

Deliri. La malattia del reflusso gastroesofageo ha colpito il cervello collettivo dei pediatri di tutto il mondo. E di conseguenza è cresciuto a dismisura l'uso dei farmaci anti-reflusso (inibitori di pompa, ranitidina) anche nel primo anno di vita, nonostante anche di recente sia stata rimarcata l'assenza di ogni relazione causale tra reflusso gastroesofageo e sintomi quali l'inarcaamento al pasto, il pianto al pasto, la tosse, l'agitazione, e studi prospettici randomizzati controllati abbiano ben documentato l'inefficacia degli inibitori di pompa per tutti questi sintomi (destinati tra l'altro a scomparire da soli). Anzi. Le cose sembrano prendere una piega ancora peggiore e dagli USA ci viene la notizia che nel giro di 10 anni sono aumentati del 150% gli interventi di plastica antireflusso in età pediatrica, probabilmente anche in ragione della facilità con cui l'intervento può venir proposto con tecnica laparoscopica. Leggendo i fatti in concreto, il numero di bambini americani che vengono sottoposti a funduplicatio alla Nissen per via laparoscopica è ormai uguale a quello dei lattanti operati per stenosi pilorica! (Driessen C, et al. *JP-GN* 2010;51:599-602). Come ci dice sempre un nostro amico chirurgo molto saggio, "per il chirurgo pediatrico l'intervento di correzione del reflusso gastroesofageo è una vera urgenza: bisogna operare prima che il reflusso guarisca da solo...".

I neonati non sono più protetti dal morbillo. L'epidemiologia del morbillo è stata significativamente modificata dalla vaccinazione. E non può essere una sorpresa che donne in età fertile che non hanno avuto la malattia naturale ma che sono state vaccinate abbiano livelli sierici anticorpali più bassi di donne incorse nella malattia naturale e finiscano col trasmettere al neonato una protezione specifica meno efficace e duratura. È peraltro anche ipotizzabile che una ridotta circolazione del virus comporti un abbassamento dei livelli anticorpali anche in donne che da bambine avevano avuto il morbillo. Uno studio prospettico su 221 donne inglesi in gravidanza (87 avevano ricevuto da bambine la vaccinazione antimorbillo, 120 avevano una storia sufficientemente

documentata di infezione naturale) ha confermato entrambe le supposizioni (Leuridan L, et al. *BMJ* 2010; 340:c1626). I livelli medi di anticorpi sono risultati significativamente più bassi nelle donne vaccinate e nei loro figli al momento della nascita e ai successivi dosaggi (1, 6, 9, 12 mesi). In concreto, la presenza di anticorpi antimorbillo è stata in media documentabile per un solo mese nei nati da madre vaccinata e per circa 3 mesi nei nati da madre che era stata naturalmente infetta. In ogni caso comunque la totalità dei bambini (per la precisione il 99% dei bambini di madre vaccinata e il 95% dei bambini di madre che aveva avuto il morbillo) ha perso comunque ogni protezione prima dei sei mesi. Urgono provvedimenti (terza dose di vaccino? anticipazione dell'età della prima dose? vaccinazione anticipata di lattanti che viaggiano?) prima che il danno della vaccinazione universale (alta suscettibilità nel bambino piccolo) superi i benefici.

Basi genetiche (CNV) dell'ADHD. Il deficit di attenzione con iperattività (ADHD) è un disturbo neurocomportamentale, diagnosticabile secondo criteri precisi e ben definiti, che può avere una prognosi sfavorevole nel lungo periodo sul piano della realizzazione personale e dell'inserimento sociale del bambino. Ne sono affetti l'1-2% dei bambini. Per quanto sia ben evidente la familiarità del disturbo, a tutt'oggi non se ne conoscono le determinanti genetiche. Le variazioni di numero di copie (CNV) sono delle modifiche del DNA non codificante che possono svolgere un ruolo importante nel regolare l'espressione genica e quindi sia nel modulare lo spettro fenotipico del soggetto sano sia nell'indurre malattie e nel regolare l'espressione fenotipica. Uno studio su 410 (quattrocentodieci) bambini inglesi con diagnosi di ADHD e 1156 controlli, replicato in un secondo momento su 825 bambini con ADHD e 35.243 controlli di origine islandese e basato sull'analisi del genoma con l'analisi dei polimorfismi di singoli nucleotidi (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP), ha dimostrato che nella sindrome ADHD è presente un significativo aumento di CNV di grandi dimensioni (comprendenti cioè sia duplicazioni

che delezioni). Queste modificazioni sono risultate concentrate soprattutto nel braccio corto del cromosoma 16 (locus 16p13.11), una "zona calda" del genoma, implicata anche in altre malattie neurocomportamentali come l'autismo e la schizofrenia. Secondo gli Autori, questo studio (di alto valore scientifico ed epidemiologico per la qualità delle metodologie e la numerosità della casistica) dovrebbe portare a rifiutare definitivamente l'ipotesi che l'ADHD rappresenti semplicemente l'espressione di un disturbo psicomotore, pena la perdita delle possibilità di capirne meglio la patogenesi e di offrire le dovute cure ai bambini che ne sono affetti (Williams NM, et al. *Lancet* 2010;376:1401-8).

Allerta su una malattia rara. Si può curare la sclerosi tuberosa? La rapamicina (*Everolimus*, *Sirolimus*), un farmaco comunemente utilizzato come immunosoppressore nella terapia dei trapianti d'organo ma capace anche di arrestare la proliferazione cellulare di alcuni tumori, si è dimostrata significativamente efficace nella terapia dell'astrocitoma subependimale a cellule giganti, un tumore che si sviluppa nel 5-20% dei soggetti con sclerosi tuberosa, difficile da asportare perché profondo e in genere causa di idrocefalo ed epilessia. Il farmaco ha infatti prodotto in poche settimane una regressione significativa della massa tumorale (30-50%) in 21 dei 28 bambini trattati (età media 11 anni) con miglioramento delle crisi epilettiche in metà dei casi (Krueger DA, et al. *N Engl J Med* 2010;363:1801-11). La sclerosi tuberosa è una malattia rara-ma-non-troppo (1 su 6000 nati circa), autosomica dominante, con un'ampia variabilità di espressione clinica, caratterizzata dallo sviluppo di diversi tipi di tumori (fibromi cutanei e cerebrali, rabdomioma cardiaco, angiomiolipoma renale, angiomiolipoma polmonare, astrocitoma subependimale). 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*), implicato nel controllo della replica-

zione delle cellule. In presenza di un'alterazione di queste proteine, il sistema mTOR non è più in grado di inibire la proliferazione cellulare e si sviluppano i tumori tipici della malattia, uno di questi è appunto l'astrocitoma subependimale a cellule giganti. La rapamicina agisce inibendo il recettore mTOR (che è proprio il suo recettore specifico) e si era già dimostrata effettivamente efficace nel controllare lo sviluppo e di indurre la regressione di alcuni altri tumori associati alla sclerosi tuberosa, come l'angiofibromioliomatosi polmonare e l'angioliomatosi 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; Krischock L. *Arch Dis Child* 2010;95:391-2). Forse pochi si sentono 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 perché infine non si tratta poi di una condizione così rara da non averla incontrata almeno una volta nella vita professionale.

Depressione negli adolescenti: prevederla, riconoscerla, curarla. Una messa a punto da non perdere quella apparsa questo anno sul *BMJ* (Thapar A, et al. 2010;340:c209). La depressione colpisce il 5 per cento degli adolescenti e tanto prima arriva tanto peggiore è la sua prognosi. Si tratta sicuramente di un problema sottostimato e trattato meno e meno bene di quanto meriterebbe. Studi prospettici di alta numerosità indicano come la depressione dell'adolescente penalizzi relazioni sociali, il completamento della carriera scolastica, le condizioni generali di salute, e comporti un rischio di suicidio molto aumentato (10-30 volte). Gli adolescenti che hanno tratti di umore depressivo pur stando sotto la soglia diagnostica e quelli con genitori depressi sono a rischio aumentato di sviluppare una depres-

sione franca. Gli elementi clinici per la diagnosi (e che dovrebbero evocare il sospetto) sono principalmente l'irritabilità, la noia con l'abbandono di attività (ludiche, sportive, sociali) che sembravano prima interessare il ragazzo, il peggioramento e l'abbandono scolastico, spesso anche i dolori muscolari "sine materia". Le crisi d'ansia, l'autolesionismo, il comportamento distruttivo possono essere segni di accompagnamento in circa un terzo-la metà dei casi e possono essere erroneamente interpretati come se fossero il problema primario se si presentano per primi. Bisogna che il pediatra interroghi il ragazzo e la famiglia esplicitamente rispetto a tutti questi problemi (magari utilizzando i questionari *ad hoc* per la diagnosi di depressione) (Williams SB, et al. *Pediatrics* 2009;123:e716-35).

Morta la mamma, morto il bambino.

L'elevata mortalità materna durante o subito dopo il parto è l'indicatore di salute che più differenzia i Paesi europei (mortalità materna 0,1 per centomila) da quelli africani (mortalità materna 500 per centomila) con una differenza di cinquemila volte. Che poi la morte della madre metta a rischio la vita del bambino, specie di quello piccolo piccolo, non meraviglia di certo. E sicuramente anche la mortalità infantile correlata alla mortalità materna è un fedele indicatore dello stato economico e di sviluppo sociale e civile di un Paese. In base a un gigantesco studio prospettico condotto tra il 1992 e il 2005 in Bangladesh, il 10% dei nati sono morti prima del compimento del loro decimo compleanno. Nel caso peraltro che la loro mamma sia morta prima di questa data, la mortalità a 10 anni sale al 75% (!), con un effetto (ovviamente) tanto più marcato quanto più il bambino è un piccolo lattante (1-5 mesi). Nessun effetto misurabile sulla mortalità infantile è risultata avere invece la morte precoce del padre (Ronsmans C, et al. *Lancet* 2010;375:2024-31). Il punto nodale è ovviamente quello che con la morte della madre viene a mancare l'allattamento al seno, l'unica risorsa alimentare che è realmente disponibile per il bambino

piccolo nei Paesi poveri. In circa tre quarti dei casi la mortalità materna è dovuta a cause prevenibili di tipo ostetrico (emorragia, sepsi, eclampsia, pratiche abortive improprie, travaglio complicato) e, naturalmente, tra le altre cause, all'AIDS e a cause violente. Più del 50% delle morti materne avvengono in soli sei Paesi del mondo (India, Nigeria, Afghanistan, Pakistan, Etiopia, Congo). La riduzione della mortalità materna è uno degli obiettivi principali degli obiettivi di salute dei *Millennium Development Goal* 4 e 5. Le strategie dovrebbero tener conto delle differenze tra i diversi Paesi, ma un punto nodale dell'intervento è quello di garantire cure ostetriche primarie di maggior livello (Yusuf HR, et al. *Lancet* 2010;375:1944-6).

La colite del lattante sta... in un gene.

Si tratta di rarità, ma i bambini con MICI a esordio nel primo anno di vita costituiscono circa il 5% di tutti i bambini con MICI. Già l'anno scorso avevamo sottolineato come in questi casi si debba pensare a una malattia monogenica (un difetto congenito dell'immunità come la CGD o la sindrome di Wiskott-Aldrich o anche un difetto di modulazione della risposta infiammatoria dato dall'assenza del recettore dell'IL-10). A queste cause monogeniche di colite grave del lattante se ne aggiunge ora un'altra, data da una mutazione *missense* del gene che regola la produzione di IL-10. Questa mutazione è stata individuata in due lattanti imparentati tra di loro che presentavano diarrea mucoematosa e fistole retto-vaginali e perianali (manifestazioni che caratterizzano di regola tutti i casi di MICI a esordio precocissimo). La terapia immunosoppressiva convenzionale non era stata efficace, mentre il trapianto di cellule staminali ematopoietiche ha portato a risoluzione del problema nel caso in cui è stato fatto (Gloker EO, et al. *Lancet* 2010;376:1272). È importante avere ben presente la diversa, peculiare patogenesi delle MICI a esordio nei primi mesi di vita e il fatto che, in ogni caso, c'è alta probabilità che si tratti di un difetto monogenico suscettibile di correzione completa con il trapianto di midollo osseo (cellule staminali ematopoietiche).