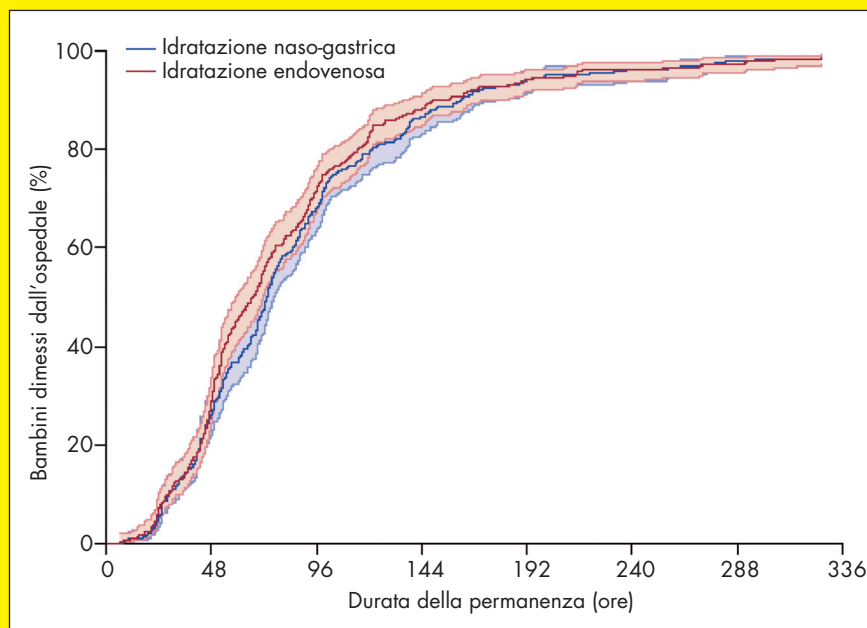


Cannabis e cervello degli adolescenti. L'utilizzo della RMN funzionale a fini di ricerca ha rivoluzionato le nostre conoscenze sullo sviluppo del cervello. Ed è oggi ben dimostrato che la sostanza grigia e le sue funzioni continuano a svilupparsi anche durante l'adolescenza e oltre questa età (Giedd JN, et al. *Nat Neurosci* 1999;2:861-3). Le modificazioni di maggiore rilevanza durante l'adolescenza sono quelle che avvengono a livello della corteccia prefrontale, la parte di corteccia che è maggiormente coinvolta nelle funzioni esecutive, nel controllo inibitorio, nella pianificazione, nella strutturazione della consapevolezza del sé individuale e sociale. Nella prima fase dell'adolescenza si assiste a un aumento di volume assoluto della sostanza grigia e delle sinapsi, mentre nella tarda adolescenza le sinapsi stesse, per effetto degli stimoli esterni, vanno incontro a un processo di selezione e potatura. Quelle maggiormente stimolate e utilizzate vengono conservate, il resto viene eliminato. Molti (e molto diversi tra loro) sono gli *input* ambientali che possono condizionare lo sviluppo della funzione neurocognitiva durante l'adolescenza. Tra questi, oltre agli stimoli di tipo culturale ed emotivo, vi sono anche varie sostanze tossiche cui l'adolescente può essere esposto, come alcol e droghe. In un commento editoriale del *Lancet* (Blakemore SJ. 2012 Oct 29. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61578-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61578-5)) vengono riportati nel dettaglio i risultati di uno studio a lungo termine (38 anni) relativo agli effetti dell'esposizione alla *Cannabis* durante l'adolescenza sullo sviluppo neurocognitivo a breve e lungo termine (Meier MH, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109:E2657-64). Posto il fatto che i partecipanti allo studio sono stati 1037 e che in tutti era stato valutato il livello cognitivo a 13 anni, prima cioè di ogni esposizione alla *Cannabis*, e per 5 volte fino a 25 anni dopo, quando i partecipanti avevano 38 anni, lo studio ha fatto emergere tre importanti dati di fatto. Il primo indica che l'uso persistente della *Cannabis* è associato con un significativo declino delle abilità cognitive. Il secondo rimarca che l'associazione tra uso di *Cannabis* e declino delle funzioni cognitive è significativamente più importante se l'uso di *Cannabis* comincia prima dei 18 anni. Il terzo, ancor più drammatico, mostra la irreversibilità del danno e il mancato miglio-

ramento della funzione cognitiva anche dopo un anno di astensione dalla *Cannabis*. Lo studio appare intoccabile sul piano metodologico e l'analisi multifattoriale permette di concludere per un effetto specifico della *Cannabis* anche dopo l'aggiustamento per altre possibili variabili confondenti come l'uso di altre droghe e di alcol, lo stato socioeconomico ed educativo e la comorbidità psichiatrica (schizofrenia). L'editorialista sottolinea come i risultati di questo (irripetibile?) studio siano coerenti con quanto recentemente dimostrato da altri sull'effetto negativo dell'uso protratto della *Cannabis* durante l'adolescenza, in particolare sulla formazione e l'attivazione delle connessioni interassonali (Zalesky A, et al. *Brain* 2012;135:2245-55). Ma, proprio in considerazione della plasticità della corteccia cerebrale durante l'adolescenza, lo stesso editorialista ci lascia una speranza e sottolinea quanto efficaci, qualora tempestivi, possano essere gli interventi correttivi e riabilitativi durante questa età (Kuhl PK, et al. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003;100:9096-101). Di fatto, proprio un articolo di una recente serie del *Lancet* sottolineava come l'educazione dell'adolescente sia la base della salute della società (Sawyer SM, et al. *Lancet* 2012;379:1630-40).

Idratazione del lattante con bronchiolite. Ogni occasione è buona per ricordare che l'unica terapia

della bronchiolite è quella di supporto: acqua e ossigeno. Ma, se il bambino è così grave da essere ricoverato, spesso (in circa il 30% dei casi) non riesce a reidratarsi (e nutrirsi) da solo e occorre aiutarlo con il sondino o con la flebo (Johnson DW, et al. *Pediatrics* 2002;110:e49). La discussione su quale sia la soluzione migliore è dibattuta da lungo tempo: i fautori della flebo rimarcano come, specie se si tratta di un lattante molto piccolo, il tenere occupata una narice possa peggiorare la difficoltà respiratoria e aumentare anche il rischio di inalazione; i sostenitori del sondino sostengono che la flebo è più invasiva, difficile da gestire e non permette l'apporto di sufficienti calorie. Personalmente (questo conta assolutamente poco, anzi niente, ma non sono il solo - Sporik R. *Arch Dis Child* 1994;71:393-4) sarei comunque per la flebo (mi sento sempre un po' male a fappare, anche parzialmente, il naso a un lattante che respira male). Ma uno studio randomizzato controllato pubblicato sul *Lancet Respiratory* (Oakley E, et al. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70053-x](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70053-x)) e che ha coinvolto 381 lattanti australiani di età compresa tra 2 e 12 mesi ricoverati per bronchiolite, dimostra che la scelta è indifferente. Anzi è meglio il sondino perché si fa meno fatica a metterlo (86% vs 56% al primo tentativo). Nei fatti non c'è stata alcu-



na differenza per durata del ricovero e per necessità di trasferire in terapia intensiva tra il gruppo reidratato e nutrito con sondino e quello in cui invece è stata utilizzata a questo fine la fleboclisi. Nell'editoriale (van Woensel JBM. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70061-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70061-9)) viene rimarcata l'importanza delle conclusioni di questo studio specie per il trattamento di supporto ai lattanti con bronchiolite nei Paesi più poveri.

Dieci anni di vita in fumo. Le donne hanno cominciato a fumare quanto gli uomini dagli anni Sessanta del secolo scorso (Wald N, et al. UK smoking Statistics 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1991) e solo adesso possono essere ben definite le conseguenze al femminile di questo tipo di emancipazione sulla salute e sull'attesa di vita. Uno studio appena pubblicato sul *Lancet* (Pirie K, et al. 2012 Oct 26. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61780-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61780-2)) farà epoca e dovrebbe essere letto da tutti. Ve lo raccomando proprio, anche se, in apparenza, ma solo in apparenza, non è di interesse pediatrico. In pratica lo studio si è svolto reclutando tra il 1996 e il 2001 un milione e duecentomila donne nate mediamente nel 1943 e di età media di 55 anni (in realtà le donne reclutate erano state un milione e trecentomila ma centomila sono state escluse perché già malate di "qualcosa di importante"). Di queste donne sono state raccolte precise informazioni relative all'abitudine al fumo (se erano o no fumatrici, quanto fumavano, se lo erano state e quando avevano smesso ecc.) al momento del reclutamento e in seguito dopo 3 e 8 anni. Informazioni sul loro stato di salute e di vita o di morte sono state raccolte poi attraverso i registri sanitari nazionali fino al gennaio 2012. Lo studio ha portato alla luce delle evidenze sconcertanti. Elenco di seguito le principali. Due terzi delle cause di morte delle donne che fumano all'età di 50, 60 e 70 anni sono attribuibili al fumo. La mortalità delle fumatrici rispetto alle non fumatrici è più che doppia a sessanta anni (4% vs 10%), a 70 (9% vs 24%) e a 80 (22% vs 53%) con una riduzione dell'attesa di vita a causa del fumo di 10 anni. Questi dati sono delle medie ma il rischio è significativamente più elevato per chi ha cominciato a fumare durante l'adoles-

scenza e continua a fumare più di 20 sigarette al giorno. Per le donne fumatrici di 20 sigarette al giorno in età adulta il rischio relativo di malattia cronica polmonare è di 60 volte, quello di cancro del polmone è di 36 volte, quello di malattia cardiovascolare di 6 volte, quello di accidente vascolare neurologico di 4 volte. Smettere di fumare dopo i 40 anni riduce solo marginalmente l'eccesso di mortalità ma le cose possono andar meglio smettendo prima, con una riduzione del 97% se chi ha fumato da adolescente e da giovane smette prima dei trenta anni. Questo lavoro è corredato da grafici molto esplicativi e facili da interpretare. Penso dovremmo tenerli a disposizione e parlarne con i giovani (non solo donne) che frequentano il nostro studio.

Pazienti che si raccontano: sul BMJ. Molti casi clinici riportati in letteratura sono di certo istruttivi. Ma per trarre dai casi il massimo degli insegnamenti dovrete abbonarvi al *BMJ* e leggere la rubrica "A patient's journey" sulle cui pagine, ogni settimana, un paziente che ha subito un ritardo diagnostico (spesso "assurdo") racconta in prima persona la sua storia, il suo travaglio, gli effetti della sua malattia sulla sua vita di ogni giorno. Ogni racconto viene poi commentato, con le dovute sottolineature, da un esperto della materia. Di recente sono state pubblicate due storie di due differenti casi di ritardo puberale. Nel primo caso si tratta di un signore con sindrome di Klinefelter diagnosticata a sessanta anni (Anonymous patient, Bhartia M, et al. *BMJ* 2012;345:e6938); nel secondo di una sindrome di Kalmann diagnosticata a 22 (Smith N. patient, Quinton R. *BMJ* 2012;345:e6971). La sindrome di Klinefelter (ve lo ricorderete certamente) è una cromosomopatia (47 XXY) ed è caratterizzata da un ipogonadismo ipergonadotropo (FSH e LH elevati) e da un fenotipo piuttosto tipico: testicoli piccoli, aspetto ginoide (ginecomastia, fianchi larghi, arti inferiori lunghi rispetto al tronco, assenza della barba), astenia, turbe caratteriali. L'esperto ci ricorda che l'incidenza della malattia è di circa 1:600 nati e che il 75% dei casi non viene mai diagnosticato! Cosa rilevante, anche perché la diagnosi tempestiva e la corretta terapia sostitutiva con testosterone

permettono di migliorare l'aspetto, lo stato generale, i disturbi comportamentali, e di prevenire alcune complicanze come l'osteopenia. La sindrome di Kalmann è un ipogonadismo ipogonadotropo che si accompagna tipicamente ad anosmia (a volte anche a ipoacusia come nel caso in questione), conseguente a un difetto ipotalamico di regola ben dimostrabile con la RMN. Anche in questo caso la diagnosi precoce può permettere un intervento terapeutico efficace (gonadotropine e testosterone) anche nel risparmiare al paziente il danno e la frustrazione personale e sociale conseguente all'ipogonadismo (iposomatismo, genitali piccoli, assenza della libido, emarginazione sociale). L'editoriale che accompagna i due racconti non fa altro che rimarcare quanto dovrebbe essere schematico l'approccio al ritardo puberale nel maschio, considerato che le due sindromi "K" coprono larga parte dei casi: "guarda l'aspetto, misura i testicoli, domanda se sente gli odori, dosa le gonadotropine e la diagnosi è... quasi sempre fatta" (Pitteloud N. *BMJ* 2012;345:e7913).

Dolore al sobbalzo? Pensa all'appendicite. La diagnosi di appendicite acuta resta difficile tanto che ognuno di noi ritiene di avere un suo trucco diagnostico personale. Come il *segno del barellino* (dolore acuto evocato dallo scuotimento del barellino) o il *segno della tosse* (impossibilità a fare un colpo di tosse profondo) o ancora il *segno del balzello* (incapacità a saltar giù dal letto). Bene, un articolo appena uscito sul *BMJ* (Ashdown HF, et al. 2012;345:e8012) ne aggiunge un altro: il *segno del dolore al sobbalzo sui dissuasori di velocità* durante il trasporto in automobile. La sensibilità di questo segno si è dimostrata quasi assoluta (era presente in 33 dei 34 casi di appendicite - 97% - che sono stati poi confermati all'ispezione chirurgica e all'istologia). La specificità è risultata invece bassa (30%). Peraltro, in ragione di un valore predittivo negativo molto buono (90%) (e della "simpatia" che ci fa questo semplice segno anamnestico) non rinunceremo d'ora in poi a chiedere se il bambino portato in PS per sospetta appendicite si era lamentato a ogni sobbalzo dell'auto durante il trasporto in ospedale.