

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

Il bambino iperattivo e i suoi genitori. I bambini con la sindrome da iperattività e difetto di attenzione sono notoriamente a rischio di sviluppare problemi di condotta di vario tipo ed è probabile che un intervento precoce (anche di tipo farmacologico, in casi particolari) possa migliorarne la prognosi rispetto al successo sociale. Uno studio inglese pone oggi l'attenzione sul fatto che l'iperattività è probabilmente il disturbo di comportamento che più impegna e disturba i genitori del bambino e che rischia di portare alla distruzione della famiglia. Infatti, il rischio di essere allontanato da casa è risultato tre volte più elevato per il bambino iperattivo che per i bambini con qualsiasi altro disturbo di tipo psichiatrico. L'iperattività di per sé (e non la sindrome ADHD) rappresenterebbe il fattore principale di rischio di allontanamento dalla famiglia, indipendentemente dall'esistenza di altri fattori di stress psicosociale per la famiglia stessa (Foreman DM, et al. *Arch Dis Child* 2005;90:245-8). Non può che seguire la raccomandazione ai pediatri di approcciare il problema del bambino iperattivo con più professionalità e più consapevolezza della necessità di un intervento precoce.

Sindrome di Turner: pensarci, pensarci, pensarci. È noto che ancora troppi casi di sindrome di Turner vengono diagnosticati in adolescenza o anche più tardi, quando ormai la crescita è severamente compromessa e non c'è più tempo e spazio per la terapia con ormone della crescita. Uno studio belga dimostra comunque come negli ultimi 10 anni, nonostante circa il 20% dei casi venga ancora diagnosticato troppo tardi e cioè dopo i 12 anni, l'età media alla diagnosi di sindrome di Turner si sia abbassata significativamente (6 anni e mezzo), probabilmente in ragione della consapevolezza da parte dei pediatri dell'utilità della terapia con GH precocemente instaurata nel migliorare significativamente la prognosi staturale della malattia (Massa G, et al. *Arch Dis Child* 2005;90:267-8). E noi? Siamo anche noi così attenti? La sensazione di chi scrive è che non ci siamo ancora abituati a pensare "di routine" alla sindrome di Turner a fronte di tutte le bambine con difetto di crescita staturale sotto il quinto centile (o con crescita staturale in grave

difetto rispetto al bersaglio genetico). Dovremo farlo soprattutto se c'è un altro segnale possibile della sindrome: le otiti recidivanti. Dai, stiamo attenti anche noi!

Nuovi macrolidi ed eradicazione della Bordetella pertussis. Non so se vi eravate mai posti il problema. Ma una breve metanalisi su 5 studi ci dice che un ciclo terapeutico con azitromicina (5 gg) o claritromicina (7 gg) è almeno altrettanto efficace della somministrazione di eritromicina per 10-14 gg nell'eradicazione della *Bordetella pertussis*, con minori effetti collaterali gastrointestinali e miglior compliance del paziente (Srinivasan S. *Arch Dis Child* 2004;90:322-24).

Teste fredde. Il raffreddamento della testa nelle prime ore di vita è stato proposto come un provvedimento potenzialmente utile a ridurre le conseguenze negative a lungo termine del danno ipossico ischemico neonatale. Uno studio randomizzato controllato multicentrico americano su 234 nati a termine con danno cerebrale ipossico ischemico (Gluckman P, et al. *Lancet* 2005; 365:663-70) ha recentemente dimostrato come questa procedura, se attuata entro sei ore dalla nascita e protratta per 72 ore, sia effettivamente efficace nel ridurre la mortalità e la disabilità severa a 18 mesi, almeno in un sottogruppo di casi caratterizzati da alterazioni elettroencefalografiche meno gravi.

Febbri ricorrenti, periodiche, PFAPA e TRAPS. Una crescente attenzione viene posta da alcuni anni sulle sindromi caratterizzate da febbre ricorrente. Il pediatra ha oggi preso confidenza, ad esempio, con la cosiddetta sindrome PFAPA (caratterizzata da episodi di febbre con tonsillite, adenite e aftosi a ricorrenza periodica) e sa che il modo più pratico per confermare il sospetto diagnostico e verificare l'efficacia di una singola dose di corticosteroide nel decapitare gli episodi febbrili. Il pediatra sa anche che alcune condizioni la cui natura genetica è oggi ben stabilita e verificabile (come la cosiddetta sindrome con iper-IgD e la sindrome TRAPS, quest'ultima caratterizzata dall'assenza del recettore solubile del TNF-alfa, o la stessa febbre familiare mediterranea) possono entrare (devono) in diagnosi differenziale

con la PFAPA, almeno nei casi in cui le cose non quadrano perfettamente (ad esempio, quando episodi febbrili durano un po' più a lungo, si associano sintomi e segni generali più importanti come i dolori addominali o la mucosite, vi è storia familiare o ancora vi è persistenza della sintomatologia oltre i 4-5 anni, la risposta al corticosteroide - o eventualmente alla tonsillectomia - non è brillante o completa). Avere a mente tutto ciò ci ha fatto leggere con attenzione un articolo appena pubblicato (Saulsbury F, et al. *J Pediatr* 2005;146:283-5) e relativo a un caso con febbre periodica, mialgia, congiuntivite, dolori addominali in cui è stata diagnosticata, sulla base del test genetico, all'età di 22 anni una sindrome TRAPS e che aveva ricevuto diagnosi da bambino di sindrome PFAPA (febbre, aftosi, tonsilliti recidivanti e buona risposta ai corticosteroidi a ogni episodio). La buona risposta ai corticosteroidi permaneva anche da adulto (e in questo caso non fu prescritta la terapia con il recettore solubile - etanercept - del TNF-alfa). Non possiamo tacere di una nostra recente diagnosi di TRAPS in un caso che ci sembra molto istruttivo: il bambino presentava episodi febbrili ricorrenti senza una periodicità precisa, aveva dolori addominali e un quadro ecografico intestinale di ispessimento della parete delle anse (come succede nel morbo di Crohn), e aveva ricevuto in altra sede (proprio come nel caso pubblicato su *Journal of Pediatrics*) la diagnosi di PFAPA per la buona risposta ai corticosteroidi. A cosa è servita la diagnosi? Beh, se non altro a capire meglio che cosa stiamo curando e a spiegarlo alla famiglia. E a essere più convinti che la terapia merita di essere aggressiva per prevenire l'amiloidosi, complicazione che va sempre tenuta presente e temuta nelle cosiddette febbri periodiche familiari.

Terapia biologica per la piastrinopenia autoimmune cronica. Più dell'80% delle piastrinopenie autoimmuni si risolvono definitivamente in poche settimane. Nel caso di persistenza della piastrinopenia oltre i sei mesi si parla di piastrinopenia autoimmune cronica, condizione difficile da trattare, in cui la terapia con immunoglobuline, corticosteroidi o la stessa splenectomia si dimostrano spesso inefficaci. Recente-

La pagina gialla

mente, l'anticorpo monoclonale diretto contro il recettore linfocitario CD20 (recettore che caratterizza i B linfociti maturi), e comunemente utilizzato nella terapia della sindrome linfoproliferativa EBV associata, è stato proposto e favorevolmente sperimentato (in studi non controllati) nella terapia della piastrinopenia autoimmune cronica dell'adulto. Un recente studio ha dimostrato che quattro dosi di questo anticorpo distanziate di una settimana sono efficaci a indurre una remissione completa della piastrinopenia, perdurante fino a 18 mesi, in più della metà dei casi trattati, senza effetti collaterali rilevanti (Wang J. *J Pediatr* 2005; 146:217-21). Il farmaco è risultato efficace anche in qualche caso in cui la splenectomia non aveva ottenuto risultati favorevoli. Risultati favorevoli con l'anticorpo monoclonale anti-CD20 (rituximab) sono stati riportati in precedenza in età pediatrica anche in altre malattie autoimmuni anticorpo-mediate come l'anemia emolitica (Quartier P, et al. *Lancet* 2001;358:1511-13; Zecca M, et al. *Blood* 2003;101:3857-61) ma devono, naturalmente, essere confermate da studi controllati con lungo follow-up.

Malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) da piccoli, molto piccoli. La sensazione, almeno quella che si ha in un centro di riferimento di gastroenterologia pediatrica, è che si tratti veramente di una "epidemia". Non solo aumentano ogni anno i casi di MICI diagnosticate in età pediatrica (specie di morbo di Crohn) ma, sia pur molto rari, non possono essere più considerati eccezionali i casi a esordio molto precoce, prima degli 8, o prima dei 5 o anche prima dei 2 anni. Su questo aspetto del problema ci riporta uno studio collaborativo americano, che analizza i dati clinici ed epidemiologici di 1370 casi di MICI a esordio pediatrico. Pensate che 211 di questi (16%) sono stati diagnosticati prima dei 6 anni e 87 (6,1%) addirittura prima dei 3 (percentuale quest'ultima non differente da quella dell'esperienza di chi scrive, nella quale 13 di 184 casi sono esorditi prima dei 2 anni = 7%). Questi ultra-piccoli sono caratterizzati nell'esperienza americana da una netta prevalenza di interessamento colico (anche quando si tratta di morbo di Crohn) e da una

elevata frequenza (49%!) di casi familiari (Heyman MB, et al. *J Pediatr* 2005;146:35-40). Lo studio non riferisce nel dettaglio di altri aspetti delle MICI a esordio precocissimo, che sono stati in passato riportati e che caratterizzano anche l'esperienza personale: una maggior frequenza della malattia perianale, una complessiva maggiore gravità, una possibile associazione con difetti più o meno severi dell'immunità, un ritardo diagnostico spesso dovuto a una iniziale diagnosi di allergia alle proteine del latte, su cui il pediatra era rimasto fissato nonostante la non risposta alla dietoterapia.

Ancora MICI, alla ricerca di determinanti ambientali. Nel nord della Francia è stato attivato un registro delle MICI in età pediatrica e i nostri amici di Lille (Léplat C, et al. *GUT* 2005;54: 357-363) hanno cercato di comprendere i fattori ambientali della malattia, studiando i 282 casi registrati. Lo studio conferma l'importanza dei fattori familiari sia per la rettocolite ulcerosa che per il morbo di Crohn, così come l'effetto protettivo dell'appendicectomia sulla rettocolite ulcerosa. Nessuna conferma viene invece data alla cosiddetta ipotesi igienica: le MICI, al contrario, apparirebbero più frequenti nei bambini che hanno molti fratelli con cui hanno condiviso il letto o che avevano vissuto in case senza acqua corrente. Viene ancora una volta negata la correlazione con la vaccinazione antimorbillo (che sembra addirittura protettiva), mentre una correlazione forte (fattore 2,6) sembrerebbe esistere con la vaccinazione BCG (fatto che gli Autori riferirebbero alla capacità del BCG di attivare l'immunità in senso TH1). Uno studio insomma che apre più interrogativi di quanti ne risolve ma che, ancora una volta, ci fa capire quanto le MICI siano finite dentro la pratica e l'interesse culturale dei pediatri.

Streptokinasi per l'empiema pleurico: dobbiamo smettere? L'iniezione endopleurica di streptokinasi viene spesso utilizzata nel trattamento dell'empiema pleurico al fine di aumentare la fluidità dell'essudato e la facilità di drenaggio. Un colossale studio randomizzato controllato su 454 adulti inglesi con empiema pleurico dimostra che l'iniezione di strep-

tokinasi nello spazio pleurico (6 dosi distanziate di dodici ore dopo l'inserzione del tubo di drenaggio) non migliora la mortalità (che rimane straordinariamente alta e dell'ordine del 15%) e non riduce la necessità di drenaggio chirurgico (toracotomia) né la durata media dell'ospedalizzazione (Maskell N, et al. *N Engl J Med* 2005;352:865-74). È indubbiamente uno studio che ci spinge a ridimensionare il recente entusiasmo con cui molti gruppi pediatrici (e di chirurgia pediatrica) hanno accolto quei protocolli terapeutici che prevedono la tempestiva infusione di streptokinasi endopleurica per migliorare l'efficienza del drenaggio stesso e per prevenire la formazione di sepiamenti di fibrina e di concaerazioni della raccolta purulenta. Certamente però lo studio (che riguarda pazienti di età media superiore a 60 anni e che in larga parte presentavano altri tipi di complicazione) non può essere trasferito direttamente alla pediatria né possono essere taciuti alcuni limiti dello studio stesso, come l'assenza della migliore definizione del tipo di pleurite con ecografia e/o TAC o le piccole dimensioni dei tubi di drenaggio utilizzati. L'utilità dell'iniezione precoce di streptokinasi intrapleurica nel trattamento dell'empiema pleurico del bambino è stata di recente riportata in uno studio pediatrico (Barbato A, et al. *Pediatr Pneumol* 2003;35:50-5), e un recente studio controllato, su una casistica di giovani adulti, ha dato evidenza dell'efficacia di questo tipo di terapia nel ridurre la necessità di interventi chirurgici, almeno quando si usino tubi di drenaggio del calibro più ampio possibile (Dicon AH, et al. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:49-53). Tutto questo rimane di competenza specialistica, ma, come del resto sottolineato anche dall'editoriale che accompagna il lavoro (Rubin, pag. 933-4), lo studio merita attenta considerazione perché è il primo studio controllato sull'argomento ed è una buona occasione per ricordare a noi stessi quanto aveva già scritto Ippocrate 2500 anni fa. Che cioè il fattore principale nella terapia dell'empiema è il tempestivo e completo drenaggio del pus.