

Rischio di epilessia dopo trauma cranico. Il trauma cranico medio-grave comporta un significativo rischio di epilessia nel breve periodo, ma poco era noto sul rischio a distanza, in particolare per traumi avvenuti in età pediatrica. Sul *Lancet* del 28 marzo (Christensen J, et al. 2009;373:1105-10) è uscito uno studio di valore statistico epidemiologico a dir poco eccezionale che, come dice l'editorialista (pagg. 1060-1), rimarrà in riferimento definitivo sull'argomento. Oggetto dello studio sono stati tutti i nati in Danimarca dal 1977 al 2002 (un milione seicentocinquemiladuecentosedici), i cui eventi sanitari sono stati registrati e analizzati per tutto lo stesso periodo. Nel complesso il rischio relativo di epilessia risulta di 2,2 nel caso di trauma moderato e di 7,7 volte nel caso di trauma grave (danno anatomico, perdita prolungata di coscienza, Glasgow Coma Score < 13). Per quanto il dato sia estremamente più significativo nei primi anni dal trauma, un rischio significativamente aumentato si registra ancora dopo dieci anni (RR 1,5 per il trauma moderato, 4,29 per il trauma grave). L'insorgenza di epilessia è significativamente più frequente (più di tre volte) nei ragazzi che hanno subito il trauma dopo i quindici anni e (fino a dieci volte) nei casi con familiarità epilettica, fatto che dimostra come l'epilessia sia spesso una condizione multifattoriale. Poche evidenze esistono sull'utilità di un trattamento antiepilettico "preventivo" dopo trauma cranico, ma questi risultati rilanciano il problema almeno per i casi ad alto rischio.

Pediatrì, fermatevi! 1. Fermatevi quando, davanti a un lattante che piange troppo ma che per altri versi è sano e cresce bene, pensate di trovarvi di fronte a una malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) e state per prescrivere un inibitore di pompa protonica (IPP) come il lansoprazolo (o l'omeprazolo). Fermatevi anche quando quel lattante si stacca di frequente dal seno o dal poppatoio o inarca il tronco o magari ha la tosse, ha cioè quell'insieme di comportamenti che una volta consideravamo fisiologici, ma che da poco più di un decennio ci viene suggerito di utilizzare per comporre lo score per la

diagnosi clinica di MRGE (I-GERQ-MH o *Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Medical History*) (Orenstein SR, et al. *Clin Pediatr* 1996; 35:607-14). Fermatevi perché per il pianto disperato e per le difficoltà ai pasti di questo lattante l'IPP non è efficace più del placebo, mentre può anche accadere che favorisca l'insorgenza di effetti indesiderati come le infezioni intestinali e respiratorie. Ce lo dimostra uno studio randomizzato controllato pubblicato su *Journal of Pediatrics* (Orenstein S, et al. 2009;154:514-20): l'efficacia del lansoprazolo è risultata pari a quella del placebo in 162 lattanti "inquieti" (pianto protratto al momento e dopo il pasto e score I-GERQ-MH significativamente elevato) e che non avevano avuto beneficio da un breve intervento non farmacologico (postura, maggior frazionamento dei pasti, dieta ipoallergenica (!)). A dimostrazione che si tratta di disturbi fisiologici correlati all'età, le cose sono comunque migliorate in più della metà dei casi (sia nel gruppo trattato con il lansoprazolo che in quello trattato con placebo) durante il mese di osservazione. Uno studio precedente in cui era stato usato un altro IPP (l'omeprazolo) aveva prodotto risultati e conclusioni sovrapponibili (Moore DJ. *J Pediatr* 2003;143:147-8).

Pediatrì (e medici dell'adulto), fermatevi! 2. Fermatevi quando, davanti a un bambino, un adolescente o un adulto con asma di difficile controllo siete tentati di pensare a un reflusso gastroesofageo "occulto" e di iniziare un trattamento con inibitori di pompa protonica (IPP). Fermatevi anche se qualcuno ha fatto eseguire una pH-metria e questa è risultata patologica. Fermatevi perché un colossale studio appena uscito sul *New England Journal of Medicine*, che ha coinvolto 412 soggetti adulti con asma cronico non ben controllato dai corticosteroidi inalatori, ha dimostrato che l'esomeprazolo (un IPP di ultima generazione) protratto per 24 mesi non è superiore al placebo nel ridurre gli episodi di asma grave, né gli indici spirometrici, né il consumo di broncodilatatori, né la qualità della vita, a prescindere o meno dalla presenza di reflusso gastroesofageo (pH-metria) all'ingresso nello studio (The

American Lung Association Asthma Clinical Research. *N Engl J Med* 2009; 360:1487-99).

Anamnesi mirata per la Kawasaki. Sappiamo bene l'importanza di riconoscere in tempi brevi la malattia di Kawasaki per instaurare in tempi utili il trattamento con gammaglobuline endovena. Ma è anche esperienza di tutti quante volte si resti nei fatti nell'incertezza diagnostica, a fronte di quadri atipici o incompleti rispetto ai criteri diagnostici codificati. Un bel lavoro americano su 198 pazienti diagnosticati in otto centri tra il 2002 e il 2004 ci aiuta a identificare i sintomi prodromici più frequentemente associati alla malattia. La parte del leone, come sintomi singoli, la fanno l'ipereccitabilità, segnalata nella metà dei casi (e a volte straordinariamente marcata, come abbiamo constatato nell'ultimo caso da noi osservato a Trieste, un lattantino di 3 mesi ricoverato per sospetta sepsi) e il vomito (44%). Un segno gastrointestinale (vomito e/o diarrea e/o dolore addominale) è presente nel 61% dei casi, un segno respiratorio (tosse, rinorrea) nel 35%, mentre nel 15% dei casi la malattia è preceduta e accompagnata da artralgia (Baker A. *J Pediatr* 2009;154: 592-5).

Orecchie rosse. Immaginatevi un bambino con un eritema "infiltrato" ricorrente del padiglione auricolare che però risparmia il lobo. Certo potete fare scolasticamente tante ipotesi, dalla sindrome dell'orecchio rosso che accompagna l'emicrania a una sindrome auricolo-faciale (in questo caso il rossore non è accompagnato da edema e sopravviene dopo il pasto per attivazione del ramo salivatorio del nervo faciale e del ramo auricolare anomalo presente in questa sindrome) o anche a una infezione da *Borrelia* (ma in questo caso la lesione sarebbe nodulare e cronica). Ma, soprattutto, dovrete pensare a una policondrite ricorrente con localizzazione al lobo auricolare (e che per forza di cose risparmia il lobo privo di cartilagine), malattia autoimmune rara nel bambino ma da non "toppare" perché potenzialmente grave (Knip S. *Rheumatol Int* 2000;19:231-4). Ci avevano pensato anche gli Autori del bel ca-

se report del *Journal of Pediatrics*, ma poi, per fortuna, si sono accorti di... una puntura di insetto (Van der Hulst A. *J Pediatr* 2009;154:625-6).

Mortalità nella celiachia e... aviazione. Un recentissimo studio (Rubio-Tapia A, et al. *Gastroenterology* 2009, aprile) conferma un aumentato rischio di mortalità in soggetti celiaci non diagnosticati. Gli Autori hanno dosato gli anticorpi anti-transglutaminasi e anti-endomisio nel siero di 9133 giovani aviatori prelevato e stoccato nel 1948 (!). Quattordici sono risultati positivi per entrambi gli anticorpi per una prevalenza ipotetica (ma assolutamente verosimile) di celiachia dello 0,2%. Nei successivi 45 anni la mortalità globale è risultata quattro volte più grande tra gli aviatori che erano celiaci (senza sapere di esserlo) rispetto agli aviatori non celiaci. Nello stesso studio la prevalenza di celiachia ai giorni nostri, valutata sempre col dosaggio di anti-tTG ed EMA in due gruppi di adulti sani (circa settemila giovani adulti dell'età che avevano gli aviatori quando prelevati e circa cinquemila soggetti con stesso anno di nascita degli aviatori), è risultata di poco inferiore all'1% (cinque volte cioè superiore rispetto a quella riscontrata nel 1948 sugli aviatori). Gli Autori concludono quindi che la celiachia silente, oltre ad aumentare significativamente il rischio di mortalità "precoce" rispetto alla popolazione generale, è anche significativamente più frequente rispetto al passato. Su questa seconda conclusione avremmo qualche dubbio, considerato il fatto che i prestanti aviatori costituiscono (oggi come in passato) una popolazione certamente selezionata per "salute più che buona" e non possono essere considerati a priori un campione ben rappresentativo della popolazione generale.

Otite media, antibiotici e prevenzione della mastoidite. La terapia antibiotica può essere risparmiata senza rischi, almeno in prima battuta, nei bambini con otite media acuta senza fattori di rischio (età inferiore a un anno, anamnesi per ricorrenza di otite, patologia associata) (Marchetti F, et al. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:679-84). Ciononostante vengono ancora sollevati dubbi sul fatto che l'astensione dal-

l'antibiotico possa aumentare il rischio di complicazioni gravi come la mastoidite. Di 2.662.348 (due milioni seicentossessantaduemilatrecentoquarantotto) bambini di età compresa tra 3 mesi e 15 anni registrati nel *general practitioner data base* inglese tra il 1990 e il 2006, 854 ebbero diagnosi di mastoidite. Un terzo di questi non aveva consultato il medico per l'otite nei tre mesi precedenti alla diagnosi. Negli altri casi, l'uso dell'antibiotico è risultato effettivamente dimezzare il rischio di mastoidite (dal 3,8 all'1,8 per diecimila casi di otite) ma, in concreto, un trattamento antibiotico universale sembra poco ragionevole: bisogna infatti trattare 4831 otiti per risparmiare una mastoidite.

Febbre periodica con iper-IgD (HIDS): stato dell'arte. La sindrome della febbre periodica con iper-IgD è dovuta a mutazione del gene della mevalonotokinasi e alla conseguente ridotta produzione di isoprenoidi ad azione antinfiammatoria. L'HIDS (così come altre condizioni come la febbre familiare mediterranea, FFM, e la sindrome periodica associata a difetto del recettore del TNF-alfa, TRAPS, o la sindrome CINCA) fa parte delle cosiddette sindromi autoinfiammatorie, un insieme di condizioni ereditarie caratterizzate dal ripetersi, per tutta la vita, di attacchi febbrili, in genere accompagnati da altri fenomeni infiammatori come l'artrite, i dolori addominali, le linfadenopatie, manifestazioni cutanee di tipo vasculitico o altre ancora (Drenth JPH, et al. *N Engl J Med* 2001;345:1748-57). L'errore genetico che è alla base di queste sindromi favorisce l'auto-ingaggio della risposta infiammatoria in assenza di stimoli esogeni con produzione di importanti quantità di citochine pirogogene come l'IL1-beta. Un interesse particolare del pediatra verso la sindrome HIDS è dato dal fatto che questa condizione può entrare in diagnosi differenziale con la più nota, frequente e bonaria sindrome PFAPA. Come nella PFAPA, infatti, anche nella sindrome HIDS gli episodi febbrili possono rispondere, sia pure in maniera meno brillante, al trattamento corticosteroidico e l'età d'esordio è di regola nei primi due anni di vita. Un recente studio

collaborativo italiano (Gattorno M, et al. *Arthritis Reum* 2008;58:1823-32) suggerisce di guardare con maggior sospetto i casi di febbre periodica a esordio molto precoce (prima dei sei mesi) e caratterizzati da un quadro di accompagnamento prevalentemente extratonsillare e, in questi casi, di eseguire l'indagine genetica in prima battuta. Uno studio pubblicato di recente sulla rivista *Medicine* (van der Hilst JCH, et al. 2008;87:301-10) ci offre ora dati molto interessanti sulle caratteristiche cliniche e sul follow-up a distanza (mediamente fino all'età di 19 anni) di centotré soggetti con sindrome HIDS confermata dall'analisi genetica e provenienti da 18 Paesi di tre continenti (Europa, Asia, America). L'età media del primo attacco si conferma precoce (6 mesi). I segni di accompagnamento più frequenti sono la linfadenopatia, il dolore addominale, l'artralgia, la diarrea e il vomito, i segni cutanei e anche la stomatite aftosa. Per quanto la maggioranza dei casi presenti valori medi molto elevati di IgD (400 U/ml), questo tipo di anticorpi è normale in più del 20% dei casi. Quattro mutazioni del gene MVK coprono il 71,5% dei casi. L'amiloidosi (a differenza che nella FFM) è una complicanza rara (2,9%) e gli attacchi febbrili tendono a diradarsi con l'età in una metà dei casi. Il "cortisone" ad alta dose è in grado di decapitare l'attacco febbrile in un quarto dei casi mentre l'anakirna (l'inibitore del recettore dell'IL1-beta), somministrato continuamente, previene gli attacchi in un terzo dei casi. La qualità della vita è sicuramente penalizzata, così come la carriera scolastica e di lavoro. La strada da fare non è poca, ma alcuni risultati preliminari sull'animale da esperimento suggeriscono che la somministrazione di isoprenoidi (come il geraniolo, il farnesolo e il geranil-geraniolo) possano avere un ruolo terapeutico nella sindrome HIDS (Marcuzzi A, et al. *Pediatr Res* 2008;64:177-82). L'argomento delle febbri periodiche è di grande attualità e per questo sarà uno dei temi che potrete approfondire ai Confronti in Pediatria di questo anno (Confronti in Pediatria 2009. La pediatria facile e difficile: cose da dimenticare, cose da imparare. Trieste, 4-5 dicembre 2009).