

30 anni M&B

1982 - 2012

**Il pediatra, gli adolescenti e il passaggio alle cure del medico dell'adulto.** Il terzo numero di *Medico e Bambino* (giugno 1982) fu interamente dedicato all'adolescente: la fisiologia e la patologia della crescita e dello sviluppo puberale, l'ambulatorio dedicato, la contraccezione, l'acne. Nell'editoriale di presentazione del numero, il prof. Panizon sottolineava come l'obiettivo fosse quello di informare il pediatra sui problemi di salute più frequenti e specifici dell'età e di aiutarlo ad agire "di buon senso": "...tutti questi problemi [... organici o psicosociali...] possono apparire a prima vista di 2° livello: problemi per l'endocrinologo, per il nutrizionista, per il neuropsichiatra. In realtà, come alcuni titoli di questo numero sottolineano (contrapposizione della patologia alla pseudo-patologia), molti dei problemi organici e molti dei problemi relazionali sono falsi o piccoli problemi, che non vanno lasciati ingigantire e che il buon professionista di base deve saper quasi sempre definire e risolvere" (*Medico e Bambino* 1982; 1(3):5). Dal 1983 ad oggi la pediatria è molto cambiata e un aspetto rilevante di questo cambiamento è dato dal progressivo aumento di bambini con malattia cronica che crescono, diventano adolescenti e devono (dovrebbero) passare alle cure dello specialista dell'adulto: si tratti di un adolescente con fibrosi cistica, con malattia infiammatoria cronica dell'intestino, con diabete di tipo 1, o di un bambino curato per tumore o di un bambino trapiantato per fare solo qualche esempio. Si tratta di adolescenti che, senza un progetto "strutturato" di passaggio alle cure dello specialista dell'adulto, rischiano di essere "bambinizzati" per sempre oppure di sentirsi abbandonati nel momento del passaggio oppure ancora di non ricevere le cure opportune per la scarsa qualità del passaggio di consegne tra specialisti. Uno studio appena pubblicato sul *BMJ* (Harden PN, et al. 2012; 344:e3718) dimostra come l'applicazione di un protocollo strutturato di passaggio alle cure dello specialista dell'adulto il bambino trapiantato di rene azzeri il rischio di perdita del rene trapiantato che

prima superava il 60% (!!!). Le regole della buona transizione prevedono tra l'altro che questo passaggio venga preannunciato al bambino e alla sua famiglia fin dalla diagnosi e che poi diventi una occasione per il bambino di essere ascoltato contemporaneamente dal pediatra e dallo specialista dell'adulto. Oltre che di grande vantaggio per il paziente, il momento della transizione alle cure dell'adulto dell'adolescente con malattia cronica è sempre anche un momento di grande valore culturale per entrambi gli specialisti. Per tutte queste ragioni Vi invitiamo a partecipare e a essere protagonisti al convegno organizzato a Udine il 20 e 21 settembre sul passaggio alle cure dell'adulto del bambino con malattia infiammatoria cronica dell'intestino (vedi pag. 351). È il primo evento di questo tipo per la pediatria italiana. Una novità, un po' come era stato il numero dedicato all'adolescente del 1982 di *Medico e Bambino*.

**Occhi danzanti.** La sindrome opsoclonio-mioclono è un raro disordine neurologico a patogenesi autoimmune, caratterizzato appunto dall'opsoclonio (movimenti multidirezionali degli occhi, involontari e caotici) e dal mioclono agli arti e al tronco, preceduto da ipotonia e alterazioni comportamentali con atassia, cadute e incapacità a stare seduti o a camminare. Questa sindrome si completa in alcune settimane, e all'inizio l'opsoclonio può mancare, rendendo più equivoca la presentazione e più difficile la diagnosi (molti casi vengono inizialmente diagnosticati come atassia post-infettiva). Come noto, in circa la metà dei casi pediatrici, questa sindrome rappresenta un fenomeno paraneoplastico associato a neuroblastoma (per lo più di basso grado, di dimensioni ridotte, associato a una prognosi in sé favorevole) e in metà dei casi ne precede la diagnosi. L'evoluzione della sindrome opsoclonio-mioclono tuttavia non dipende dalla guarigione dal tumore e molti pazienti continueranno a necessitare di terapie immunosoppressive croniche. Uno studio inglese (Brunklau A, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:461-3 e *Pediatrics* 2011;128:e388-94) ha esaminato tutti i casi (101) avvenuti in due grossi ospedali pediatrici

negli ultimi 53 anni, confermando la severità di questa condizione: solo il 7% infatti ha avuto un decorso monofasico mentre il 66% presentava disturbi neurologici residui a distanza (66% del linguaggio, 60% motori, 51% dell'apprendimento e 46% comportamentali). È interessante notare, inoltre, come la percentuale di diagnosi di neuroblastoma nei bambini con sindrome opsoclonio-mioclono sia significativamente aumentata negli anni (dall'8% negli anni '70 al 43% negli anni 2000), probabilmente per merito delle migliorate tecnologie di *imaging* di cui oggi si dispone. Di fatto, anche per i dati che lo studio riporta, le indagini di base (ecografia addominale e radiografia del torace) sono relativamente poco affidabili (sensibilità dell'89% e del 71% rispettivamente) così come le indagini funzionali (scintigrafia con MIBG - sensibilità 70%, e catecolamine urinarie - sensibilità 24%). Viceversa la TC e la RM sono risultate determinanti sul piano diagnostico nel 100% dei casi a prescindere dalla positività o negatività delle altre indagini. Non per niente i protocolli attuali per la diagnosi della sindrome opsoclonio-mioclono prevedono, tra le altre cose, TC o RM di collo, torace e addome, e soprattutto che questi esami vengano sempre ripetuti nei mesi successivi se inizialmente negativi.

**PANDAS: è (finalmente) l'ora dell'estinzione?** Il quadro del bambino precedentemente sano con comparsa improvvisa di sintomi neurologici e psichiatrici tra cui disturbi comportamentali, aggressività, disturbi ossessivo-compulsivi, labilità emotiva, iperattività o ipoattività, fino a disordini del pensiero come deliri e allucinazioni, uniti a una dose variabile di disturbi del movimento e/o tic, rappresenta un'evenienza relativamente comune e una sfida diagnostica per il pediatra. Una recente *review* (Singer HS, et al. *J Pediatr* 2012;160:725-31) ci ricorda l'ampio spettro diagnostico di questi quadri (disordini infettivi, post-infettivi, tossici, metabolici, autoimmuni, neoplastici...), e le numerose indagini che possono essere necessarie nella loro valutazione. Una parte considerevole dell'articolo è dedicata a smontare pezzo a pezzo

zo l'esistenza della cosiddetta PANDAS (*Pediatric Autoimmune Neuro-psychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*), entità clinica mai veramente dimostrata, che si caratterizzerebbe per un decorso cronico di disturbi ossessivo-compulsivi e tic motori, con riasacerbazioni acute, associate a infezioni da streptococco beta-emolitico di gruppo A (SBEGA). Vengono così riesaminate tutte le debolezze delle supposte evidenze a favore della sua esistenza, a partire dalla difficoltà di associare i sintomi con le infezioni da SBEGA e l'assenza di correlazione temporale delle manifestazioni neurologiche con l'infezione, e viene rimarcato come molti altri studi avessero di fatto già negato un aumentato rischio di disturbi neuropsichiatrici nei pazienti con tonsillite streptococcica (Schrag A, et al. *Neurology* 2009;73:1256-63; Perrin EM, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:848-56). Inoltre, non risulterebbe chiaro perché una malattia autoimmune come questa si gioverebbe del trattamento antibiotico, a volte descritto come immediatamente efficace, né, per quanto questo non sia dirimente, perché non vi sia alcuna correlazione con la febbre reumatica che pure presenta invece, con la corea di Sydenham, lo stesso modello fisiopatologico di autoimmunità neurologica post-streptococcica. Se mai quindi ci abbiamo pensato, dimentichiamo le PANDAS: sbaglieremo mille volte di meno!

**Un nuovo tassello nel puzzle delle immunodeficienze primitive.** L'ipogammaglobulinemia comune variabile (CVID) costituisce una categoria eterogenea di immunodeficienze, che raggruppa difetti anticorpali (il più frequente dei quali è il difetto di IgA) di origine genetica per lo più indefinita. Uno dei problemi della CVID è costituito dall'ampio spettro di complicazioni autoimmuni, proliferative e tumorali oltre che infettive. In un recente studio (Lopez Herrera G. et al. *Am J Hum Genet* 2012;90:986-1001) ricercatori di diversi Paesi, tra cui l'Italia, hanno descritto un nuovo gene responsabile di un quadro di ipogammaglobulinemia associato a manifestazioni autoimmuni (trombocitopenia, anemia emolitica, proliferazioni

granulomatose, colite infiammatoria), a trasmissione autosomica recessiva. Questo studio, per quanto riguardi una malattia rara tra le rare, ci permette di sottolineare alcuni aspetti di interesse più generale: le CVID si associano a difetti ben più complessi della semplice mancanza di anticorpi; le manifestazioni autoimmuni e proliferative delle immunodeficienze possono presentarsi anche prima di quelle infettive, come è accaduto in alcuni dei pazienti descritti; una colite infiammatoria a esordio precoce è spesso indicativa di un difetto immunitario. È auspicabile che questi avanzamenti nella comprensione dei meccanismi genetico-molecolari alla base di diverse forme di CVID possano, in un prossimo futuro, aiutare a una migliore gestione dei rischi di malattia nei diversi pazienti.

**Neuroprotezione nell'asfissia neonatale: non solo ipotermia.** L'allopurinolo è un farmaco di uso comune nelle iperuricemie di diversa origine. Per quanto possa meravigliare, la somministrazione neonatale (nelle prime ore di vita) di due dosi di allopurinolo è risultata utile nel ridurre l'incidenza di danno neurologico grave (e la mortalità) all'età media di 6 anni nei neonati sopravvissuti a una asfissia neonatale di medio grado (Kaandrop JJ, et al. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F162-6). L'effetto favorevole del farmaco sarebbe dovuto alla sua capacità di agire da "spazzino" dei radicali liberi che si accumulano durante la fase di riperfusione dopo l'asfissia e che sono tra gli effettori principali del danno al sistema nervoso. La casistica non è delle più grandi (26 casi) e, per quanto questa relativa novità appaia assolutamente interessante, dovremo aspettare il vaglio di altri studi per "saperne come comportarci". Intanto, uno studio pubblicato sul *N Engl J Med* (e qui i numeri sono diversi perché i neonati asfittici seguiti nel tempo sono 200) dimostra come l'ipotermia prontamente praticata nel neonato asfittico, oltre che nel breve periodo, sia efficace nel ridurre la mortalità anche a distanza di tempo (follow up 6-7 anni), senza aumentare il rischio di disabilità grave (Shan-karan S, et al. *N Engl J Med* 2012;366:2085-92). Ma di questo, credo, tutti i neonatologi sono già convinti.

**Maschietti con le tette.** La ginecomastia puberale è un problema relativamente frequente e ben noto al pediatra. Uno studio danese (Hellmann P, et al. *Arch Dis Child* 2012; 97:403-9) pone l'accento sul fatto che la ginecomastia (assieme alla mancata o scarsa crescita del pene) può essere espressione della sindrome della parziale insensibilità agli androgeni (PAIS). Si tratta di una variante incompleta della più nota sindrome di Morris, condizione in cui l'insensibilità agli androgeni è completa, caratterizzata da un fenotipo apparentemente femminile. I 14 casi di PAIS riportati nello studio erano caratterizzati alla pubertà, oltre che dalla ginecomastia e dal pene iposviluppato, da alti livelli di testosterone, di estradiolo e di LH con normali livelli di FSH. Sono questi gli ormoni da dosare, secondo gli Autori, per fare diagnosi di certezza di PAIS davanti a un ragazzino con ginecomastia. Diagnosi da non mancare perché la terapia con androgeni (un modo di "forzare l'insensibilità") è di regola utile sia per la ginecomastia sia per migliorare le dimensioni del pene.

**Né vecchia, né signora.** Uno studio multicentrico italiano (Tridapalli E, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F211-3) richiama la nostra attenzione sul problema della sifilide congenita: un problema mai completamente scomparso e ora in apparente ripresa. Nel complesso, dei 94 centri in cui si è svolto lo studio, l'incidenza di sifilide materna è risultata dello 0,17%. In un anno sono nati 207 neonati da 203 madri sieropositive e la diagnosi di sifilide congenita è stata posta in 25 casi (20/100.000 nati). Si trattava in prevalenza di neonati pretermine con madre di età inferiore a 20 anni che non aveva ricevuto cure adeguate in gravidanza. Si trattava in prevalenza di madri extracomunitarie, anche se il rischio di partorire un neonato affetto non è risultato maggiore tra le donne sieropositive extracomunitarie rispetto a quelle sieropositive italiane. Il rischio che le cose vadano male è appunto legato alla miseria (economica, sociale e culturale), di qualsiasi colore essa sia.

**PROMEMORIA.** Stiamo aspettando il tuo Caso indimenticabile per Vicenza 2013! ([ventura@burlo.trieste.it](mailto:ventura@burlo.trieste.it)).