

Medicina senza medici. La mortalità neonatale costituisce la componente più importante della mortalità infantile (90% nei Paesi industrializzati, 60% nei Paesi in via di sviluppo). Nel complesso, è calcolabile che circa quattro milioni e mezzo di neonati muoiono ogni anno nei Paesi in via di sviluppo. Considerato che in questi Paesi la maggior parte dei bambini nasce in casa, e che le cure neonatali ospedaliere sono praticamente inaccessibili alle popolazioni rurali, risulta indispensabile, per ridurre la mortalità neonatale, elaborare un sistema di cure neonatali a domicilio. In 39 villaggi di un distretto povero dell'India rurale (per un totale di circa 1000 nati vivi/anno) è stato sperimentato, dal 1995 al 1998, un programma di cure neonatali a domicilio. Lo studio è stato preceduto da una fase di sorveglianza (1993-95) che ha compreso anche 47 villaggi "di controllo". L'intervento prevedeva l'addestramento di alcune donne dei villaggi (con almeno 5 anni di scolarità) a fornire visite prenatali e assistenza al parto e al neonato sano. Le stesse donne venivano inoltre istruite a riconoscere e a trattare a domicilio le più importanti patologie neonatali: asfissia, prematurità e basso peso, ipotermia, sepsi, sotto la supervisione di un medico che periodicamente visitava i villaggi. I casi di sepsi venivano trattati con gentamicina i.m. e cotrimoxazolo per os. In tre anni di intervento la mortalità neonatale si è ridotta del 62% rispetto all'area di controllo, passando da 62 a 25.5/1000 nati vivi. Un simile andamento hanno subito la mortalità perinatale (da 68.3 a 47.8) e quella infantile (da 75.5 a 38.8). Dopo l'introduzione delle cure a domicilio, la letalità per sepsi è passata dal 16.6% (163 casi) al 2.8% (71 casi). Questa riduzione rende ragione del 74% del calo della mortalità neonatale complessiva (Bang AT, et al. *Lancet* 1999; 354:1955-61).

Ileo da meconio in fibrosi cistica: resteranno magri. Da una rassegna del registro USA per la Fibrosi cistica (FC) è risultato che l'altezza e il peso medio dei pazienti con ileo da meconio (IM) rimangono in modo significativo a livelli inferiori a quelli dei pazienti senza IM (Lai HC, et al. *Pediatrics* 2000;105:53-61). Questi risultati dimostrano un'evidente associazione fra IM e malnutrizione in pazienti con FC. È risultato che la scarsa crescita osservata non dipendeva da insufficienti apporti dietetici, ma era in rela-

zione con il trattamento chirurgico e con il basso livello di acidi grassi essenziali.

Bassa statura, successo scolastico, autostima, integrazione sociale, terapia con GH. Il dibattito sul trattare con l'ormone della crescita i bambini di bassa statura costituzionale ("short normal") è sempre aperto, in considerazione dei pur discutibili e soltanto possibili risultati (vedi anche la Pagina Gialla sul n. 4/1999), e del fatto che molti endocrinologi sostengono che la bassa statura è correlata a problemi di ordine sociale e psicologico. In uno studio molto interessante (e unico per correttezza metodologica perché vengono confrontati con un gruppo di controllo sia i bambini con bassa statura che vengono portati a consulenza medica che quelli che "vengono lasciati in pace"), viene data dimostrazione che la bassa statura non è correlata con una maggiore frequenza di insuccesso scolastico, di problemi psicologici con perdita di autostima o con comportamenti socialmente svantaggiosi (come l'iperattività o l'aggressività). Semplicemente, se un bambino ha dei problemi scolastici o ha un comportamento "particolare", i genitori tendono ad attribuire questa evenienza alla bassa statura (Kranzler JH, et al. *J Pediatr* 2000;136:96-102). Nelle pagine successive dello stesso fascicolo della rivista (p. 103-110), viene pubblicato un "grand rounds" (sul modello dei "nostri" Confronti in Pediatria) dal titolo "Terapia con GH per gli short normal: chi ne ha bisogno e chi la vuole?" (Ne raccomandiamo vivamente la lettura: provate in Internet, www.mosby.com/jped). Due esperti rispettivamente sostengono e smentiscono le ragioni auxologiche (cosa si può veramente promettere in termini di statura finale?) e psicologiche (c'è veramente una ricaduta negativa sul vissuto di sé nei soggetti piccoli di statura?) della terapia e discutono, valutandolo diversamente, il peso delle pressioni commerciali e di quelle dei genitori. Il "moderatore" tra i due contendenti (evidentemente dalla parte di chi ha scelto di non trattare) pone alla fine della sua nota il problema della definizione di normalità. «La norma - dice - non è una realtà biologica ma un artefatto statistico. L'intervento farmacologico, per quanto dorato possa sembrare, richiede molte altre evidenze che la deviazione dalla media». Banale ma vero.

Cortisone nella Kawasaki: più bene che male. I corticosteroidi sono classicamente ritenuti controindicati nel trattamento della malattia di Kawasaki, da quando le osservazioni retrospective del gruppo dello stesso Kawasaki e di Kato avevano fatto supporre che il loro uso coincidesse con un aumentato rischio di complicazioni coronariche. D'altro canto viene (e veniva fin dall'inizio) difficile capire come questo potesse avvenire, visto che in molte altre vasculiti, dove analogamente alla Kawasaki il danno vascolare riconosce patogenesi immunologica, gli steroidi rappresentano uno degli strumenti terapeutici più efficaci. In uno studio retrospettivo su 299 casi, portato a termine da un gruppo che ha adottato nel tempo diversi schemi terapeutici (soltanto aspirina, aspirina più prednisolone, immunoglobuline endovena; prednisolone più immunoglobuline endovena), viene dimostrato che la complicazione coronarica (aneurisma) è stata significativamente più rara nei casi in cui è stata utilizzata la terapia steroidea, nonostante si trattasse dei casi in partenza più gravi (Shinohara, et al. *J Pediatr* 1999; 135:465-69). L'editoriale che accompagna il lavoro (Newburger J, p. 411-12) mette in evidenza i limiti dello studio (retrospettivo, non c'è un gruppo di confronto che abbia ricevuto le Immunoglobuline alla dose bolo di 2 g/kg, ritenuta la modalità di somministrazione più efficace), e raccomanda che a nessun bambino con diagnosi di m. di Kawasaki venga negata una terapia di così grande e dimostrata efficacia come le Ig endovena (bolo di 2 g/kg). Peraltro l'editorialista stesso si mostra convinto non solo della innocuità del cortisone rispetto alla temuta complicazione aneurismatica, ma anche del fatto che l'aggiunta della terapia steroidea possa ulteriormente migliorare la prognosi di questi bambini. Del resto esistono già delle segnalazioni in questo senso, in particolare una (a suo tempo già citata sulla Pagina Gialla) in cui i boli di metilprednisolone hanno ottenuto la guarigione, senza esiti coronarici, in 4 bambini con malattia di Kawasaki resistente a ripetuti cicli di immunoglobuline endovena (Wright DA, et al. *J Pediatr* 1996;128:146-9).

Anoressia nervosa: chi vive e chi muore. L'anoressia nervosa è una malattia grave, a decorso cronico e con alta letalità; poco sappiamo sulla prognosi a distanza. 84 soggetti di

sesso femminile con anoressia nervosa (AN) sono stati seguiti per 21 anni, dopo la dimissione dall'ospedale, dove erano stati ricoverati per AN (Zipfel S, et al. *Lancet* 2000;355:721-2). Poco più della metà (50,6%) era completamente guarito, il 20,8% si trovava in una situazione intermedia, mentre il 26% aveva avuto un'evoluzione sfavorevole; di queste il 15,6% del totale era morto per cause collegate alla AN. Un'influenza negativa sulla prognosi è determinata dalla lunghezza del periodo di tempo prima dell'inizio del trattamento multidisciplinare; un altro fattore prognostico sfavorevole è il peso molto basso. Ambedue questi fattori di rischio sottolineano l'importanza del precoce riconoscimento e dell'altrettanto precoce trattamento. Un altro fattore prognostico sfavorevole è rappresentato dalla presenza di crisi bulimiche.

Sviluppo neuronale e acidi grassi polinsaturi nelle formule: un puff? Alcune evidenze suggeriscono che i bambini allattati al seno raggiungono mediamente un migliore sviluppo neurologico, soprattutto misurabile in termini di potenziali evocati visivi e, più in generale, di intelligenza. Questi fatti sono stati attribuiti alla elevata concentrazione, nel latte di donna, di acidi grassi polinsaturi a catena lunga (AGPLC), come l'acido docososaenoico (DHA 22:6n-3), notoriamente implicato nella formazione della sostanza nervosa e del cervello. Da questa ipotesi deriva la moderna tendenza di aggiungere DHA alle formule (alcune di queste mi sono state presentate in passato come quelle "che fanno diventare più intelligenti i bambini"!)). Per valutare l'influenza dell'aggiunta di DEA alla formula sui potenziali evocati visivi (PEV) in lat-tanti nati a termine (Makrides M, et al. *Pediatrics* 2000;105:32-8) in questo studio in doppio cieco sono stati confrontati i PEV a 16 e 34 settimane, e l'indice di sviluppo mentale di Bayley insieme all'indice di sviluppo psicomotorio, a 1 e 2 anni: un gruppo è stato alimentato con formula senza aggiunta di acidi grassi polinsaturi, un gruppo ha ricevuto la formula con l'aggiunta di DHA e un terzo gruppo la formula + DHA + acido arachidonico. Tutti i parametri studiati sono risultati uguali nei 3 gruppi, che d'altra parte hanno dimostrato un accrescimento normale.

Methotrexate: possibile soluzione per la sclerodermia localizzata (assieme

ai boli di "cortisone"). Il methotrexate sta vivendo senz'altro il suo momento di gloria, almeno in Reumatologia. Dopo essere diventato praticamente il farmaco di riferimento per la terapia dell'artrite cronica giovanile, viene ora proposto nel trattamento dello scleroderma localizzato (sclerodermia lineare e morfea), quelle forme cioè di sclerodermia che risparmiano i visceri e interessano soltanto cute e sottocute. Questa condizione, che in alcuni casi rimane strettamente localizzata ma che in altri tende a diffondersi producendo severi disturbi funzionali (ad esempio nell'interessamento degli arti) o estetici (ad esempio nel caso dell'interessamento del volto), non aveva fino a ora un trattamento sicuramente efficace (anche se occasionale risposta favorevole è stata riportata per gli steroidi, la penicillamina, la ciclosporina, gli UVA, il calcitriolo). Uno studio non controllato ha verificato che uno schema terapeutico basato sulla somministrazione settimanale di methotrexate sottocute (dosaggio "basso" di tipo reumatologico), preceduto da 3 cicli di metilprednisolone a boli (30 mg/kg), è stato in grado di ottenere la remissione in 9 pazienti su 10 (un paziente è stato perso al follow up per ragioni sociali). Occorre naturalmente, come raccomandano gli autori, uno studio randomizzato controllato, per la conferma di efficacia e di innocuità.

Una spruzzata di midazolam per la paura del dolore. L'ansia e il dolore, che anche le più piccole procedure diagnostico-curative determinano in un bambino, sono a conoscenza di tutti i pediatri, specialmente di quelli che lavorano in ambito oncologico. Di recente è stata immessa in commercio negli Stati Uniti e in alcuni Paesi europei una sostanza, il midazolam, che ha un effetto sedativo blando, e che può essere impiegata per via nasale, per bocca, per via rettale, per intramuscolo e per endovena, grazie alla sua idrosolubilità. Si è dimostrata di grande efficacia per attenuare l'ansia e il dolore dei bambini, ma in Italia è in commercio solo in fiale, ed è presente solo nelle farmacie ospedaliere. In una recente pubblicazione (Ljungman G, et al. *Pediatrics* 2000;105:73-8) è stata usata per via nasale, come spray, in bambini che dovevano essere sottoposti a manovre dolorose, come l'inserzione di un catetere in una vena o un'iniezione endovenosa per il prelievo di

sangue. Solo in qualche soggetto questa via ha determinato qualche difficoltà: in questi casi possono essere usate la via rettale o la via orale.

Osteopenia e celiachia: una storia francese. Sarete stupefatti di sentirlo dire, ma è un fatto: il celiaco che assume il glutine va incontro a diversi guai, anche se non ha la diarrea. Ce lo vengono a raccontare proprio quelli (gruppo parigino di Jaques Schmitz) che sostenevano il contrario, e che hanno convinto tanti ragazzi celiaci a riprendere una dieta libera nel caso questa non comportasse più una diarrea o altri disturbi gastroenterologici (qualche "uccellino" amico che è passato per Parigi mi ha raccontato, però, che molti di questi ragazzi stavano di fatto più male di quello che i nostri colleghi francesi ci abbiano fatto credere). Giusto o non giusto sia stato l'esperimento, ha portato comunque a una interessante pubblicazione sul *Lancet* (Cellier C., 2000;355:806), in cui si dimostra che un terzo dei celiaci che hanno liberalizzato la dieta, e che sembrano asintomatici, sono in realtà affetti da una importante osteopenia.

Suscettibilità alla tubercolosi, vitamina D e suoi recettori. Come si sa, la suscettibilità alla tubercolosi (TBC) dipende da fattori ambientali e dalle caratteristiche genetiche dell'ospite. Questa suscettibilità può essere aumentata dalla deficienza della vitamina D, sia mono che diidrossilata, perché la vitamina D aiuta i fagociti mononucleati a impedire la crescita intracellulare del *Mycobacterium tuberculosis*. Fra i fattori genetici sono state individuate alcune caratteristiche (HLA-DR2, aptoglobina 2-2, gene NRAMP1, polimorfismo del gene VDR, dal quale dipende il recettore della vitamina D) che permettono l'insorgere di forme molto gravi di tubercolosi. Fra gli asiatici, di origine Gujarati, che vivono ad Harrow, Regno Unito, la TBC ha un'incidenza particolarmente elevata (809 casi per 100.000 abitanti): lo studio di questi pazienti ha messo in evidenza che in questa popolazione non solo il livello di vitamina D è molto basso, ma che essi hanno un polimorfismo del gene VDR, che determina una scarsa affinità dei recettori della vitamina D per il colecalciferolo (Wilkinson RJ, *Lancet* 2000;355:618-21). La TBC in questi asiatici sarebbe quindi dovuta a una deficienza di vitamina D, associata a un difetto del suo recettore.