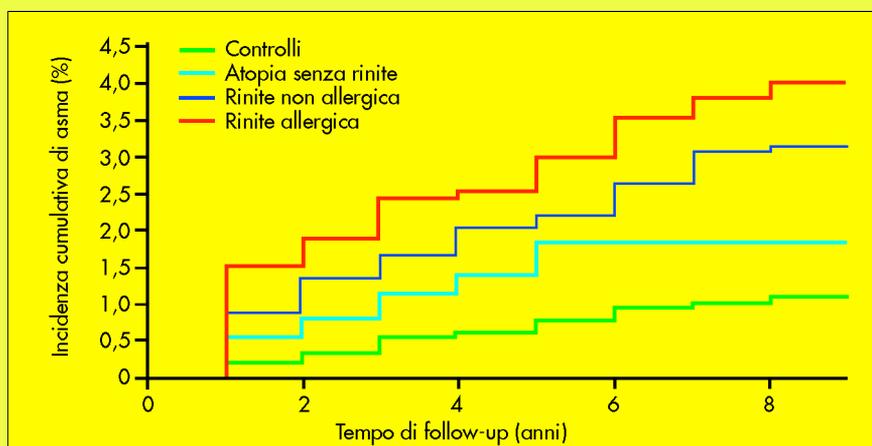


Asma: più domande che risposte.

Lancet, analogamente a quanto aveva fatto già due anni fa, dedica un intero fascicolo (20 settembre 2008) all'asma: una ventina di articoli da non perdere tra editoriali, articoli originali e messe a punto. Come sottolineato dal titolo del primo degli editoriali (Lau S. *Lancet* 2008; 372:1014-15), se ne esce con più domande che risposte e con l'idea sempre più rafforzata che non si possa più parlare di asma come singola malattia. E appare sempre più chiaro che solo la migliore definizione del fenotipo clinico delle diverse forme di asma con la comprensione della loro diversa patogenesi e storia naturale permetterà di attuare quella prevenzione sulla quale fino ad ora si è fallito. Quattro contributi ci sono sembrati particolarmente rilevanti sul piano pratico. Il primo riguarda l'identificazione in età pediatrica dei fattori di rischio correlati alla persistenza (o alla ricomparsa) o alla comparsa ex novo di asma in età adulta. È la "mitica" coorte di Tucson (oggetto di tanti studi del gruppo dell'altrettanto "mitico" Fernando Martinez e i cui componenti sono ormai arrivati all'età media di 22 anni) che ci aiuta ad avere la risposta (Stern DA, et al. *Lancet* 2008;372:1058-64). La presenza di asma persistente prima dell'età di tre anni o dopo quella di sei (al di fuori cioè dell'età dello wheezing infettivo), l'esordio "tardivo" (dopo i sei anni), la sensibilizzazione allergica ad *Alternaria alternata*, la presenza di iperattività bronchiale e l'alterazione del FEV1 all'età di sei anni, sono risultati i fattori di rischio correlati alla presenza di asma cronico nell'età adulta (così come erano già risultati fattori di persistenza dell'asma alla pubertà). Il sesso maschile è risultato correlato con una più alta probabilità di guarire dall'asma pediatrico mentre quello femminile è risultato essere un fattore di rischio indipendente per la comparsa di asma ex novo in età adulta. Il secondo pezzo da non perdere riguarda l'utilità del test dell'ossido nitrico esalato nell'ottimizzazione del controllo dell'asma. Si tratta di uno studio randomizzato controllato in cui 780 asmatici sono stati divisi in due gruppi: quello di controllo è stato seguito secondo le linee guida internazionali e l'adeguamento della terapia (beta-stimolanti a lunga durata e corticosteroidi) è stato

fatto solo su base clinica; il secondo gruppo è stato comunque seguito secondo le linee guida internazionali, ma l'adeguamento della terapia è stato eseguito, oltre che su base clinica, seguendo anche le indicazioni date dal test dell'ossido nitrico, eseguito ogni 6-8 settimane, sullo stato infiammatorio della mucosa bronchiale. Nell'anno di studio non c'è stata alcuna differenza tra i due gruppi per numero di accessi asmatici, giorni liberi da asma e altri sintomi respiratori di ogni genere. Alla fine dello studio, i test di funzionalità respiratoria sono risultati comparabili nei due gruppi. Peraltro, il gruppo seguito aggiungendo alla valutazione clinica il monitoraggio della flogosi bronchiale col test dell'ossido nitrico esalato aveva ricevuto alla fine dell'anno una dose cumulativa significativamente più elevata di corticosteroidi inalatori e di beta2-stimolanti long acting. In accordo con quanto Giorgio Longo ci ha sempre insegnato anche in tempi non sospetti... il monitoraggio con l'ossido nitrico potrebbe quindi essere oltre che inutile anche dannoso perché porta inevitabilmente a un maggiore consumo di farmaci senza alcun beneficio clinico (Szeffler S, et al. *Lancet* 2008;372:1065-72). Il terzo pezzo ci porta bruscamente davanti a una realtà scomoda: l'uso di paracetamolo nelle prime epoche della vita potrebbe essere un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di asma. Sul possibile ruolo del paracetamolo nella patogenesi dell'asma era già stato lanciato un allarme (Eneli I, et al. *Chest* 2005;127:604-12) sulla base di alcune evidenze riguardanti in

particolare l'esposizione al farmaco in utero (Shaanen SO, et al. *Clin Exp Allergy* 2005;35:18-25), nella prima e seconda infanzia (Koniman R, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:128-34; Kuschnir FC, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:142-8) e in età adulta (Shaheen SO, et al. *Thorax* 2000;55:266-70) e di uno studio randomizzato controllato, dal quale emerge che l'uso del paracetamolo per gli stati febbrili del bambino è associato a un rischio di sviluppare asma doppio rispetto a quello conseguente all'uso di ibuprofene (Lesko SM, et al. *Pediatrics* 2002;109:e20). Lo studio che si aggiunge ora (Beasley R, et al. *Lancet* 2008;372:1039-48) riguarda 20.5487 bambini di 6-7 anni di età seguiti da 73 centri partecipanti alla terza fase dello studio ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) e dimostra che l'uso del paracetamolo nel primo anno di vita è effettivamente associato, secondo una linearità dose/effetto, a un aumento del rischio di sviluppare asma, eczema e rinocongiuntivite allergica all'età di 6-7 anni. Uno studio multicentrico come quello in questione ha senz'altro il pregio della numerosità della coorte, ma inevitabilmente lascia dei dubbi sulla reale possibilità di controllo della qualità dei dati immessi da tutti i numerosi centri partecipanti. Se l'associazione è vera come dobbiamo credere, il dato è pesante e imporrebbe un brusco cambiamento nell'approccio terapeutico a problemi di ogni giorno come quello della febbre e del dolore nel bambino. Dal 1985 il paracetamolo ha completamente rimpiazzato l'a-



Rischio cumulativo di sviluppare asma in un periodo di otto anni in quattro gruppi di soggetti adulti con o senza rinite e atopia (da: *Lancet* 2008;372:1049-57, modificata).

cido acetilsalicilico come analgesico e antipiretico nei bambini e dal 1990 è diventato il farmaco più prescritto negli USA, rappresentando il 5% del mercato (Williams LA, et al. *ASHP Midyear Clinical Meeting* 1991; 26:P-535D). Non vorrei (scusatemi la dietrologia ma è una spinta irresistibile che sento) che dietro tutto questo parlar male di un farmaco così maneggevole ed economico ci fossero (anche) spinte di mercato e di ricerca condizionate dall'interesse dell'industria farmaceutica desiderosa di aprire la strada ad altri prodotti. Come del resto concludono gli Autori dell'articolo, urgono studi randomizzati controllati di ampio respiro che ci aiutino a capire meglio che fine dovrà fare il paracetamolo. L'ultimo pezzo che mi sembra meritevole di segnalazione ai lettori della "gialla" è quello che riguarda la relazione tra rinite e asma in soggetti adulti. Oggetto dello studio sono stati 6461 soggetti tra i 20 e i 44 anni che non presentavano asma al momento del reclutamento. Questi soggetti sono stati suddivisi in quattro gruppi: i controlli (che non avevano né atopia - prick test negativi per comuni allergeni - né rinite); quelli con atopia ma senza rinite; quelli senza atopia ma con rinite non allergica e quelli con atopia e rinite allergica. Durante gli otto anni di follow-up il rischio di sviluppare asma rispetto al gruppo di controllo è risultato di 3,9% nei soggetti con rinite allergica e atopia, di 2,7% nei soggetti con rinite non allergica e atopia e di 1,63% nei soggetti senza rinite ma atopici (Shaaban R, et al. *Lancet* 2008;372:1049-57) (Figura). Il valore predittivo della rinite (allergica e non allergica) nei riguardi dell'asma sembrerebbe dunque confermato. Rimane invece da dimostrare che il trattamento della rinite rappresenti un intervento efficace per la prevenzione dell'asma.

EBM e Coca-Cola. Corre ancora voce... che la *Coca-Cola* possa essere utile nella prevenzione e terapia della disidratazione del bambino con diarrea acuta. E di fatto, in occasione di un'indagine lampo che ho avuto modo di fare in una sala affollata da un centinaio di pediatri di famiglia di un qualche posto in Italia, mi sono reso conto che il suo uso "a piccole dosi" (per quanto associato alla soluzione reidratante orale, SRO) è effettivamente ancora molto frequente. Ma

quali sono le evidenze scientifiche in proposito? Sostanzialmente nessuna, se diamo fede alla metanalisi sull'argomento recentemente apparsa in letteratura (Jacobs M. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2008;93:129-31). Quando poi si vanno ad analizzare i risultati dei numerosi studi che comparano la composizione della *Coca-Cola* (e di altre bibite come *Pepsi*, *Sprite*, *7Up*) con quella della soluzione glucosalina standard, appare chiaro come tutte le bibite siano fortemente squilibrate rispetto alla SRO per il contenuto assolutamente irrisorio di sodio (1-10 mEq/l rispetto ai 60-90 della SRO) e di potassio (0-03 mEq/l rispetto ai 20 della SRO) e l'elevata concentrazione di glucosio (12-13 g% rispetto ai 2,5 della SRO), cui consegue una osmolarità "intollerabile" (410-633 rispetto a 33 della SRO). Gli Autori concludono che la *Coca-Cola*, così come le altre bibite "carbonate", non dovrebbero essere utilizzate nella reidratazione del bambino con gastroenterite e che i pediatri dovrebbero dare attivamente ai genitori questo avviso.

Convulsioni febbrili e rischio di morte.

Le convulsioni febbrili interessano il 2-5% dei bambini prima dei cinque anni e ricorrono più di una volta in un terzo dei casi. Il primo episodio è di regola causa di grande spavento per i genitori, che spesso pensano che il bambino possa morire nel caso di successivi episodi. Mentre è ben noto che l'epilessia è gravata da una mortalità superiore a quella attesa nella popolazione pediatrica generale (Campfield CS, et al. *Lancet* 2002;359:1891-5), non esistono studi sul rischio di morte correlato alle convulsioni febbrili. La risposta ci viene da un colossale studio di popolazione che riguarda tutta la coorte dei nati in Danimarca dal 1977 al 2004, seguita quindi per un periodo variante tra 1 e 28 anni. La mortalità a lungo termine dei bambini con convulsioni febbrili non è risultata aumentata rispetto a quella della popolazione di controllo. Lo studio documenta invece un lieve incremento della mortalità dei bambini con convulsioni febbrili nei primi due anni dopo la prima crisi (1,32 per mille contro lo 0,67 per mille della popolazione generale coeva) e solo nel caso le convulsioni siano state complesse (durata superiore a 15 minuti e/o ricorrenza delle crisi

durante lo stesso episodio). Questo aumento è risultato parzialmente spiegabile con la presenza di anomalie neurologiche preesistenti e con la successiva evoluzione in epilessia.

Ridurli alla fame... per guarirli. Il rifiuto assoluto del cibo (*food refusal* o *food aversion*, che detto in inglese fa più figo) è un problema emergente tra i disturbi dell'alimentazione del bambino. In alcuni casi si tratta della conseguenza di una condizione patologica (una grave esofagite o un disturbo della deglutizione in un bambino con paralisi cerebrale ad esempio, una cardiopatia congenita ecc.) ma nella maggior parte dei casi può considerarsi in qualche modo un problema iatrogeno, in particolare correlato alla necessità di una prolungata alimentazione con sondino nasogastrico. Per venirne fuori, ci dicono in un bel lavoro dei colleghi olandesi (Kindermann A, et al. *JPGN* 2008; 47:87-91) bisogna aiutare il bambino a sviluppare nuovamente il senso della fame e a riconoscere il pasto come momento positivo di soddisfazione di un bisogno. Si procede in cinque tappe. In pratica si tratta di affamare il bambino "secondo un protocollo preciso": si inizia col ridurre a metà l'apporto calorico per sondino per un paio di giorni senza offrire nulla per os e si prosegue per gradi cominciando a offrire pasti per os riducendo progressivamente fino a sospensione completa la quota somministrata per sondino (somministrando, nel caso di eccessiva perdita di peso, solo acqua fino a rimpiazzare le perdite limitatamente alla quota da *perspiratio insensibilis*). Non si forza mai il bambino (anzi, quando si vede che comincia a richiedere il cibo, si può giocare a sottrarglielo) e fino a quando non si realizza una serie di pasti completi e viene tolto del tutto il sondino i genitori non sono ammessi ai pasti (che durano non più di 15 minuti). Nell'esperienza degli Autori 10-12 giorni bastano a svezzare il bambino dal sondino in maniera definitiva nell'80% dei casi. Devo dire che questa è anche la nostra esperienza triestina e che, fino a quando non ci siamo messi ad affrontare il problema in maniera strutturata, tutto sembrava più difficile e le cose si trascinarono per le lunghe.