

Troppu trafficu PPI nenti. Ci perdonerà Camilleri se utilizziamo il titolo in lingua sicula della sua ultima splendida commedia ("un archetipo siciliano della più nota commedia di William Shakespeare *Molto rumore per nulla*") per descrivere con una frecciata, con un gioco di parole che ha la forza e la sintesi di un segno di Zorro, l'incontenibile epidemia di diagnosi di malattia da reflusso nel lattante e l'altrettanto incontenibile aumento delle prescrizioni di farmaci antiacidi, inibitori della pompa protonica (PPI appunto...), in bambini piccoli e piccolissimi e probabilmente sani. Una meta-analisi appena pubblicata su *Pediatrics* (Vander Pol RJ, et al. *Pediatrics* 2011;127:925-35) rimarca che per quanto riguarda il lattante non esiste, alla fine delle fini, alcuno studio che dimostri che i PPI sono più efficaci del placebo nel controllo di sintomi ritenuti suggestivi di malattia da reflusso: dalla facilità al vomito, al pianto ai pasti, all'*arching* e via discorrendo. La meta-analisi raccomanda quindi che questi farmaci non siano mai utilizzati nel lattante a fronte di una sospetta malattia da reflusso. Ma forse, più opportunamente, avrebbero dovuto concludere che l'inefficacia dei PPI non è altro che la controprova che i lattanti che ricevono i PPI per una sospetta malattia da reflusso gastroesofageo di regola non sono affetti da questa condizione. La diagnosi di malattia da reflusso gastroesofageo nel lattante viene posta spesso in maniera automatica, a "tutti i costi", prima ancora di valutare criticamente se i disturbi che il bambino manifesta siano o no segno di una malattia o eventualmente di prendere in considerazione anche ipotesi diverse (e magari anche più gravi). Proprio come nel caso dei tre lattanti, provenienti da tre diverse Regioni italiane (è proprio il caso di dire che l'incubo del RGE unisce la pediatria italiana), diagnosticati come affetti da malattia da reflusso gastroesofageo "intrattabile" (non responsivo ai PPI...) e affetti invece da ipsaritmia con spasmi in flessione (Taddio A, et al. *Acta Paediatr* 2011 April 11,10.1111/j epub ahead of print).

Natimorti (in una grande serie sul *Lancet*). Forse non ci abbiamo fatto

mai troppo caso. Ma la morte del bambino nel terzo trimestre di gravidanza (*stillbirth* nella definizione anglosassone), dopo che la madre lo ha sentito crescere in utero e ha imparato a riconoscerne i segnali di vita per almeno sei mesi, è un evento tanto drammatico quanto sottovalutato sia per quel che riguarda le implicazioni personali e affettive (la perdita, la delusione) che i bambini natimorti comportano per le loro madri, sia per quel che riguarda il significato che questi bambini hanno come indicatore della qualità delle cure perinatologiche. I natimorti nel mondo sono almeno tre milioni all'anno. Milioni di morti che, nei fatti, non vengono contati come tali. Morti che, proprio dove sono più numerosi, spesso producono la stigmatizzazione, l'emarginazione e il disprezzo sociale della madre. Morti non rispettati, seppelliti di regola senza il giusto rito, senza nemmeno essere stati prima tenuti in braccio e vestiti dalla madre. Morti considerati inevitabili, nella natura delle cose (anzi della natura stessa). Morti che invece, se fossero oggetto dell'attenzione che non hanno, ci aiuterebbero a capire dove indirizzare l'intervento preventivo (Foen JF, et al. *Lancet* 2011;377:1353-66). Il numero dei natimorti continua a essere elevato anche nei Paesi con alto tenore economico, dove non si è registrata alcuna riduzione negli ultimi 20 anni e dove costituiscono ancora l'esito di una gravidanza su 200 (Flenady D, et al. *Lancet* 2011, online April 14; doi: 10.1016/S0140-6736(11)60064-0). In molti casi si tratta di feti "a termine", morti poco prima del parto, per una disfunzione placentare acuta o cronica, ma certamente molti casi rimangono ancora inspiegati. In una meta-analisi di novantasei studi condotti in tredici Paesi ad alto tenore economico (USA, Svezia, Australia, Canada, Regno Unito, Danimarca, Belgio, Norvegia, Italia, Germania, Scozia, Nuova Zelanda e Spagna) sono stati identificati quattro fattori di rischio maggiore, indipendenti e modificabili, di nascere morti: il sovrappeso (BMI > 25) e l'obesità (BMI > 30) materna (cui può venir attribuita una quota di natimorti variante tra l'8% e il 18% dei casi), l'età materna avanzata (> 35 anni) (principale fattore nel 10% dei casi) e il fu-

mo materno (7%). Considerando separatamente i fattori di rischio ostetrico, fino al 23% dei natimorti sono attribuibili a cattiva funzione placentare (feto piccolo per l'età gestazionale, distacco di placenta). Il dramma dei natimorti sembrerebbe quindi suscettibile di intervento preventivo (informazione, educazione sanitaria, controllo "mirato" della gravidanza) (Flenady V, et al. *Lancet* 2011;377:1331-40).

Allarme batterie a bottone (litio).

Un bambino di due anni accusa dolore retrosternale, vomita, piange. Un Rx mostra una pila a bottone (20 mm) in esofago. Viene rimossa in endoscopia, nessuna particolare lesione viene documentata. Diciotto giorni dopo l'episodio il bambino presenta ematemesi importante, irrefrenabile. Nulla si riesce a fare per fermare lo shock emorragico, inutile anche il sondino di Blackmoore per fermare il sanguinamento da una grande ulcera a stampo esofageo. L'esame post mortem documenterà una fistola aorto-esofagea. Questo caso riassume tutto quanto di peggio può succedere dopo l'ingestione di una pila al litio, specie se questa si ferma in esofago. È uno dei 13 casi mortali descritti in una recente revisione (Brumbaugh D, et al. *JPGN* 2011;52:585-9). È un caso rappresentativo di un rischio superiore al recente passato, quando le pile erano più piccole e meno potenti. Dei tredici bambini riportati, 10 sono deceduti a causa di una perforazione con formazione di fistola esofago-vascolare (aorta in 7 casi), due dopo che si era formata una fistola esofagotracheale, uno per pneumotorace. Gli Autori ci propongono un protocollo di intervento basato da un lato sulla valorizzazione di quello che chiamano il sanguinamento sentinella (piccole emorragie che sembrano autolimitarsi e che invece segnalano il rischio di fistola vascolare) e dall'altro sulla raccomandazione di indirizzare subito il bambino in un centro di terzo livello per l'esecuzione dell'esame endoscopico ed eventualmente dell'intervento chirurgico e sulla sottolineatura che, anche in benessere, il bambino va dimesso solo dopo una seconda esofagoscopia, tenendo presente che la fistola può farsi viva anche dopo molti giorni.

Distrofia muscolare: terapia genica (e non solo).

La distrofia muscolare di Duchenne è dovuta a una mutazione del gene della distrofina che impedisce la trascrizione dell'intero gene e determina l'assenza della proteina. Una mutazione nello stesso gene, ma diversa e tale da permettere la trascrizione e la sintesi di una distrofina disfunzionale, è presente nella malattia di Becker, tipo di distrofia muscolare che notoriamente ha un'evoluzione più lenta e meno grave. L'iniezione sottocutanea di oligonucleotidi antisenso PRO051 (oligonucleotidi con una sequenza altamente specifica, capaci di resistere alla nucleasi e promuovere il legame con l'RNA messaggero permettendo il salto *-skip-ping-* dell'esone mutato durante la trascrizione del DNA) si è dimostrata efficace nel determinare la sintesi di distrofina e nell'indurne l'espressione in una quota variante dal 2% al 12% del normale nel 60-75% delle fibre muscolari in 12 soggetti affetti da distrofia muscolare di Duchenne, di età compresa tra 5 e 16 anni. Non si sono registrati effetti collaterali maggiori e, sul piano clinico, la maggior parte dei casi ha dimostrato un miglioramento (aumento del 10-80% della distanza coperta in 6 minuti di marcia) (Goermans NM, et al. *N Engl J Med* 2011;364:1513-22). In pratica, per quanto riguarda l'espressione molecolare della proteina e l'andamento clinico, l'effetto della terapia con oligonucleotidi antisenso è quello di trasformare la distrofia muscolare di Duchenne in una forma di distrofia più simile a quella di Becker (van Ommen GI, et al. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10:140-9). Si tratta senz'altro di un enorme passo avanti. Ed è certamente ipotizzabile che questo tipo di terapia genica "a buon mercato" possa essere significativamente più efficace se eseguita precocemente, prima che il danno delle fibre muscolari sia avanzato. Ma questa speranza non deve distrarci dall'attuazione delle altre terapie che si sono dimostrate utili a prolungare l'autonomia motoria e la durata della vita delle persone affette da distrofia muscolare congenita: la terapia steroidea (che rallenta il processo degenerativo riducendo gli effetti della flogosi secondaria) (Manzur AY, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;

23:CD003725) e i bifosfonati (che riducono il rischio di fratture correlato all'uso dei corticosteroidi, ma che agiscono anche riducendo l'ingresso di calcio nella miocellula e l'attivazione delle proteasi che ne favoriscono la morte) (Gordon K, et al. *Pediatrics* 2011;127:e353-8).

Autismo: tre pezzi su *Pediatrics*. Circa un bambino su 100 è affetto da un disordine di tipo autistico (*Autism Spectrum Disease* - ASD). Il dato ci viene confermato da uno studio americano che dimostra tra l'altro come, all'età dell'asilo, solo un terzo dei casi sia già stato riconosciuto, ma come il numero delle diagnosi aumenti di almeno tre volte e raggiunga l'atteso quando i pediatri si mobilitano a raccogliere dati attraverso un questionario specifico distribuito ai genitori (Mille J, et al. *Pediatrics* 2011;127:e1322-5). Ma, fatta la diagnosi, poche (anzi nulle) sono poi le armi terapeutiche, almeno quelle farmacologiche: tutto quello che si fa, compreso risperidone e secretina, va abbandonato perché inefficace e/o gravato da effetti collaterali inaccettabili (Mc Pheeters M, et al. *Pediatrics* 2011;127:e1312-21; Krishnaswami S, et al. *Pediatrics* 2011;127:e1322-5).

Quando è troppo è troppo. Il caso del biberon. Circa il 20% dei bambini, negli USA ma anche in Europa, prolunga l'uso del biberon (per assumere il latte, per assumere le minestre, per avere una dose di alimento consolatoria per dormire) oltre i due anni di età. Peraltro, è altrettanto dimostrato che l'uso prolungato del biberon, oltre l'età considerata limite (12-14 mesi), comporta di necessità un'assunzione calorica sproporzionatamente alta rispetto ai bisogni e, nel complesso, non deve essere considerata un'abitudine sana. Al rischio già noto di favorire l'anemia sideropenica (Brotanek JM, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1038-42) e la carie (Declerck D, et al. *Community Dent Oral Epidemiol* 2008;36:168-78) si aggiunge oggi l'evidenza che continuare a usare il biberon oltre i due anni è un fattore che aumenta significativamente il rischio di obesità a cinque anni e mezzo (indipendentemente dalla classe sociale, dall'obesità e dal-

l'abitudine al fumo della madre, dalla durata dell'allattamento al seno, dall'età di introduzione dei cibi solidi, dal peso del bambino alla nascita e a 9 mesi, dal tempo dedicato a guardare la televisione), portandolo dal 16% al 22,5% (più 33%) (Gooze RA. *J Pediatr* 2011 April 27). Si tratta forse di un problema sul quale noi pediatri (che ci continuiamo a ripetere che ogni intervento preventivo sull'obesità ha senso solo se precocissimo) potremmo provare a fare qualcosa di buono. Forse.

Farmacogenetica: ma che ci azzecca con il pediatra?

La Farmacogenetica è la scienza che studia la regolazione genetica del metabolismo dei farmaci e che potrebbe aiutarci a personalizzare le terapie: per dare a ognuno il dosaggio più adeguato del farmaco in ragione della sua capacità a metabolizzarlo (è già possibile per gli immunosoppressori come l'azatioprina, ma anche per farmaci di più comune uso come il paracetamolo o l'isoniazide), ma anche per evitare in assoluto di somministrare un farmaco in ragione di una costituzione genetica che espone l'individuo a una tossicità obbligata (è il caso ad esempio degli aminoglicosidi). La Farmacogenetica ha promesso molto (a oncologi, neonatologi, cardiologi e anche pediatri), ma onestamente poco si sa di quanto effettivamente abbia mantenuto le promesse e di quanto in realtà anche noi pediatri dovremmo saperne nella pratica quotidiana. Questo tema viene diffusamente trattato in una revisione di recente pubblicazione che richiama la necessità di dare ai pediatri e ai medici generalisti un quadro preciso, pratico, fruibile della situazione. Che cosa si può e si deve fare nella pratica fin da adesso (Amstutz U, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(6):924-7). Esattamente queste sono le premesse e gli obiettivi del Convegno che, assieme a pediatri, cardiologi, oncologi, genetisti e farmacologi, abbiamo organizzato a Trieste per il prossimo ottobre, poco prima della Barcolana (Personalizzare la terapia farmacologica ovvero: Farmacogenetica, dalla teoria alla pratica. Trieste, Stazione Marittima, 7 ottobre 2011).