

La pagina gialla

a cura di Alessandro Ventura

Spinello: "è ora che finiamola"? Nel *Lancet* dei primi di agosto (Moore T, et al. 2007;370:319-28) è stata pubblicata la più estesa metanalisi fino ad ora eseguita riguardante il possibile nesso causale tra uso della *Cannabis* e sviluppo successivo di disturbi psichiatrici (vedi Figura). L'analisi critica dei dati permette di concludere che un uso moderato (una volta per settimana) di *Cannabis* aumenta il rischio di psicosi nel proseguo della vita del 40%, con un chiaro effetto dose-effetto, tanto che l'uso abituale può aumentare il rischio fino al 200%. Un trend analogo sembra presente anche per altri disturbi della sfera affettiva (depressione, pensieri suicidari, stati d'ansia), anche se per questo tipo di problemi la relazione con l'uso di *Cannabis* appare meno chiara. Le conclusioni dello studio appaiono particolarmente forti e indiscutibili, poiché gli Autori hanno analizzato i dati tenendo conto delle possibili variabili confondenti: che cioè si trattasse di una causalità inversa - potrebbero essere soggetti psicopatici a usare più *Cannabis* - (sono stati così esclusi dall'analisi i pazienti che risultavano in qualche modo affetti da disturbi psichiatrici prima dell'uso di *Cannabis* o che ne avevano iniziato l'uso poco prima della diagnosi), che si confondesse una psicosi con una intossicazione acuta da *Cannabis*, che l'effetto psicopatogeno fosse da attribuire alla contemporanea assunzione di altre sostanze tossiche (alcol, altre droghe ecc.) (analisi multivariata). Nell'editoriale che accompagna l'articolo e che ribadisce come le conclusioni dello stesso siano tanto convincenti da imporre una campagna informativa specifica (Nordentof M,

Hjorthoj C, pp. 293-4), si fa anche qualche rapido calcolo: considerato che l'incidenza di schizofrenia tra i 15 e i 37 anni è dell'ordine del 40 x 100.000, in un Paese come il Regno Unito, dove almeno uno su 5 tra gli adolescenti fa uso di *Cannabis*, circa 800 casi/anno di schizofrenia potrebbero essere prevenuti dalla cessazione del consumo di *Cannabis*. I numeri non dovrebbero essere poi molto diversi dalle nostre parti. Il tutto potrà anche dispiacere, difficile da accettare, dopo tanti anni di risposte e affermazioni minimizzanti, forse condizionate da apriorismi ideologici. E ognuno di noi dovrebbe mettersi in grado di dare, specie a questo proposito, risposte precise. Dovrebbe sapere che comunque, con certezza, la *Cannabis* può far male (e tanto) e che ogni affermazione diversa è di fatto, al di là di ogni moralismo, una falsificazione scientifica (certo fanno male anche l'alcol e il fumo, ma, ovviamente, il fatto che ci si debba occupare di questo tipo di problemi nulla toglie al danno obiettivamente correlato all'uso di *Cannabis*). E, in questo senso, appare estremamente apprezzabile l'editorialista ufficiale del *Lancet* (pag. 292) che, con la giusta enfasi, ritraffa un editoriale della rivista del 1995, in cui si affermava che l'uso di *Cannabis* non comporta rischi per la salute. Ritraffa e raccomanda i tecnici, ma anche i Governi, di prenderne atto.

"Cortisone" nella bronchiolite: come già si sapeva, non serve. Il "cortisone" nella bronchiolite era già stato bocciato alla grande dalla revisione "Cochrane" del 2004 (Patel H, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD004878) e da quella dell'*Ameri-*

can Academy of Pediatrics del 2006 (*Pediatrics* 2006;118:1774-93) e da tanti altri studi originali eseguiti negli ultimi 30 anni (e per noi italiani - chi se lo ricorda ancora? - c'era stata anche la tragica esperienza sul campo del "male oscuro" di Napoli dell'inverno 1978-79). Ma gli "americani" hanno voluto riprovarci ancora, forse perché dalle loro parti i ricoveri per bronchiolite sono in continuo aumento negli ultimi 20 anni o forse perché, in questi casi, nonostante tutte le evidenze negative, il "cortisone" continua a essere utilizzato con larghezza. Sta di fatto che lo studio randomizzato controllato, appena pubblicato sul *New England Journal of Medicine* e che riguarda 600 (!) lattanti di età compresa tra 2 e 12 mesi portati in Pronto Soccorso per bronchiolite moderato-severa, dimostra che non vi è alcuna utilità di una singola mega dose di "cortisone" (desametasone, 1 mg/kg) rispetto al placebo nel ridurre la necessità di ospedalizzazione (avvenuta nel 40% dei casi comunque), nel miglioramento dello score clinico (mediamente migliorato di un punto nei due gruppi), nel ridurre la durata dell'ospedalizzazione o il numero di successivi accessi in Pronto Soccorso per lo stesso problema (Cornell HM, et al. *N Engl J Med* 2007;357:331-9). Per di più il risultato non cambia in ragione del fatto che fosse stato isolato il virus respiratorio sinciziale o che il bambino fosse atopico o no. Continua a essere vero (ma poco praticato...) quello che nel 2003 è stato dichiarato da una importante Agenzia di promozione della qualità delle cure e della ricerca americana (AHRQ): "non c'è alcuna evidenza che un qualsivoglia farmaco possa essere raccomandato nella terapia della bronchiolite" (Rokville MD, Agency for healthcare research and quality, January 2003, AHRQ publication n° 03-E014).

Rare, difficili, ma da riconoscere in tempo. Ci riferiamo a quell'insieme di condizioni cliniche che dipendono da un difetto degli enzimi del ciclo dell'urea (... e per favore non smettete di leggere pensando che la cosa non vi riguarda). La manifestazione clinica tipica di questo gruppo di malattie è il ripetersi di episodi di encefalopatia iperammoniemica (per eccesso di introito pro-

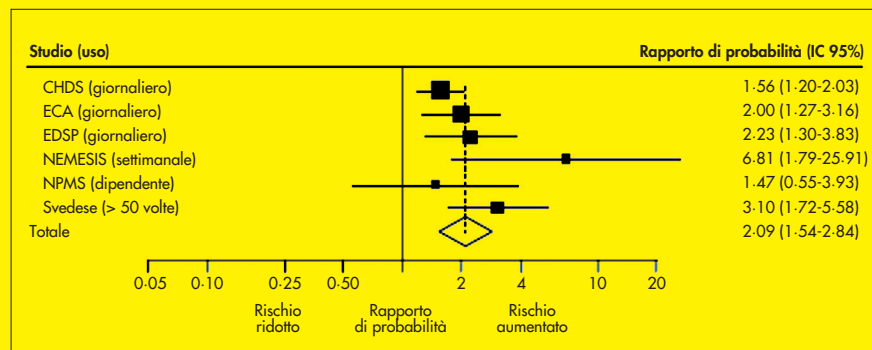


Figura 1. Rischio di psicosi in individui che avevano fatto uso frequente di *Cannabis* (modificato da *Lancet* 2007;370:319-28).

La pagina gialla

teico e/o per aumento del catabolismo proteico nel corso di digiuno o di infezione). Questi episodi sono di regola gravissimi e compaiono già in epoca neonatale nei casi con difetto di carbamil-fosfato sintetasi (CPS) e nei maschi con difetto di ornitin-carbamil-transferasi (OCT) (malattia X-linked); possono invece sfuggire o apparire più tardivamente negli altri casi, come nelle bambine con difetto di OCT (nell'ultimo caso da noi osservato si trattava di una bambina di 24 mesi che, nel corso di una banale virosi respiratoria, la mamma ha visto diventare via via più soporosa, ricoverata un po' "controvoglia" perché non preoccupava più di tanto e in cui "i primi esami" hanno mostrato un'elevazione delle transaminasi (ALT x 5, GPT x 6 i valori normali) e una coagulazione alterata (INR 2,9) con discreta iperammoniemia (295 micromol/l). Normalmente, il ciclo dell'urea provvede alla defossificazione dall'ammonio attraverso la sua conversione in urea, che a sua volta è facilmente eliminabile con le urine. La mortalità dei bambini con difetti gravi del ciclo dell'urea era fino a poco tempo fa altissima e molto frequenti erano comunque le sequele neurologiche nei casi sopravvissuti. Come ci conferma un "immenso" studio multicentrico americano (255 casi, 25 anni di follow-up) (Enns GM, et al. *N Engl J Med* 2007;356:2282-92) l'uso tempestivo, durante le crisi iperammoniemiche, di sodio benzoato e fenilacetato (due molecole capaci di "detossificare" dall'ammonio in maniera alternativa al ciclo dell'urea) è in grado di ridurre la mortalità di questi casi al 16% (considerando complessivamente tutti i casi senza distinzione del difetto enzimatico). Tutto questo non è certamente una novità, ma va ricordato perché dell'utilità e delle modalità d'uso di questi farmaci dovrebbero essere informati e ben consapevoli, oltre alla famiglia, non solo il centro specialistico ma anche il pediatra e l'ospedale di riferimento dove il bambino potrebbe essere portato per una acuzie. Non va comunque dimenticato che la terapia radicale dei bambini con difetto del ciclo dell'urea consiste nel trapianto di fegato. Questo intervento è indicato in prima istanza nei soggetti con difetto più grave (CPS, OCT maschi)

ma va comunque preso in considerazione, prima che un episodio di encefalopatia iperammoniemica provochi un danno cerebrale irreversibile, in ogni altro caso che tenda comunque a manifestare episodi di encefalopatia iperammoniemica ricorrenti dalle prime epoche di vita.

Qualità della vita: ce n'è (e deve essere) per tutti. È stata fino ad ora posta poca o nulla attenzione a come i bambini disabili percepiscano la loro qualità di vita. E, certamente, non meraviglia che questa sia stata valutata come bassa o molto bassa se gli standard di riferimento prendono in considerazione l'obiettivo capacità di svolgere funzioni o attività. Peraltro la soddisfazione dei bambini per la loro vita potrebbe non corrispondere alla loro ridotta abilità a svolgere certi specifici compiti o alle conseguenze che la loro condizione comporta per la famiglia. Inoltre non è detto che il giudizio dei genitori sulla qualità di vita percepita dal bambino sia indiscutibilmente corretto. In uno studio molto originale appena pubblicato su *Lancet* (Dickinson H, et al. 2007;369:2171-78) è stata valutata la qualità della vita in 500 bambini con paralisi cerebrale senza grave danno cognitivo, raccogliendo i dati direttamente dai bambini interessati attraverso un questionario specifico. Il risultato è molto interessante poiché la qualità di vita percepita da questi bambini NON differisce rispetto a quella percepita dai bambini senza disabilità, se si eccettuano quelli in cui era presente patologia dolorosa. Un aspetto, quello del dolore nel soggetto disabile, spesso sottovalutato (e sommerso sotto il problema generale) ma al quale non dovremmo tralasciare di dare la giusta attenzione. In un altro studio uscito contemporaneamente su *Journal of Pediatrics* (Aran A, et al. 2007;151:56-60) viene data dimostrazione che la qualità di vita percepita dai ragazzi con paralisi cerebrale è fortemente influenzata anche dal tipo di atteggiamento educativo dei genitori, con un effetto estremamente favorevole nei casi in cui gli stessi stimolano l'autonomia e la responsabilizzazione del ragazzo piuttosto che avere un atteggiamento educativo "restrittivo" basato sul con-

trollo e la superprotezione. E anche questa evidenza può avere una ricaduta nella pratica del pediatra che sappia farsi coinvolgere (come dovrebbe) nell'assistenza a questi bambini (e di queste famiglie) così difficili e complessi.

Rischio di celiachia per i fratelli a venire... È ben noto che il rischio di ricorrenza di celiachia nei fratelli di celliaci si aggira mediamente intorno al 10%. Ma, come ci dimostra il bellissimo studio coordinato da Luigi Greco (Bourgey M, et al. *GUT* 2007;56:1054-9), il rischio reale differisce significativamente in dipendenza dell'assetto HLA del probando, dei genitori e, naturalmente, del nascituro stesso, variando da meno dell'1% al 29%. Il bello (e la novità sostanziale) del lavoro sta in particolare proprio nel valore predittivo che può avere l'analisi dell'HLA dei genitori. Così, per fare un esempio, se entrambi i genitori sono DQ2 positivi, il rischio sarà molto alto (maggiore del 20%); cade a un valore intermedio (tra 1% e 10%) nel caso uno solo dei genitori risulti positivo al DQ2 con l'altro negativo sia al DQ2 e al DQ8, e precipita sotto l'1% nel caso la coppia parentale sia formata da un genitore DQ8 positivo e un altro DQ2 e DQ8 negativo. Gli "incroci" possibili, come risulta dalla figura principale del lavoro, sono un centinaio. Pur dovendo essere chiaro in maniera assoluta che il rischio di celiachia non ha spazio di essere discusso a fini eugenetici, è chiaro che l'utilizzo della (splendida e chiarissima) figura a colori (che potete scaricare dal lavoro o chiedere col lavoro stesso all'Autore) potrà permettere, al bisogno, un colloquio esplicativo molto più preciso e puntuale di quanto venga fatto ora sul rischio di ricorrenza della malattia celiaca nei fratelli.

Promemoria dopo le vacanze. Semplice! Prepararsi per i "Confronti in Pediatria" del ventennale (La Pediatria attraverso i farmaci: quelli facili e quelli difficili, Trieste 30 novembre-1 dicembre 2007) e ricordarsi di spedire subito (ventura@burlo.trieste.it) il proprio caso indimenticabile per l'incontro (sempre indimenticabile) di febbraio 2008 a Vicenza (Casi Indimenticabili in Pediatria ambulatoriale, Vicenza, 8 febbraio 2008). Ci contiamo! Buon rientro a tutti.