

30^{anni} M&B

1982 - 2012

La sindrome di Kawasaki e la sua terapia.

La prima volta della Kawasaki su *Medico e Bambino* risale al 1985 (Tamburlini G, Strinati R. 1985;4:182-90). Si tratta di un lavoro in qualche modo storico (pubblicato anticipatamente su *Helv Paediatr Acta* 1984; 39:319-29), il primo a riportare una casistica omogenea italiana, raccolta in tutte le pediatrie del Friuli Venezia Giulia nel biennio 1981-'82: 23 casi, con un'incidenza calcolata di 14 casi su 100.000/anno in bambini di età inferiore a 5 anni, del tutto comparabile a quella riportata allora in Giappone dallo stesso Kawasaki. Nessuno dei casi descritti era stato trattato con gammaglobuline (la prima segnalazione di una loro possibile efficacia è del 1984 - Furusho K, et al. *Lancet* 1984;2:1055-8) e viene descritto nel dettaglio un bambino deceduto per scompenso cardiaco dopo aver sviluppato in un mese di malattia un esteso aneurisma coronarico con successiva ischemia miocardica. Molti aspetti clinici che hanno poi avuto nel tempo larghe conferme vengono rimarcati: che i primi 5 anni di vita sono quelli di maggior incidenza della malattia, che i casi più gravi possono accompagnarsi a infiltrazioni polmonari, che ci può essere un interessamento epatico, che la piastrosi può essere tardiva, che possono esserci dei casi clinicamente incompleti o atipici di più difficile riconoscimento (la cui conferma diagnostica, diremmo noi oggi, viene proprio dalla risposta alle Ig vena). Alla fine del lavoro viene suggerito un protocollo terapeutico che prevede le Ig vena "nei casi più gravi", associate a una dose antiaggregante (3-5 mg/kg) di aspirina (oggi sappiamo che la dose deve essere invece antinfiammatoria, 80-100 mg/kg). Viene anche raccomandato di non utilizzare mai il "cortisone" in ragione di un possibile effetto peggiorativo sul rischio di aneurismi coronarici. Rispetto all'uso del "cortisone" nella Kawasaki le cose oggi sono molto cambiate, tanto che un recentissimo studio pubblicato sul *Lancet* (Kobayashi T, et al. 2012;379:1613-20), e che ha coinvolto 248 (!) bambini con sindrome di Kawasaki ad alto rischio di sviluppare aneurismi coronarici (rischio misurato da uno score che tiene conto di diversi fattori quali l'età inferiore all'anno, iposodiemia, ALT >100 U/l, durata della febbre < 4 gg, PMN >80% nella for-

mula leucocitaria, PCR > 100 U/l, piastrine basse), dimostra come l'associazione del prednisolone (2 mg/kg/die per 15 gg) alla dose standard di Ig vena (2 g/kg) produca un significativo vantaggio nella prevenzione degli aneurismi coronarici (3% vs 23%) senza rilevanti effetti collaterali. Un altro ancor più recente studio in pubblicazione su *Journal of Pediatrics* (Tremoulet AH, et al. *J Pediatr* 2012 April 6) va ancora oltre e richiama l'attenzione sull'esistenza di casi di sindrome di Kawasaki di particolare gravità e resistenti alla terapia con Ig vena anche quando "potenziata" dai corticosteroidi. Questi bambini sono identificabili geneticamente (polimorfismi di geni che regolano negativamente - ITPKC - i linfociti T o ne inducono l'apoptosi - CASP3) e rispondono prontamente alla terapia con ciclosporina.

Morire... per non sentire dolore. Uno studio recentemente apparso su *Pediatrics* (Kelly LE, et al. 2012;129:e1-e5) riporta di 2 bambini morti e di un caso di apnea severa in corso di terapia analgesica con l'associazione paracetamolo-codeina durante il decorso post-operatorio per tonsillectomia. Queste due morti, attribuite a livelli ematici eccessivamente elevati di morfina conseguenti all'assunzione di codeina, si aggiungono ad altre due precedentemente segnalate dagli stessi Autori. Si trattava di bambini in età prescolare (3, 4 e 5 anni) che erano stati dimessi dopo osservazione breve (una notte) e per i quali il dosaggio della codeina (0,5-1 mg/kg ogni 6 ore) era teoricamente corretto. La codeina è l'analgesico oppioide probabilmente più usato in pediatria. Si tratta in realtà di un profarmaco, in quanto il suo effetto analgesico è dovuto alla sua conversione epatica in morfina da parte del citocromo CYP2D6. La funzione di questo citocromo è regolata, oltre che da fattori ambientali (può essere, ad esempio, indotto da farmaci come la rifampicina o inibito da altri farmaci come i SSRI), da fattori genetici. Il grado di conversione della codeina in morfina è imprevedibile: per quanto nella gran parte della popolazione questa avverrà in misura di circa il 50%, è stato stimato che il 10% della popolazione è un lento metabolizzatore della codeina (e in questi casi il farmaco non sarà efficace perché la trasformazione in morfina è praticamente assente) e un altro

10% (20-30% nel caso della razza nera) è un metabolizzatore estremamente veloce ed efficiente (e questi saranno i casi che rischiano di raggiungere livelli tossici di morfina per dosaggi teoricamente adeguati di codeina come successo nei casi descritti). Cosa dire? L'associazione paracetamolo-codeina, specie in pediatria, dalle nostre parti è utilizzata con parsimonia e comunque non per tempi lunghi (i nostri protocolli prevedono di passare ad altri oppioidi come il tramadolo o di passare alla morfina come tale nel caso sia necessaria una terapia antidolorifica "maggiore" per tempi prolungati). Di certo fa un po' meraviglia che dei bambini abbiano ricevuto l'associazione paracetamolo-codeina come terapia antalgica dopo una tonsillectomia (è ben documentato dalla letteratura che per questo tipo di pazienti l'aggiunta di codeina non comporta alcun vantaggio sulla prevenzione e terapia del dolore - *Laryngoscope* 2000;110:1824-7) e che l'associazione paracetamolo-codeina sia stata prescritta anche a domicilio dopo il periodo di osservazione ospedaliera. Ma sta di fatto che questa segnalazione ci offre lo spunto per una riflessione importante. Dal punto di vista teorico (sul metabolismo della codeina e sui fattori che lo regolano) e pratico (relativamente alle attenzioni che dovremmo avere nell'utilizzo della codeina, in particolare in bambini di colore).

Caso indimenticabile e... la fine del mondo attraverso i farmaci (biologici).

Il caso di un bambino con una malattia rara è di fatto un caso indimenticabile. Se si tratta poi del caso di un bambino con una malattia grave e familiare (l'ipercolesterolemia familiare), molto espressa fin dal primo anno di vita (xantomati diffusi) e che incorre all'età di 5 anni in una complicazione mortale (occlusione completa della coronaria sinistra) (Macchiaiolo M, et al. *Lancet* 2012;379:1330), all'indimenticabilità si aggiungono la frustrazione e la rabbia date dal senso di impotenza. È anche per aver letto di questo caso, che ho letto con particolare interesse, e ritengo di dover riportare ai lettori della Pagina gialla, dell'efficacia di un nuovo farmaco biologico nel ridurre significativamente i livelli plasmatici di LDL, sia nella popolazione generale che nei sog-

getti con ipercolesterolemia familiare (Stein EA, et al. *N Engl J Med* 2012; 366:1108-18). Il farmaco è costituito da un anticorpo monoclonale diretto contro una proteasi, identificata dalla sigla PCSK9 e che agisce accelerando il metabolismo del recettore cellulare dell'LDL. Più questa proteasi è attiva più velocemente il recettore cellulare dell'LDL viene degradato e più alti rimangono i livelli plasmatici dell'LDL; più questa proteasi è inibita più recettori ci sono e più si abbassano i livelli ematici di LDL. L'efficacia del farmaco è strepitosa (con una singola dose si ottengono riduzioni dell'LDL plasmatico del 60-70%) e dose-dipendente. Non si fa cenno ai costi (di certo non saranno di poco conto). Sono convinto che pochi progressi della ricerca applicata in campo medico abbiano portato a una modificazione e a un progresso così radicale come i farmaci biologici: farmaci che hanno aperto la prospettiva di curare, agendo in maniera tanto mirata ("chirurgica" per usare il focolo linguaggio dei militari in guerra) quanto efficace: che si tratti di una malattia infiammatoria come una MICI o un'artrite giovanile o di una malignità (come il mieloma o un linfoma, o anche qualche tipo di leucemia, o il tumore ovarico o della mammella o altri ancora), o una glomerulopatia grave o della retinopatia dei prematuri o altre malattie ancora, tra cui, adesso, l'ipercolesterolemia. Quello che un po' spaventa è l'espansione incontrollata (o, meglio, controllata dalle ditte produttrici) dell'uso di questi farmaci biologici anche in ragione delle promesse miracolistiche (cambiare la storia naturale delle malattie) con cui vengono lanciati sul mercato (e, del resto, chi di noi non è già tentato di chiedere al proprio medico la ricetta della "punturina" capace di far scomparire il colesterolo, costi quello che costi al sistema sanitario). In soli 5 anni, in Friuli Venezia Giulia, la spesa per i farmaci biologici utilizzati in reumatologia e oncologia è quintuplicata ed è, per dare un'idea concreta, dell'ordine dell'intero bilancio dell'ospedale materno-infantile di riferimento della Regione. È ovvio che, assieme alla spesa, si devono calcolare anche i guadagni: in termini di vite salvate, di riduzione di handicap, di utilizzo di altre risorse sanitarie, di qualità di vita, ma è altrettanto vero che, quando questo tipo di valutazioni sono state fatte, hanno lasciato più dubbi che certezze. Un lavoro

appena uscito sul *Lancet* (van Volkenhoven RF, et al. 2012;379:1712-20) e che riguarda una larga coorte di pazienti con artrite reumatoide resistente al methotrexate seguiti per 2 anni, conclude che la terapia anti-TNF alfa non è maggiormente vantaggiosa di quella convenzionale (idrossiclorochina e salazopirina) né in termini clinici né in termini di spesa assistenziale globale. Nonostante qualche formale richiamo a un utilizzo ragionato da parte delle società scientifiche, il flusso delle entrate in commercio di nuovi, più costosi farmaci biologici che ne sostituiscono altri di minor costo ed efficacia sostanzialmente identica appare inarrestabile: si guardi ad esempio al caso dell'adalimumab - il monoclonale umanizzato anti-TNF alfa - che va prendendo il posto dell'infliximab nel trattamento delle MICI e dell'artrite reumatoide senza un vero rationale e una concreta dimostrazione di superiorità; vedi ancora il recente caso, denunciato sul *BMJ*, della ditta Aventis che contrasta con ogni mezzo l'utilizzo di un suo "vecchio" prodotto (il bavacizumab, anticorpo monoclonale inibitore della neoangiogenesi) per lanciarne uno nuovo, senz'altro superiore nel costo (di circa venti volte) ma non nell'efficacia (Torjesen I. *BMJ* 2012;344:e2959). Il buon uso dei farmaci biologici non può essere lasciato soltanto nelle mani di chi, come tutti noi, vuole continuare a essere un bravo medico, che mette in pratica le buone evidenze della letteratura. Occorre che le scelte di questo bravo medico abbiano un punto di riferimento che sia, nello stesso tempo, autorevole, autonomo e credibile sul piano scientifico e forte sul piano politico. Una specie di NICE italiana. In assenza di questo riferimento poca speranza avremo di evitare che il grande progresso portato dai farmaci biologici non si trasformi in un aumento tanto irrazionale quanto incontrollabile della spesa per la salute, aumento che finirà col nuocere proprio alla salute di tutti.

Bambini che si fanno del male: pensa al bullismo. Se avrete occasione di vedere un bambino che si è procurato attivamente delle lesioni, dovete pensare in primo luogo che sia vittima di bullismo. Ce lo dice uno studio su una coorte di 2232 bambini inglesi partecipanti al progetto di sorveglianza E-Risk (*Environmental Risk*), dal quale risulta che uno su due

(56%) dei bambini di 12 anni nei quali era documentabile un comportamento autolesionista era vittima di atti di bullismo da parte di pari (Fisher HL, et al. *BMJ* 2012;344:e2683). La relazione tra bullismo e atti autolesionistici è risultata indipendente da fattori preesistenti quali i disturbi comportamentali ed emozionali, il QI e l'ambiente familiare. Peraltro le vittime di bullismo che avevano sviluppato atti autolesionistici avevano più problemi mentali e storie di suicidi nella famiglia rispetto alle vittime di bullismo che non avevano sviluppato comportamenti autolesionistici. Davanti a un bambino che si fa del male bisogna sempre alzare la vigilanza, anche per l'elevato rischio di reiterazione. Nel predisporre gli aiuti per questo tipo di bambino non dovremo più ignorare l'elevata probabilità che si tratti di un bambino vittima di bullismo di pari.

Sudori notturni. Vi sarà di certo capitato di essere interpellati perché il bambino suda tanto la notte. Uno studio condotto in Cina su 6381 bambini con età media di 9,2 anni dimostra una prevalenza del problema (percepita come tale dalla famiglia) dell'11,7%. Sudano molto di più i maschi delle femmine. Fattori statisticamente correlati all'ipersudorazione notturna sono risultati il sesso maschile, l'atopia, l'ostruzione respiratoria (tonsillite, apnee notturne), e i disturbi del sonno (So HK. *Arch Dis Child* 2012;97:470-3).

Pediatria sul NEJM: ancora un caso indimenticabile. Titolo: "Un bambino di 10 mesi che alterna vomiti a momenti di scarsa reattività all'ambiente". Sono sicuro che (in particolare perché da tanti anni frequentate i casi indimenticabili a Vicenza) avete già capito che si tratta di un caso di invaginazione intestinale a presentazione "pseudo-encefalitica" e che non vedete l'ora di sapere l'esito dell'ecografia addominale che ha confermato la diagnosi. Al *Children Hospital* di Boston l'iter diagnostico è stato tortuoso (sono stati fatti anche un EEG e una RMN encefalo) (Sasower KC, et al. *N Engl J Med* 2012; 366:1527-36). I casi, se ben raccontati, sono storie che si imprimono nella memoria e che "insegnano per sempre". Vi attendiamo anche quest'anno a Vicenza e restiamo in attesa, il più presto possibile, che ci mandiate il vostro caso (ventura@burlo.trieste.it).