

Costi e benefici in Pediatria, "p" statistico e "Confronti in Pediatria".

Ogni volta che compongo la Pagina gialla mi domando se ne valga la pena. Mi domando, in particolare, se le notizie sono proposte con sufficiente professionalità e analisi critica. Spesso mi lascio convincere dall'apparente correttezza metodologica con cui un lavoro sembra scritto; altre volte dal fatto che mi sembra venga confermato un importante dato, patrimonio dell'esperienza comune; a volte, infine, dalla forza statistica di risultati che appaiono in verità sorprendenti. Ma resta vero che sento (sentiamo) il bisogno di essere rassicurati di aver letto bene, certi come siamo che molti potrebbero essere gli esempi di comportamenti (diagnostico-terapeutici) che, proposti dietro l'evidenza della significatività statistica, non hanno in realtà alcuna giustificazione o peso clinico reale. O come, viceversa, sia possibile che alcuni comportamenti vantaggiosi vengano abbandonati in ragione di evidenze negative troppo frettolosamente assunte come vere. "Confronti in Pediatria" di quest'anno (Trieste, 5-6 dicembre 2003) sarà dedicato interamente all'approfondimento di questo problema ("Costi e benefici in Pediatria: analisi delle evidenze oltre il 'p' statistico"), e si svolgerà con modalità appena diverse dal passato, poiché ogni tema verrà presentato attraverso una rilettura critica "formale" della letteratura da parte di un esperto. Poi, la sola accesa discussione cui contiamo di vedervi attivamente partecipare.

Siparietto sulla vitamina D. L'esposizione al sole è, per i lattanti di tutto il mondo, la miglior protezione contro il rachitismo. Di fatto, la carenza di vitamina D è molto rara nelle donne bianche che allattano e nei loro bambini nei Paesi occidentali (Greer FR. *J Pediatr* 1989;114:204-12): il latte materno è povero di vitamina D, ma gran parte del patrimonio di vitamina D del lattante al seno dipende dal passaggio transplacentare della vitamina piuttosto che dall'assunzione con il latte. Recentemente, peraltro, si è assistito al riemergere del rachitismo (Kreiter SR, et al. *J Pediatr* 2000;137:

153-7), e sono state individuate delle popolazioni a maggior rischio sia per ragioni di tipo genetico (resistenza alla vitamina D nella razza nera) che di tipo culturale (eccessiva protezione dal sole, come nel caso delle donne arabe) o per ragioni diverse cui possono sommarsi le precedenti (popolazioni di colore emigrate nel Nord Europa, in cui l'esposizione al sole diventa insufficiente). Succede così che l'Accademia Americana di Pediatria (Gartner LM, et al. *Pediatrics* 2003;111:908-10) ha emanato nuove raccomandazioni per l'apporto di vitamina D per la prevenzione del rachitismo. Duecento unità/die (la metà del passato) per tutti i neonati, compresi questa volta gli allattati al seno, poiché «non vi può essere alcuna certezza sull'adeguatezza dell'esposizione al sole». Anche per i bambini di età superiore all'anno e per gli adolescenti l'Accademia Nazionale delle Scienze degli Stati Uniti ha stabilito lo stesso dosaggio. La gran parte dei lattini in polvere contiene una concentrazione minima di 400 UI/litro: se ne può concludere che, se un bambino prende almeno 500 ml di latte formulato al giorno, viene a ricevere la dose di 200 UI di vitamina D, più sopra raccomandata. Se il bambino riceve meno di 500 ml di latte formulato, deve essere aggiunto un supplemento di vitamina D, come preparato multivitaminico. Le linee guida di altri Paesi (Cina, Norvegia) sono in accordo con questo punto di vista. Sulla stessa onda delle nuove indicazioni dell'Accademia Americana di Pediatria appare uno studio recentemente uscito sul *Journal of Pediatrics* (Dawodu A. 2003;142:169-73). Viene dimostrato che il 61% delle donne nutrici arabe residenti negli Emirati, e l'82% dei loro bambini (età media 6 settimane) allattati esclusivamente al seno hanno livelli sierici di 25(OH)-vitamina D inferiori ai livelli minimi accettabili. Questa situazione sembra avere già una rilevanza clinica, poiché tutti i bambini con ipovitaminosi D avevano un innalzamento della fosfatasi alcalina, e di fatto gli stessi Autori hanno potuto descrivere recentemente una casistica di 38 casi di rachitismo florido raccolta in 30 mesi su una po-

polazione di 300.000 abitanti (Dawodu A, et al. *Pediatric Research* 2002; 51:666-114 A). Infine una segnalazione su una nuova terapia dell'ipercalcemia da intossicazione da vitamina D. L'approccio terapeutico attuale prevede la somministrazione di liquidi per EV, diuretici, glicocorticoidi e calcitonina. Per l'esperienza accumulata con i bifosfonati nel trattamento dell'ipercalcemia dell'adulto, questo tipo di farmaci (Alendronato) è stato utilizzato per il trattamento in un bambino di 3 mesi che aveva ricevuto 300.000 UI di vitamina D al giorno per 4 giorni.

Epidemiologia dell'Insufficienza renale cronica in Italia.

Autori italiani (Ardissimo G, et al. *Pediatrics* 2002;111:e382-7), sulla base di un registro riguardante una popolazione totale di 16,8 milioni di bambini, hanno rilevato che l'incidenza media dell'insufficienza renale cronica (< 75 ml/min/1,73 m² in predialisi), in soggetti al di sotto dei 20 anni, è di 12,1 casi per milione (da 8,8 a 13,9). L'età media al momento della registrazione era di 6,9 ± 5,4 anni, mentre la media della clearance della creatinina era di 41,7 ± 20,5 ml/min/1,73 m². La causa principale che ha condotto all'insufficienza renale cronica sono state le malformazioni delle vie urinarie (53,6%) e l'isodisplasia isolata (13,9%), mentre le malattie glomerulari erano solo il 6,8%. Il 23,6% dei pazienti registrati aveva almeno una malattia grave associata alle alterazioni urologiche. Una caduta della funzionalità renale si è verificata alla pubertà o nell'immediata post-pubertà, per cui il 70% dei soggetti ha presentato un'insufficienza renale terminale entro l'età di 20 anni.

Test di immunità ritardata (Patch test), IPLV a presentazione gastrointestinale e... i ricorsi storici.

Le manifestazioni gastrointestinali dell'allergia alle proteine del latte vaccino vanno dalla diarrea cronica con malfassorbimento al reflusso gastroesofageo, all'arresto di crescita, alla stipsi. Tutte queste forme sono tipiche del primo anno di vita e, nonostante la storia naturale sia di regola rapidamente favorevole (tra il primo e il secondo anno), il manca-

to riconoscimento e la mancata terapia delle forme più gravi (specialmente quelle con malassorbimento) possono portare a quadri clinici molto gravi, in passato relativamente frequenti e identificabili con la cosiddetta diarrea cronica intrattabile del lattante. In questi casi è in gioco una risposta immunologica di tipo ritardato (come conferma il tipo di clinica e la lesione istologica infiltrativa) e non può meravigliare che i test epicutanei (prick) o il RAST non abbiano alcuna utilità diagnostica (anzi, sono concettualmente sbagliati prima ancora che inutili). La conferma diagnostica dell'IPLV in questi casi avviene sempre con la prova di eliminazione (ed eventualmente di scatenamento), mentre i test di immunità cellulare, che apparirebbero a priori quelli indicati, non sono mai entrati in uso soprattutto per la loro complessità. In uno studio recente, pubblicato sul *Journal of Pediatrics* (De Boissieu D, et al. 2003;142:203-5), vengono documentate l'elevata sensibilità (79%) e specificità (91%) diagnostiche del patch test per la diagnosi di varie forme di allergia alle proteine del latte a espressione unicamente gastrointestinale (confermata con la prova dietetica di esclusione e scatenamento). Il test appare semplice e basato sull'applicazione occlusiva di un pezzettino di carta assorbente imbevuta di latte scremato. È, tutto sommato, quanto ci si poteva aspettare. Risultati analoghi aveva ottenuto cinquant'anni fa un pediatra italiano (che qualcuno dei lettori probabilmente conosce), verificando che gran parte dei lattanti con diarrea cronica intrattabile aveva una positiva risposta all'intradermoreazione con lattoproteine (Panizon F, et al. *Acta Paediatr Lat* 1953;6:15-21).

"Vaccinate, non esitate!" (sono sempre gli Americani a parlare). I bambini con la sindrome nefrosica sono a rischio di infezioni per due ragioni: la malattia stessa, attraverso diversi meccanismi (non ultimo l'ipogammaglobulinemia), e la terapia steroidea o immunosoppressiva, che spesso deve essere protratta nel tempo. È intuitivo che si debbano mettere in atto delle strategie

di immunizzazione di questi bambini ma, proprio per il loro stato di immunodepressione, restano sempre dei dubbi sull'adeguatezza della risposta ai vaccini e sui rischi dei vaccini vivi. Furth SL e collaboratori (*J Pediatr* 2003;142:141-4) ci danno una sostanziale rassicurazione. In 29 bambini con sindrome nefrosica (seguiti in diversi centri americani e canadesi), tutti in terapia steroidea a giorni alterni, un programma basato sulla somministrazione di due dosi di vaccino anti-varicella ha prodotto in maniera persistente nel tempo un titolo protettivo di anticorpi senza reazioni avverse importanti.

RMN nella diagnosi di malattia di Crohn. La diagnosi definitiva di malattia di Crohn necessita della conferma endoscopica e istologica. Ciononostante, in questi ultimi anni, che hanno visto un chiaro aumento di incidenza della malattia in età pediatrica, abbiamo imparato a utilizzare tecniche di screening non invasive o poco invasive come l'ecografia o la scintigrafia con leucociti marcati, almeno nei casi in cui non siano presenti chiari sintomi intestinali che giustifichino la colonoscopia in prima battuta. La RMN non ha fatto parte fino a ora della routine diagnostica della malattia di Crohn per alcune difficoltà tecniche (molti artefatti dovuti ai movimenti peristaltici, poca esperienza specifica dei radiologi ecc.) e sicuramente anche per difficoltà organizzative. In uno studio, arricchito da splendida iconografia, il gruppo di Salvatore Cucchiara (Laghi A, et al. *GUT* 2003;52:393-7) offre chiara documentazione che la RMN eseguita con contrasto orale (soluzione PEG per ottenere la distensione delle anse) ed endovenoso (per meglio evidenziare la flogosi parietale) ha sensibilità praticamente assoluta nella diagnosi di malattia di Crohn in età pediatrica, e permette di differenziare dalla rettocolite ulcerosa (dove non si vede mai l'ispessimento della parete ileale) e dalla ileocolite associata a spondiloartropatia (in cui l'ispessimento parietale e il potenziamento del suo disegno con il contrasto endovenoso sono solo occasionali e di scarsa entità). Le cose corrono veloci e quella

che sembrava solo un giorno fa una tecnica diagnostica non invasiva, ma di difficile applicazione e con alto costo umano e organizzativo, è già uno strumento cui sembra impossibile rinunciare per ottimizzare la diagnosi, mirare la terapia e seguire il decorso dei bambini (e degli adulti) con malattia di Crohn.

Genetica del comportamento: obesità, comportamento alimentare incontrollato e mutazioni del gene MC4R. Il difetto di leptina (ormone derivato dagli adipociti) è stato riconosciuto come possibile causa di obesità nei topi e negli umani, in una sindrome complessa che associa anche iperinsulinemia, iperfagia, infertilità e difetto dell'immunità mediata da linfociti T. Tra l'altro la leptina interferisce con un sistema che inibisce l'appetito e che trova il suo evento effettore nel legame tra un ormone, chiamato alfa-melanocita stimolante, e il recettore, chiamato MC4R (recettore della melanocortina 4). Uno splendido studio appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ci dimostra che il gene MC4R è difettivo in circa il 5,8% degli obesi gravi (si tratta quindi della forma monogenica di obesità più frequente) e che questi casi hanno fenotipo particolarmente severo con grave iperfagia e iperinsulinismo, aumento della crescita lineare e della massa magra. C'è anche chiara relazione dose genica/effetto in quanto gli eterozigoti per la mutazione o i casi con mutazione, che permette di conservare una minima produzione del MC4R, sono meno gravi (Farooqi IS, et al. 2003;348:1085-95). Nello stesso numero della rivista un altro studio conferma il dato che circa il 5% degli obesi gravi è portatore di una mutazione del gene MC4R, e mostra come questa alterazione genetica sia correlata nel 100% dei casi con un comportamento alimentare incontrollato-compulsivo ("binge eating", letteralmente "mangiare in baldoria"), comportamento presente solo nel 14% degli obesi senza mutazione MC4R e in nessun non obeso (Branson R. 2003; 348:1096-103). Questa conoscenza potrebbe avere una ricaduta nell'approccio terapeutico. Chissà!