

IL PEDIATRA TRA L'ARTE E LA SCIENZA

Ho avuto occasione di organizzare incontri scientifici che hanno stimolato vivaci discussioni tra i molti pediatri intervenuti. Dai dibattiti spesso anche molto accesi si è poi cercato di sintetizzare delle proposte operative, delle linee guida basate sulle evidenze più forti e raccomandate, in modo da suggerire percorsi assistenziali il più possibile idonei e razionali che aiutassero alla corretta gestione dei tanti piccoli o grandi problemi clinici di tutti i giorni.

In modo solo apparentemente paradossale, l'accettazione di queste proposte era agevole e poco contrastata per i casi gravi, quelli infrequenti e con alto rischio; per i problemi invece più banali e più frequenti nella pratica comune si è sempre manifestata una grande resistenza ad accettare indicazioni contrastanti con le abitudini derivate dall'esperienza personale, anche quando le dimostrazioni portate a supporto erano molto forti.

In parole povere: davanti a un problema grave o vissuto come difficile e preoccupante (tumori, epilessia, gravi malattie metaboliche...) era facile assumere comportamenti simili o addirittura omogenei anche di elevato profilo scientifico; laddove invece il pediatra aveva dimestichezza col problema, quando aveva personali e collaudati percorsi assistenziali da rimettere in discussione, mostrava una notevole reticenza a rinunciare alla propria arte medica a favore di evidenze scientifiche, anche quando queste si mostravano in verità inoppugnabili.

Si continuano quindi a vedere nello stesso territorio comportamenti assistenziali molto diversi o addirittura contrastanti in risposta a problemi sanitari uguali.

Questo non è privo di conseguenze: consigliare caldamente la vaccinazione contro il morbillo non è la stessa cosa che porre l'accento sull'antimeningococco; consigliare la posizione supina nel sonno non è uguale al consigliarla prona, di lato o al tacere in proposito; consigliare la ROS (reidratazione orale) e la rialimentazione precoce e libera non è uguale rispetto al frequente ricorso alla reidratazione parenterale, al digiuno e alla "dieta leggera"; non è indifferente fare o non fare la "copertura" antibiotica delle malattie virali, fare terapia antibiotica intramuscolare oppure orale; non è uguale fare largo ricorso ad esami strumentali per cercare una diagnosi preventiva, in fase asintomatica, rispetto al fare un'attenta valutazione del loro reale beneficio (parlo degli screening continuamente proposti, e anche attuati, a macchia di leopardo, per la diagnosi post-natale di anomalie delle vie urinarie, o per il neuroblastoma, o per la microematuria, e via dicendo). Si potrebbe allungare quasi all'infinito questo elenco.

Parlando di conseguenze, non voglio riferirmi solo alle importanti ricadute sul piano strettamente sanitario (aspetto, la cui prioritaria importanza balza all'occhio), ma anche su quello della spesa sanitaria (aspetto che, volenti o no, siamo obbligati a considerare, non fosse altro perché una cattiva gestione delle risorse, limitate, che ci sono messe a disposizione si rifletterà inevitabilmente in una carenza di copertura assistenziale, di cui dovremo ritenerci direttamente responsabili), nonché sul piano del disagio personale, del danno e del costo sociale.

In questo contesto voglio però sottolineare soprattutto l'ef-

fetto boomerang che l'enorme variabilità degli atteggiamenti assistenziali può produrre sulla popolazione.

Viviamo in un mondo in cui la patologia grave del bambino è quasi scomparsa, e il bambino italiano non è mai stato tanto bene come oggi. Ma questo non è percepito dai genitori e dalle famiglie che anzi vivono nel timore della malattia che è in agguato; si chiede la diagnosi e la terapia anche di malattie che ancora non ci sono e che in genere non sopraggiungeranno, ma che si teme fortemente possano arrivare.

La scomparsa delle maggiori patologie del passato si accompagna al paradossale aumento di richiesta di prestazioni; all'aumento degli accessi impropri in Pronto Soccorso e dei ricoveri per futili motivi, nella angosciata ricerca di una certezza assoluta che per fortuna non è di questo mondo.

La variabilità dei comportamenti assistenziali non può essere invocata come l'unica causa di questo processo, ma sicuramente è uno degli elementi che amplifica il disorientamento delle famiglie e riduce il senso di affidamento riposto nel medico.

Questa perdita di fiducia verso il proprio medico e verso tutto il sistema accentua il senso di solitudine e quindi di alienazione, di chiusura, di egocentrismo di ciascuno, e frammenta la società.

Si può trovare il modo di rompere questo meccanismo perverso, di ridurre l'eccesso ingiustificato di variabilità personale, accostandosi alle più forti evidenze di pratica corretta, senza con questo mortificare l'amor proprio del professionista affezionato al proprio percorso assistenziale, fondato sul proprio vissuto e sulle personali valutazioni cliniche?

Adottando un'ottica strettamente scientifica, il problema semplicemente non si dovrebbe neanche porre: laddove ci siano stringenti dimostrazioni della superiorità di un trattamento rispetto a un altro o semplicemente un approccio più semplice, meno costoso, meno fastidioso, non dovrebbe restare alcuno spazio per vie alternative. Se però, come accade nella maggior parte dei casi degli interventi nella routine quotidiana, la benignità delle situazioni impedisce di avere macroscopici riscontri in quanto in ogni caso l'evoluzione sarà positiva, sarà facile attribuire il buon risultato all'intervento magari più aggressivo che più degli altri giustifica agli occhi del genitore la necessità del ricorrere al sanitario. E questo complica tutto.

Per ottenere un concreto cambiamento delle abitudini assistenziali sono necessari una serie di fattori:

1. Percezione del problema: tutti condividiamo una cultura universitaria che non ci ha abituati al dubbio scientifico, costringendoci piuttosto a raggiungere una specie di verità scolastica, approdo che una volta raggiunto sarà poi difficile da rimettere in discussione, ammantato com'era dall'aura di una autorevolezza spesso autoreferenziale.

Rimettere tutto in discussione indubbiamente costa fatica.

2. Volontà di miglioramento: c'è o non c'è; a maggior ragione se un grosso impegno riesce a produrre il "solo" risultato di una piccola riduzione di fastidio per il paziente; ancora di più se la mancata medicalizzazione o la prescrizione dell'intervento più semplice comporta incredulità della madre e messa in discussione della necessità del medico.

3. Diffusione del messaggio: la conoscenza deve essere portata a tutti, ripetuta in modo chiaro e motivata nelle sue dimostrazioni; confrontata con le alternative di comportamento.

4. Verifica: i comportamenti assunti devono poter essere verificati nella loro bontà magari con pratiche di ricerca in medicina di base, pratiche valide solo se ben studiate e programmate, o pratiche di audit.

Tutto molto bello, tutto molto difficile, tanto che noi piccoli pediatri di periferia che, se proprio siamo molto bravi, riusciamo al massimo a riunirci in gruppi (fattore probabilmente indispensabile per pensare di affrontare questo problema), sentiamo il bisogno di un aiuto autorevole per progettare, attuare, verificare, condividere i nostri percorsi assistenziali in modo che siano sempre il più vicino possibile agli interessi del nostro bambino.

Io, da pediatra di famiglia, penso che l'ACP e *Medico e Bambino* potrebbero darci una mano, promuovendo, se non coordinando, ricerche collaborative sul territorio che, per il fatto stesso di essere condotte, finirebbero per semplificare (ce n'è bisogno), migliorare e rendere più omogeneo l'intervento medico.

Rosario Cavallo

SETTE PICCOLI INDIANI: RIFLESSIONI IN MERITO A SETTE CASI DI ERITRODERMIA A ESORDIO PRECOCE

In questo numero di *Medico e Bambino* Elena Zamuner e Alberto Tommasini descrivono sette casi di lattanti con eritrodermia; in tre casi il quadro clinico era addirittura esordito già in epoca neonatale. Quello del "bambino rosso" è un problema che, ancorché non molto frequente nella pratica clinica, pone tuttavia formidabili problemi di diagnosi differenziale. Non raramente, nonostante un'attenta valutazione clinica e laboratoristica, il quadro rimane di origine non definita, come nel caso n. 6 della serie triestina. D'altra parte, come acutamente sottolineano gli Autori, gli approfondimenti diagnostici, nel caso del "bambino rosso", non sono mero esercizio accademico: molte delle cause di eritrodermia a esordio precoce hanno infatti una prognosi severa e alcune di esse richiedono terapie aggressive, fino al trapianto di cellule staminali, per raggiungere l'obiettivo della guarigione. D'altra parte, la forma più comune di eritrodermia associata a infezioni è rappresentata dall'eczema impetiginizzato, per il quale ovviamente sono sufficienti misure terapeutiche assai meno impegnative.

Riconoscere un "bambino rosso" e sapersi districare nella diagnosi differenziale è quindi indispensabile. Che sia semplice non è, però, per nulla scontato. In uno studio retrospettivo di 51 casi di eritrodermia a esordio precoce, pubblicato nel 2001 e relativo a una casistica giunta all'osservazione del Servizio di Dermatologia dell'Hôpital Necker di Parigi, Pruszkowski e collaboratori notavano come il ritardo diagnostico medio rispetto all'età di comparsa dei sintomi fosse di ben 11 mesi (*Arch Dermatol* 2001;137:822-3). Anche la loro esperienza, come quella dei colleghi triestini, dimostrava l'eterogeneità eziologica

della sindrome del "bambino rosso": accanto a forme associate a immunodeficienza (che costituivano ben il 30% della loro casistica), erano presenti casi di ittiosi (24%), di dermatite eczematosa o papulosquamosa (20%), o di sindrome di Netherton (18%). Anche nella loro esperienza il 10% delle eritrodermie rimaneva senza causa certa.

Si è spesso sostenuto (io credo a ragione) che le patologie della cute sono la tomba dei pediatri (anche così si spiega il grande successo dei convegni di dermatologia pediatrica!). Altri, più cinicamente, sostengono che è la dermatologia a rappresentare un "buco nero" della medicina: in un'epoca che ci ha abituato a descrivere le malattie in termini di definizione molecolare, molti quadri dermatologici si limitano a descrizioni di tipo clinico-fenomenologico.

Ci sono colpe o ritardi in tutto questo? Io penso di no. Uno dei meriti dell'articolo consiste proprio nel documentare come i sintomi clinici e i riscontri obiettivi nei sette "bambini rossi" fossero spesso ripetitivi (dermatite eczematosa o desquamativa, non raramente associati a infezioni di varia natura, a linfadenomegalia ecc.). Verrebbe da pensare che, dove non arriva la clinica, può forse arrivare... il microscopio. Probabilmente non è così. Dal lavoro non è chiaro se e quanti dei sette bambini descritti siano stati sottoposti a biopsia cutanea; tuttavia, nel lavoro di Pruszkowski e collaboratori, la biopsia cutanea con valutazione istologica consentiva la diagnosi solo nel 45% dei casi, benché gli Autori ne segnalassero l'utilità nel documentare infiltrati linfocitari spesso severi nei casi associati a deficit immunitario congenito.

Le considerazioni epicritiche che gli Autori propongono per ogni singolo caso illustrano al contrario l'importanza di un approccio clinico corretto, fondato su una attenta raccolta dei dati anamnestici (si pensi all'uso di fenotiazinici come causa di una dermatite da fotosensibilizzazione nel caso n. 2) e soprattutto su un esame obiettivo approfondito e sull'abitudine alla riflessione. In un'epoca dominata dagli accertamenti laboratoristici e strumentali, che da validissimo strumento conoscitivo si sono troppo spesso tramutati in unica fonte diagnostica, è invece necessario riscoprire il valore dell'approccio clinico ai problemi. Ecco allora che a fronte del "bambino rosso" che presenti anche episodi infettivi severi e/o ricorrenti (come nei casi n. 3 e n. 5) è indispensabile pensare anche a un deficit immunitario e predisporre opportuni accertamenti di laboratorio (dosaggio delle immunoglobuline, studio delle sottopopolazioni linfocitarie, valutazione in vitro della funzione dei linfociti stessi). Certo, si tratta di test effettuabili solo in Centri specializzati; per di più essi richiedono una approfondita conoscenza dei meccanismi di immuno-disregolazione che sono alla base delle manifestazioni cutanee nei bambini con deficit immunitario (ecco spiegata la richiesta di analizzare il compartimento dei linfociti T attivati o di memoria). Un esempio straordinario del ruolo che la disregolazione immunitaria ha nel promuovere e sostenere manifestazioni cutanee importanti ci viene offerto dal caso n. 7, uno dei primi bambini al mondo nei quali è stata posta diagnosi di IPEX, malattia da disregolazione immunitaria, appunto, assai più che da immunodeficienza.

Ma al pediatra di famiglia o anche a chi opera in ospedale, non disponendo di un supporto di laboratorio così spe-

cialistico, non si chiede di pervenire a diagnosi oggettivamente complesse, ma solo - laddove le evidenze andassero in questa direzione - di pensarci, di discuterne con colleghi esperti, eventualmente, se necessario, riferendo ad essi il bambino. Valorizzare il dubbio accanto al ragionamento clinico: in questo forse consiste il messaggio più forte del lavoro. Di più: non avere paura dei propri dubbi neanche quando, a distanza di tempo (anche di anni), alcuni casi rimangono insoluti nella loro patogenesi, come quello, certo sfortunato, del caso n. 6. Del resto, la medicina è una scienza inesatta.

Luigi D. Notarangelo

LA TALIDOMIDE TRA PASSATO E FUTURO

La talidomide è un farmaco che per molti aspetti ha cambiato la storia della medicina. Per la prima volta il mondo scientifico e l'opinione pubblica si accorsero che l'uso di un farmaco poteva avere effetti teratogeni disastrosi. Da allora (siamo nel 1962) il farmaco è stato ritirato dal commercio e dalla produzione (tranne che nel Brasile), e molti Paesi hanno adottato una serie di misure di controllo e di regolamentazioni relative all'uso in generale dei farmaci (in particolare durante il periodo della gravidanza).

La storia successiva della talidomide è molto interessante. A trent'anni di distanza il farmaco si riscopre (grazie in parte all'uso occasionale che viene fatto nei pazienti con la lebbra) per alcune sue proprietà farmacologiche che vanno molto al di là di un effetto ipnotico-sedativo (per il quale veniva utilizzato nelle donne in gravidanza), ma che riguardano l'effetto antinfiammatorio (inibitore di citochine e di migrazione dei leucociti e monociti) e quello di controllo dell'angiogenesi.

I timidi tentativi di utilizzo successivo riguardano uno svariato numero di patologie, da quelle tumorali (mieloma multiplo, mielodisplasia, leucemia mieloide, carcinoma renale ecc.) a quelle più propriamente infiammatorie (ulcere aftose orali, malattia di Crohn, malattia di Behçet, LES, HIV).

La revisione delle evidenze disponibili riportata in questo numero di *Medico e Bambino* riguarda in particolare l'ambito di applicazione pediatrica del farmaco, estremamente raro, di interesse poco pratico per il pediatra di famiglia, ma sicuramente di rilevanza conoscitiva, e questo per diverse ragioni.

È difficile dire, al momento, quanto la talidomide possa essere ritenuto un farmaco di cui possiamo fare a meno (fatta eccezione per il trattamento della lebbra). La sua riscoperta riguarda l'utilizzo in patologie singolarmente rare, per le quali esistono altri presidi terapeutici, ma che, nel complesso, hanno una loro rilevanza, per la gravità e cronicità che le caratterizza, e che le dovrebbe rendere oggetto di specifica sorveglianza epidemiologica e di valutazione controllata degli interventi terapeutici adottati. L'uso della talidomide in queste patologie è recente e basato prevalentemente (con poche eccezioni) sulla segnalazione di efficacia su serie di casi, e pertanto una ricerca formale basata su esperienze comparative di efficacia e di rapporto tra i ri-

schii e i benefici del suo utilizzo rappresenta al momento una priorità.

Questa valutazione andrebbe fatta (così come per qualsiasi altro farmaco) in un ambito molto controllato di sperimentazione, che preveda un consenso informato dei pazienti, l'adozione di misure specifiche di "salvaguardia" dei pazienti (contraccezione per le donne, sorveglianza della comparsa dei segni della neuropatia periferica, e di altri effetti collaterali), la valutazione dell'efficacia rispetto a misure di esito ben definite a priori.

Tutto questo in Italia, ma anche in altri Paesi, è stato difficile da attuare (e crediamo lo sarà ancora di più in futuro) per una serie di ragioni, non ultima che la produzione del farmaco è al momento oggetto di interessi che riguardano multinazionali farmaceutiche. Sino a qualche mese fa la produzione del farmaco era garantita dalla compagnia Grunenthal GmbH. Il farmaco veniva distribuito gratuitamente alle farmacie ospedaliere per un uso di tipo compassionevole. La talidomide poteva essere consegnata gratuitamente al paziente, anche non ricoverato, attraverso alcune regole di utilizzo che prevedevano il consenso informato e il controllo degli effetti collaterali. Dal 15 giugno 2003 la Grunenthal ha dichiarato formalmente il suo ritiro dalla produzione. Questo sta creando, come prevedibile, una serie di disagi di approvvigionamento del farmaco, con il rischio che molti pazienti rimangano senza terapia.

Ma l'aspetto più preoccupante riguarda ancora una volta la conoscenza dei principi che stanno alla base della produzione dei farmaci, del rapporto tra industria, organismi nazionali e internazionali di controllo, medici e pazienti. L'industria multinazionale che produrrà la talidomide ha dichiarato il suo prezzo di "contrattazione", che ci risulta essere, per un grammo del farmaco, circa dieci volte superiore a quello dell'oro (calcolando che la stima del costo di 50 cps di talidomide da 50 mg è di circa 350 Euro, pari a 2,5 g del farmaco). Ci si chiede come mai questo possa succedere, visto che in passato la talidomide aveva un prezzo molto simile a quello dell'aspirina. Costi di produzione limitati? Necessità di mettere in piedi una sorveglianza seria di post-marketing? Oppure puro interesse speculativo a fronte di patologie rare?

Il mercato dell'industria vive dei suoi vizi e delle ragioni del mercato.

Le malattie rare, le malattie orfane di sperimentazione, le malattie comuni dei Paesi poveri sono oggetto spesso di logiche distorte del mercato di cui dovrebbero essere esenti. Tuttavia l'adozione di misure di salvaguardia da parte degli organismi regolatori non può che passare attraverso una politica (che riguarda i governi) di tutela dei diritti delle persone che ne hanno più bisogno. È giusto che la talidomide arrivi a costare tanto? La sorveglianza riguarderà un attento monitoraggio degli effetti collaterali ma anche di quanti pazienti non potranno usufruire dell'uso del farmaco per il costo troppo elevato?

Una riflessione in più per la talidomide, emblema della storia della medicina per i suoi rischi, la riscoperta di nuove proprietà terapeutiche, i vizi di una sanità (multinazionale) che guarda sempre di più a interessi privati.

Federico Marchetti