

**Il pediatra e lo specialista (e 25 anni di Confronti in Pediatria).** La qualità di un sistema sanitario si misura principalmente con la facilità di fruizione del sistema stesso da parte dei cittadini, con il grado di preparazione dei suoi operatori medici, generalisti e specialisti dei singoli settori, e in particolare con la efficienza ed efficacia della loro interazione. Confronti in Pediatria festeggerà questo anno il suo venticinquesimo compleanno, mettendo al centro dell'attenzione proprio il tema della ottimizzazione del rapporto tra pediatra generalista e pediatra specialista. Con la principale finalità di definire in maniera condivisa delle buone regole, di imparare ancora una volta dei trucchi del mestiere, di discutere gli errori più frequenti e certamente anche di sentire delle utili novità in ambito diagnostico-terapeutico. Con la solita passione e il solito spirito critico (Confronti in Pediatria. Il pediatra e lo specialista: problemi e soluzioni. Trieste, 2-3 dicembre 2011).

**Vitamina D: e uno.** Il problema è quello del progressivo aumento dei casi di ipovitaminosi D clinicamente sintomatici nei Paesi industrializzati. In sei anni, tra il 2002 e il 2008, presso l'ospedale di Glasgow sono stati ricoverati 160 bambini con ipovitaminosi D sintomatica. Un numero doppio rispetto a quello del quinquennio precedente. L'età media del ricovero è stata di due anni (ma il range comprende tutta l'età pediatrica da 2 settimane a 14 anni). Nella quasi totalità dei casi (157 casi su 160) si trattava di bambini di origine asiatica o africana. La presentazione clinica più frequente è stata quella del rachitismo "osseo" (slargamento epifisario, fratture), seguito dalle crisi tetaniche e, in pochi casi, da situazioni più gravi (e anche critiche) come il ritardo dello sviluppo, la letargia, lo scompenso cardiaco con miocardiopatia dilatativa (Ahmed SF, et al. *Arch Dis Child* 2011;96:694-6). Gli Autori stessi e l'editoriale che accompagna l'articolo (Davis J, pag. 614-5) sottolineano come vada migliorata la campagna di profilassi, tenendo conto dei fattori che nella società attuale condizionano maggiormente l'epidemia di ipovitaminosi D (l'aumento della popolazione di immigrati di colore ma an-

che la ridotta esposizione ai raggi solari dovuta alle campagne di prevenzione del melanoma e allo stile di vita sedentario, l'obesità) e come questo tipo di prevenzione sia importante anche considerando che la vitamina D, che regola l'espressione del 3% del genoma (!) (Vijakainen HT, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1749-57), è essenziale per la corretta funzione di diversi organi e apparati.

**Vitamina D: e due.** L'utilizzo (più o meno consapevole) della vitamina D nel trattamento della tubercolosi data dai tempi in cui i pazienti affetti venivano esposti al sole nei terrazzi dei sanatori che ancora possiamo ammirare in diverse parti d'Italia. E certamente, è ben documentato che il calcitriolo (metabolita attivo della vitamina D) ha un potente effetto micobattericida in vitro, principalmente mediato dall'induzione della catelicidina, una proteina dei fagociti specificamente implicata nel riconoscimento del micobatterio della tubercolosi (Liu PT, et al. *Science* 2006;311:1770-3). Appare logico quindi che l'efficacia della vitamina D come trattamento aggiuntivo della tubercolosi attiva sia stata oggetto di sperimentazione. In uno studio randomizzato controllato su 126 pazienti con tubercolosi aperta (bacillifera) e livelli plasmatici bassi di vitamina D (60% dei casi inferiori a 20 nmol/l, tutti comunque inferiori a 75 nmol/l) l'efficacia della somministrazione di quattro dosi di vitamina D (50.000 unità ripetute a distanza di due settimane l'una dall'altra) nell'accelerare la guarigione (tempo di sbatterizzazione dell'escreato) è stata dimostrabile soltanto in una sottopopolazione di pazienti, caratterizzati sul piano genetico dalla presenza del genotipo tt di un particolare polimorfismo (Taq1): proprio quello che regola l'espressione del recettore della vitamina D sui macrofagi (Martineau AR, et al. *Lancet* 2011;377:242-50). Per la pratica di ogni giorno, stante la non proponibilità della indagine genetica in ogni caso, il messaggio pratico potrebbe essere quello di somministrare comunque la vitamina D nei casi di TBC in cui ne sia stato documentato un valore sierico basso (< 75 nmol/l) o comunque in tutti i casi classificabili "a priori" ad alto rischio

di ipovitaminosi D (per esempio i bambini di colore o gli obesi).

**Vitamina D: e tre.** L'ipovitaminosi D è una condizione molto comune nelle donne e nei bambini indiani (Goswami R, et al. *Am J Clin Nutr* 2000;72:472-5; Agarwal KS, et al. *Arch Dis Child* 2002;87:111-3) e può essere un fattore che favorisce l'elevata mortalità per infezione. Mille e trentanove neonati indiani a termine ma di basso peso (peso alla nascita 1800-2500 g, 48 ore di vita l'età del reclutamento) sono stati randomizzati a ricevere 200 U/die di vitamina D o placebo per sei mesi. Basandosi sulla premessa dell'effetto favorevole della vitamina D sullo sviluppo del sistema immunitario, si è ipotizzato che la supplementazione con questa vitamina potesse essere efficace nel ridurre la mortalità nel primo anno di vita. Questo risultato, purtroppo, non c'è stato: nei primi sei mesi sono morti il 10% dei neonati indipendentemente dall'aver ricevuto la supplementazione o no. È stato invece documentato un significativo effetto favorevole della supplementazione con vitamina D sullo sviluppo osseo: la crescita lineare, infatti, è stata significativamente maggiore nei lattanti supplementati (Kumar G, et al. *BMJ* 2011;342:d2975).

**Cara, vecchia PCR.** Il valore predittivo dei diversi segni clinici e di laboratorio per il pronto riconoscimento di una infezione grave (batteriemica) a fronte di un bambino febbrile continua a essere un tema dibattuto. Stando ad alcuni studi di grande numerosità (Mandi KD, et al. *J Pediatr* 1997;131:398-404; Craig JC, et al. *BMJ* 2010;340:c1594), ripresi anche in recenti metanalisi (Van den Bruel A. *Lancet* 2010;375:834-45), nelle linee guida della NICE (NICE, 2007. [www.nice.org.uk/CG047](http://www.nice.org.uk/CG047)) e anche da *Medico e Bambino* (Marchetti F, et al. 2008;27:95-102), il criterio di maggiore importanza e affidabilità rimane il "colpo d'occhio" del medico. Colpo d'occhio, si badi bene, che non è espressione di una vaga soggettività ma è il risultato, più o meno consapevole, della acquisizione di due elementi clinici: il grigiore (= allungamento del tempo di ricircolo) e l'iporeattività. In molti casi le cose sono peraltro meno im-

mediatamente chiare e si chiede aiuto agli esami di laboratorio. Una metanalisi appena apparsa sul *BMJ* (Van den Bruel A, et al. 2011;342:d3082) documenta come soltanto il dosaggio della proteina C reattiva (PCR) e della procalcitonina (PCT) possano essere di qualche utilità nel predire lo stato settico e nell'indirizzare quindi una corretta scelta terapeutica. Nessuna utilità invece avrebbero la conta dei leucociti neutrofili, la misurazione della VES e il dosaggio delle citochine infiammatorie. Peraltro, come c'era da aspettarsi, dalla metanalisi emerge chiaramente che né per la PCR né per la PCT esiste un cut-off unico che separi "il bene dal male". Nella pratica si può dire che una PCR uguale o superiore a 8 mg/100 ml e una PCT uguale o superiore a 2 ng/ml hanno una specificità superiore al 90% e indicano con probabilità quasi assoluta che ci si trova davanti a una infezione batterica grave. Ma va rilevato che solo valori molto più bassi (rispettivamente uguali o inferiori a 2 mg/100 ml nel caso della PCR e uguali o inferiori a 0,5 ng/ml nel caso della PCT) hanno sufficiente specificità per escludere uno stato settico. Tenuto conto di questi limiti, rimane comunque chiaro che PCR e PCT possono aiutarci molto nel prendere una decisione operativa davanti al bambino febbrile senza altri segni e che, stante il minor costo e la maggior praticabilità, anche al letto del paziente o in ambulatorio (Monteny M, et al. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:1428-32), la scelta dovrebbe continuare a ricadere sulla cara, vecchia PCR.

**Evidenze in medicina: il caso delle verruche plantari.** Il problema non è piccolo, almeno in termini di frequenza (più di un quarto degli adolescenti ne sarebbero affetti: Kilkeny M, et al. *Br J Dermatol* 1998; 138:840-5) e di fastidio che può arrecare (dolore con limitazione delle attività specie sportive) e molti trattamenti, tra cui la crioterapia e l'applicazione di pomata salicilica, vengono proposti come rimedi efficaci. Uno studio randomizzato controllato ha dimostrato che tra la crioterapia (quattro applicazioni di azoto liquido in due mesi) e l'applicazione quotidiana di pomata salicilica al 50% per due mesi non vi è differenza

di efficacia né in termini di risoluzione del problema, né in termini di riduzione di numero delle verruche, né in termini di soddisfazione del paziente. Entrambi i trattamenti sono risultati poco o nulla efficaci (15%), molto al di sotto del 48% l'efficacia media del placebo deducibile da un insieme di studi della letteratura (Gibbs S, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001781). E del resto, sta nell'esperienza di tutti che per curare le verruche occorre un po' di... magia.

**Anemia falciforme: idrossiurea da subito!** I pediatri italiani si trovano sempre più spesso alle prese con bambini, perlopiù di origine africana, affetti da anemia falciforme. Ne abbiamo imparato a riconoscere le manifestazioni dolorose vasocclusive con le loro gravi complicanze d'organo: dalla dattilite alle osteomieliti in altra sede, alla sindrome toracica, alle crisi addominali con o senza pancreatite, agli infarti splenici. E abbiamo imparato l'importanza di un trattamento antidolorifico aggressivo (anche per interrompere il circolo vizioso tra dolore e falcizzazione) e della profilassi antibiotica per far fronte al progressivo iposplenismo. L'idrossiurea (o idrossicarbamide) è l'unico farmaco che, allo stato attuale delle conoscenze e probabilmente grazie alla sua capacità di aumentare la sintesi di emoglobina fetale a scapito dell'emoglobina S, si è dimostrato certamente efficace nel falcemico adulto nel ridurre la frequenza delle crisi emolitiche e delle loro complicanze (Charache S, et al. *N Engl J Med* 1995;332:1317-22). Nonostante questa evidenza (e altre evidenze preliminari relative all'efficacia del farmaco anche in età pediatrica - Wang WC, et al. *J Pediatr* 2001;139:790-6; Thompson BW, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:250-5) noi pediatri siamo stati fino a ora molto cauti nell'avviare il trattamento con idrossiurea nei bambini falcemici, riservandone l'uso ai casi con alta frequenza di gravi crisi vasocclusive. Uno studio randomizzato controllato cui hanno contribuito 13 centri pediatrici americani e che ha coinvolto 167 bambini falcemici di età compresa tra 9 e 18 mesi, ha dimostrato che la somministrazione di 20 mg/kg/die di idrossiurea, in una

valutazione durata due anni, produce una significativa riduzione degli eventi critici, con dimezzamento di tutti gli episodi dolorosi e dei ricoveri, riduzione a un terzo delle crisi toraciche acute e degli episodi di dattilite, dimezzamento delle trasfusioni necessarie (Wang W, et al. *Lancet* 2011;377:1663-72). Non è stato registrato (verosimilmente in ragione del breve follow-up) un effetto significativo sulla preservazione della funzione splenica. L'anemia falciforme trova attualmente la sua possibilità di cura radicale soltanto nel trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Laddove non vi sia questa possibilità, il soggetto falcemico ha un'aspettativa di vita significativamente ridotta ed è destinato a morire dopo una serie infinita di episodi gravi caratterizzati principalmente dal dolore. Anche per questo è importante che tutti i pediatri registrino i risultati di questo studio e agiscano di conseguenza, iniziando da subito il trattamento con idrossiurea in tutti i casi di falcemia che dovessero diagnosticare.

**Trattamento antibiotico breve per la meningite.** La durata del trattamento antibiotico nelle meningiti non si basa su solide evidenze ma deve essere, secondo le recenti linee guida NICE, di dieci giorni nel caso l'agente eziologico sia *Haemophilus influenzae* o meningococco e di 14 giorni nel caso sia in causa il pneumococco (Visintin C, et al. *BMJ* 2010;340:c3209). Uno studio randomizzato controllato su 1027 (milleventisette!) bambini indiani con meningite purulenta (età compresa tra 2 mesi e 12 anni) e che risultavano "stabilizzati" dopo 5 giorni di trattamento con ceftriaxone, ha dimostrato che proseguire la terapia antibiotica per altri 5 giorni non ha nessun vantaggio, in termini di guarigione, sbatterizzazione e ricadute, rispetto alla sua sospensione definitiva: quelli che sembrano guariti dopo 5 giorni di ceftriaxone sono guariti per davvero. Informazione particolarmente utile per i Paesi in via di sviluppo, dove è effettivamente difficile mantenere a lungo un trattamento parenterale e l'ospedalizzazione, ma buona da ricordare anche per noi (Molyneux E, et al. *Lancet* 2011;377:1837-45).