

Newsletter pediatrica. La sorveglianza della letteratura per il pediatra.

Bollettino bimestrale
Newsletter pediatrica 2005; n° 8 (Volume 2): pag. 51-60

Su questo numero

Presentazione	pag. 52
Letteratura primaria	
Significato clinico dell'ematuria macro e microscopica	pag. 53
Oxycodone nel dolore addominale acuto non differenziato	pag. 53
Diagnosi ritardata nella malattia di Kawasaki	pag. 55
Età di introduzione del glutine e celiachia	pag. 56
Epidemia di parotite nel Regno Unito	pag. 56
Qualità delle linee guida pediatriche	pag. 57
Disturbi del sonno in pediatria	pag. 58
Trattamento della stipsi da parte di pediatri e medici di base	pag. 59
In breve	pag. 60
Rassegne	pag. 60

IMPORTANTE: la distribuzione della newsletter è limitata ai soci ACP ed avviene per posta elettronica. Per ricevere la newsletter è necessario iscriversi al servizio inviando una e-mail all'indirizzo csb.trieste@iol.it con oggetto "Conferma newsletter" e specificando:

1) Nome, cognome, città e professione (pediatra di famiglia, ospedaliero, ecc)

2) Il numero/i della newsletter ricevuto/i e se interessano gli eventuali arretrati.

Tale e-mail va inviata **una volta sola** in occasione della prima iscrizione al servizio. La newsletter sarà successivamente inviata in automatico agli iscritti.

Per corrispondenza:

Luca Ronfani, c/o Centro per la Salute del bambino/ONLUS, via dei Burlo 1, 34100, Trieste

Email: csb.trieste@iol.it

Tel: 040 3220447

Fax : 040 3224842

Carissimi,

un numero di mezza estate con argomenti interessanti e con un approfondimento in allegato di 2 temi che ci sembravano rilevanti anche se non di frequente riscontro (l'iperparatiroidismo in età pediatrica e l'uso dei bifosfonati nelle malattie ossee). Manca l'aggiornamento della Cochrane perché non è stato ancora pubblicato il numero 3 del 2005. Tornerà regolarmente nel numero di settembre.

Approfittiamo di questo spazio per segnalare che è stato pubblicato sul numero di luglio dell'Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine l'articolo sulla prescrizione ritardata degli antibiotici nell'otite media acuta, che riferisce del lavoro collaborativo realizzato nell'ambito dei gruppi ACP ([vedi abstract](#)). Di OMA e vigile attesa ci siamo già occupati nel numero 1 della newsletter e ci ritorneremo sul prossimo di settembre in quanto qualcosa su questo tema è stato pubblicato anche su altre riviste (ad esempio Pediatrics di giugno).

Arrivederci quindi a settembre e buone vacanze.

Michele Gangemi

Luca Ronfani

Cos'è la newsletter

- La newsletter nasce come strumento di aggiornamento per il pediatra di famiglia o ospedaliero generalista.
- Rientra in una convenzione stipulata tra l'Associazione Culturale Pediatri (ACP) e il Centro per la Salute del Bambino (CSB) e si rivolge ai soci ACP.
- Vengono sorvegliate in maniera sistematica da un gruppo di pediatri di famiglia e ospedalieri le seguenti riviste:
 - Lancet
 - British Medical Journal (BMJ)
 - Journal of American Medical Association (JAMA)
 - New England Journal of Medicine
 - Archives of Diseases in Childhood (ADC)
 - Paediatrics
 - Journal of Pediatrics
 - Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine
 - Paediatric Infectious Disease Journal.
- Viene analizzata periodicamente la Cochrane Library per identificare revisioni sistematiche di possibile interesse per il pediatra.
- Ogni 2 mesi viene prodotto un bollettino distribuito ai soci ACP iscritti al servizio.

Istruzioni per l'uso

La newsletter è stata pensata per un utilizzo elettronico (direttamente da PC). Gli articoli selezionati vengono presentati con un riassunto dei principali risultati e con un breve commento; è presente un collegamento ipertestuale all'abstract e, dove possibile, al testo completo dell'articolo citato (la cui referenza viene comunque riportata alla fine di ciascun paragrafo). Cliccando sulle parti blu (CTRL + click in caso di Windows XP) dopo essersi collegati ad Internet si può dunque visualizzare abstract o testo completo.

[Torna all'indice](#)

Letteratura primaria

Significato clinico dell'ematuria macro e microscopica.

Obiettivo di questo studio pubblicato su APAM ([vedi abstract](#)) è quello di valutare l'importanza clinica dell'ematuria nei bambini e la necessità di un suo approfondimento usando un protocollo diagnostico definito. Tra il maggio 1979 e il maggio 2002, 582 bambini con ematuria macro o microscopica asintomatica sono stati visti per un approfondimento presso il dipartimento di Pediatria dell'Università di Indiana (USA). 12 casi sono stati esclusi dallo studio per storia familiare di ematuria microscopica. L'ematuria microscopica era stata scoperta per caso durante un controllo di routine nell'ambito di un bilancio periodico di salute e confermata con un esame microscopico del sedimento (>5 GR/campo). Il protocollo di studio prevedeva: 1) raccolta dell'anamnesi familiare e personale; 2) esecuzione dell'esame obiettivo; 3) misurazione della pressione arteriosa; 4) realizzazione di un set di indagini di laboratorio (emocromo, esame urine, creatininemia, C3, raccolta urine per calcolo della clearance della creatinina, della proteinuria/24 h e della calciuria/24 h; TAS nelle ematurie di durata inferiore a 6 mesi; anticorpi antinucleo negli adolescenti; elettroforesi dell'emoglobina negli afroamericani); 5) realizzazione di indagini radiologiche (ecografia o urografia). 342 bambini presentavano **ematuria microscopica**. In 274 di questi (80%) non è stata dimostrata alcuna causa mentre per i restanti la causa più frequentemente identificata è stata l'ipercalciuria in assenza di calcoli (16%); 1 paziente presentava ipercalciuria con nefrolitiasi; in 4 è stata fatta diagnosi di glomerulonefrite poststreptococcica; 4 casi avevano anomalie strutturali del tratto urinario. Due pazienti sono stati sottoposti a biopsia: 1 per ematuria persistente di grado elevato e la biopsia ha dimostrato nefropatia a depositi di IgA; il secondo per ematuria microscopica con C3 persistentemente basso e la biopsia ha dimostrato una glomerulonefrite membranoproliferativa. **Ematuria macroscopica** era presente in 228 bambini: in 86 di questi (38%) non è stato possibile identificare la causa mentre per i restanti quella più frequentemente dimostrata era l'ipercalciuria (22%). 10 pazienti avevano anomalie strutturali clinicamente significative. 53 pazienti sono stati sottoposti a biopsia; 36 avevano nefropatia a depositi di IgA. Gli autori concludono che in base al loro studio (ma anche ad altri 2 che vengono citati, nei quali tutti i bambini erano stati sottoposti a biopsia) raramente l'ematuria microscopica asintomatica può essere il primo segno di una malattia renale occulta e che sembra probabile che, qualora questa patologia esista, una progressione a malattia clinicamente significativa sarà accompagnata dalla comparsa di ipertensione e/o proteinuria. Quindi è obbligatorio un follow-up a lungo termine dei bambini con ematuria microscopica (gli autori raccomandano la misurazione della pressione e l'esame delle urine annuali). Al contrario l'ematuria macroscopica richiederà sempre uno studio approfondito, data l'alta frequenza di patologie renali importanti associate a questo sintomo. Come riconoscono anche gli autori, un'importante limitazione di questo studio è la mancanza di un follow-up a lungo termine, dato che i pazienti, una volta studiati, sono stati riaffidati al medico inviante. D'altra parte, dato che nessuno dei pazienti è stato nuovamente visto in seguito, è probabile che non ci siano stati sviluppi negativi. L'editoriale che accompagna l'articolo ribadisce questo messaggio: l'autore infatti conclude a proposito dell'ematuria microscopica con un lapidario: "don't look, don't evaluate".

Referenze

Jerry Bergstein, Leiser J, Andreoli S. The clinical significance of asymptomatic gross and microscopic hematuria in children. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:353-355

Bruder Stapleton F. Asymptomatic Microscopic Hematuria: Time to Look the Other Way? Arch Pediatr Adolesc Med 2005;159:398-399

[Torna all'indice](#)

Oxicodone nel dolore addominale acuto non differenziato.

Obiettivo di questo lavoro pubblicato su APAM ([vedi abstract](#)) è quello di valutare, nel bambino con dolore addominale acuto, gli effetti della somministrazione per bocca dell'oxicodone sul sintomo dolore, sui segni clinici e sull'accuratezza della diagnosi. L'oxicodone è un oppioide semisintetico derivato dalla tebaina con effetto analgesico simile alla morfina nei pazienti che hanno subito un intervento chirurgico. Non causando rilascio di istamina, provoca meno nausea e

vomito, ha minor attività sedativa e produce meno effetti collaterali neurologici secondari rispetto alla morfina. Recentemente la sua somministrazione transmucosale (per bocca) si è dimostrata efficace nel trattamento post-operatorio del bambino e siccome l'oxicodone ha un gusto neutro è stato subito ben accettato. Il farmaco non è al momento disponibile in Italia. Lo studio è un RCT in doppio cieco contro placebo realizzato in un ospedale universitario della Finlandia. Sono stati arruolati bambini tra 4 e 15 anni, afferiti al pronto soccorso per dolore addominale indifferenziato da meno di 7 giorni, con score del dolore ≥ 5 cm su una scala visuale analogica (VAS) di 10 cm. Rispetto alla qualità metodologica del lavoro, gli autori forniscono troppo pochi dettagli sulla randomizzazione (in particolare su come e dove è stata generata la sequenza), mentre nascondimento della sequenza e doppia cecità sembrano essere state garantite in maniera adeguata. Sono stati randomizzati 63 soggetti, 32 nel gruppo oxicodone (0,1 mg/kg) e 31 nel gruppo placebo. La tabella 1 dei risultati riporta le caratteristiche di base dei bambini a seconda del gruppo in cui sono stati randomizzati e quindi fornisce informazioni sull'efficacia della randomizzazione. I due gruppi (oxicodone e placebo) sembrano simili per le principali variabili considerate (tra cui età, sesso, febbre, score di dolore prima dell'intervento) ma non viene riportata la durata media del dolore prima dell'accesso al Pronto Soccorso. Si tratta di un'informazione importante (non descritta neanche nel testo) visto che per definizione venivano arruolati bambini con dolore addominale che durava anche fino a 7 giorni. Ogni bambino veniva visitato dallo stesso chirurgo prima di ricevere l'intervento e dopo 1 e 3,5 ore dall'averlo ricevuto. Non sono stati somministrati ai bambini altri antidolorifici. Il dolore veniva misurato con la VAS ogni 30 minuti fino a 3,5 ore dopo la somministrazione. Gli outcomes valutati erano la massima differenza dell'intensità del dolore (riflette il picco dell'effetto del farmaco), la somma delle differenze dell'intensità del dolore (esprime la risposta totale all'intervento), l'accuratezza della diagnosi. I risultati hanno messo in evidenza che sia l'oxicodone che la soluzione salina hanno un effetto analgesico (riduzione degli scores di dolore). La somma delle differenze di intensità del dolore di 7 osservazioni era significativamente maggiore nel gruppo oxicodone (22 ± 18 cm) vs placebo (9 ± 12 cm). L'accuratezza della diagnosi era del 72% prima e dell'88% dopo nel gruppo che ha ricevuto oxicodone mentre rimaneva invariata all'84% prima e dopo la somministrazione di placebo. Gli autori concludono che la somministrazione precoce di oxicodone per bocca fornisce una riduzione significativa del dolore addominale acuto del bambino, senza modificare in maniera negativa i segni clinici. Abbiamo pensato di segnalare questo articolo nonostante l'oxicodone non sia disponibile in Italia perché fornisce una informazione nuova rispetto a quanto ci è sempre stato insegnato e cioè che nel bambino con dolore addominale acuto non vanno usati analgesici fino alla valutazione del chirurgo e alla sua decisione rispetto al piano terapeutico. L'antidolorifico potrebbe infatti mascherare i sintomi, ritardare la diagnosi e portare ad un aumento della morbosità. Questo studio, come altri già realizzati nell'adulto, dimostrerebbe che, almeno per l'oxicodone, non vi sarebbero questi rischi. Lo studio presenta però alcuni problemi: rispetto alla metodologia vengono fornite poche informazioni sulla randomizzazione e il criterio di inclusione di bambini con dolore da meno di 7 giorni potrebbe aver causato il reclutamento di soggetti con dolore sub-acuto o in via di risoluzione. Qualche carenza è presente nella presentazione dei risultati: in particolare non viene riportato da quanto tempo durava il dolore prima dell'arruolamento e non viene discusso se le differenze evidenziate nella riduzione del dolore fossero non solo statisticamente ma anche clinicamente rilevanti. Tra l'altro rispetto alla massima differenza dell'intensità del dolore (che riflette il picco dell'effetto del farmaco) i risultati mostrano un miglioramento anche nel gruppo placebo. Questi ed altri rilievi vengono messi in evidenza anche da un articolo pubblicato sullo stesso numero della rivista nella sezione Evidence-Based Journal Club. In questa approfondita analisi critica del lavoro viene tra le altre cose sottolineato come lo studio non abbia potere sufficiente per rilevare differenze nella sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica tra le due braccia di trattamento. Il calcolo del campione necessario è stato infatti basato su una stima della differenza del dolore tra i due gruppi (somma delle differenze dell'intensità del dolore). Questo significa che non possiamo garantire un'accurata interpretazione dei risultati rispetto a sensibilità,

specificità e accuratezza diagnostica, cioè per gli outcomes di maggiore rilevanza clinica. Tali limiti rendono le conclusioni più incerte e rendono lo studio non sufficiente a cambiare l'attuale pratica clinica.

Referenze

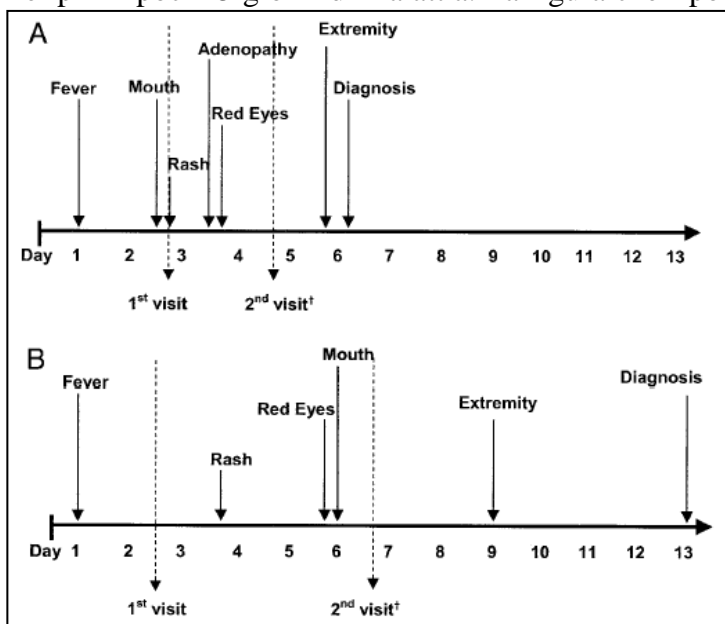
Kokki H, Lintula H, Vaniamo K, et al. Oxycodone vs Placebo in Children With Undifferentiated Abdominal Pain: A Randomized, Double-blind Clinical Trial of the Effect of Analgesia on Diagnostic Accuracy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:320-325.

Bowen ME, Poehling KA, Gunn VL, et al. Does the Use of Oxycodone Affect Diagnostic Accuracy in Children With Acute Abdominal Pain? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:326-328.

[Torna all'indice](#)

Diagnosi ritardata nella malattia di Kawasaki.

Obiettivo di questo studio pubblicato su *Pediatrics* ([vedi](#)) è quello di verificare le possibili cause di ritardo nella diagnosi di malattia di Kawasaki (KD). Circa il 30% dei casi verrebbe infatti diagnosticato dopo 10 giorni dall'inizio dei sintomi. Sono state riviste in maniera retrospettiva cartelle cliniche e altra documentazione anche precedente al ricovero di 106 casi consecutivi di KD ricoverati presso il Children Hospital di Denver (Colorado, USA), dal 1994 al 2000. Uno specialista in malattie infettive compilava una scheda contenente dettagliate informazioni su inizio dei sintomi, visite mediche prima dell'ospedalizzazione, farmaci assunti e altri dati disponibili. Il 23,6% dei bambini (25 su 106) avevano avuto la diagnosi di KD dopo 10 giorni dall'inizio dei sintomi (gruppo con diagnosi ritardata: DDG). Questi 25 bambini sono stati confrontati con gli 81 in cui la diagnosi era stata fatta entro il 10° giorno compreso (gruppo con diagnosi precoce: EDG). Non c'era differenza statisticamente significativa tra i pazienti dei due gruppi per quel che riguarda età, sesso, numero di visite prima della diagnosi e del ricovero, specialità del medico, giorno della prima visita medica, numero di antibiotici assunti, anomalie delle arterie coronarie, numero di GB e valore della VES. I pazienti nel DDG avevano significativamente più giorni di febbre, rash, occhi rossi e lesioni orali. Una conta piastrinica $>450.000/\text{mm}^3$ è stata riscontrata più spesso nel gruppo DDG (56%) vs quello EDG (30%). Sembra che di fatto i due gruppi non differiscano nel tipo di segni o sintomi, ma nel loro tempo di comparsa: i pazienti del gruppo DDG mostravano comunque le caratteristiche tipiche della KD, ma i segni comparivano un po' alla volta nel giro di più giorni (9 in media); nel gruppo EDG invece la comparsa dei sintomi era più ravvicinata, a cluster, mediamente nei primi pochi 5 giorni di malattia. La figura che riportiamo sotto descrive bene questa situazione.



Nel gruppo A (EDG) la comparsa dei sintomi è molto ravvicinata, fa sì che il bambino venga rivisto più precocemente e la diagnosi venga posta entro il 6° giorno. Nel gruppo B (DDG) i sintomi compaiono in modo più diluito nel tempo, la seconda visita è ritardata e la diagnosi viene posta ben oltre il 10° giorno. C'è però da sottolineare che al momento della seconda visita sono presenti tutti i segni e sintomi di KD, fatta eccezione per quelli alle estremità che compaiono al 9° giorno, comunque ancora in tempo per il trattamento. Gli autori concludono quindi che è necessario insegnare ai medici ad avere un alto indice di sospetto per KD in pazienti pediatrici che si presentano con

malattie con febbre/rash. La probabilità di sviluppare aneurismi delle arterie coronarie è infatti significativamente maggiore nei pazienti con diagnosi dopo il 10° giorno (in questo studio una probabilità 2.8 volte maggiore) anche se non si sa se questo dipenda da una predisposizione

congenita a sviluppare aneurismi o se sia la maggior durata dello stato infiammatorio a determinarne la comparsa.

Referenze

Anderson MS, Todd JK, Glodé MP. Delayed Diagnosis of Kawasaki Syndrome: An Analysis of the Problem. *Pediatrics* 2005;115:e428-e433.

[Torna all'indice](#)

Età di introduzione del glutine e celiachia.

Obiettivo di questo studio di coorte pubblicato sul JAMA ([vedi abstract](#)) è quello di valutare se vi sia associazione tra il momento di introduzione del glutine nella dieta e la comparsa di autoimmunità per malattia celiaca (CDA). Lo studio è stato realizzato nell'area metropolitana di Denver (USA) reclutando una coorte di neonati ad aumentato rischio di diabete tipo 1 e di malattia celiaca (presenza di alleli HLA-DR3 o DR4 o di un familiare di primo grado con diabete tipo 1). Sono stati complessivamente reclutati 1560 bambini a rischio di cui 1307 dalla nascita e i restanti all'età di 2-3 anni. Per ciascun soggetto è stata valutata l'età al momento dell'introduzione del glutine nella dieta e l'eventuale comparsa di CDA definita dalla positività a 2 consecutive misurazioni di anticorpi tTG o dalla positività ad una misurazione di tTG e alla biopsia intestinale. I soggetti arruolati sono stati seguiti in media per $4,7 \pm 2,9$ anni, senza perdita al follow up. I risultati mettono in evidenza che 51 bambini hanno sviluppato autoimmunità celiaca, di cui 50 in base alla positività delle 2 misurazioni consecutive delle tTG e 1 in base all'associazione tra positività delle tTG e della biopsia. 17/51 non hanno poi avuto conferma biotipica della celiachia. I bambini che hanno introdotto il glutine nei primi 3 mesi di vita (3 casi!) avevano un rischio 5 volte più elevato di sviluppare celiachia rispetto a quelli che l'hanno introdotto tra i 4 e i 6 mesi (hazard ratio 5.17; IC 95% 1.44-18.57), mentre i bambini non esposti al glutine fino ai 7 mesi di età avevano un rischio marginalmente aumentato (hazard ratio 1.87; IC 95% 0.97-3.6). Limitando l'analisi ai 25 bambini CDA positivi con conferma biotipica di celiachia, il rischio (hazard ratio) aumenta di 23 e 4 volte per introduzione del glutine sotto i 3 mesi e sopra i 7 mesi rispettivamente rispetto all'introduzione tra i 4-6 mesi. Gli autori concludono che il tempo di introduzione del glutine nella dieta sembra correlato con la comparsa di CDA in questo gruppo di bambini ad alto rischio. Lo studio ci sembra interessante perché, come segnalato dagli autori, è il primo di coorte (quindi prospettico) sull'argomento. Va considerato che la popolazione su cui è stato effettuato era ad alto rischio di sviluppare celiachia e che quindi i risultati non sono generalizzabili all'intera popolazione. Inoltre i risultati vanno interpretati con cautela perché i numeri con cui ragioniamo sono piccoli: 51 bambini hanno sviluppato CDA o celiachia e solo 3 erano esposti al glutine prima dei 3 mesi!

Sempre sul tema celiachia segnaliamo ancora un lavoro pubblicato su J Pediatr ([vedi abstract](#)) che si è posto l'obiettivo di valutare sensibilità e specificità delle tTG misurate con diverse metodologie. Il gold standard era rappresentato dalla biopsia intestinale. Sono stati studiati 6 test (1 radioimmunoassay e 5 immunoassorbent enzyme-linked) in 54 bambini a rischio per celiachia. I falsi positivi andavano da 28 a 80% nei diversi test, il potere predittivo positivo (cioè la probabilità in chi ha il test positivo di venir attribuito correttamente al gruppo con malattia) da 63 a 84%. Innalzando il cutoff delle positività del test aumentava il potere predittivo positivo. Gli autori concludono che vi sono differenze significative fra i test che rendono difficile la loro interpretazione e che sarebbe necessaria una maggiore standardizzazione tra i laboratori.

Referenze

Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, et al. Risk of Celiac Disease Autoimmunity and Timing of Gluten Introduction in the Diet of Infants at Increased Risk of Disease. *JAMA* 2005;293:2343-2351.

Liu E, Li M, Bao F, et al. Need for quantitative assessment of transglutaminase autoantibodies for celiac disease in screening-identified children. *J Pediatr* 2005; 146:494-99.

[Torna all'indice](#)

Epidemia di parotite nel Regno Unito.

Il numero del BMJ del 14 maggio si occupa di parotite con un editoriale e due articoli. L'editoriale, prendendo spunto dalla recente epidemia di parotite in Gran Bretagna (GB) che ha suscitato

polemiche sulla correttezza della campagna vaccinale, passa in rassegna alcune campagne contro le vaccinazioni portate avanti negli anni nei paesi europei e non. Negli anni '70 in GB il vaccino contro la pertosse venne ritenuto responsabile di danni neurologici; negli anni '90 era sorta la preoccupazione che il vaccino contro l'epatite B provocasse la sclerosi multipla; ancora più recentemente è stato ipotizzato un legame tra MMR, autismo e malattia cronica intestinale. In tutti i casi studi successivi hanno dimostrato l'assenza di associazione tra tali condizioni e i vaccini (ad esempio lo stesso numero del BMJ propone uno studio ecologico che conferma l'assenza di relazione tra MMR e malattia di Crohn, [vedi](#)). L'editoriale continua sottolineando come anche il programma di eradicazione della polio dell'OMS sia vittima di un boicottaggio partito dalla Nigeria e che ha avuto come conseguenza un'epidemia in tale paese e nei paesi confinanti (attualmente ci sono segnalazioni che lo stesso ceppo stia causando casi in Indonesia e nello Yemen). L'epidemia di parotite attualmente in corso in GB sarebbe in realtà la prova del successo piuttosto che del fallimento della politica vaccinale. Lo sostengono gli autori dello studio osservazionale pubblicato sullo stesso numero della rivista ([vedi](#)) che mostra come il maggior numero di casi di parotite sia avvenuto in soggetti nati prima dell'ottobre 1988, anno in cui la vaccinazione è stata introdotta. Questi soggetti, a causa della forte diminuzione della infezione naturale dovuta all'introduzione del vaccino, non erano stati esposti alla parotite da bambini e, troppo vecchi per la vaccinazione di routine, avevano avuto solo una dose di MMR al momento dell'ingresso a scuola inseriti in un programma di catch up. L'assenza di casi nelle coorti di bambini più giovani conferma l'efficacia dell'attuale politica vaccinale con due dosi. Il risultato del successo del vaccino è che parecchi medici inglesi, laureati negli ultimi 15 anni, non hanno mai visto una parotite. BMJ propone quindi una rassegna ([vedi](#)) che si rivolge proprio a questi medici fornendo esaurienti indicazioni su eziologia, diagnosi differenziale, prevenzione, ecc.

Per altre novità su quanto di rilevante viene prodotto in letteratura sulle vaccinazioni rimandiamo come al solito al sito dell'ACP nella sezione sulle vaccinazioni ([vedi](#)) e alla rubrica VaccinAcipì di Quaderni acp ([vedi](#))

Referenze

Godlee F. Think mumps BMJ 2005; 330.

Seagroatt V. MMR vaccine and Crohn's disease: ecological study of hospital admissions in England, 1991 to 2002. BMJ 2005;330:1120-1.

Savage E, Ramsay M, White J, et al. Mumps outbreaks across England and Wales in 2004: observational study. BMJ 2005;330:1119-20.

Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. BMJ. 2005;330:1132-5.

[Torna all'indice](#)

Qualità delle linee guida pediatriche.

Un articolo pubblicato su Pediatrics ([vedi abstract](#)) si è posto l'obiettivo di identificare linee guida (LG) pediatriche basate sull'evidenza e di valutarne la qualità metodologica. La ricerca è stata realizzata sulle principali banche dati biomediche e sui più importanti siti web di linee guida. La lista di LG così ottenuta è stata inviata a 51 pediatri olandesi perché selezionassero a loro parere i 5 argomenti più rilevanti. Le LG relative ai 10 argomenti più frequentemente menzionati sono state analizzate con l'AGREE, uno strumento validato per la valutazione della qualità metodologica delle LG. Sono state identificate complessivamente 215 LG. 17 LG sono state valutate e di queste 14 sono state considerate dai revisori raccomandabili per l'utilizzo nella pratica. Gli autori concludono che è disponibile un'ampia mole di LG pediatriche basate sull'evidenza e che la loro qualità complessiva sembra migliore rispetto a quella di LG prodotte al di fuori del campo pediatrico. Abbiamo deciso di segnalare questo studio per sottolineare che anche le linee guida basate sull'evidenza devono essere valutate criticamente rispetto alla loro qualità metodologica. AGREE è uno strumento che può essere utilizzato a questo scopo. Maggiori informazioni sul suo utilizzo possono essere reperite al sito web dell'Agree Collaboration (www.agreecollaboration.org), compresa la sua versione italiana a cura dell'Agenzia Sanitaria Regionale Emilia Romagna ([vedi](#)). Il sito Saperidoc contiene invece una serie di informazioni utili sulla valutazione critica delle linee guida ([vedi](#)).

Referenze

Boluyt N, Lincke CL, Offringa M. Quality of Evidence-Based Pediatric Guidelines. *Pediatrics* 2005; 115:1378-1391.

[Torna all'indice](#)

Disturbi del sonno in pediatria.

Una news pubblicata su JAMA riferisce in sintesi gli interventi di alcuni specialisti di problemi del sonno in bambini e adolescenti (psichiatri, pediatri, psicologi) a un recente meeting sull'argomento. Vengono riportati dati su fisiologia e fisiopatologia del sonno nel bambino e viene sottolineata come la maggior parte degli adolescenti dormano troppo poco rispetto alle 9,2 ore per notte teoricamente necessarie, dato che le scuole iniziano troppo presto e gli adolescenti difficilmente riescono ad addormentarsi prima delle 11 di sera per motivi biologici legati ai fenomeni ormonali tipici dell'età. Viene messa in evidenza una ancora scarsa conoscenza e attenzione ai problemi del sonno da parte dei pediatri. In questo senso viene segnalata la recente pubblicazione di un lavoro su Sleep

	Preschool (2-5 years)	School-aged (6-12 years)	Adolescent (13-18 years)
Bedtime problems	Does your child have any problems going to bed? Falling asleep?	Does your child have any problems at bedtime? (P) Do you have any problems going to bed? (C)	Do you have any problems falling asleep at bedtime? (C)
Excessive daytime sleepiness	Does your child seem over tired or sleepy a lot during the day?	Does your child have difficulty waking in the morning, seem sleepy during the day or take naps? (P)	Do you feel sleepy a lot during the day? in school? while driving? (C)
Awakenings during the night	Does she still take naps? Does your child wake up a lot at night?	Do you feel tired a lot? (C) Does your child seem to wake up a lot at night? Any sleepwalking or nightmares? (P) Do you wake up a lot at night? Have trouble getting back to sleep? (C)	Do you wake up a lot at night? Have trouble getting back to sleep? (C)
Regularity and duration of sleep	Does your child have a regular bedtime and wake time? What are they?	What time does your child go to bed and get up on school days? weekends? Do you think he/she is getting enough sleep? (P)	What time do you usually go to bed on school nights? Weekends? How much sleep do you usually get? (C)
Sleep-disordered breathing	Does your child snore a lot or have difficulty breathing at night?	Does your child have loud or nightly snoring or any breathing difficulties at night? (P)	Does your teenager snore loudly or nightly? (P)

B, bedtime problems; E, excessive daytime sleepiness; A, awakenings during the night; R, regularity and duration of sleep; S, sleep-disordered breathing; P, Parent; C, Child.

Medicine ([vedi abstract](#)) che descrive uno strumento per lo screening dei problemi del sonno nell'ambulatorio del pediatra. Tale strumento, chiamato BEARS, consiste in una serie di domande da sottoporre ai genitori di bambini tra 2 e 18 anni, raggruppate in 5 items (problemi al momento di andare a letto, eccessiva sonnolenza diurna, risvegli notturni, regolarità del sonno e sua durata, disturbi del respiro durante il sonno). Un esempio di alcune delle domande che il BEARS prevede a seconda delle fasce di età è riportato a fianco. Il lavoro citato dimostra che il BEARS sembra efficace nel far incorporare nell'anamnesi del pediatra anche informazioni specifiche sul sonno del bambino, ma non riporta informazioni su studi di validazione dello strumento (è effettivamente in grado di identificare i bambini con disturbi del sonno?). L'articolo del JAMA segnala ancora la pubblicazione di linee guida per il trattamento farmacologico dell'insonnia in pediatria ([vedi](#)) e riporta gli indirizzi di alcuni siti web dove è possibile trovare materiali di educazione sull'argomento.

Dei disturbi del sonno negli adolescenti (13-22 anni) si occupa anche *Pediatrics* di giugno con un'ampia rassegna.

Referenze

Lamberg L. Pediatric sleep medicine comes of age. *JAMA* 2005; 293:2327-29.

Owens JA, Dalzell V. Use of the 'BEARS' sleep screening tool in a pediatric residents' continuity clinic: a pilot study. *Sleep Med* 2005;6(1):63-9.

Owens JA, Babcock D, Blumer J, et al. The Use of Pharmacotherapy in the Treatment of Pediatric Insomnia in Primary Care: Rational Approaches. A Consensus Meeting

Summary. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1:49-59.

Millman RP and Working Group on Sleepiness in Adolescents/Young Adults; and AAP Committee on Adolescence. Excessive Sleepiness in Adolescents and Young Adults: Causes, Consequences, and Treatment Strategies. *Pediatrics* 2005;115:1774-1786.

[Torna all'indice](#)

Trattamento della stipsi da parte di pediatri e medici di base.

Lo studio pubblicato su *Pediatrics* ([vedi abstract](#)) ha l'obiettivo di definire la tipologia e valutare l'efficacia del trattamento della stipsi in età pediatrica in Virginia. Sono stati arruolati i genitori di 119 bambini fra i 2 e i 7 anni che si sono presentati a 26 medici (15 pediatri e 11 medici di medicina generale). Le informazioni sulle abitudini evacuative sono state raccolte attraverso la compilazione di un diario nelle due settimane precedenti e nei 2 mesi successivi al trattamento prescritto. I dati sul trattamento sono stati raccolti dalle cartelle mediche. La stipsi è stata definita in base alla frequenza delle evacuazioni (meno di 7 in 2 settimane). Dopo due mesi di terapia il 37% dei bambini presentavano ancora il problema. Nella maggior parte dei casi (87%) i medici hanno prescritto lassativi o ammorbidenti delle feci (magnesio idrossido nel 77%, sciroppo di senna nel 23%, oli minerali e lattulosio nell'8%) quasi sempre con dosaggio standard. Solo nel 5% dei casi è stato spiegato ai genitori come modulare il dosaggio per raggiungere l'effetto desiderato. Nella metà dei casi i medici hanno dato dei consigli sulla dieta (aumento di fibre e liquidi e diminuzione di latte e derivati) e in 1/3 su interventi comportamentali. Nel 45% dei casi i medici hanno consigliato clismi evacuativi, supposte o farmaci orali prima dell'inizio del trattamento (disimpatto). Nei rimanenti casi è stato proposto solo trattamento dietetico (5%), lassativi a intermittenza (9%) o nessuna terapia (7%). Non sono state osservate differenze fra i diversi tipi di lassativi e i dosaggi utilizzati. Il successo della terapia è stato correlato all'utilizzo quotidiano di lassativi o ammorbidenti delle feci preceduto da disimpatto fecale. Vi sono anche alcune evidenze che dimostrano che un trattamento deciso fin dall'inizio diminuisce la probabilità che il bambino sviluppi una stipsi cronica. Dallo studio emerge comunque che i medici tendono a sottotrattare la stipsi. Negli Stati Uniti il problema della stipsi costituisce il motivo del 3% degli accessi ai pediatri e del 30% ai gastroenterologi.

Referenze

Borowitz M, Cox MJ, Kovatchev B, et al. Treatment of Childhood Constipation by Primary Care Physicians: Efficacy and Predictors of Outcome. *Pediatrics* 2005; 115: 873-877.

In breve

- Il BMJ continua nella sezione Clinical Review la pubblicazione dell'ABC of adolescence, una serie di 12 articoli proposti settimanalmente che riguardano diversi aspetti dell'adolescenza. Il primo di questi articoli è stato pubblicato a febbraio (Vol 330, No 7486). Sullo stesso tema segnaliamo un articolo di commento pubblicato sempre sul BMJ che sottolinea, visti i trend negativi o stabili degli indicatori di salute degli adolescenti, la necessità di individuare azioni e interventi efficaci, che coinvolgano direttamente i giovani.

[Torna all'indice](#)

Rassegne

- Nell'allegato riportiamo più nel dettaglio 2 rassegne che ci sembravano di particolare interesse. La prima riguarda l'iperparatiroidismo primario in età pediatrica. Si tratta di una condizione molto rara nell'infanzia (1:100.000) che è però causa di importante morbosità (danno d'organo irreversibile). Proprio per la sua rarità, la condizione è poco conosciuta e la diagnosi avviene spesso con molto ritardo. La seconda rassegna riguarda invece l'utilizzo dei bifosfonati in pediatria.
- BMJ pubblica una revisione su 4 comuni malattie cutanee nell'infanzia (scabbia, pediculosi, follicoline, herpes simplex). Sladden MJ. BMJ 2005;1194-1198.
- Pediatrics segnala la pubblicazione sulla rivista Neurology di una revisione a cura dell'American Academy of Pediatrics sul trattamento farmacologico dell'emicrania in età pediatrica. È disponibile il testo completo ([vedi](#)). Lewis D. Neurology 2004;63:2215-2224.
- ADC pubblica una rassegna su recenti progressi nelle ernie diaframmatiche congenite. Smith NP. Arch Dis Child 2005; 90: 426-428.

[Torna all'indice](#)

Hanno collaborato alla newsletter un gruppo di pediatri di famiglia, ospedalieri di primo livello e con interesse in sanità pubblica ed epidemiologia clinica:

Tea Burmaz, Simona Di Mario, Fabrizio Fusco, Michele Gangemi, Luisella Grandori, Maria Lorenzon, Anna Macaluso, Federico Marchetti, Stefano Miceli Sopo, Maria Grazia Pizzul, Luca Ronfani, Daniela Rosenwirth, Raffaella Servello, Marina Spaccini, Marina Trevisan, Federica Zanetto.

Allegato.

Iperparatiroidismo primario in pediatria

A cura di Maria Grazia Pizzul

L'iperparatiroidismo (HPT) è un'affezione tipica dell'adulto (1:1000) e rara nell'infanzia (1:100.000). Questo è uno dei motivi per i quali la diagnosi avviene spesso con molto ritardo, nonostante questa malattia sia comunemente sintomatica e gravata da un'elevata morbosità con importante danno d'organo irreversibile. Tutte le malattie delle paratiroidi nell'infanzia richiedono una resezione della ghiandola come trattamento definitivo. Esistono un iperparatiroidismo primario, secondario e terziario che possono essere causati da un singolo adenoma o da un'iperplasia della ghiandola, più raramente da un carcinoma. Esiste la forma MEN I (neoplasia endocrina multipla) con associate neoplasie ipofisarie e pancreatiche e la MEN II, associata a carcinoma della tiroide e a feocromocitoma. La forma familiare non MEN con multiple ghiandole paratiroidi è caratterizzata da una storia familiare positiva per iperparatiroidismo. La diagnosi di queste malattie si basa sui risultati degli esami di laboratorio e strumentali. Nei pazienti giovani la forma più frequente di HPT è quella causata da un singolo adenoma.

Il lavoro presentato su Pediatrics ([vedi abstract](#)) si basa su uno studio retrospettivo che parte dai pazienti di età <19 anni operati di resezione della ghiandola paratiroide alla Mayo Clinic tra il 1970 e il 2000. Sono stati identificati 52 pazienti di età media di 16.8 anni (range 4.9-18.9) con un rapporto femmine:maschi di 3:2; 36 casi presentavano un adenoma, 10 una MEN I, 3 una MEN IIA. All'esordio il 79% dei pazienti era sintomatico. I sintomi prevalenti sono riportati in tabella.

Stanchezza e sonnolenza	35%
Cefalea	35%
Nefrolitiasi	33%
Nausea	29%
Dolore addominale	25%
Vomito	23%
Polidipsia	21%

Il tempo medio per arrivare alla diagnosi dalla comparsa dei sintomi era di 24 mesi (1-60 mesi). Una storia familiare di disfunzione alle paratiroidi è stata riscontrata in 16 casi (31%): 1 paziente con adenoma; tutti i 10 pazienti con MEN I; 2 di 3 pazienti con MEN IIA. Il sintomo d'esordio nelle forme MEN era sempre paratiroideo. Solo 4 pazienti avevano una massa palpabile, in 5 era presente una linfadenopatia laterocervicale, in 1 caso una linfadenopatia sopraclavare.

Le indagini di laboratorio hanno messo in evidenza un valore medio di PTH sierico di 60 microLeq/ml (n=39; range 19-1700); i livelli di PTH erano elevati in 44 bambini (85%). Il calcio sierico era elevato nell'89% dei pazienti totali ma in tutti i casi di adenoma e di MEN I; il fosforo era basso nel 50% dei casi; il rapporto Cl/P elevato nel 61% e la fosfatasi alcalina elevata per l'età nel 29% dei casi. L'ecografia preoperatoria dimostrava una sensibilità dell'86% e una specificità del 67% con valore predittivo positivo del 95%.

Il 44% dei casi presentava un danno d'organo terminale che includeva una nefrocalcinosi, una nefrolitiasi e un coinvolgimento osseo. Di 11 bambini con danno osseo 5 avevano fratture e il resto evidenza radiologica di osteopenia e osteolisi. Il danno osseo era prevalente nei bambini più piccoli. L'83% dei pazienti con danno d'organo presentavano un singolo adenoma.

Il trattamento chirurgico consisteva nella paratiroidectomia della singola ghiandola per l'adenoma singolo, la paratiroidectomia subtotale o totale con autotrapianto per le forme con interessamento multiplo o per le iperplasie.

Entro 90 giorni dall'intervento è stata riscontrata una transitoria ipocalcemia in 29 pazienti (56%), nel 46% dei quali sintomatica con parestesie, segni di Chvostek (31%) e Trousseau (7%). 16 dei 24 pazienti sintomatici hanno ricevuto supplementazione di calcio. il 4% dei casi ha presentato

emicrania, tetania, stanchezza, artralgie croniche e un altro 4% una transitoria paralisi delle corde vocali. Nel 17% dei pazienti sono stati necessari più interventi. In tre pazienti c'è stata una ripresa dell'adenoma dopo 5-6 anni. Al follow up (durata media di 13 anni) 3 pazienti hanno continuato a presentare ipercalcemia.

Questo studio suggerisce l'utilità di una diagnosi tempestiva di iperparatiroidismo per evitare sequele serie e permanenti. I vari lavori in letteratura riportano ritardi diagnostici che vanno dai 2 ai 5 anni, nonostante la maggior frequenza di malattia sintomatica nel bambino (79-91%) rispetto all'adulto (20-50%). Un danno terminale d'organo è comune in età pediatrica: le casistiche parlano di nefrocalcinosi dal 30% al 70% e di interessamento osseo nell'80% dei casi. Dal momento che il danno d'organo è in relazione alla severità e alla durata della ipercalcemia è fondamentale una diagnosi tempestiva. Gli autori del lavoro suggeriscono quindi di indagare i pazienti con sintomi come affaticamento, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale, polidipsia, diarrea, depressione o dolori articolari, se questi disturbi non sono direttamente correlabili ad altra patologia dimostrabile. Eseguire una calcemia sierica e un dosaggio del PTH può essere alla portata di tutti. Sarà comunque improbabile che il pediatra ambulatoriale si trovi di fronte ad una patologia così rara, ma proprio perché è il primo medico che vede il bambino per sintomi vaghi come quelli descritti deve essere in grado di poter porre il primo sospetto diagnostico. Basti pensare che l'ipercalcemia era presente in tutti i casi di adenoma e MEN I della casistica.

Referenze

Josh Kollars, Zarroug AE, van Heerden J, et al. Primary Hyperparathyroidism in Pediatrics Patients. *Pediatrics* 2005;115:974-980.

Trattamento con bifosfonati nelle malattie ossee

A cura di Marina Spaccini

Si tratta di una rassegna pubblicata su ADC ([vedi abstract](#)) che segnala le novità in tema di bifosfonati nelle malattie dell'osso, le possibilità d'uso di questi farmaci e le esigenze di ricerca in questo campo. Analizza circa un centinaio di articoli usciti dopo una precedente revisione pubblicata sulla stessa rivista nel 1997. I bifosfonati sono degli analoghi chimici dei pirofosfati. La molecola capace di ancorarsi all'osso e di accumularsi negli osteoclasti, attraverso processi di inibizione enzimatica (farnesil-difosfosintetasi) è responsabile di una precoce apoptosi soprattutto degli osteoclasti e quindi di una riduzione del riassorbimento osseo. Si verifica quindi una cascata di eventi il cui esito finale è rappresentato da una migliore capacità del soggetto ammalato di svolgere attività fisica, un aumento della massa ossea, una riduzione delle fratture patologiche. I composti azotati contenenti bifosfonati sono diversi ed hanno una diversa potenza di inibizione del riassorbimento osseo. Ma più importante del concetto di potenza è quello del "resistance time", cioè della durata dell'efficacia nel tempo dopo la sospensione del trattamento.

I bifosfonati sono usati per 3 differenti tipi di patologia ossea: 1) Osteopatie (malattie con effetti patologici sullo scheletro); 2) Ipercalcemia; 3) Calcinosi (malattie con matrice ossea soffice).

Osteopatie: l'Osteogenesi Imperfetta è la malattia per cui l'uso di questi farmaci riveste maggior importanza e che raccoglie il maggior numero degli studi analizzati in questo lavoro. Si tratta di studi osservazionali che descrivono e confrontano alcuni parametri clinici e di laboratorio prima e dopo la terapia. I bifosfonati sono usati **per via endovenosa** ed il preparato più usato è il Panidronato ad un dosaggio medio di 1 mg/kg al dì, per 3 giorni di seguito, con una frequenza variabile di 1-6 mesi tra i cicli, protratti per un tempo di 1-4 anni. Se la terapia è effettuata in bambini piccoli sotto i 3 anni i dosaggi sono dimezzati e la frequenza aumentata. Il farmaco causa: 1) un aumento della densità ossea e del volume dell'osso; 2) una diminuzione nelle urine del rapporto NTX/creatinina usato come marker del riassorbimento osseo; 3) una diminuzione del dolore e senso soggettivo di miglior benessere e valutazione oggettiva di aumentata forza; 4) all'istologia, un ispessimento della corticale ed importante aumento nel numero di trabecole ossee, più che nel loro spessore; 5) una riduzione nel numero di fratture patologiche; 6) una

rimodellamento di deformazioni ossee insorte precedentemente. I risultati sono migliori negli studi effettuati su bambini piccoli e nelle forme più severe di osteogenesi imperfetta. I risultati sono comunque così eclatanti che ormai la terapia con bifosfonati è una componente importante dell'approccio multidisciplinare del bambino affetto da questa malattia nella forma severa.

I bifosfonati sono impiegati anche nella terapia dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi ed in altre forme molto più rare di osteoporosi e osteopatie. L'uso per os è limitato in pediatria a differenza dell'adulto dove costituisce la principale modalità di somministrazione nel trattamento dell'osteoporosi. I pochissimi studi effettuati in età pediatrica dimostrano che la somministrazione per os è efficace soprattutto sulla densità ossea e meno sull'esito clinico ma che comunque è ben tollerata, a parte qualche segnalazione di irritazione gastrointestinale.

Ipercalcemie: i bifosfonati sono stati usati in una serie di condizioni che producono ipercalcemia quali l'immobilizzazione, la leucemia, l'iperparatiroidismo, la necrosi del grasso sottocutaneo. Sono stati usati farmaci diversi con effetti discreti.

Calcinosi: ci sono pochissimi studi sull'uso dei bifosfonati nella calcinosi. Un unico lavoro sulla dermatomiosite con estese calcificazioni secondarie nel tessuto sottocutaneo ha dimostrato un netto miglioramento nella sintomatologia clinica.

Più studiato e di maggior efficacia è l'uso dei bifosfonati in patologie diverse quali la **displasia fibrosa**, malattia caratterizzata da lesioni displastiche all'interno dell'apparato scheletrico che causano dolore osseo, compressione nervosa, deformità ossee e fratture patologiche. In questa patologia l'uso dei bifosfonati si è dimostrata efficace soprattutto sul controllo del dolore.

Rispetto agli effetti collaterali, gli autori della revisione segnalano che spesso il giorno successivo alla somministrazione endovenosa dei bifosfonati si verifica una reazione acuta con febbre elevata, crisi di dolore muscolo-scheletrico e vomito (85% dei casi). Tali crisi non tendono a ripetersi nei cicli successivi. La terapia orale può dare crisi simili, ma molto più blande. Disturbi gastrointestinali possono accompagnare la terapia orale (il residronato è meno irritante se dato per os rispetto all'alendronato). Si sono verificati diversi casi di grave ipocalcemia accompagnata da sintomi severi in corso di terapia per l'ipercalcemia. Siccome queste complicazioni si sono verificate in individui con ipovitaminosi D o ipoparatiroidismo non chiaramente diagnosticati, si raccomanda l'importanza di selezionare accuratamente i soggetti da sottoporre a questo tipo di terapia. La complicazione più importante è stato un caso di osteopetrosi (come risultato di un'incapacità di rimodellare le giunzioni diafisometafisarie). Si tratta quindi di una terapia da somministrare con molta attenzione. Poco si sa anche delle complicazioni a lungo termine della somministrazione cronica dei bifosfonati, particolarmente di quelli a lungo "residence time" nell'osso e del loro possibile rilascio a distanza di tempo per esempio durante la gravidanza per le donne.

Gli autori concludono la loro revisione con alcune domande che restano aperte:

1. Criteri per iniziare il trattamento: sono rappresentati dalla sintomatologia clinica (fratture patologiche con diminuita densità ossea). La misura di outcome è rappresentata dalla riduzione nella frequenza di fratture e non dalla migliorata densità ossea. È pertanto necessario valutare attentamente se iniziare la terapia nei casi meno severi di osteogenesi imperfetta .
2. Durata del trattamento: ancora poche informazioni guidano il clinico sulla durata ottimale del trattamento e su quali siano i criteri per interromperlo. Probabilmente questi sono legati alla patologia di base. Ad esempio un bambino con fratture patologiche da osteoporosi indotta da terapia con cortisone si giova di una terapia di un anno, mentre un bambino affetto da Osteogenesi Imperfetta richiede terapie più lunghe. Anche il ruolo dei markers biochimici, quale il rapporto NTX/creatinina urinario, nel guidare la durata della terapia non è sufficientemente chiaro.
3. La durata dell'efficacia del trattamento dopo la sospensione del farmaco non è chiara. Anche questo elemento probabilmente dipende dalla patologia sottostante.
4. Dosi e frequenza di somministrazione: nel trattamento dell'osteogenesi imperfetta il farmaco più usato è il panidronato per via e.v. secondo il regime usato a Montreal di tre infusioni in

giorni consecutivi, con dosaggi inferiori ma più frequenti in bambini più piccoli. Sono necessarie ancora ricerche per identificare la dose minima efficace e la miglior frequenza dei cicli terapeutici.

5. Ruolo degli altri bifosfonati: esistono una varietà di differenti tipi di bifosfonati. I più potenti quali il zoledronato potrebbero essere molto comodi da somministrare (una flebo di 30 minuti in singola infusione ogni 3 mesi) se ne venisse dimostrata l'efficacia e l'assenza di effetti collaterali. Sarebbe utile anche dimostrare l'efficacia della somministrazione per via orale.
6. Uso del farmaco come profilassi: visto che le indicazioni terapeutiche sono costituite dal trattamento di patologie secondarie quali le fratture patologiche nell'Osteogenesi Imperfetta e il dolore osseo nella displasia fibrosa, molta cautela dovrebbe essere usata nell'impiego di questi farmaci come profilassi.

Gli autori raccomandano ancora molta attenzione ai tranelli della densitometria ossea nei bambini. Una sua scorretta interpretazione può condurre a grossi errori.

La terapia con bifosfonati dovrebbe essere effettuata solo di malattie ossee gravi e all'interno di un piano di cure affidato a specialisti con chiare competenze di malattie ossee.

Referenze

Shaw NJ, Bishop NJ. Biphosphonate treatment of bone disease. Arch Dis Child 2005;90: 494-499.