

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

Protocolli, linee guida... e Confronti in Pediatria (10 anni dopo...). Il tempo vola. E infatti sono passati dieci anni dall'edizione dei Confronti in Pediatria dedicata alla definizione di protocolli/linee guida sui problemi pediatrici di maggior rilevanza pratica. Molte nuove conoscenze, di ordine epidemiologico e clinico oltre che terapeutico, si sono aggiunte a quello che sapevamo allora. E, se certamente non tutte hanno reale rilevanza pratica, altre hanno aperto nuove prospettive terapeutiche o hanno svelato errori e miscredenze del recente passato di cui dobbiamo prendere atto in maniera operativa. È giunta quindi l'ora di riscrivere (assieme agli esperti che ci aiutano a districarci tra evidenze più o meno "buone") i nostri appunti. Dall'asma al ritardo mentale, dall'ipertensione al linfonodo ingrandito, dalla dislessia alle artriti e avanti così, senza escludere la sindrome di Münchhausen, problema emergente e caratterizzante della pediatria dei tempi nostri. Arrivederci dunque a Trieste (Confronti in Pediatria, Trieste 1-2 dicembre 2006).

Lo sapevate che...? (e, ora, bisogna saperlo). La secrezione di insulina da parte della beta-cellula è regolata dallo stato dei canali transmembrana del potassio ATP-dipendenti (K-ATP). Succede di fatto che l'aumento del metabolismo del glucosio provochi un aumento di ATP intracellulare che a sua volta induce la chiusura dei canali di potassio, la depolarizzazione della membrana e infine la secrezione di insulina. Bene! Se avete mai sentito parlare del diabete neonatale persistente (condizione in effetti rara, che esordisce nei primi sei mesi di vita e che si differenzia dalla forma più "benigna" di diabete transitorio neonatale, che tende a ridurre nel tempo la insulino-dipendenza) o se vi siete imbattuti direttamente in qualche caso, vi interesserà sapere (vi deve interessare, credetemi) che in almeno la metà di questi bambini la malattia è dovuta a una mutazione attivante di uno dei due geni che codificano per le due subunità proteiche, di cui il canale del potassio ATP-dipendente è

composto: o quella che viene chiamata KIR6.2 (inward-rectifying potassium channel subunit) codificata dal gene KCNJ11 o quella che viene chiamata SUR1 (recettore della sulfanilurea) codificata dal gene ABCC8. Si tratta di bambini che possono presentare chetoacidosi e danno neurologico precoce, difficili da tenere in equilibrio con la terapia insulinica. Il bello è che la grande maggioranza di questi bambini può fare a meno dell'insulina quando venga instaurato un trattamento con sulfanilurea (farmaco capace di interagire con un recettore specifico dei canali del K-ATP-dipendente). Il trattamento con sulfanilurea produce un miglioramento del controllo della glicemia e stabile normalizzazione dell'emoglobina glicosilata senza rischio di incorrere in ipoglicemie (Figura 1). Ce lo confermano (fino ad ora disponevamo solo di segnalazioni aneddotiche) due studi, a dir poco strepitosi, recentemente pubblicati sull'altrettanto strepitoso *New England Journal of Medicine*, condotti su due larghe casistiche di diabete neonatale: una di 34 e l'altra di 49 casi, rispettivamente portatori di mutazione SUR1 e KIRS6.2 (Babenko A, et al. *N Engl J Med* 2006;355:456-66). Ed è in qualche modo "uno scherzo del destino", dichiara l'editorialista (Sperling M, pag. 507), che un farmaco (le sulfaniluree) proposto sul mercato per trattare milioni di pazienti adulti con diabete di tipo 2 trovi la sua applicazione "patoge-

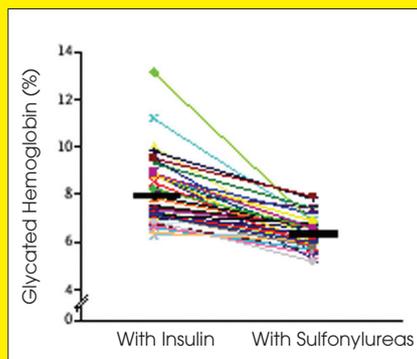


Figura 1. Valori medi della emoglobina glicosilata in bambini con diabete neonatale (mutazione del gene KCNJ11 codificante per la subunità KIRS6.2 dei canali del potassio) durante trattamento insulinico e dopo passaggio alla sulfanilurea (da *N Engl J Med* 2006;355:467, modificata).

netica" in un numero esiguo di neonati. È chiaro che si tratta di una vittoria della farmacogenetica e di un bell'esempio di come le malattie ci aiutino a capire come funzioniamo. (E tanto per restare nel raro, ma interessante, pensate che, "simmetricamente" a quello che succede nel diabete neonatale, una mutazione inattivante del gene ABCC8 che codifica per SUR1 è in causa nell'ipoglicemia neonatale persistente, condizione un tempo nota come nesidioblastosi). Comunque, che vi piaccia o no, viste le possibili implicazioni terapeutiche della diagnosi genetica, di fronte a un caso di diabete neonatale non si potrà più (non si può più) fare a meno di eseguire le opportune indagini molecolari per identificare i pazienti con mutazioni SUR1 o KIRS6.2.

Rischio cardiovascolare anche nei bambini. Bisogna muoversi ...! La "razione" di movimento intenso raccomandata per la buona salute dei bambini è di almeno un'ora al giorno (UK Health Education Authority, 1999). In realtà non basta. Lo dimostra uno studio (Andersen LB, et al. *Lancet* 2006;368:299-304) svolto su un campione di bambini rappresentativi di tutta Europa (danesi, portoghesi ed estoni). In ragazzi di 9 e 15 anni, i fattori di rischio cardiovascolare (come la resistenza all'insulina, la pressione arteriosa, la trigliceridemia e il rapporto colesterolo/HDL, la resistenza aerobica e lo spessore delle pliche cutanee) risultano infatti presenti in misura inversa (curva dose-risposta) all'intensità dell'attività motoria (misurata con uno strumento chiamato accelerometro). Ma, cosa più importante, i ragazzi con attività motoria dell'ordine di quella ufficialmente consigliata (circa un'ora al giorno) presentano ancora un rischio doppio di presenza di rischi cardiovascolari rispetto a quelli che si muovono di più (almeno due ore al giorno di intensa attività). E allora, è il caso di dirlo, bisogna muoversi e capire che garantire ai bambini di fare quello che farebbero per natura (correre tutto il giorno a più non posso fino ad esaurimento delle forze) è diventato, in base all'eviden-

La pagina gialla

za scientifica, uno dei compiti prioritari della pediatria. Per una volta devo ammetterlo: prevenire è meglio (ed è anche più facile) che curare.

Stato epilettico convulsivo. Lo stato epilettico convulsivo viene definito da una convulsione tonico-clonica che dura più di 30 minuti o da due o più crisi più brevi senza ripresa dello stato di coscienza (*Epilepsia* 1993;34:592-96). Esistono pochi studi pediatrici su questo argomento, mentre ci si riferisce spesso a conoscenze derivate da studi sull'adulto che indicano una bassa frequenza del problema (4-6 casi/100.000/anno), con cause da riferire principalmente a una lunga storia di epilessia resistente ai farmaci o impropriamente trattata o a una patologia neurologica (prevalentemente ischemica) di base. Un mastodontico studio prospettico eseguito in un'area londinese ha definito che l'incidenza di stato epilettico convulsivo nei bambini è molto più alta: 20 casi/100.000/anno, con incidenza decrescente dal 50 per 100.000 nel primo anno al 30 per 100.000 nel gruppo di età tra uno e quattro anni, fino a una incidenza di tipo adulto (2 per 100.000) nei bambini tra 10 e 15 anni. Nella maggioranza dei casi le convulsioni sopravvengono in bambini in precedenza "perfettamente sani" e in più della metà di questi casi conseguono a convulsioni febbrili prolungate (Chin RF, et al. *Lancet* 2006;368:222-29). Gli Autori ci ricordano che nel 10% almeno dei bambini in precedenza sani che presentano uno stato di male convulsivo in febbre è presente una meningite batterica e ci rimandano a una loro recente segnalazione (già citata sulla pagina gialla) in cui rimarcavano che, in caso di convulsioni febbrili, la durata dell'episodio è un importante indicatore di rischio di meningite (1% nel caso di convulsioni brevi, 12% in caso di convulsioni prolungate) (Chin RF, et al. *Arch Dis Child* 2005;90:66-69). La mortalità (3%) durante l'episodio di stato epilettico convulsivo è 10 volte inferiore a quella riportata nell'adulto, mentre il ri-

schio di recidiva (globalmente del 16%) è significativamente più elevato in quella minoranza di casi che presentano una patologia di base del sistema nervoso centrale o che hanno già presentato in precedenza un episodio di stato di male convulsivo.

Quanti sono gli autistici? L'autismo e, più in generale, lo spettro dei disordini autistici (il complesso cioè dei cosiddetti disordini pervasivi dello sviluppo) sono caratterizzati da una triade clinica: mancanza di reciprocità sociale, difetto del linguaggio, significativa limitazione dell'immaginazione e delle attività. Si tratta di disordini che hanno gravi implicazioni sociali e finanziarie per i pazienti e per le loro famiglie (Jarbrink K e Knapp M, et al. *Autism* 2001;5:7-22). In passato la frequenza dei disturbi pervasivi dello sviluppo era stata valutata intorno a due casi per mille, ma studi più recenti segnalavano, almeno negli Stati Uniti, un trend in aumento della prevalenza, con valutazioni varianti tra 3 e 9 per mille (Bertrand J, et al. *Pediatrics* 2001;108:1155-61; Yeargin-Allsopp M, et al. *JAMA* 2003;289:49-55). Uno studio su circa 60.000 bambini di 9-10 anni di età, nati tra il 1990 e il 1991 nella regione inglese del South Thames, e che ha adottato per la definizione diagnostica criteri rigorosi, compresa la classificazione internazionale delle malattie (ICD-10), ha individuato una prevalenza complessiva dell'1.1% (per cento!) di disordini pervasivi dello sviluppo (0,4% di autismo vero e proprio; 0,7 di disordini di tipo autistico). Un terzo di questi bambini, che sono in prevalenza maschi (rapporto M:F = 3), non aveva ricevuto una corretta diagnosi ed erano stati identificati in prevalenza tra coloro che avevano un insegnante di sostegno a scuola o che venivano seguiti dal sistema sanitario per disturbi del linguaggio con un QI marcatamente compromesso (media 70,1; 56% sotto 70, 15% sotto 50). L'appartenenza a classi sociali povere appare come il principale fattore di rischio del mancato riconoscimento del problema (Baird G, et al. *Lan-*

cet 2006;368:210-15). Dunque autismo frequente come la celiachia! Ed è ovvia la raccomandazione degli Autori ai pediatri e agli operatori dei servizi che prendono in carico bambini con disagio di vario tipo a fare attenzione specifica anche a questa (drammatica) ipotesi.

BCG e protezione dal rischio di meningite tubercolare. L'analisi critica della letteratura fa concludere agli esperti di EBM degli *Archives of Disease in Childhood* che la vaccinazione antitubercolare è di fatto efficace e che, in particolare, riduce significativamente il rischio di meningite TBC (Walzer V, et al. *Arch Dis Child* 2006;91:789-91) (evidenza di grado intermedio, C). Nonostante, sulla base di queste conclusioni, gli Autori rassicurino il pediatra sul fatto che di fronte al bambino con meningite che è stato vaccinato con BCG si può stare ragionevolmente tranquilli nell'escludere l'origine tubercolare della meningite stessa, loro stessi ci mettono in guardia sul fatto che l'efficacia del vaccino non è del 100%. E, nei fatti, iniziano la dissertazione proprio raccontando di un caso in cui la tubercolosi meningea è insorta nonostante la vaccinazione. Esattamente come chi scrive avrebbe potuto raccontarvi di aver visto succedere (e in quella occasione ricordo che fu perso un po' di tempo prima di iniziare la terapia adeguata proprio perché ingannati dall'anamnesi vaccinale).

Ah, dimenticavo! Stiamo aspettando il vostro "Caso indimenticabile", da presentare e discutere a Vicenza nell'ormai classica giornata dedicata ai Casi indimenticabili in Pediatria ambulatoriale. Una paginetta a "mano libera" che ci dia modo di capire la peculiarità e la ricchezza (per interesse clinico, relazione umana, interazione o altro) della vostra esperienza e ci permetta di selezionare i casi più interessanti, didattici ed ... emozionanti (inviate a ventura@burlo.trieste.it o longog@burlo.trieste.it) (Casi indimenticabili in Pediatria ambulatoriale, Vicenza, 9 febbraio 2007).