

Curare e prevenire il dolore nel bambino. Certamente ognuno di noi saprebbe citare il famoso motto latino «*Divinum opus est sedare dolorem*». Ma è ancor più vero che pochi di noi se ne ricordano al momento giusto: quello della terapia sintomatica del dolore, anche in affezioni banali, quello delle piccole o grandi procedure cui sottoponiamo il bambino (come il prelievo o come l'endoscopia, il puntato midollare, la rachicentesi), quello, disperato, di una situazione senza possibilità di ritorno, in cui pur ancora il bambino vive e sente dolore. Molta attenzione, finalmente, viene sollecitata sul problema della prevenzione e della terapia del dolore nel bambino e ne è testimone, ad esempio, il fatto che tutto il fascicolo di novembre 2003 degli *Archives of Pediatric and Adolescent Medicine* è dedicato al problema. Abbiamo pensato anche noi che fosse il tempo di parlarne, passando dalla teoria alla pratica, dando modo ai pediatri e agli operatori non medici di ambito pediatrico di avere una occasione di apprendimento e confronto dal vivo sul problema. Le giornate "teorico-pratiche" sull'approccio al dolore nel bambino, organizzate da Egidio Barbi e Federico Marchetti (Trieste, 10-11 settembre 2004), hanno proprio questo senso: far capire a chi si occupa del bambino quanto si può (si deve) fare, ma anche quanto è facile (e gratificante) darsi da fare perché il dolore del bambino sia un problema realmente rispettato e affrontato (informazioni dettagliate sul sito: www.medicoebambino.com).

Basi molecolari della sindrome dello shock tossico da SBA. I protagonisti di questa vicenda sono: 1. la grave complicazione che, sia pur raramente, può complicare l'infezione da *Streptococcus* beta-emolitico di gruppo A (SBA), caratterizzata da un quadro di eritrodermia in genere con fascite necrotizzante, stato settico con shock ed elevato rischio di insufficienza multiorgano e morte; 2. la proteina M, costituente della parete cellulare dello SBA, che ne conferisce le diverse caratteristiche di invasività e con capacità di indurre risposte immunologiche alla fine sfavorevoli per l'ospite; 3. le integrine, famiglia di recettori del fibrinogeno su leucociti e piastrine, coinvolte nell'adesione cellulare alle pareti endote-

liali e capaci di attivare la produzione di metaboliti tossici da parte dei leucociti, utili nella risposta difensiva ma anche potenzialmente dannosi per l'individuo stesso. Di fatto la proteina M di alcuni SBA è capace di legarsi fortemente al fibrinogeno, e di indurre così un drastico aumento di legame con le integrine, e della successiva massiva attivazione dei leucociti intravascolari. Attivazione che produce, attraverso la liberazione di radicali tossici dell'ossigeno, il danno dell'endotelio cui i leucociti sono adesi e, a cascata, tutti gli eventi clinici conseguenti, fino allo shock e al danno multiorgano (Brown EJ. *N Engl J Med* 2004;350:2093-4). Dal punto di vista pratico va ricordato che la sindrome dello shock tossico da SBA, assieme alla fascite necrotizzante, può complicare, ad esempio, la varicella (temere la febbre che rimane alta o risale al quarto giorno dall'eruzione, temere ogni eritema diffuso e dolente con rapida espansione) e va prontamente trattata con antibiotici come la clindamicina, supporto del circolo e, se il caso, drenaggi chirurgici. Ma poco si può fare, anche alla luce del meccanismo ipotizzato, dal punto di vista della prevenzione o della terapia "patogenetica" con farmaci capaci di inibire l'attivazione leucocitaria: quando la sindrome viene riconosciuta, i danni sono già stati fatti.

Porpora di Henoch-Schoenlein: molti segni senza ordine di entrata. Il caso recentemente pubblicato su *Lancet* (Mrusek S, et al. 2004;363:116) ci aiuta a ricordare come la porpora di Henoch-Schoenlein vada a volte sospettata anche in assenza della porpora. Viene infatti raccontato di un bambino di 8 anni, accolto in ospedale per vomito, dolore addominale e diarrea ematica senza altri segni. L'ecografia mostrava un ispessimento di tutta la parete intestinale, senza invaginazione. Era presente modesta ascite. La malattia peggiorò per la comparsa di un versamento pleurico bilaterale, con un quadro di laboratorio caratterizzato da ipoproteinemica (4 g%), leucocitosi neutrofila, elevazione delle IgA totali e allungamento del tempo di protrombina in assenza di segni di citolisi epatica. Solo dopo una settimana comparvero un rash con petecchie all'addome e un edema scrotale e, successi-

vamente, dopo un'altra settimana, la classica porpora palpabile agli arti inferiori e aumento delle proteine con globuli rossi nelle urine. Tutto si è risolto con la terapia steroidea e, a distanza di un anno, il bambino rimane in buona salute. È una storia che avevamo già raccontato ai lettori di *Medico e Bambino* qualche anno fa, quando, tra l'altro, avemmo modo di osservare una piccola casistica di porpora anafilattoide esordita sia con il quadro di addome acuto (subocclusione, invaginazione, emorragia intestinale) che con quello cutaneo. In un caso il bambino fu "aperto", e la diagnosi fu fatta al riscontro delle petecchie presenti nel peritoneo. Proprio in quel periodo la letteratura pediatrica rimarcava come la porpora anafilattoide possa presentarsi unicamente come malattia intestinale severa senza altri segni, spesso con quadri che inducono il chirurgo a intervenire. E come vada perlo meno sospettata in tutti i casi di diarrea emorragica senza altre spiegazioni, soprattutto se sono presenti ipoproteinemica e aumento delle IgA (Fitzgerald JF, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:5-7); e, confermiamo noi, se è presente all'ecografia un ispessimento diffuso della parete delle anse intestinali.

Criptorchidismo: epidemiologia e altro, con un po' di terrorismo psicologico. Lo studio che portiamo alla vostra attenzione parte dalla constatazione di un trend in continuo peggioramento dello stato di salute riproduttivo del maschio europeo, in particolare per quel che riguarda l'incidenza del cancro del testicolo e la sempre più bassa qualità del seme. Ma, rispetto a questo problema, non tutti i Paesi europei sono uguali. Ad esempio, le cose sembrano andare peggio in Danimarca rispetto alla Finlandia, pur essendo i due Paesi relativamente vicini con cultura e stato socioeconomico equiparabile. È stato così ipotizzato che in qualche modo il peggioramento della salute riproduttiva nei maschi danesi rispetto a quelli finlandesi possa essere messo in correlazione a una differente incidenza di criptorchidismo, e questa ipotesi è stata documentata in uno studio prospettico su una coorte di nati danesi e finlandesi: 9% vs 2,4% alla nascita, 1,9% vs 1% a tre mesi, differenze che restano fortemente signifi-

ficative ($p < 0,0001$) anche quando vengano eseguite le dovute correzioni per fattori confondenti come il peso alla nascita, l'età gestazionale, il tipo di parto, l'età materna (Boisen KA, et al. *Lancet* 2004;363:1264-69). L'incidenza di criptorchidismo appare significativamente aumentata in Europa (ad esempio in Inghilterra l'aumento è stato del 35%, confrontando i nati negli anni Cinquanta con quelli nati negli anni Ottanta; Radcliffe J. *Arch Dis Child* 1992; 67:892-99), e questo fenomeno, come quello della riduzione della fertilità maschile e dell'aumento del cancro del testicolo che ne sembrano conseguenza, oltre che di fattori genetici, di fattori ambientali. Quelli, ad esempio, che portano a un aumento di inquinanti chiamati in inglese *endocrine disrupters* (come il dibutilftalato), inquinanti che influenzano negativamente (l'ho appena letto e ve lo trasmetto), in maniera subdola, la fertilità di molte e differenti specie. Ad esempio, attraverso la mascolinizzazione dei frutti di mare, attraverso la maggiore sottigliezza dei gusci d'uovo di molte specie di uccello, attraverso effetti sul seme degli orsi polari, e via discorrendo.

Gastroenterologia pediatrica. Quando le parole (DRG) non hanno lo stesso significato per tutti. Uno studio americano e "alla americana" ha analizzato 1,9 milioni di ricoveri in età pediatrica (< 18 anni I) in 22 stati degli Stati Uniti nel 1997: quale patologia (individuata con le codifiche DRG e successivamente approfondita), costi ecc. Ebbene, se si escludono i ricoveri dei neonati sani (si pecca anche negli Stati Uniti), i ricoveri per patologia gastrointestinale, epatica e pancreatica sono la prima causa di ricovero (e di costo ospedaliero) pediatrico. L'appendicite, l'infezione intestinale, le gastroenteriti "non infettive", il dolore addominale, i disordini esofagei (in prevalenza "esofagiti" da reflusso) e i disordini congeniti del tratto intestinale (tra i quali, in mezzo ad anomalie più rare quali le atresie intestinali, fa la parte del leone la stenosi ipertrofica del piloro) coprono il 75% delle diagnosi, il 64% dei costi e il 68% delle giornate di degenza (Guthery SL, et al. *J Pediatr* 2004;144). Pensate che in Italia i

DRG pediatriche più frequenti (pubblicati da poco dal Ministero della Salute in un documento peraltro molto discutibile per la superficialità dell'interpretazione dei dati) sono praticamente gli stessi. Si dice giustamente, che molti di questi ricoveri sono impropri: pensate al bambino che piange che esce con la solita fantomatica diagnosi di reflusso gastroesofageo o alla gastroenterite ricoverata per mettere la flebo (succede purtroppo ancora). Il problema è però anche quello opposto perché, per i sistemi di codifica attualmente utilizzati, può essere molto difficile far risaltare la complessità reale di un ricovero. Per la pediatria in particolare: infatti il raggruppamento di situazioni cliniche diverse in una stessa codifica porta, ad esempio, all'incongruenza che una diarrea infettiva e un intestino corto (dipendente dalla parenterale e magari ricoverato per fare il punto pre-trapianto!) siano registrati con lo stesso numero. E lo stesso vale per una colica biliare e una atresia delle vie biliari e avanti così. Tanto che il centro di eccellenza pediatrico (che appartenga o no a un IRCCS) può rischiare di avere alla fine gli stessi DRG nominali della media nazionale delle Pediatrie, pur ricoverando solo e soltanto casi estremamente selezionati e complessi, subendo in più la beffa di apparire un centro dove per la stessa patologia si fanno i ricoveri di maggiore durata.

Studi di cui non sentivamo il bisogno: latte materno e dermatite atopica. Allora. L'ultimo studio (pubblicato sul *Journal of Pediatrics* dal gruppo di studio tedesco, Laubrau B, et al. 2004;144:602-7; e, per la verità, piuttosto confuso nei metodi) su latte materno (inteso come alimento esclusivo per almeno 4 mesi) e rischio di dermatite atopica, dimostra, pensate un po', che il latte materno non fa male. Non aumenta, cioè, l'incidenza di dermatite atopica entro i primi tre anni di vita, né nella popolazione generale né nei neonati con familiarità atopica.

Probiotici: qualche volta possono anche far male. I possibili benefici effetti (presunti, documentati o soltanto desiderati ma non dimostrabili) dei probiotici ci vengono spesso riproposti

dalla letteratura. Ma poco si parla dei possibili (e rari, per la verità) effetti collaterali. Un recente articolo pubblicato su *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (Kanz AN, et al. 2004;38:457-8) riporta di due bambini con intestino corto che hanno sviluppato una sepsi da *Lactobacillus* della stessa specie contenuta nel prodotto che veniva loro somministrato come probiotico nell'intento di controllare la colonizzazione batterica. È probabile che la patologia di base e la flogosi intestinale (come in altri casi in cui questa complicazione dell'uso dei probiotici è stata riportata) abbiano favorito la traslocazione batterica e la sepsi. Raro, eccezionale forse, ma giusto da sapere.

Bifosfonati nell'osteogenesi imperfetta. L'osteogenesi imperfetta è causata da un difetto della sintesi del collagene I e si manifesta con forme cliniche di diversa gravità, caratterizzate comunque da una pur diversa facilità alle fratture spontanee (vedi tra l'altro la recente splendida messa a punto uscita sul *Lancet*: Rauch F, Glorieux FH. 2004 363:1377:85). Molti studi non controllati indicano che i bifosfonati possono essere efficaci nel trattamento dell'osteogenesi imperfetta attraverso la soppressione dell'attività osteoclastica sul riassorbimento osseo e riducendo il turnover osseo. Ce ne dà ora conferma uno studio controllato contro placebo della durata di due anni (Sakkers R, et al. *Lancet* 2004;363:1427-31), con il quale viene documentato che l'olpadronato (un bifosfonato somministrabile per os) è capace di ridurre del 36% l'incidenza di fratture spontanee e di migliorare significativamente la densità ossea vertebrale in bambini con osteogenesi imperfetta di tipo I, III e IV. Lo studio, come sottolineato nella discussione dagli Autori, lascia comunque aperto il problema di come i farmaci agiscano e dei potenziali effetti collaterali a lungo termine (per esempio quello della induzione di osteopetrosi e della maggiore fragilità "paradosica" dell'osso in cui la deposizione di calcio avvenga "a corazzata", senza cioè seguire le linee di forza cui è sottoposto l'osso fisiologico; Whyte MP, et al. *N Engl J Med* 394:457-63; Marini JC. *N Engl J Med* 2003;349:423-6). Ottimismo cauto quindi e decisione affidata allo specialista.