

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

Aveva ragione la nonna. In uno studio controllato su centocinque bambini con infezione acuta delle alte vie respiratorie la somministrazione di un cucchiaino di miele si è dimostrato il rimedio più efficace per il controllo della tosse, i disturbi del sonno e l'agitazione notturna in confronto al destrometorfano ("al sapore di miele") e al "nulla". Olè! (Paul I, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1140-6).

Annientare i B linfociti: la cura della sclerosi multipla? La sclerosi multipla è una malattia demielinizzante autoimmune del sistema nervoso centrale, che è seconda solo ai traumi come causa di disabilità acquisita. La fase avanzata della malattia è caratterizzata da un decorso cronicamente evolutivo. I casi pediatrici sono rari (meno del 5% del totale) ma sostanzialmente più gravi perché la disabilità grave viene raggiunta a una età significativamente più precoce. Nelle fasi iniziali, la malattia è tipicamente caratterizzata dal ricorrere di episodi acuti e di fasi di remissione completa. Le ricadute si accompagnano alla comparsa di tipiche alterazioni focali documentabili alla RMN con contrasto (gadolinio), alterazioni che vengono considerate il *primum movens* della cascata di eventi che portano al danno strutturale irreversibile del SNC. Farmaci in grado di prevenire o ridurre la formazione di questo tipo di lesioni potrebbero avere un ruolo importante nell'impedire la progressione della malattia verso la fase cronicamente evolutiva (Trojano M,

et al. *Ann Neurol* 2007;61:300-6). Uno studio controllato contro placebo su 104 soggetti affetti da sclerosi multipla nella fase iniziale di malattia (ricaduta-remissione) dimostra che due dosi di Rituximab, un anticorpo monoclonale diretto contro i linfociti B con recettore CD20, sono in grado di ridurre significativamente le lesioni infiammatorie acute e le ricadute nell'anno successivo (Hauser S, *N Engl J Med* 2008;358:676-88) (Figura 1). Fino ad oggi la terapia della sclerosi multipla era fondata sull'interferone beta (capace di ridurre significativamente il numero di ricadute ma non di prevenire la fase cronicamente evolutiva) e, più di recente, sul Natalizumab, un anticorpo monoclonale diretto contro le molecole di adesione dei leucociti (alfa 4 integrine), capace di impedire il passaggio della barriera ematoencefalica da parte dei linfociti (ma proprio per questo gravata da un rischio misurabile di infezioni virali gravi del SNC). I linfociti B giocano un ruolo complesso nella risposta immune e sono fondamentali, oltre che come precursori delle plasmacellule e della sintesi di gammaglobuline, anche perché agiscono come cellule che presentano l'antigene e inducono un'amplificazione della risposta immunitaria. Le ricadute della sclerosi multipla potrebbero sopravvenire quando i linfociti B della memoria (quelli con alta densità di recettore per un antigene specifico pronti ad attivarsi e amplificare la risposta immunitaria nel momento in cui vengano a contatto con lo stesso), passando per qual-

che ragione la barriera ematoencefalica, incontrano l'autoantigene della malattia. Ed è probabile che il Rituximab sia di così grande (e duratura?) efficacia proprio perché distrugge prontamente i linfociti della memoria (leggete lo splendido commento dell'editorialista, McFarland HF, *The B cell Old player, new position on the team* pgg 664-6).

Bronchiolite: curiamoli come i neonati (CPAP con nasocannule). Qualcuno lo aveva già detto e sperimentato più di 25 fa (Beasley JM, *BMJ* 1981;283:1506-9): la respirazione a pressione positiva continua (CPAP) con nasocannule (quella che viene largamente utilizzata nella insufficienza respiratoria del neonato) è un trattamento efficace nel lattante con insufficienza respiratoria acuta in corso di bronchiolite. Ma mancavano fino ad ora degli studi prospettici randomizzati controllati. Ci hanno pensato i pediatri del Royal Hospital di Londra e in uno studio randomizzato controllato su 31 lattanti con bronchiolite di età inferiore a un anno hanno dimostrato che la CPAP prontamente instaurata produce in 12 ore una riduzione della pCO₂ significativamente superiore a quella ottenuta al trattamento standard (idratazione e ossigeno-terapia) (Thia LP, et al. *Arch Dis Child* 2008;93:45-7). Il protocollo dello studio era di tipo *crossing-over* e dopo 12 ore i bambini che erano stati randomizzati a ricevere la CPAP sono passati al trattamento standard e viceversa. Si è così potuto dimostrare come, nonostante il trattamento con CPAP sia superiore al trattamento standard nel ridurre la pCO₂ in qualsiasi momento venga iniziato, la sua efficacia sia molto più evidente qualora sia iniziata subito, probabilmente perché il miglioramento dell'ossigenazione e il reclutamento tempestivo di alveoli collassati prevengono il circolo vizioso negativo prodotto dall'affaticamento. Certamente sono necessarie ulteriori conferme. Ma altrettanto sicuramente si tratta di una prospettiva terapeutica che merita di essere ancora sperimentata, anche perché il suo rationale d'uso è estremamente più chiaro di quello di altre terapie che, pur in assenza di reali prove di efficacia, continuano ad essere utilizzate (corticosteroidi, adrenalina).

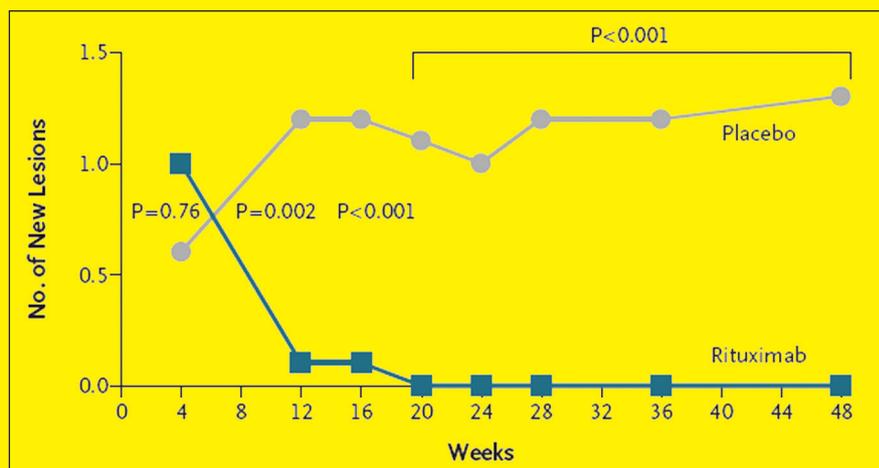


Figura 1. Numero di nuove lesioni documentate alla RMN con gadolinio nelle 48 settimane dello studio in pazienti che hanno ricevuto due dosi di Rituximab o placebo (*N Engl J Med* 2008; 358,676-88, modificata).

La pagina gialla

Otalgia e otite. L'otite, si sa, guarisce da sola nella maggior parte dei casi, e l'atteggiamento della vigile attesa prima di dare l'antibiotico è oggi (quasi) universalmente accettato come il più ragionevole, almeno nei casi privi di fattori di rischio (perforazione timpanica, otite ricorrente, età sotto l'anno). Sta di fatto però che, antibiotico o non antibiotico, il problema che spesso siamo richiesti di risolvere "subito" è quello del dolore. L'otalgia, si sa, scompare spontaneamente nella quasi totalità dei casi nelle prime 24 ore, ma può costituire il motivo per l'impropria insistenza per avere prescritto l'antibiotico da parte dei genitori o della impropria somministrazione dello stesso da parte del medico. Per quanto la terapia analgesica topica sia frequentemente utilizzata, non è stata fino ad ora prodotta evidenza della loro reale utilità (Foxlee R, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD00-5657). Uno studio controllato contro placebo australiano (Bolt P, et al. *Arch Dis Child* 2008;93:40-4) dimostra che l'applicazione di lignocaina in soluzione acquosa nel canale uditivo è significativamente più efficace del placebo nell'ottenere la riduzione o la scomparsa dell'otalgia a 30 minuti dalla somministrazione. Facendo un po' di calcoli e tenendo conto che nello stesso tempo il dolore "scompare" anche in un quarto dei bambini trattati con la soluzione fisiologica, il numero dei bambini da trattare per ottenere un beneficio (NNT) è di 4 (accettabile ma non poi così entusiasmante come gli Autori sembrano volerci dire).

Botulismo infantile prima e dopo le gammaglobuline specifiche. Il botulismo infantile si presenta di regola con ipotonia, stipsi e ptosi palpebrale, e può essere causa di insufficienza respiratoria e disturbi della deglutizione con polmonite *ab ingestis*. Un terzo dei casi passa per la terapia intensiva. Da qualche anno (grazie a investimenti che fanno parte di *Orphan Act*, quella serie di provvedimenti che negli Stati Uniti hanno portato alla produzione e commercializzazione di alcuni dei cosiddetti farmaci orfani, quelli che hanno così poche indicazioni e mercato da restare estranei all'interesse dell'industria) è disponibile il trattamento con gammaglobuline specifiche verso la tossina botulinica A e B. Uno

studio retrospettivo americano (Underwood K, et al. *Pediatrics* 2007; 120e:1380-5) dimostra come i bambini trattati con gammaglobuline specifiche abbiano un decorso più rapido, meno bisogno di ventilazione meccanica e trasferimento in terapia intensiva e nel complesso stiano di meno in ospedale.

Esempi da non imitare. Il *N Engl J Med* del 7 febbraio scorso si apre con un commento molto duro sul sistema sanitario degli USA. Viene evidenziato come i costi della sanità abbiano raggiunto il 16% (*sic!*) del prodotto interno lordo ed è previsto che raggiungano il 20% in 7 anni. Nel contempo, e paradossalmente, in ragione del dominio delle assicurazioni private e delle compagnie farmaceutiche, gli investimenti in sanità seguono la logica del profitto piuttosto che delle necessità mediche e i costi della salute sono sempre di più trasferiti sui singoli cittadini che hanno sempre meno accesso alle cure. Un sistema sanitario che ha costi estremamente più elevati di altri Paesi tra cui la Francia (10% del prodotto interno lordo) e l'Inghilterra (8,5%) dove lo stato di salute della popolazione è significativamente migliore. E allora perché non si cambia subito verso un sistema sanitario pubblico? Per una serie di ragioni che sono elencate alla fine dell'imperdibile editoriale e che non ci sorprendono: oltre che per l'immenso potere delle assicurazioni e delle case farmaceutiche, per la frammentazione, l'opportunismo e la ricattabilità dei politici per l'ambivalenza della classe medica, e per la falsa immagine diffusa dai media dell'insoddisfazione dei pazienti negli stati con sistema sanitario pubblico (Kuttner R, *N Engl J Med* 2008; 358:549-51).

Attendere, spremere o clampare?

Uno tra i tanti problemi dei neonati pretermine è l'anemia e, specie nel neonato di peso molto basso, il bisogno di trasfusioni. In questi casi, di regola, il neonatologo ha fretta di clampare il funicolo ombelicale per offrire la dovuta assistenza al neonato, ma questo gesto "anticipato" sottrae al neonato una quota significativa di globuli rossi. Uno studio olandese su bambini pretermine con età gestazionale media di 34 settimane dimostra che ritardare il

clampaggio del funicolo ombelicale di 3 minuti permette, senza effetti negativi, di ottenere livelli medi significativamente più elevati di emoglobina a un'ora e a dieci settimane di vita rispetto a quelli che si ottengono a seguito di un clampaggio immediato del funicolo (Ultee CA, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonat Ed* 2008;93:F20-F23). Sullo stesso numero della rivista (Hosono S, et al. *Idem* F14-F19) una soluzione altrettanto efficiente ma "più rapida" viene proposta per i neonati di peso molto basso nati a un'età gestazionale compresa tra le 24 e le 28 settimane: la "dolce" spremitura del funicolo prima del clampaggio riduce significativamente il bisogno di trasfusioni e favorisce un più rapido adattamento neonatale (rispetto a quanto succede nei casi in cui il funicolo viene clampato immediatamente). Un po' si sapeva già, un po' si fa e si faceva. Ma mancavano studi controllati che dimostrassero l'assenza di effetti collaterali di questa pratica.

Miocardite nei bambini. La miocardite è una malattia rara, ma potenzialmente mortale nei bambini. La vera incidenza del problema è ignota perché alcuni casi possono decorrere anche asintomatici o, nella fase acuta, possono essere erroneamente diagnosticati come gastroenterite (nausea e vomito), o come asma o polmonite (tachidispnea). Uno studio retrospettivo su 31 casi (16 con conferma istologica), ricoverati dal 2000 nel Dipartimento di emergenza pediatrica a Toronto, ci fornisce occasione di un utile ripasso sul problema: in più di metà dei casi in cui il bambino era stato visto dal pediatra prima del ricovero era stata posta una diagnosi errata (asma o polmonite) e comunque tre quarti dei casi presentava tachidispnea. Epatomegalia, edema, ipotensione erano presenti in un terzo dei casi e una piccola minoranza (6%) si era presentata con soli segni gastroenterologici (vomito). L'ECG è più sensibile della radiografia del torace nel rivelare le alterazioni tipiche (93% vs 55%); l'aumento delle transaminasi (85% dei casi) accompagna quasi sempre la malattia e va quindi valorizzato in caso di sospetto diagnostico (Freedman S, et al. *Pediatrics* 2007;120: 1278-85).