia aggiornata sull'epidemiologia dell'atresia esofagea e dei fattori correlati alla sua prognosi (Pedersen NR, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:227-32). L'incidenza media è di 2,43 casi ogni 10 mila nati. L'anomalia si presenta come isolata nella metà dei casi,

mentre è associata ad altra malformazione (prevalentemente cardiaca) in circa il 30% o a una sindrome (la VACTERL fa la parte del leone) nel 20% dei casi. La sopravvivenza (a una settimana) è globalmente buona (86%), ma è significativamente migliore (mediamente 92%) in assenza di condizioni associate mentre scende significativamente se l'anomalia si accompagna ad altre condizioni (11% nel caso di Edwards, 70% nel caso di CHARGE, 80% nel caso di Down). La quota dei nati con atresia esofagea diagnosticata in utero è salita negli ultimi 20 anni dal 26% al 36%: bene, ma si può fare meglio.

**Uso di Cannabis e incidenti stradali.** Circa un terzo dei giovani tra i 15 e 24 anni fa uso almeno occasionale di Cannabis e 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 Publications 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 del guidatore protagonista dell'incidente) 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. *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.

**Quanto e cosa deve sapere il pediatra e i "Confronti d'argento".** Non finisce mai di sorprenderci quante siano (e come cambino continuamente) le cose da sapere per fare bene e in maniera aggiornata il mestiere del pediatra. È a questo tema, *al cosa deve sapere il pediatra in tema di...*, che dedicheremo i Confronti in Pediatria di questo anno (Trieste, 30 novembre - 1 dicembre 2012). *Confronti d'argento* appunto, perché giunti al venticinquesimo anno. Prenotatevi per tempo!