

Bambini "spezzati". Le lesioni traumatiche della colonna vertebrale sono relativamente rare nel bambino e nella gran parte dei casi sopravvengono a seguito di incidenti automobilistici o sportivi. Peraltro, in circa il 10% dei casi, fanno parte del drammatico quadro del bambino battuto. In questi casi le lesioni possono essere di diverso tipo e riguardare i legamenti e il disco (come nel caso della succussione o della iperflessione del rachide cervicale nel lattante) o la componente ossea (come nel caso delle percosse al dorso inflitte nel bambino più grandicello). Secondo una recente revisione della letteratura, l'età di questi bambini è sempre inferiore ai due anni. Il 77% dei casi presentava fratture in altri distretti ossei e nel 50% dei casi c'era stato anche un trauma cranico. In più della metà dei casi la lesione spinale non era stata riconosciuta in prima battuta. In effetti si possono riconoscere due tipologie di bambini con lesioni traumatiche della colonna inflitte dai genitori: quella dei lattanti di età inferiore a 5 mesi, tutti con lesioni del rachide cervicale e con presentazione clinica caratterizzata dall'alterazione della coscienza e dalle difficoltà respiratorie (in nessuno di questi il problema era stato correttamente individuato in prima battuta), e quella dei bambini appena appena più grandicelli in cui era anche visibile qualche bozza o ecchimosi al dorso ma in cui c'era stato comunque un ritardo nell'eseguire le indagini radiologiche del rachide perché l'attenzione si era concentrata sul trauma cranico. Gli Autori concludono che la RMN del rachide deve far parte delle indagini di inquadramento diagnostico del bambino con sospetto maltrattamento (Kemp AM, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:355-60).

Corticosteroidi inalanti meglio del montelukast: lo sapevamo già (ma le conferme fanno sempre piacere). Oggetto del dibattito è ancora la strategia terapeutica più efficace nei bambini con asma persistente. Una metanalisi di 18 studi randomizzati controllati, nei quali la durata del trattamento era stata almeno di 4 settimane, conclude senza possibilità di appello che nei bambini e adolescenti con asma persistente i corticosteroidi inalanti (a una dose equiva-

lente a 200-300 µg/die di beclometasone dipropionato) sono significativamente più efficaci del montelukast (5-10 mg/die) nel ridurre il numero di accessi di asma severo e anche nel ridurre il ricorso spontaneo del paziente ai beta2-agonisti. La maggior efficacia dei corticosteroidi inalanti rispetto al montelukast viene registrata sia negli studi a breve termine sia in quelli a lungo termine (> 24 settimane), sfatando anche il dubbio che alla lunga il montelukast finisca con l'aver maggiore efficacia per una migliore compliance del paziente. Dalla metanalisi risulta anche che l'aggiunta del montelukast ai corticosteroidi inalanti non produce alcun vantaggio sul controllo dell'asma ma, a questo proposito, gli Autori non se la sentono di dare delle conclusioni assolute perché gli studi su cui ci si può oggi basare sono soltanto due (Castro Rodriguez J, et al. *Arch Dis Child* 2010;95:365-70).

Malattie rare 1. Si può curare la sclerosi tuberosa? La sclerosi tuberosa è una malattia rara (1:10.000 nati circa), a trasmissione autosomica dominante, con un'ampia varietà di espressione clinica, caratterizzata dalla produzione di diversi tipi di tumori (fibromi cutanei e cerebrali, rhabdomioma cardiaco, angioliipoma renale, angiofibromi cutanei, angiofibromioliipomatosi polmonare ecc.). La base genetica della malattia sta nella mutazione di due geni che codificano per due diverse proteine (tuberina e amartina), capaci di controllare (inibire) la replicazione cellulare interagendo con un recettore chiamato mTOR (*mammalian Target of Rapamycin*). In presenza di una mutazione di queste proteine, il sistema mTOR non è più in grado di controllare la proliferazione cellulare e si sviluppano i tumori tipici della malattia. Uno di questi è l'angioliipoma renale, tumore che spesso porta allo sviluppo di ipertensione e di insufficienza d'organo. Recentemente è stato segnalato che nei soggetti con sclerosi tuberosa, il sirolimus (la rapamicina), farmaco ben noto per la sua azione immunosoppressiva e utilizzato nei trapianti di organo, è in grado di svolgere un'azione inibitoria sul recettore mTOR e, di conseguenza, di controllare lo sviluppo, se non anche di portare alla regressione, di alcuni tumori associati alla malattia, come

l'angiofibromioliipomatosi polmonare e, appunto, l'angioliipoma renale (Bissler JJ, et al. *N Engl J Med* 2008; 358:140-51; Davies DM, et al. *N Engl J Med* 2008;358:200-3). Viene oggi riportato un caso pediatrico in cui il sirolimus è stato capace di fermare la progressione di un angioliipoma renale e degli angiofibromi cutanei in una bambina di sei anni affetta da sclerosi tuberosa (Krischock L. *Arch Dis Child* 2010;95:391-2). Forse pochi si sentiranno coinvolti da questa storia. Ma è una storia da conoscere sia perché è uno dei rarissimi modelli (se non l'unico) dove la conoscenza del meccanismo molecolare di una malattia genetica permette di individuare un trattamento specifico patogenetico, sia perché è una cosa che può essere utile sapere per "quel bambino lì" con la sclerosi tuberosa che eventualmente ci capitasse di vedere e il cui follow-up fosse affidato alle nostre cure, sia infine perché non si tratta poi di una condizione così rara da non averla incontrata almeno una volta nella vita professionale.

Malattie rare 2. Malattia di Fabry: chi non sa, non vede. La malattia di Fabry è una malattia lisosomiale, caratterizzata dal difetto dell'enzima alfa-galattosidasi A e dal conseguente accumulo di alcuni glicosfingolipidi nell'endotelio dei grandi e piccoli vasi (*vasa vasorum* e *vasa nervorum*). La malattia ha una trasmissione ereditaria legata al cromosoma X ma, sia pur in maniera meno grave e più tardivamente, si ammalano anche le donne. È una malattia che si fa viva in età pediatrica (dolori neuropatici, angiocheratoma) e che progredisce poi verso l'insufficienza d'organo (rene, cuore, cervello) in età adulta. La malattia di Fabry è oggi ben controllabile dalla terapia enzimatica sostitutiva che, ovviamente, per essere efficace deve essere iniziata prima che sia stato prodotto un danno irreversibile (Wraith JE. *J Pediatr* 2008; 152:563-70). Come dovete immaginarla, quando può sfuggirvi? Pensate a un bambino di sette-otto anni che comincia a presentare dolori intensi, a crisi, alle estremità. Pensereste magari a un'artrite reumatoide o giù di lì (... anche se l'artrite, ricordate, non fa poi così male...), ma VES e PCR sono sempre normali. Pensate anche a un bambino con crisi di dolore ad-

dominale ricorrente intensissimo, con le lacrime agli occhi, che è un po' diverso dal solito bambino con i DAR e in cui sareste anche portati a pensare a una causa chirurgica. Eppoi, magari, c'è anche qualche strana manifestazione cutanea (pelle secca, anidrotica, qualche "puntino", insomma un angiocheratoma) e il bambino riferisce di non tollerare il caldo. Uno studio appena pubblicato su *J Pediatr* (Marchesoni C, et al. 2010;156:828-31) e riguardante 55 soggetti con malattia di Fabry ci indica come l'esordio dei sintomi sia stato tra i 9 e gli 11 anni, a fronte di una diagnosi fatta poi tra i 15 e i 25 anni. La maggior parte dei casi (34/55) si erano ripetutamente rivolti al pediatra per dolori acuti alle estremità, una parte rilevante (10/55) per dolori addominali, altri ancora per le manifestazioni cutanee e/o per un'intolleranza al caldo. Pensate che in 12 casi era stata posta diagnosi di malattia reumatica (!?) e iniziata profilassi con penicillina, e un caso era stato colecistectomizzato durante una crisi dolorosa addominale. Bene, dopo questo monito, sono sicuro che non mancheremo più l'occasione di una diagnosi tempestiva di una malattia, pur molto rara, come quella di Fabry.

Spasmi infantili (ipsaritmia, sindrome di West): cortisone meglio di vigabatrin. Gli spasmi infantili sono una forma di epilessia che tipicamente esordisce nel primo anno di vita e che è ben nota ai pediatri con l'eponimo di sindrome di West o come ipsaritmia, termine che ne caratterizza il quadro elettroencefalografico. In più della metà dei casi questa condizione è sottesa da una patologia riconoscibile (encefalopatia post-anossica, sclerosi tuberosa, encefalopatie metaboliche ecc.) e la sua prognosi, particolarmente in questi casi, può essere grave sia sul piano dell'epilessia stessa che dello sviluppo cognitivo. Classicamente i bambini con ipsaritmia venivano trattati con alte dosi di corticosteroidi o con cicli di ACTH ma, da qualche tempo, si è fatta strada l'alternativa terapeutica del vigabatrin anche in ragione degli effetti collaterali sempre presenti nei casi trattati con la terapia ormonale. L'opportunità di riprendere la "vecchia strada" è stata suggerita recentemente da alcuni studi che aveva-

no dimostrato come il trattamento con corticosteroidi fosse più efficace del trattamento con vigabatrin per l'immediato controllo delle crisi sia nei bambini con patologia di base sia nei casi "idiopatici". Inoltre, almeno per quel che riguarda i casi con spasmi infantili idiopatici, una maggiore efficacia dei corticosteroidi era stata dimostrata anche per quel che riguarda il livello di sviluppo a 14 mesi. A ulteriore sostegno della terapia con corticosteroidi giunge ora uno studio prospettico inglese su 77 bambini che avevano ricevuto diagnosi di spasmi infantili nel primo anno di vita e che dimostra come, almeno nei bambini con ipsaritmia non sottesa da alcuna patologia neurologica, il trattamento con corticosteroidi (o con ACTH) sia significativamente più efficace del trattamento con vigabatrin nel garantire un normale sviluppo neurocognitivo anche a distanza di quattro anni (Darke K. *Arch Dis Child* 2010;95:382-6). Se ve ne capitasse l'occasione, parlatene col vostro NPI di riferimento.

Screening della fibrosi cistica: tutto bene per i falsi positivi. Lo screening neonatale della fibrosi cistica viene eseguito di routine in tutta la Francia dal 2002, adottando un protocollo a due tappe: viene dapprima dosata la tripsina immunoreattiva sul campione di sangue del terzo giorno e nei casi positivi si esegue l'indagine genetica (cercando le 30 mutazioni più frequenti che coprono più del 90% di tutte le mutazioni note correlate alla malattia). Vengono richiamati per il test del sudore i casi in cui si riscontra una mutazione (omozigote o eterozigote) e anche quelli in cui il test genetico risulta negativo a fronte di un livello di tripsina immunoreattiva estremamente elevato. Negli undici principali centri della fibrosi cistica della Francia, tra il 2004 e il 2006, 86 casi sono risultati falsamente positivi (test del sudore negativo a fronte di un richiamo per eterozigosi o per persistenza di valori molto elevati di tripsina immunoreattiva). Lo stato psicologico, l'"ansia" rispetto allo stato di salute del bambino, la "vulnerabilità" psicologica per persistenza di un dubbio sul fatto che il bambino abbia o meno la fibrosi cistica sono stati rivalutati nel tempo nei genitori di questi bambini dopo due anni dalla nascita con test psicologici validati.

Ebbene, mentre tutti i genitori degli 86 bambini hanno dichiarato di essere stati estremamente in ansia al momento dell'esecuzione del test del sudore nonostante avessero ricevuto chiare e dettagliate spiegazioni su cosa stava accadendo, a distanza di due anni non vi era traccia di ansia residua sul problema (tranne in una assoluta minoranza -11%- dei genitori dei bambini in cui era stata riscontrata una eterozigosi e in cui era stata inizialmente ventilata l'idea che si potesse trattare di una eterozigosi composta con una mutazione ancora non nota). La totalità dei genitori, a distanza di due anni dal richiamo per il test del sudore, ha dichiarato inoltre di non pensare mai alla fibrosi cistica quando il bambino si ammala e ha affermato con convinzione di desiderare che lo screening venga eseguito anche nel caso di altre nascite (Beucher J, et al. *J Pediatr* 2010; 156:771-6).

Calcolosi biliare nel bambino: piuttosto buona. La facilità d'uso dell'ecografia addominale ha portato a un aumento delle diagnosi di calcolosi biliare nel bambino. Dalla revisione dei 362 casi diagnosticati tra il 2000 e il 2006 presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Toronto emerge che in più della metà dei casi si tratta di bambini asintomatici con diagnosi fatta per caso. Solo in una piccola parte (9%) di questo gruppo di bambini sono sopraggiunte complicazioni come la colecistite o la pancreatite, ed è stata necessaria la colecistectomia (6%). Al contrario, nei casi con calcolosi sintomatica (ittero, febbre, dolore, feci acoliche) l'incidenza di complicazioni come la colecistite e la pancreatite è stata più elevata (30%), e la colecistectomia è stata alla fine necessaria nel 60% dei casi. I bambini con calcolosi biliare asintomatica avevano inoltre un'età media più bassa (costituendo circa l'80% dei casi in cui la calcolosi era stata diagnosticata nel primo anno di vita) e presentavano come fattori di rischio più frequenti la pregressa cardiocirurgia, la nutrizione parenterale e l'uso di cefalosporine, mentre nei casi sintomatici i fattori di rischio di calcolosi biliare più frequentemente riscontrati sono stati le anemie emolitiche e altre emopatie (Bogue CO, et al. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:303-8).