

30^{anni} M&B

1982 - 2012

Febbre e febricola di origine indeterminata. L'articolo di Mauro Pocecco sul primo numero di *Medico e Bambino* nel febbraio 1982 (La febbre persistente di origine indeterminata. *Medico e Bambino* 1982;1:14-7) è un vero spaccato d'epoca e ci aiuta a riflettere su quanto e come la pediatria sia cambiata e su quanto sia rimasta sempre la stessa. Su una casistica di 49 bambini con febbre prolungata di origine indeterminata, 16 risultarono alla fine attribuibili a infezioni (di cui 6 casi di TBC in bambini di Trieste e 4 casi di tifo!), 11 a collagene (8 casi di artrite giovanile sistemica, 2 Kawasaki, 1 reumatismo articolare), 9 furono diagnosticati come febbri da inganno, 5 come febbri da antibiotici dopo trattamenti prolungati per infezioni gravi e soltanto 2 risultarono affetti da malignità (un tumore infiltrante del tronco, un neuroblastoma). Le conclusioni pratiche dell'Autore erano quelle di darsi sempre un tempo diagnostico "sospendendo tutto" (strategia particolarmente utile per la diagnosi di febbre da antibiotici), e ancora di ripetere le emocolture (tifo), di non dimenticare la Mantoux, di fare la VES per orientarsi sull'organico, di assistere in maniera "maliziosa" (?) alla misurazione della temperatura in caso di negatività di tutti gli esami (febbre da in-

ganno). In una recente metanalisi delle casistiche pediatriche di Febbre di Origine Indeterminata (FUO) (18 lavori, per un totale di 1638 casi) (Chow A, et al. *World J Pediatr* 2011;7:5-10), l'infezione appare ancora la causa più frequente e capace di spiegare globalmente più della metà dei casi. E se tifo, brucellosi e TBC sono le cause infettive di FUO più frequenti nei Paesi in via di sviluppo, la bartonellosi sistemica (ignorata nell'articolo di Pocecco, come del resto da tutti all'epoca) fa la parte del leone nei Paesi ricchi, assieme ancora alla TBC che però riguarda quasi esclusivamente i bambini immigrati. Nella stessa metanalisi le malattie immunologiche sottendono circa il 20% dei casi ma, mentre viene un po' ridimensionato il peso dell'artrite giovanile sistemica, emergono prepotentemente le MICI, le malattie autoinfiammatorie (tipo la febbre mediterranea familiare), le sindromi emofagocitiche. E ancora, cresce anche la quota delle Kawasaki e compare l'AIDS. Le malignità rimangono in causa in poco meno del 10% dei casi (una percentuale non tanto diversa da quella riportata nell'articolo storico di *Medico e Bambino*). C'è ancora la febbre da farmaci (antibiotici) ridotta a circa l'1% dei casi (contro il 10% della casistica del lavoro storico di *Medico e Bambino*). In pratica, stando alle risultanze della recente metanalisi, e a integrazione dei suggerimenti ancora validi che ci da-

va Pocecco nel 1982, si dovrebbero ora raccomandare un'ecografia addominale (ascessi epatosplenici nella bartonellosi sistemica, ispessimento della parete intestinale nel Crohn), un dosaggio della calprotectina fecale (MICI), un puntato midollare (sindrome emofagocitica oltre alla leucemia), una maggiore attenzione ai segni minori della Kawasaki e alla cosiddetta Kawasaki atipica (le immunoglobuline endovena vanno somministrate prima dei dieci giorni di febbre). Una parte rilevante dell'articolo storico sulla febbre persistente era dedicata anche alla cosiddetta febricola (febbre di basso grado, < 38 °C, da almeno 10 giorni): un problema che ci sembra ora quasi scomparso. Ne vengono descritti 100 casi (!): un terzo diagnosticati alla fine come viraggi tubercolinici (VES negativa, Mantoux positiva, bene in isoniazide), un terzo come infezioni persistenti/ricorrenti (VES alta, Mantoux negativa, spesso mononucleosi), un terzo come febbre "costituzionale" (?) (con risoluzione spontanea in tempi relativamente brevi). Per quanto l'inquadramento delle febricole dato da Pocecco ci parve allora originale, razionale e utile, a rileggerlo oggi, così lontano dalla realtà reale che affrontiamo ogni giorno, proviamo la stessa sensazione che abbiamo provato nel leggere gli articoli "storici" del *N Engl J Med* (di un secolo, ma anche di due secoli fa...).

PPI nell'asma "difficile": inutili e probabilmente dannosi. Un reflusso gastroesofageo, dimostrabile anche con il test pH-metrico, è presente in circa la metà dei bambini e degli adulti con asma di difficile controllo. Per questa ragione è stato ipotizzato che il reflusso gastroesofageo sia una possibile causa dell'asma e che possa avere particolare rilevanza proprio nei casi non responsivi alla terapia antiasmatica convenzionale. Nonostante questa ipotesi non abbia mai avuto conferma, sempre più frequente è diventato l'uso dei PPI nel trattamento dell'asma difficile (un bambino asmatico americano ha una probabilità 8 volte più grande di essere trattato con i PPI di un coetaneo non asmatico - Debley JS, et al. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:475-81). Un "suntuoso" studio randomizzato controllato contro placebo su 306 bambini dimostra l'inutilità del lansoprazolo (15

o 30 mg/ die per sei mesi) nel migliorare il controllo dell'asma, senza alcuna differenza tra quelli con pH-metria normale e pH-metria patologica (Holbrook JT, et al. *JAMA* 2012;307: 373-81). Si tratta nei fatti di uno studio con uguale impostazione e uguali risultati di un altro studio su asmatici adulti recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (Mastrorarde JG, et al. *N Engl J Med* 2009;360:1487-99) e che dovrebbe aiutarci ad abbandonare per sempre ogni pensiero relativo al possibile ruolo del reflusso gastroesofageo nella patogenesi dell'asma oltre che a fuggire, mai l'avessimo, la tentazione di prescrivere un PPI a un bambino asmatico. Anche perché nello studio in questione, oltre a risultare inutili, questi farmaci si sono confermati anche dannosi sia nel favorire un maggior numero di infezioni respiratorie sia nel favorire le fratture patologiche (probabil-

mente per un loro effetto osteopenizzante sinergico a quello dei corticosteroidi). Risultati questi che vanno a rinforzare il caveat già dato dalla *Food and Drug Administration* sui possibili rischi dell'uso dei PPI sia negli adulti che nei bambini (www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncement/2010/ucm213377.htm. Accessed december 27, 2011).

Bambini che tornano dai viaggi con la febbre. Non è raro che adulti e bambini tornino ammalati "di qualcosa" da un viaggio nei Paesi in via di sviluppo. Uno studio su 820 (ottocentoventi) bambini residenti in Francia e portati in un ospedale di terzo livello per la comparsa di febbre al rientro da un viaggio all'estero dimostra che nella gran parte dei casi si tratta di una malattia infettiva intercorrente banale, molto frequentemente di una gastroenterite, so-

prattutto se avevano soggiornato in Nord Africa. Peraltro, nel 20% dei casi in totale (29% nel caso dei bambini che erano stati in Paesi dell'Africa subsahariana, 10% nel caso dei bambini che erano stati in Nord Africa) è stata diagnosticata una malaria da *Plasmodium falciparum*. La probabilità che la febbre sia sottesa dalla malaria oltre che al Paese visitato è risultata correlata a una durata del viaggio superiore ai 30 giorni. Gli Autori rimarcano quindi l'importanza di eseguire sempre un esame diagnostico ("goccia spessa") per escludere una malaria in tutti i bambini che vengono portati a visita medica per febbre entro tre mesi dal rientro da un viaggio in Paesi in via di sviluppo (Naudin J, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:107-11).

Dieta senza glutine alla deriva. In uno studio prospettico neozelandese su una coorte di 916 bambini seguiti dalla nascita fino all'età di 10 anni la prevalenza di celiachia diagnosticata dal medico (test sierologici positivi e in metà dei casi conferma biptica) è risultata dello 1% (9/916), del tutto sovrapponibile quindi a quella riscontrata in numerosi studi europei (Tanpowpong P, et al. *Arch Dis Child* 2012;97:12-6). La cosa è abbastanza interessante di per sé perché solo pochi anni or sono uno studio retrospettivo aveva stimato, nei bambini neozelandesi, una prevalenza di celiachia estremamente più bassa (0,014%) (Ussher R, et al. *N Z Med J* 1994;107:195-7). Ancora più interessante è però il fatto che la quota di bambini in dieta senza glutine è risultata cinque volte più grande (48 = 5%) del numero dei bambini celiaci correttamente diagnosticati (9 = 1%). Fattori di rischio per essere messi in dieta senza glutine ingiustificatamente sono risultati: a) quello di risiedere nella contea di Christchurch dove è data libertà della prescrizione della dieta al pediatra di famiglia senza supervisione del centro di riferimento; b) quello di essere stati sottoposti comunque a un test sierologico anche con risultato negativo (anti-tTG) o ad altri test non utili alla diagnosi o non convenzionali (ad es. prick test per glutine o analisi del capello o test genetico); c) quello di aver ricevuto dal medico una diagnosi di intolleranza al lattosio con anti-tTG negativi. Il fatto che la dieta senza glutine sia stata iniziata (e mantenuta?) pur in assenza di validi criteri diagnostici di celiachia, lascia pensa-

re che qualche disturbo "simil celiaco" quei bambini l'avessero e qualche beneficio (ma questo proprio il lavoro non lo dice né lo lascia intuire) la dieta lo abbia dato. Ma è anche possibile (se non più probabile) che, nella disperazione di un disturbo gastrointestinale "funzionale" non dominabile, sia stato difficile abbandonare, una volta iniziata, una forma di terapia dietetica anche se inefficace (e la stessa riflessione, nei fatti, vale per la dieta senza lattosio). Bene, qualsiasi ne sia la ragione abbiamo per la prima volta in pediatria una documentazione scientifica e una misura precisa del ricorso improprio (supportato da pediatri complacenti) alla dieta senza glutine. Una deriva maligna che probabilmente consegue non solo al vero e proprio big bang di conoscenze scientifiche e di rumore mediatico degli ultimi anni sulla celiachia ma che trova nell'atteggiamento medico distratto e conformista la (colpevole) spinta. Un po' come è successo (e speriamo stia rientrando) qualche anno fa con il reflusso gastroesofageo e l'allergia al latte nel piccolo lattante. Quello che preoccupa è che adesso si sono messi in moto anche gli "scienziati" che, invece di frenare l'ondata di diagnosi inappropriate di celiachia e di fantomatiche allergie e intolleranze ai glutine (per lo più in pazienti che sono il ritratto del "funzionale" o del problema "psicorelazionale"), più o meno consapevolmente, più o meno colpevolmente, cominciano a cavalcare la tigre e iniziano a disquisire in congressi e riviste di un nuovo, impalpabile, mal definibile problema (la cosiddetta "non celiac gluten sensitivity") con i toni inquietanti di una scienza tanto approssimativa quanto "pericolosa" (Brown AC. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:43-55).

Adenosina nella tachicardia parossistica: dose doppia da subito. Di certo si tratta di un problema che interessa quasi esclusivamente il pediatra di pronto soccorso ma merita parlarne perché si tratta di un problema che ci si trova ad affrontare con relativa frequenza. A fronte di un bambino con dispnea e tachicardia in cui un ECG documenta una tachicardia parossistica sopraventricolare è giusto prima di tutto eseguire le classiche manovre di stimolazione vagale (come apporre per 20 secondi sul viso il guanto di gomma pieno di ghiaccio, mi racco-

mando niente più compressione oculare col rischio di distacco di retina...). Se non vi è risposta, si deve passare all'adenosina ev prima eventualmente di ricorrere alla cardioversione. I manuali e le linee guida indicano di procedere per gradi, iniziando con un bolo di 0,1 mg/kg ev, eventualmente raddoppiando la dose ogni 2 minuti fino a un massimo di 0,5 mg/kg. Una sintetica metanalisi nella rubrica "Archimedes" degli *Archives of Disease in Childhood* (Quail MA, et al. 2012;97:177-9) mostra come sia in realtà conveniente partire direttamente con un dosaggio doppio (0,2 mg/kg); in questa maniera si risparmiano il 35% delle cardioversioni, ottenendo anche un notevole risparmio in termini di dose totale che un singolo paziente finisce col ricevere se si comincia dalla dose più bassa.

Talidomita! È noto che gli anticorpi monoclonali contro il TNF-alfa rappresentano un presidio terapeutico di grande efficacia nei casi "difficili" di malattia di Crohn. Una possibile alternativa, che peraltro non ha ancora alle spalle una sperimentazione ampia come quella degli inibitori biologici del TNF-alfa, è rappresentata dalla talidomide (Lazzerini M, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:419-27), farmaco il cui meccanismo d'azione comprende sia l'inibizione del TNF-alfa che quella dell'angiogenesi ma che verosimilmente agisce anche ottimizzando la funzione macrofagica, spesso dimostrabilmente alterata nei soggetti con malattia di Crohn. Uno studio condotto dal prestigioso Gruppo di Chicago coordinato dalla mitica Barbara Kirschner dimostra ora che la talidomide è tanto efficace nel trattamento della malattia di Crohn da essere capace di indurre la remissione (o un significativo miglioramento clinico con riduzione della corticodipendenza e la chiusura di fistole) anche in bambini refrattari a ogni terapia e che non avevano risposto ai monoclonali anti-TNF-alfa (Felipez LM, et al. *JPGN* 2012;54:28-33). Certo si tratta di un farmaco che alla lunga finisce con l'avere effetti collaterali "obbligati" (neuropatia periferica, comunque reversibile) e che forse non può essere ancora considerato tra quelli di prima battuta. Certo è che, anche alla luce di questi nuovi dati, si tratta di un farmaco che, almeno per le MICI, merita maggior attenzione di quanto ne abbia avuta fino ad ora.