

NIDO, MIRACOLOSO NIDO

Il rapporto del pediatra con il nido è strutturalmente conflittuale: beate le infezioni che portano clienti o piuttosto maledette le infezioni che intasano la sala d'aspetto e generano richieste di visita domiciliare? Non vi è alcun dubbio che la frequenza del nido aumenta l'incidenza di infezioni, in particolare quelle delle prime vie respiratorie, e quindi costituisce causa indiretta di prestazioni, sia presso i PdF che i PS ospedalieri, e grande consumo di antipiretici, antibiotici, e altri presidi da banco. Più studi peraltro confermano quello che il pediatra ha sempre detto al genitore, e cioè che la frequenza al nido prima dei 3 anni, se aumenta la frequenza di infezioni nei primi anni, riduce quella negli anni successivi¹. Consiglio dettato dal senso comune e che trova facile base razionale nei nostri paradigmi epidemiologici e fisiopatologici.

Più complessa, e molto più interessante, diventa la questione se si va invece a rovistare, come fa il *Digest* di questo numero (pag. 456), nel rapporto tra frequenza al nido e malattie croniche. L'evidenza di un effetto protettivo della frequenza precoce al nido nei confronti dei tumori dell'infanzia - in particolare, ma non solo, delle leucemie - e per l'asma è molto forte ed è piuttosto elevata anche per il diabete di tipo 1. È vero che si basa in gran parte su studi caso-controllo, che sempre scontano il limite del *recall bias* (in questo caso, però, improbabile: è molto difficile che un genitore non si ricordi quando il figlio è andato al nido...), ma è comunque sorretta da una solida base scientifica. Nel caso dei tumori, non solo vi sono due ampi studi di popolazione, ma addirittura una revisione sistematica, ed emerge chiara evidenza di un trend dose-risposta tra esposizione al nido o a contatti precoci e frequenti con altri bimbi e riduzione di rischio. E l'effetto è importante: 36% di riduzione dell'incidenza di LLA per una frequenza standard al nido (30 mesi, per 25 ore settimanali, con 15 bambini). Nel caso dell'asma, gli "annidati" precoci conoscono un aumento iniziale di frequenza di *wheezing* cui segue, dopo i primi quattro anni, una diminuzione consistente fino ai 13 anni. Nel caso del diabete di tipo 1, l'evidenza è più debole perché gli studi hanno una numerosità molto minore. Ma anche qui si possono osservare un trend dose-risposta e un effetto protettivo più evidente per la frequenza precoce (nel primo anno di vita) rispetto al diabete a insorgenza entro i 5 anni.

Tutto questo può essere ricondotto a una spiegazione in qualche modo simile. I conti tornano, infatti, per un qualsiasi razionale che preveda che l'esposizione precoce alle infezioni abbia un effetto in qualche modo immunoregolatore che tenga a bada "brecce" o "fughe in avanti" della risposta immune ancora in via di assestamento. Sui meccanismi precisi di questa immunoregolazione indotta dall'esposizione alle infezioni c'è ancora ampio dibattito, e ipotesi anche molto lontane tra loro. Con una sola certezza: che nella genesi di queste malattie giochino un ruolo sia il patrimonio genetico che le diverse esposizioni ambientali, anche combinate tra loro, con effetti sia epigenetici che post-genetici.

Se dagli effetti sull'immunità passiamo a quelli sulla relazione e il comportamento, gli effetti della frequenza al nido diventano alquanto controversi. Fino a ieri, evidenze apparentemente molto robuste raccolte negli USA ci dicevano che la frequenza precoce (in particolare nel primo anno) al nido aumentava la probabilità che i bambini sviluppassero problemi di comportamento, non solo nei primi anni ma anche successiva-

mente, con effetti dimostrati fino ai 15 anni e oltre. L'interpretazione di queste osservazioni era tutta sul versante della carenza di un adeguato rapporto con la madre. Ma un recente studio norvegese ha messo in discussione tutto: non solo le osservazioni e le analisi su una amplissima coorte di bambini norvegesi forniscono indicazioni diverse, ma addirittura il team di ricercatori - norvegesi coadiuvati da un harvardiano - rivede i dati americani sulla base di una diversa e più accurata analisi e ci dice che le indicazioni tratte dai dati americani sono tutt'altro che certe, probabilmente perché in quella massa di dati non si è riusciti a "pulire" a sufficienza l'effetto della frequenza al nido da tutte le caratteristiche psicosociali delle famiglie che mandano o non mandano i bambini al nido (in America). Quindi il punto cruciale è sempre il rapporto con la mamma, ma il nido non c'entra.

Certo, questo ultimo vento del Nord ci tranquillizza. Che il nido peggiorasse il carattere lo avremmo trovato disturbante, no? E ci consente di continuare a raccomandare la frequenza precoce al nido, e di farlo con ancora maggiore convinzione. Oltre ai dati sulle infezioni precoci che risparmiano quelle tardive, e all'effetto protettivo sulle malattie croniche, vi sono, e sono ancora più importanti, gli effetti sullo sviluppo cognitivo e sociale complessivo del bambino, dimostrati da una gran messe di studi, gli ultimi dei quali addirittura trovano differenze nello stato di salute a fine adolescenza². Un effetto indiretto dell'essere più sapienti e più equilibrati, che si traduce nell'essere anche più sani.

Incoraggiamo la frequenza al nido allora, per tutti quelli che possono. Per quelli che non possono, a dire la verità, sarebbe ancora più raccomandabile, perché gli effetti sono probabilmente maggiori. Ad esempio sul linguaggio: lo sapevate che i bambini nati in famiglie di basso livello educativo arrivati a tre anni hanno sentito tre volte meno parole dei figli di nati in famiglie di elevato livello culturale? E che di conseguenza ne conoscono molte di meno e hanno un linguaggio molto meno articolato, e che questo poi condiziona il futuro scolastico e sociale? E che quelle poche parole che sentono sono molto più spesso di svalutazione o di proibizione³?

Purtroppo, la realtà va nella direzione opposta. Le nostre amministrazioni comunali fanno sempre più difficoltà a offrire il servizio a rette accessibili, a causa dei bilanci sempre più sofferenti e di un supporto dal governo centrale sempre più ridotto, come abbiamo più volte denunciato anche su questa rivista. E quindi si alzano le rette, e quindi famiglie anch'esse sempre più in difficoltà non riescono più a sostenerle, e quindi diminuisce il numero dei bambini iscritti, e quindi il numero di educatori necessari, molti dei quali sono già rimasti senza lavoro. Una spirale negativa che intacca gravemente il nostro patrimonio più prezioso: il capitale umano. Un vero disastro che si consuma nel silenzio generale, tranne che degli addetti ai lavori. E dire che la qualità dei nostri nidi e scuole dell'infanzia è (era?) uno dei nostri vanti nazionali!

Certo, come sempre, la raccomandazione di portare precocemente i bimbi al nido va fatta *cum grano salis*. Il nido non è sempre e comunque meglio della famiglia. Se è evidente che la frequenza di un nido dove operano educatrici ben formate e impegnate (come capita così spesso di vedere) è, innanzitutto sotto l'aspetto socio-educativo, molto meglio che stare a casa, magari davanti alla tv o con qualche distratto adulto accudente, può anche accadere che stare a casa con dei nonni amorevoli ma consapevoli, con dei genitori che trovano per il bam-

bino del tempo di qualità, e quindi in complessi familiari che offrono opportunità di crescita, sia meglio che stare in un *baby parking* con scadenti livelli qualitativi. Ovvio, no?

Fate dunque i vostri conti e fateli fare ai genitori, consigliateli tenendo conto della situazione familiare e del tipo di servizi offerti dalla comunità. E operate, per quanto è nelle vostre possibilità, perché la comunità sia in grado di continuare a offrire servizi per la prima infanzia di qualità per tutti. Tenendo conto che se la salute è importante, e certo importantissimo è diminuire il rischio di patologie gravi, ancora più importante è assicurare ai bambini un ambiente che offra loro opportunità di crescita e di sviluppo cognitivo, emotivo e relazionale. Sarebbe il caso che il nostro Governo, le nostre Regioni e Comuni impegnassero più risorse per questo fondamentale investimento. Provate a pensare cosa succederebbe se venisse prodotto un vaccino che allo stesso tempo sia capace di migliorare lo sviluppo cognitivo e sociale e di ridurre del 30-40% le patologie più gravi del bambino. Quale amministrazione nazionale o regionale si arrischierebbe a non renderlo disponibile? Ebbene, questo vaccino esiste e si chiama nido. Ma la sua copertura sul territorio nazionale è in media del 20% e in qualche zona sotto il 10%. E non sta aumentando. Anzi, come abbiamo visto, pare diminuire. Basterebbe impegnare una cifra di qualche decina di milioni all'anno, non diversa da quella che si investe per vaccini dai benefici certi ma tutto sommato marginali, o a volte addirittura controversi, per cominciare a invertire la direzione di marcia. Diciamoglielo, ai nostri governanti nazionali e locali.

Bibliografia

1. Côté SM, Petitclerc A, Raynault MF, et al. Short- and long-term risk of infections as a function of group child care attendance: an 8-year population-based study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164:1132-7.
2. Muennig P, Robertson D, Johnson G, Campbell F, Pungello EP, Neidell M. The effect of an early education program on adult health: the Carolina Abecedarian Project randomized controlled trial. *Am J Public Health* 2011;101:512-6.
3. Hart B, Risley TR. The early catastrophe. *Education Review* 2003; 17:110-18.

Giorgio Tamburlini

LA SUPPOSTA ALLERGIA ALL'AMOXICILLINA: UN'IPOTESI DA NON LASCIARE INDEFINITA

Le problematiche e la scarsa affidabilità dei test allergologici nella diagnosi delle reazioni da sospetta ipersensibilità all'amoxicillina sono state l'oggetto della ricerca condotta dall'équipe di allergologi del Meyer di Firenze, pubblicata su questo numero di *Medico e Bambino*¹. Come ricordato anche dagli Autori, in età pediatrica, quando gli esantemi virali, o virus indotti, sono molto comuni, accade facilmente che queste manifestazioni cutanee siano imputate all'antibiotico in quel momento utilizzato². Succede così che siano tutt'altro che rari i bambini con supposta allergia all'amoxicillina per una diagnosi basata sulla sola coincidenza temporale tra eruzione cutanea e trattamento antibiotico. Questo sospetto diagnostico, apparentemente innocente, comporta altresì una pesante ricaduta sulle scelte terapeutiche presenti e future di quel bambino³ oltre che sulla spesa sanitaria: l'utilizzo di an-

tibiotici alternativi comporta un aggravio di spesa valutato tra il 30% e il 40%⁴. Inoltre il dubbio di essere "allergici a un antibiotico" rimane per tutta la vita tra i ricordi indelebili nella storia sanitaria di ogni paziente, e questo senza che nessuno si sia mai curato di confermare, o smentire, questa diagnosi, che il più delle volte si dimostra non vera^{2,3,5}.

Un altro aspetto singolare, che vale la pena sottolineare, è rappresentato dal fatto che, nella maggior parte dei casi, il bambino arriva all'attenzione dell'allergologo per altre indicazioni (rinite allergica, asma, dermatite atopica), mentre il problema della "allergia alla amoxicillina", per molti versi più importante, non viene nemmeno riferito dai genitori, se non dopo specifica richiesta durante la raccolta anamnestica. In questi casi siamo pertanto noi che segnaliamo ai genitori la possibilità e l'opportunità di affrontare un percorso diagnostico per togliere al bambino il "fardello" di una diagnosi non certa e probabilmente errata.

Ritornando alle reazioni cliniche associate all'amoxicillina, le più frequenti sono certamente quelle cutanee e tra queste le più comuni sono le "eruzioni eritematose maculo-papulari", stimate fino al 5-10% dei soggetti trattati con questo antibiotico. Sono lesioni che per il loro aspetto e per la loro caratterizzazione clinica (insorgenza dopo qualche giorno dall'inizio terapia; "morbilliformi"; poco, o nulla, pruriginose; non fugaci, ma persistenti per qualche giorno, anche dopo sospeso l'antibiotico; senza febbre, o altri sintomi associati) non lasciano dubbi sulla eziologia non IgE mediata dell'eruzione. La natura di queste manifestazioni maculo-papulari tardive è incerta, ed è possibile che possano entrare in causa diversi meccanismi immunologici e non⁶; tuttavia sono assimilabili agli esantemi che tipicamente troviamo nei soggetti affetti da mononucleosi quando erroneamente trattati con amoxicillina/ampicillina. In quella condizione si tratta di una sensibilità di tipo cellulo-mediato verso l'antibiotico che è indotta dal virus di Epstein-Barr, attraverso un meccanismo di attivazione linfocitaria policlonale. Lo stesso meccanismo è ragionevole ritenere possa ripetersi, pur con frequenza minore, con altri virus umani. Sono ipersensibilità veniali e, perlopiù, transitorie: ne è testimonianza il fatto che l'eruzione maculo-papulare, di norma, non si ripete alle successive assunzioni di amoxicillina, o al test di provocazione orale (TPO) diagnostico e quelle volte che lo fa si tratta sempre di eruzioni modeste e poco impegnative. Questo, similmente a tutte le altre della letteratura^{2,3,5}, è quanto rilevato anche da Novembre e coll.¹ nella loro esperienza.

Un'altra manifestazione cutanea che spesso è causa di errate diagnosi di allergia all'amoxicillina è l'orticaria post-infettiva⁷. Anche in questo caso l'attenta raccolta anamnestica (orticaria insorta senza un rapporto temporale stretto con l'assunzione dell'antibiotico e non alla prima dose; eruzione persistita per qualche giorno indipendentemente dalla sospensione dell'antibiotico), oltre alle caratteristiche morfologiche dell'orticaria (anulare; polimorfa; a volte associata ad edema delle mani e/o piedi e/o labbra), e l'assenza di compromissione generale o di altro apparato interessato permettono di escludere con sostanziale certezza la natura allergica del problema. Come per l'esantema maculo-papulare, anche in questo caso potrà risultare molto utile ai fini diagnostici poter disporre delle immagini dell'orticaria che il PdF dovrebbe sempre ricordare ai genitori di documentare.

In conclusione, per il pediatra e il PdF in particolare, è im-

portante sapere che l'allergia IgE mediata all'amoxicillina, quella vera, quella potenzialmente grave e da non sottovalutare è un evento molto raro e che in età pediatrica si esprime perlopiù con reazioni minori caratterizzate dalla sola orticaria, associata, o meno, ad angioedema, mentre del tutto eccezionale il coinvolgimento di altri organi fino al quadro dell'anafilassi². Malgrado ciò, l'allergia IgE mediata è comunemente così temuta che il solo sospetto paralizza il medico nelle prescrizioni successive e condiziona la storia sanitaria di quel soggetto per tutta la vita.

Il più delle volte è sufficiente un'attenta raccolta anamnestica per orientare verso una manifestazione cutanea "innocente". Tutto questo non significa che non sia lecito avere il dubbio che si sia trattato di una vera reazione allergica all'amoxicillina; e nemmeno vuol dire che il problema debba essere scotomizzato e banalizzato, ma semplicemente che non deve succedere, come troppo spesso accade, che il sospetto venga lasciato nel dimenticatoio. In altre parole il PdF dovrebbe attivarsi perché nessun bambino rimanga con questa supposta allergia senza aver attuato un corretto iter diagnostico che debba finire con certezza l'esistenza o meno del problema.

A questo fine, i test cutanei e/o in vitro per l'amoxicillina (anche senza l'utilizzo dei determinanti maggiori e minori della penicillina) possono aiutare quando si tratta di un'allergia reaginica pronta, IgE mediata; mentre, come chiaramente emerso anche dall'esperienza fiorentina, non hanno alcun significato e possono essere evitati nelle più frequenti reazioni cutanee "tardive" (siano state esse di tipo orticarioso, o maculo-papulare). Per queste ultime, il TPO rappresenta il "gold standard" diagnostico che non può mancare e che non deve essere temuto³. Questo è il messaggio forte che emerge dallo studio di Novembre e coll. Se dovessi aggiungere il mio parere, mentre nei soggetti con una storia suggestiva di anafi-

lassi raccomanderei un percorso diagnostico allergologico completo (con test cutanei e in vitro, ed eventuale TPO) in Strutture Specialistiche dedicate; nei casi con reazioni tardive, specie se di tipo maculo-papulare, il TPO, con le dovute cautele e la progressione delle dosi, potrebbe essere fatto anche dal PdF nel suo ambulatorio, o a casa dell'interessato, magari sfruttando la prima occasione nella quale il bambino ha l'indicazione a un trattamento con amoxicillina. Ovviamente ricordando ai genitori che possono essere reazioni che iniziano dopo qualche giorno di terapia e delle quali è opportuno dar immediata comunicazione al pediatra e, nel dubbio, interrompere la cura.

Bibliografia

1. Tubili F, Angelucci C, Butti D, Barni S, Mori F, Novembre E. I test allergologici nella diagnosi di ipersensibilità all'amoxicillina nel bambino. *Medico e Bambino* 2013;32:446-52.
2. Rebelo Gomes E, Fonseca J, Araujo L, Demoly P. Drug allergy claims in children: from self-reporting to confirmed diagnosis. *Clin Exp Allergy* 2008;38:191-8.
3. Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, Fellay B, Gervaix A, Eigenmann PA. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:218-22.
4. MacLaughlin EJ, Saseen JJ, Malone DC. Costs of beta-lactam allergies: selection and costs of antibiotics for patients with a reported beta-lactam allergy. *Arch Fam Med* 2000;9:722-6.
5. Graff-Lonnevig V, Hedlin G, Lindfors A. Penicillin allergy - a rare paediatric condition? *Arch Dis Child* 1988;63:1342-6.
6. Fernández TD, Canto G, Blanca M. Molecular mechanisms of maculopapular exanthema. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:272-8.
7. Pilia MP, Meneghetti R, Longo G. Ortocaria acuta post-infettiva. *Medico e Bambino* 2007;26:647-51.

Giorgio Longo

AUGUSTO MONTAGUTI, UN UOMO UN PEDIATRA

Augusto Montaguti ci ha lasciato. Molti nostri più giovani lettori non lo hanno conosciuto, ma è uno di quelli dal quale tutti noi siamo partiti. È stato uno dei primissimi cardiologi pediatri, capace di vedere il cuore da un tracciato o da un telecardio, sui quali era capace di rimanere a lungo e di tornarci sopra. Perché era un uomo scrupolosissimo, ca-



pace di passare le notti vicino a un bambino, capace di fondere la cultura medica con quella infermieristica, di farla sentire agli uni e agli altri come un tutt'uno a beneficio di chi ne aveva bisogno e che difficilmente avrebbe compreso dove finiva l'una e cominciava l'altra. Era un uomo colto e sensibile. Quando noi, fino a non molti anni fa, fuggivamo dai genitori dei bambini deceduti perché non sapeva-

mo cosa dire, Lui si sedeva ad ascoltare e parlare. E i genitori si ricordavano di Lui e di come era stato capace di accompagnarli. Anche ai miei figli, quando hanno perduto la madre, è riuscito a dire quello che io non avrei saputo. Era un uomo di fede, ma sapeva parlare a tutti perché l'Umanità veniva prima della fede o discendeva da essa, ma era quella che in Lui si sentiva. Non era giudicante e quando gli capitava (e gli capitava!) di perdere la pazienza sapeva rimediare. Era un uomo colto, ma mai soddisfatto, e sapeva che il sapere non è solo nei libri, ma bisognava andarlo a cercare nei santuari dove era: l'amico e il maestro primo era per Lui Franco Panizon che ha amato, stimato e seguito sede per sede fino a Trieste. Un anno fa, quando la malattia era avanzata, ha consegnato al fratello Mario un foglio stropicciato facendogli intendere che per Lui era un tesoro. C'erano scritti con mano incerta alcuni nomi. Uno era quello di Franco. In trent'anni di lavoro comune, mai una parola di troppo e lui si chiedeva, un po' per gioco, come poteva essere capitato. È stato un giusto. È giusto piangerlo.

Giancarlo Biasini