

**Malattie mitocondriali e malattia infiammatoria cronica intestinale a esordio nei primi mesi di vita (è un appuntamento da non perdere).** Si dice che, quando una malattia coinvolge più organi e apparati in maniera apparentemente incoerente e la diagnosi non è subito chiara, allora bisogna pensare a una malattia mitocondriale. A un difetto cioè dell'attività di utilizzo e stoccaggio dell'energia che avviene all'interno dei mitocondri e che garantisce il funzionamento delle cellule dell'organismo. Una malattia mitocondriale (ad esempio un difetto di un enzima del complesso I della catena ossidativa) può sottendere anche qualche caso (raro, rarissimo, ma possibile) di malattia infiammatoria cronica intestinale a esordio precoce. Nel caso recentemente descritto si trattava di una bambina con diarrea mucosale dal terzo mese, quadro generale suggestivo di malattia di Crohn (affe orali, coinvolgimento anche di duodeno, digiuno ileale), resistente al trattamento immunosoppressivo e alla terapia dietetica (dieta elementare). La diagnosi di malattia mitocondriale è stata sospettata per la comparsa di acidosi lattica, epatopatia evolutiva, cardiomiopatia dilatativa. La biopsia muscolare mise in evidenza sul piano istologico la presenza di un quadro di miopatia a "fibre stracciate" e su quello metabolico di un difetto della catena ossidativa (Vanderborgh M, et al. *JPGN* 2004;38:355-7). La bambina morì in pochi mesi. Perché parlare di queste stranezze? Beh, primo per passione e poi anche per mettere sull'avviso il pediatra che la malattia infiammatoria cronica intestinale a esordio precocissimo esiste (e che di regola subisce un ritardo diagnostico importante), ma soprattutto per portare le malattie mitocondriali alla "vista" del pediatra. Di cosa siano le malattie mitocondriali, del loro ampio spettro clinico e di gravità, delle modalità con cui possono presentarsi al pediatra e dei possibili segni di allarme, di cose semplici o anche "difficili" che possono o debbono essere fatte, bene di tutto questo (con esempi concreti commentati dagli esperti) parleremo a Trieste il 17 e 18 dicembre 2004 nel convegno: Le malattie mitocondriali (per informazioni e iscrizioni: Carrozzi@burlo.trieste.it).

**"Se solo avesse smesso di piangere, non lo avrei picchiato".** Il maltrattamento, l'abuso e l'incuria costituiscono

una parte misurabile della mortalità infantile dei Paesi ricchi, dell'ordine di 6 per 100.000 bambini del primo anno di vita (UNICEF, *Innocenti research Centre*, 2003). I fattori tipicamente correlati al maltrattamento infantile sono il basso livello socioculturale, la famiglia uniparentale, la storia personale di violenza subita nell'infanzia dal genitore stesso, l'abuso di droghe da parte dei genitori o un loro stato di psicopatologia. Anche lo stato di malattia del bambino stesso o anche solo il suo pianto inconsolabile, sono possibili condizioni capaci di scatenare la violenza del genitore (Agran FP, et al. *Pediatrics* 2003;111:e683-92; Krugman RD, et al. *Pediatrics* 1983-85;12:68-72; Reijneveld SA, et al. *Pediatrics* 2001;108:893-97). Uno studio svolto attraverso questionari anonimamente compilati dai genitori di 3259 lattanti di età tra 1 e 6 mesi e rappresentativi della stratificazione sociale olandese, ha messo in evidenza come nel 6% dei casi il pianto del bambino avesse concretamente suscitato almeno una volta una reazione violenta da parte del genitore: come quella di colpirlo, scuoterlo o schiaffeggiarlo. Tutto questo è più frequente nel caso di genitori disoccupati o con occupazione instabile, nel caso di famiglie immigrate e nel caso di genitori che giudicavano comunque eccessivo il pianto del bambino (Reijneveld S, et al, *Lancet* 2004;364:1340-42). Gli Autori sottolineano come i pediatri dovrebbero avere presente che il lattante portato a consulenza per pianto eccessivo potrebbe essere a rischio di maltrattamento; e dare maggiori informazioni ai genitori sul pianto del lattante. Nel bellissimo editoriale di commento all'articolo, Claire Sheridan sottolinea come ogni forma di intervento preventivo (nel maltrattamento del bambino così come della donna o dell'adulto in generale) debba partire dalla consapevolezza che è sbagliato colpevolizzare anche minimamente la vittima ("se solo non mi avessi provocato...non ti avrei picchiato"), così come è invece importante cercare sempre di capire i fattori che condizionano l'aberrazione affettiva di chi la violenza la agisce (*Lancet* 2004;364:1295-96).

**Diabete infantile e arteriosclerosi subclinica.** Che il diabete di tipo 1 comporti un rischio aumentato di vasculopatia aterosclerotica in età adulta non è una novità. Peraltro, l'argomento presenta molti punti oscuri.

Per esempio, non è noto se lo sviluppo di malattia cardiovascolare nei soggetti con diabete di tipo 1 è correlato a fattori di rischio precocemente evidenziabili come l'ipercolesterolemia; se questi, qualora presenti, possano essere positivamente influenzati dal controllo più accurato della glicemia; se, in particolare, la presenza del diabete annulla il vantaggio legato al sesso (minor rischio di vasculopatia arteriosclerotica nelle femmine). In un elegante studio pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Krantz J, et al. 2004;145:452-7) viene data dimostrazione che negli adolescenti diabetici (età media nello studio pari a 16 anni) è presente, rispetto ai controlli sani, un significativo aumento di spessore della tonaca media-intima delle carotidi. Questa condizione è un segno subclinico di aterosclerosi ed è correlata nell'adulto al rischio di "incidente coronarico" oltre che ad altre complicanze vascolari. L'aumento di spessore della tonaca intima-media della carotide è apparso effettivamente correlato anche alla presenza di altre complicazioni cardiovascolari (ipertensione, retinopatia, microalbuminuria). Solo nei maschi è stata individuata una correlazione tra ipercolesterolemia e aumento di spessore della parete carotidea, indicando che il sesso femminile rimane in qualche modo protetto dal rischio aterosclerotico anche se è presente il diabete. Cosa dobbiamo farcene di tutto questo? Dobbiamo farne una ulteriore ragione per spingere il paziente al miglior controllo possibile della glicemia? Probabilmente sì, anche se la prova che il buon controllo della glicemia riduca il rischio delle complicanze coronariche e di diabete di tipo 1 deve ancora avere una dimostrazione assoluta.

**Ceftriaxone e calcoli (renali).** Il ceftriaxone è una cefalosporina di terza generazione, frequentemente usata nelle infezioni gravi in pediatria. La molecola viene eliminata sia per via renale che epatica e può legarsi a ioni calcio. È ben nota la possibilità che dopo terapia con ceftriaxone si sviluppi la cosiddetta pseudoliti biliare (condizione di regola asintomatica e distinguibile dalla litiasi vera e propria all'ecografia per l'assenza del "cono d'ombra" che sottende il calcolo quando è di maggiore densità). Meno nota è la possibilità che il ceftriaxone induca una calcolosi renale. Lo studio prospettico su 51

bambini trattati con ceftriaxone per una serie di diverse patologie ci dice che la calcolosi sopravviene in circa l'8% dei casi (4/51 nello studio) dopo sette giorni di trattamento, che si tratta di calcoli piccoli, che la condizione è asintomatica e tende a risolversi spontaneamente in qualche settimana, anche se in un caso dell'esperienza riportata era ancora presente dopo molti mesi. La comparsa di calcolosi renale non sembra correlata né alla patologia di base per cui il ceftriaxone viene usato né a una condizione di ipercalciuria (Avci Z et al. *Arch Dis Child* 2004;89:1069-72).

**Fluticasone inalatorio: est modus in rebus. O se volete: il farmaco migliore può essere il peggiore.** Il fluticasone è un corticosteroide a uso topico con potenza doppia della budesonide e del beclometasone dipropionato e minore assorbimento mucosale. In ragione della potenza del farmaco le dosi consigliate sono significativamente più basse di quelle del beclometasone o della budesonide e vengono indicate nel range dei 100-200 mcg/die. Una recente metanalisi pubblicata sugli *Arch Dis Child* (Masoli M, et al. 2004;89:902-07) conferma che la curva dose risposta si appiattisce oltre i 200 mcg/die (indicando l' inutilità di dosaggi più elevati), anche se è possibile un "super effetto" per dosi più elevate di 400 mcg/die, dose per la quale il rischio di effetti collaterali appare significativamente elevato. Già, gli effetti collaterali (ci pensiamo mai utilizzando il fluticasone?). I dati relativi alla sicurezza d'uso del farmaco per quanto riguarda il rischio di soppressione surrenalica sono contrastanti e, dopo alcune segnalazioni rassicuranti, ne sono seguite altre in cui si evidenziava una ridotta cortisolemia o una ridotta cortisolemia mattutina anche per dosi "standard" (Clark et al. *Thorax* 1996;51:941-43; Eid N, et al. *Pediatrics* 2002;109:217-21). L'uso del fluticasone è stato inoltre recentemente correlato a crisi acute di insufficienza surrenalica, specialmente se utilizzato a dosaggi più elevati di quelli consigliati (Todd GR, et al. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61), e anzi lo stesso studio mostrava come la grande maggioranza delle "crisi" surrenaliche acute dovute a uso di cortisonici inalanti fossero correlate proprio all'uso del fluticasone. Un ultimo studio (Mahachokiertwattana P, et al. *Arch Dis Child* 2004;89:1055-58) ci dimostra ora che utilizzando dosi irragionevol-

mente alte del farmaco, tra i 400 e i 500 mcg/die (cosa che purtroppo non succede di rado), più di metà dei casi trattati sviluppano segni di insufficiente risposta surrenalica allo stress (basso o assente picco cortisolemico da stimolo ipoglicemico), nonostante l'apparente assenza di segni di insufficienza surrenalica di base (cortisolemia normale).

Attenti dunque! Quando proprio ritenete indicato l'uso del fluticasone, utilizzate il farmaco al dosaggio più basso possibile, tenendo comunque presente il rischio di soppressione surrenalica. Dosi superiori a 100-200 mcg/die non appaiono ragionevoli alla luce dell'appiattimento della curva dose-effetto per somministrazioni più elevate, mentre il rischio di effetti collaterali aumenta significativamente.

**Tumore di Wilms: sempre meglio, sempre con meno.** I progressi nel trattamento del tumore di Wilms hanno consentito di raggiungere una sopravvivenza del 90% con strategie diagnostico-terapeutiche relativamente semplici. È per questo che ci sembra giusto parlarne anche da non specialisti a non specialisti attraverso la Pagina Gialla. Un passo fondamentale è stato quello del trattamento dei casi con basso grado di gravità (monolaterali, senza metastasi, senza rottura del tumore) con soli due farmaci (vincristina e actinomomicina D) già prima dell'intervento ablativo, per semplificare le cose al chirurgo e ridurre il rischio di diffusione metastatica per-operatoria. Un ulteriore passo di semplificazione della terapia e di riduzione dei rischi correlati sembra ora possibile alla luce dello studio 1993-2001 della Società Internazionale di Oncologia Pediatrica, recentemente pubblicato sul *Lancet* (J de Kraker et al., 2004;364:1229-35). Questo studio collaborativo su 410 bambini con tumore di Wilms (se classificabile come a rischio intermedio I e anaplastico) mostra come la terapia post-operatoria possa essere ridotta senza ridurre il successo a lungo termine (4 dosi di vincristina e una di actinomomicina rispetto a quella tradizionalmente eseguita, che prevedeva altri due cicli degli stessi farmaci). In un editoriale sul numero successivo del *Lancet* (Pritchard-Jones K. 2004;364:1468-70) viene sottolineato come altre forme di semplificazione personalizzata siano possibili a seguito di analisi molecolari e genetiche.

Un protocollo di terapia breve potrebbe ottimizzare i risultati della terapia anche nei Paesi poveri (quindi nella larga maggioranza del mondo) dove il tumore è altrettanto frequente (o anche di più se si considerano gli afro-caribici) e ha sinora una probabilità di guarigione molto più bassa che da noi per la difficoltà di accesso alle cure.

**Comunicazione col paziente, in Inghilterra. "Per legge".** In Inghilterra, quando uno specialista concludeva la visita del paziente inviatogli dal medico generalista (general practitioner) non preferiva al diretto interessato alcuna parola o commento su quello che era il suo parere ma ne dava comunicazione in busta chiusa al medico inviante. Questa regola deontologica aveva degli aspetti positivi, evitando l'accapparramento di pazienti da parte dello specialista e rendendo "naturale" la responsabilizzazione e il coinvolgimento diretto del medico generalista nelle cure del paziente. È vero però che tutto questo teneva un po' troppo in secondo piano l'ansia e il diritto del protagonista (il malato o la sua famiglia) di sapere e aver spiegato direttamente dallo specialista consultato, e in tempo reale, la natura della sua malattia e il significato delle terapie e degli esami eventualmente consigliati. Gli Inglesi sono evidentemente obbedienti alle leggi. Prima tutti i medici specialisti facevano in un modo, ora tutti, per legge, finita la visita, scrivono una relazione in due copie: una per il medico, una da dare in mano, spiegandola, al paziente (proprio come, almeno dove le cose funzionano bene, avviene anche dalle nostre parti). Ma ci tengono poi anche a verificare che tutto questo sia bene e renda il paziente (nel caso dello studio in questione il paziente adolescente e il suo genitore) più contento di prima (Bartle DG. *Arch Dis Child* 2004;89:1032-33). Più precisamente, gli adolescenti e le famiglie preferiscono ricevere una copia della lettera inviata al loro medico (piuttosto che avere in prima istanza una lettera scritta con parole meno professionali e più comprensibili); gli adolescenti vorrebbero che venisse anticipata prima dei 16 anni la possibilità di ricevere in prima persona la relazione sul proprio caso; una piccola quota di adolescenti riferisce peraltro di preferire che la lettera venga data direttamente ai genitori.