



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 14, n. 55

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. Pl n. 12
del 3 giugno 2002

Nutrizione e malattie respiratorie

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Obesità, nutrizione e malattie respiratorie: <
un link possibile?

Il ruolo dei probiotici nelle infezioni <
respiratorie in età pediatrica

Allergia alimentare e asma <
Cosa c'è di nuovo?

Micronutrienti ed infezioni respiratorie <
in età pediatrica

Probiotici e malattie respiratorie <
allergiche

I probiotici nelle malattie polmonari croniche: <
l'esempio della fibrosi cistica

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Obesità, nutrizione e malattie respiratorie: un link possibile?	5
<i>Obesity, nutrition and respiratory diseases: a possible link?</i>	
<i>V. Nobili, D. Liccardo, F. Ferrari, M. Pavone, R. Cutrera</i>	
Il ruolo dei probiotici nelle infezioni respiratorie in età pediatrica	10
<i>The role of probiotics in childhood infectious respiratory diseases</i>	
<i>R. Castagnoli, C. Valsecchi, S.C. Tagliacarne, S. Caimmi, A. Licari, M.C. Leoni, A.M. Castellazzi, G.L. Marseglia</i>	
Allergia alimentare e asma Cosa c'è di nuovo?	16
<i>Food allergy and asthma What's new?</i>	
<i>C. Povesi Dascola, L. Fanciullo, C. Caffarelli</i>	
Micronutrienti ed infezioni respiratorie in età pediatrica	24
<i>Micronutrients and respiratory infections in childhood</i>	
<i>V. Mirra, M. Maglione, L. L. Di Micco, F. Sperli, S. Montella, F. Santamaria</i>	
Probiotici e malattie respiratorie allergiche	31
<i>Probiotics and allergic respiratory diseases</i>	
<i>M. Miraglia del Giudice, F. Galdo, C. Indolfi, G. Campana, E. Alterio, A. Coronella, N. Valenti, A. Allegorico, L. Morcaldi, G. Parisi</i>	
I probiotici nelle malattie polmonari croniche: l'esempio della fibrosi cistica	38
<i>Probiotics in chronic lung disease: the example of cystic fibrosis</i>	
<i>P. Rossi, S. Isoldi, L. Stronati, S. Cucchiara</i>	
Conferenze e meeting	42
<i>Conferences and meetings</i>	
Articoli del prossimo numero	48
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatrica

**Organo ufficiale della Società
Italiana per le Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)**

Volume 14, n. 55 - Settembre 2014

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Francesca Santamaria (Napoli)

Codirettori scientifici

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato editoriale

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Direttore responsabile

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2014 by Primula Multimedia
Finito di stampare nel mese di agosto 2014

Editore

Primula Multimedia S.r.l.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.l.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare		e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

- Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

- Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

- Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento (quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È auspicabile l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), in tal caso può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

Molte patologie respiratorie sono causate da un'interazione tra fattori genetici e ambientali, quali fumo, inquinamento ed alimentazione. Vi sono sempre maggiori prove che dieta e nutrizione rivestono un ruolo nell'insorgenza ed evoluzione delle malattie delle vie aeree ed infatti è noto che sia l'obesità che l'essere sottopeso possono avere un impatto negativo sulla salute dei polmoni. Vista l'attualità dell'argomento, abbiamo deciso di dedicare il terzo numero dell'anno della nostra Rivista ai rapporti tra nutrizione e malattie respiratorie.

Pertanto, innanzitutto vi documenterete con il gruppo dei colleghi dell'ospedale "Bambino Gesù" di Roma sull'associazione tra adiposità e sviluppo di sintomi respiratori, argomento talmente importante ed attuale da meritare più di cinquemila pubblicazioni rintracciabili attraverso banche dati *online* dal 1960 ad oggi.

Troverete poi un breve aggiornamento da parte del nostro gruppo napoletano sul ruolo dei micronutrienti nel prevenire o trattare le infezioni respiratorie dei bambini, di cui alcuni aspetti sono già noti da tempo, altri sono invece ancora molto controversi. I colleghi di Parma, esperti di allergie alimentari, ci chiariranno se queste possono essere ritenute responsabili di comparsa o di peggioramento dell'asma, e chi di noi non se lo è chiesto o sentito chiedere da genitori di bambini piccoli o grandi che "non tollerano" alcuni alimenti come latte, uova o pesce.

A ben tre gruppi di esperti abbiamo, infine, chiesto un aggiornamento sul ruolo dei probiotici nelle malattie respiratorie, siano esse allergiche, infettive o croniche come la fibrosi cistica. Perché? Il motivo risiede nelle caratteristiche intrinseche dei probiotici, microorganismi che, generando specifiche sostanze metaboliche, possono influenzare l'assorbimento di nutrienti, esercitare un effetto protettivo nei confronti delle infezioni e regolare la risposta immunitaria. Sono essi utili al punto da consigliarne l'assunzione? Leggeteci! Di certo, concorderete che è necessario riconoscere che la dieta può avere un forte impatto sulla salute dei polmoni anche nei bambini. Le autorità sanitarie dovrebbero assicurare fin dall'età pediatrica una maggiore consapevolezza riguardo agli effetti "respiratori" dell'essere sovrappeso, così come tutti noi pediatri dovremmo ricordare e raccomandare alle famiglie che l'elevato consumo di frutta e ortaggi e di antiossidanti è correlato ad una migliore salute respiratoria e dovrebbe pertanto essere incoraggiato fin dalle prime età dell'individuo.

Francesca Santamaria
santamar@unina.it



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana o inglese, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successive (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- 1) nome, cognome e affiliazione di ciascun Autore;
- 2) titolo del lavoro in italiano e in inglese;
- 3) parole chiave in italiano e in inglese;
- 4) riassunto in italiano (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 1.500);
- 5) nome, cognome, indirizzo ed e-mail dell'Autore referente della corrispondenza;
- 6) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo;
- 7) didascalie e legende delle tabelle e delle figure.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le **quantità** editoriali devono essere le seguenti:

Articolo	Caso clinico
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi (compreso il riassunto, esclusa la bibliografia e le tabelle)
Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina	Al massimo 4 figure o tabelle da 1/4 di pagina
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

L'**editoriale** a firma del curatore del fascicolo avrà uno sviluppo massimo di 3.000 caratteri spazi inclusi.

Le **tabelle** devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme) e numerate progressivamente.

Le **figure** vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif*, *jpg* e *eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®. Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®. La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La **bibliografia** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti, se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Ecco alcuni esempi di corrette citazioni bibliografiche distinte per tipologia:

Articoli e riviste

Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

Libri

Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o atti di congressi

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grant* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Per la corrispondenza scientifica

Dott.ssa Francesca Santamaria

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,

Sezione di Pediatria,

Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Via Sergio Pansini, 5 - 80131 Napoli

santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Valerio Nobili*, Daniela Liccardo*, Federica Ferrari*, Martino Pavone**, Renato Cutrera**

* Unità Operativa Complessa Malattie Epatometaboliche; ** Unità Operativa Complessa Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS Roma

Obesità, nutrizione e malattie respiratorie: un link possibile?

Obesity, nutrition and respiratory diseases: a possible link?

Parole chiave: obesità, apnee ostruttive nel sonno, asma

Keywords: obesity, obstructive sleep apnea, asthma

Riassunto. L'obesità è considerata uno dei più rilevanti problemi di salute pubblica in età pediatrica e adolescenziale, soprattutto per le complicanze metaboliche ad essa associate. Tra le principali complicanze, i disturbi respiratori (ed in particolare le apnee ostruttive da sonno), rappresentano oggi un importante problema di sanità pubblica. L'eccessivo accumulo di grasso, che ha una disposizione centrale prevalente a livello toracico e addominale, modifica la meccanica respiratoria, limitando l'espansione della gabbia toracica e l'escursione del diaframma e aumentando il lavoro respiratorio. Tale meccanismo determina un'alterazione dei volumi polmonari determinando un quadro disventilatorio di tipo restrittivo con riduzione del volume di riserva espiratorio e della capacità funzionale residua. Inoltre, l'ostruzione delle piccole vie aeree presente negli obesi determina ipossia con conseguente stimolazione simpatica ed aumento delle resistenze vascolari polmonari. Queste alterazioni sono rilevanti soprattutto nei bambini obesi, che presentano fisiologicamente delle vie aeree più strette e che pertanto sono maggiormente predisposti a disturbi respiratori ostruttivi nel sonno. Tra le principali patologie respiratorie correlate all'obesità rientrano la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno e l'asma bronchiale.

Accettato per la pubblicazione l'8 luglio 2014

Corrispondenza: Renato Cutrera, Unità Operativa Complessa Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", piazza Sant'Onofrio 4, 00165 Roma
e-mail: renato.cutrera@opbg.net

"The commonest form of malnutrition in the western World is obesity"
(Mervyn Deitel, professore di Chirurgia e Scienze della Nutrizione, Università di Toronto, 1989)

Introduzione

Il problema dell'obesità in età pediatrica e negli adolescenti è in drammatico aumento; la prevalenza di bambini in sovrappeso si è triplicata negli ultimi vent'anni in tutte le fasce di età ed in tutto il mondo, raggiungendo una percentuale tra il 7 ed il 10% [1].

In Italia i dati di *Okkio alla salute* del 2012 hanno confermato i livelli preoccupanti di eccesso ponderale nei bambini: il 22,2% dei bambini è risultato in sovrappeso e il 10,6% in condizioni di obesità, con percentuali maggiori nelle regioni del Centro e del Sud Italia.

L'obesità, definita come un eccesso di peso corporeo per accumulo di tessuto adiposo tale da influire negativamente sullo stato di salute, è stata considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come uno dei più rilevanti problemi di salute pubblica nell'infanzia. Questo soprattutto in relazione all'impatto delle condizioni croniche ad essa associate, quali insulino-resistenza e diabete mellito di tipo II, dislipidemie, ipertensione arteriosa, steatoepatite non alcolica (*Non Alcoholic Steatotic Hepatitis*, NASH), disturbi respiratori, depressione e in generale una ridotta qualità di vita [2-4].

Attualmente si ritiene che molte delle suddette condizioni, finora considerate problematiche presoché esclusive dell'età adulta, possano avere origine proprio nell'infanzia e nell'adolescenza [5]. Tra le numerose condizioni morbose associate all'obesità, i disturbi respiratori e in particolare quelli correlati al sonno, come la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, OSAS) e la sindrome da obesità e ipoventilazione, rappresentano una delle maggiori problematiche d'interesse sanitario; esse si traducono in una maggiore frequenza di accessi al Pronto Soccorso, in un aumento dei giorni di degenza, nonché in un aumento della spesa sanitaria [5-6]. L'eccesso di peso può avere effetti a livello sia delle alte che delle basse vie aeree e pertanto anche i pneumologi sono sempre più coinvolti nella gestione del bambino affetto da obesità. I meccanismi attraverso i quali l'obesità influisca sulla funzione respiratoria non sono ancora completamente conosciuti, ma s'ipotizza alla base una complessa dinamica multifattoriale; l'infiltrazione adiposa sottocutanea riduce la pervietà delle vie aeree superiori e, insieme a fattori anatomici favorevoli (ipertrofia adenotonsillare, collo corto, laringe più lassa, occipite sporgente, lingua corta, etc.), può determinare un aumento progressivo della ostruzione a carico delle vie respiratorie.

Volumi polmonari e funzionalità respiratoria

L'accumulo di grasso corporeo sembra alterare l'anatomia dell'apparato respiratorio a più livelli, conducendo a una modificazione della meccanica respiratoria con conseguente riduzione del volume di riserva espiratorio (VRE) e della capacità funzionale residua (CFR); in alcuni casi si può accompagnare anche a riduzione della capacità polmonare totale (CPT) e della capacità vitale (CV) [7].

Oltre al coinvolgimento delle alte vie respiratorie, la presenza di depositi di grasso a livello toracico e addominale può determinare una limitata espansione della parete toracica e una ridotta escursione diaframmatica, che insieme riducono la *compliance* toracica e aumentano il carico di lavoro necessario per la respirazione, soprattutto in posizione supina. La muscolatura liscia delle vie aeree del bambino obeso lavora pertanto ad una tensione minore; ciò risulta in una ridotta attività broncodilatatrice, sia perché si riduce la CFR sia perché il bambino obeso tende ad assumere un

atteggiamento respiratorio con alta frequenza e basso volume rispetto ai controlli magri. A sua volta, una CFR diminuita riduce la lunghezza del muscolo e quindi la sua tensione [8-9].

I dati pubblicati sulla correlazione tra obesità e funzionalità respiratoria nei pazienti pediatrici sono limitati; sono stati descritti deficit sia restrittivi che ostruttivi [10].

In uno studio su una popolazione di 64 bambini obesi (Indice di massa corporea, *Body Mass Index*, BMI medio = 30,1 kg/m²), Li e collaboratori [11] hanno evidenziato una riduzione della CFR nel 46% dei soggetti esaminati. Parallelamente si osservava una riduzione della diffusione dei gas (33%), legata verosimilmente al deposito di lipidi nell'interstizio polmonare e alla riduzione della superficie alveolare [11]. L'alterazione dei volumi statici, inoltre, correleva significativamente con il grado di obesità (valutato come percentuale di massa grassa quantificata con la *Dual Energy X-ray Absorptiometry*, DEXA). Tuttavia, la perdita di peso, attraverso un regime ipocalorico controllato ed un incremento dell'attività fisica, si accompagnava ad un miglioramento globale della funzionalità polmonare [11], evidenziandone in questo caso anche la reversibilità.

Tutti gli studi riportati sugli adulti in Letteratura concordano sulla significativa relazione inversa tra obesità (BMI, circonferenza della vita, rapporto tra circonferenza della vita e superficie corporea, percentuale di massa grassa, spessore delle pliche cutanee), volumi polmonari e restringimento delle vie aeree [12-13]. Ciò suggerirebbe che i cambiamenti strutturali e/o funzionali del calibro delle vie aeree associati all'aumento di peso non sarebbero legati esclusivamente al semplice effetto meccanico. L'accumulo di grasso sulla parete toracica e sul diaframma può, innanzitutto, comprometterne l'espansione, determinando una diminuzione dei volumi e della capacità vitale. La deposizione di grasso tra muscoli e costole diminuisce, infine, la *compliance* della parete toracica, aumentando così la domanda metabolica e il carico respiratorio del paziente obeso anche a riposo. Inoltre, l'ostruzione delle piccole vie aeree presente negli obesi determina, in sequenza, ipossia, stimolazione simpatica e conseguente aumento delle resistenze vascolari polmonari.

Oggi si ritiene che gli effetti meccanici dell'adiposità siano legati non solo alla sua quantificazione, ma, principalmente, alla sua distribuzione corporea.

Una disposizione centrale del grasso corporeo, più marcata intorno al tronco e all'interno dell'addome, è infatti particolarmente rilevante nell'influenzare negativamente la funzione respiratoria.

Obesità e sindrome delle apnee notturne

L'anatomia delle alte vie aeree può essere modificata nel paziente obeso perché l'infiltrazione grassa dei muscoli ne riduce il lume e i depositi grassi nel sottocutaneo possono esercitare una compressione sulle strutture regionali.

Queste alterazioni assumono un peso maggiore sulla dinamica respiratoria del bambino, che ha delle vie aeree fisiologicamente più strette e pertanto è più predisposto ad avere disturbi respiratori ostruttivi nel sonno, giungendo anche a quadri più severi come l'OSAS. L'obesità è un riconosciuto fattore di rischio di OSAS poiché il deposito di grasso su ugola e palato molle e a livello di muscoli del collo e della faringe porta ad una riduzione del calibro delle alte vie aeree. Uno studio americano condotto su 273 bambini tra i 2 e i 18 anni, con familiarità per OSAS, ha evidenziato una prevalenza di obesità tra bambini con OSAS del 28% e un aumento del rischio di OSAS del 12% per ogni aumento di 1 kg/m² in BMI [14-15].

Un sonno disturbato dalla presenza di ripetuti *arousal* può avere un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti pediatrici (nervosismo, iperattività, deficit di attenzione e cefalea) con conseguente riduzione del rendimento scolastico.

L'obesità e le OSAS sono considerate tra i principali fattori di rischio per lo sviluppo di diabete e malattie cardiovascolari; tuttavia, ad oggi, non è noto se le OSAS siano un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di complicanze epatiche obesità-correlate come la steatoepatite non alcolica (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD). Sebbene, infatti, sia stato già riportato in modelli sperimentali in Letteratura che l'ipossiemia cronica intermittente potrebbe essere responsabile dell'infiammazione e della fibrosi, i dati oggi disponibili sulla popolazione obesa adulta sono abbastanza controversi.

Le OSAS sono un problema emergente la cui prevalenza aumenta parallelamente a quella dell'obesità infantile; è stato riportato che più del 6% della popolazione pediatrica generale soffre di OSAS ma che questa percentuale sale ad un

valore di oltre il 78% nei bambini obesi [16]. Nobili e collaboratori hanno mostrato recentemente che circa il 68% della popolazione pediatrica obesa con NAFLD è affetta da OSAS [16]; la presenza e la gravità dell'OSAS è risultata associata con la gravità del danno epatico (documentato alla biopsia) indipendentemente dalla circonferenza addome e dalla presenza di altre comorbidità. Nello stesso studio, inoltre, la durata dell'ipossiemia cronica intermittente era correlata con il tipo di infiltrato infiammatorio e con il grado della steatoepatite [16].

Obesità e asma

L'asma è definita come una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da un aumento della reattività delle vie aeree e una conseguente ostruzione reversibile delle vie aeree. L'iperreattività dell'asma bronchiale comprende sia broncodilatazione in risposta ad agonisti β_2 che broncostrizione ad uno stimolo quale l'esercizio fisico o la metacolina. I sintomi includono respiro sibilante, tosse, mancanza di respiro e senso di costrizione toracica. Nella risposta infiammatoria cronica giocano un ruolo fondamentale mastcellule, eosinofili, linfociti T, neutrofilii e cellule epiteliali: tale infiammazione è un fattore determinante dell'iperreattività bronchiale ed è responsabile della comparsa di sintomi associati a broncostruzione reversibile, sia spontaneamente che dopo terapia.

Le prime segnalazioni dell'associazione tra asma ed eccesso di peso risalgono all'inizio degli anni Ottanta. Il tema è poi stato ripreso negli ultimi anni da studi principalmente condotti negli USA ed in Europa che hanno evidenziato un'augmentata prevalenza di obesità associata ad asma, suggerendo anche una possibile relazione causale tra queste due condizioni.

Anche se l'esatta natura di questa associazione rimane poco chiara, molti studi suggeriscono che l'obesità aumenta il rischio d'incidenza di asma. Inoltre, è riportato che i soggetti affetti da asma bronchiale persistente presentano una limitazione significativa della capacità di effettuare attività fisica e pertanto riducono la spesa energetica, contribuendo all'ulteriore incremento di peso [17]. Lessard e collaboratori hanno dimostrato che gli individui obesi hanno più probabilità di avere un'asma non controllata rispetto ai non obesi [18].

Studi recenti hanno suggerito che nel soggetto obeso generalmente l'obesità precede lo sviluppo dei sintomi simil-asmatici (respiro sibilante, tosse, dispnea e senso di costrizione toracica) e che questi ultimi sembrano essere reversibili con la perdita di peso.

Un ampio studio di coorte condotto in Israele nel 2004 su 5.984 bambini ha valutato i sintomi e il trattamento dell'asma tramite un questionario e mediante l'esecuzione di una spirometria. I soggetti obesi (BMI > 95° percentile) hanno presentato maggiore incidenza di asma (7,2 vs 3,9%), più wheezing (14,5 vs 10,5%) ed un maggior consumo di farmaci broncodilatatori inalatori (15,9 vs 8,8%), rispetto ai normopeso. Lo stesso studio ha tuttavia evidenziato che l'iperreattività bronchiale era più frequente tra gli asmatici non obesi rispetto agli asmatici obesi (51,4 vs 27,8%) [19].

Un'ampia metanalisi di dodici studi ha fornito una stima del rischio di sviluppare asma nei bambini in sovrappeso (BMI > 85° percentile) e nei bambini con elevato peso alla nascita (3,8 kg oppure *Ponderal Index* di 2,5 g/cm³ o 27 kg/m²), concludendo che l'eccesso ponderale nei bambini in età scolare aumenta il rischio di sviluppare asma di circa il 50% (Rischio Relativo, RR = 1,5; Intervallo di confidenza, IC 95% 1,2-1,8). L'effetto di un peso elevato alla nascita sembra essere meno pronunciato, ma ancora molto significativo, con un RR di 1,2 se paragonato al rischio di sviluppare la malattia nei bambini con normale peso alla nascita [20]. Nella relazione tra asma e obesità sembrano essere coinvolti fattori non solo meccanici (legati all'accumulo di grasso), ma anche infiammatori (aumento dei livelli di leptina e di citochine proinfiammatorie come IL-6 e IL-1) e genetici (legati all'espressione dei recettori degli estrogeni e dei β -recettori). In particolare, la leptina, che appartiene alla famiglia delle citochine IL-6, possiede

recettori non solo a livello ipotalamico ma anche a livello polmonare e sulle cellule emopoietiche. Essa è in grado di stimolare la sintesi del surfattante nel polmone fetale e la proliferazione delle cellule epiteliali tracheali. Oltre ai suoi effetti sulla funzione delle cellule immuni, la leptina possiede anche effetti sull'infiammazione promuovendo il rilascio di TNF- α e di IL-6 da parte di macrofagi e linfociti e aumentando in tal modo l'iperreattività delle vie aeree. Studi su modelli animali hanno dimostrato che seppure la leptina sierica sia aumentata nell'obesità, si osserva una resistenza periferica sul comportamento alimentare e sull'attività simpatica a livello del grasso bruno. È ipotizzabile che vi sia una resistenza agli effetti della leptina anche a livello polmonare o sulle cellule immuni: questo potrebbe spiegare una prevalenza della risposta di tipo Th-2 e/o un ridotto sviluppo delle dimensioni polmonari nel bambino, condizioni queste che potrebbero facilitare lo sviluppo di asma [21].

Conclusioni

Ancora oggi sono pochi i bambini con sovrappeso che sono sottoposti a *screening* per le condizioni correlate all'obesità. I bambini che vengono "trascurati" di più sembrano essere quelli più piccoli (di età inferiore a cinque anni) e quelli con un BMI tra l'85° e il 94° percentile, quindi in sovrappeso e a rischio di sviluppare obesità. Poiché queste condizioni sono spesso asintomatiche, nonostante un rischio significativo di morbilità a lungo termine, la diagnosi precoce e l'intervento sono di primaria importanza. Diviene sempre più importante la predisposizione di chiare Linee Guida che possano essere uno strumento d'aiuto al pediatra per la diagnosi precoce e per la gestione dei bambini a rischio di complicanze.

Bibliografia

1. Lobstein T, Baur L, Uauy R; IASO International Obesity Task Force. *Obesity in children and young people: a crisis in public health*. *Obes Rev* 2004; 5: 4-104.
2. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity*. Geneva: The Office of Publication, WHO, 1999.
3. Deane S, Thomson A. *Obesity and the pulmonologist*. *Arch Dis Child* 2006; 91: 188-191.
4. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, et al. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol* 2013; 58: 1218-1229.
5. Koenig SM. *Pulmonary complications of obesity: a review*. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249-279.
6. Tauman R, Gozal D. *Obesity and obstructive sleep apnea in children*. *Paediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: 247-259.
7. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, et al. *Pulmonary physiological changes of morbid obesity*. *Am J Med Sci* 1999; 318: 293-297.
8. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. *Effect of obesity and fat distribution on ventilation function: the normative aging study*. *Chest* 1997; 111: 891-898.
9. Collins LC, Hoberty PD, Walker JF, et al. *The effect of body fat distribution on pulmonary function tests*. *Chest* 1995; 107: 1298-1302.
10. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, et al. *Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents*. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 176-183.
11. Li AM, Chan D, Wong E, et al. *The effects of obesity on pulmonary function*. *Arch Dis Child* 2003; 88: 361-363.
12. Jenkins SC, Moxham J. *The effects of mild obesity on lung function*. *Respir Med* 1991; 85: 309-311.
13. Lazarus R, Colditz G, Berkey CS, et al. *Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children*. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 187-194.
14. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. *Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Association with obesity, race, and respiratory problems*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1527-1532.
15. Wing YK, Hui SH, Pak WM, et al. *A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children*. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1043-1047.
16. Nobili V, Cutrera R, Liccardo D, et al. *Obstructive sleep apnea syndrome affects liver histology and inflammatory cell activation in pediatric nonalcoholic fatty liver disease, regardless of obesity/insulin resistance*. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 66-76.
17. Guibas GV, Manios Y, Xepapadaki P, et al. *The obesity-asthma link in different ages and the role of body mass index in its investigation: findings from the Genesis and Healthy Growth Studies*. *Allergy* 2013; 68: 1298-1305.
18. Lessard A, Turcotte H, Cormier Y, et al. *Obesity and asthma: a specific phenotype?* *Chest* 2008; 134: 317-323.
19. Flaherman V, Rutherford GW. *A meta-analysis of effect of high weight on asthma*. *Arch Dis Child* 2006; 91: 334-339.
20. Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D. *The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis?* *J Asthma* 2004; 41: 403-410.
21. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. *Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Association with obesity, race, and respiratory problems*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1527-1532.

Riccardo Castagnoli^{*,**}, Chiara Valsecchi^{**}, Sara Carlotta Tagliacarne^{**}, Silvia Caimmi^{*}, Amelia Licari^{*}, Maria Chiara Leoni^{*-**}, Anna Maria Castellazzi^{**}, Gian Luigi Marseglia^{*-**}

* Dipartimento di Pediatria, Fondazione IRCCS, Policlinico "San Matteo", Pavia; ** Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia

Il ruolo dei probiotici nelle infezioni respiratorie in età pediatrica

The role of probiotics in childhood infectious respiratory diseases

Parole chiave: probiotici, microbiota, bambini, infezioni, malattie respiratorie

Keywords: probiotics; microbiota, children; infections; respiratory diseases

Riassunto. Il microbiota gioca un ruolo fondamentale sia nel mantenimento dell'omeostasi intestinale, grazie all'interazione tra i microrganismi e la componente innata del sistema immunitario, sia nella maturazione dell'immunità adattativa. L'efficacia dei probiotici nelle malattie gastrointestinali è ben dimostrata. È stato ipotizzato che il microbiota possa avere importanti effetti immunomodulanti anche a livello dell'apparato respiratorio, giustificando l'applicazione dei probiotici nell'ambito delle infezioni respiratorie. Lo scopo di questo articolo è quello di analizzare l'efficacia dei probiotici come supporto terapeutico nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni respiratorie in età pediatrica. È stata eseguita una ricerca attraverso il database elettronico PUBMED, prendendo in considerazione gli studi riguardanti pazienti pediatriche pubblicati tra gennaio 2009 e febbraio 2014. Abbiamo eseguito una ricerca anche attraverso il database CENTRAL per analizzare gli studi più rilevanti pubblicati prima degli ultimi cinque anni. L'eterogeneità dei risultati e la differente qualità degli studi rappresentano una limitazione per un'assoluta raccomandazione dell'uso dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni respiratorie in età pediatrica. Sono necessarie ulteriori evidenze, derivate da studi controllati randomizzati, per confermare l'efficacia dei probiotici; in particolare sarà fondamentale condurre studi in cui siano standardizzati i ceppi batterici utilizzati, le dosi dei probiotici somministrate e la durata del trattamento.

Accettato per la pubblicazione il 1° luglio 2014

Corrispondenza: Riccardo Castagnoli, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia, p.le Golgi 19, 27100 Pavia
e-mail: riccardo.castagnoli@yahoo.it

Introduzione

La cute e le mucose sono colonizzate da più di 10^{14} microbi che, nel loro insieme, costituiscono il microbiota umano. La presenza di questi microrganismi nel corso dell'evoluzione umana ha portato allo sviluppo di un rapporto di simbiosi tra uomo e microbiota [1]. In particolare, il rapporto tra il sistema immunitario dell'ospite e il microbiota sembra essere ancora più importante nei bambini. Ci sono numerose evidenze che dimostrano come la flora microbica commensale sia fondamentale per lo sviluppo della tolleranza immunologica nel periodo postnatale [2].

Alla nascita, l'apparato gastrointestinale è sterile e la colonizzazione da parte dei microrganismi si completa in circa una settimana. Una fonte importante di batteri è rappresentata dal latte materno, che contiene fino a 10^9 microbi/L ed è in grado di conferire al lattante un'immunità passiva di tipo naturale [3]. Il microbiota presenta un ruolo fondamentale non solo nel mantenimento dell'omeostasi intestinale, grazie all'interazione tra i microrganismi e la componente innata del sistema immunitario, ma anche nella maturazione dell'immunità adattativa [4].

I batteri commensali stimolano le cellule epiteliali intestinali, le cellule dendritiche della lamina propria e i macrofagi a promuovere lo sviluppo e l'attivazione dei linfociti T regolatori con attività immunomodulante; inoltre, l'induzione dell'immunità adattativa per opera del microbiota sembra prevenire la traslocazione di batteri dal tratto gastrointestinale. Questa interazione può contribuire all'eliminazione dei patogeni attraverso l'opsonizzazione e altri meccanismi immunologici [1]. Nell'ambito dei batteri, i probiotici sono definiti dalla United Nation's Food and Agricultural Organization (FAO) e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come "microrganismi vivi che, quando somministrati in quantità adeguate, conferiscono un beneficio per la salute dell'ospite" [5].

I probiotici sono batteri o lieviti capaci di colonizzare la mucosa intestinale e ricostituire il rapporto simbiotico caratteristico della microflora intestinale. La maggior parte dei probiotici appartiene ai ceppi batterici dei *Lactobacilli* e dei *Bifidobacteria* [6]. I probiotici sono in grado di modulare la risposta immunitaria attraverso la regolazione della produzione dei mediatori pro- e antinfiammatori, favorendo la tolleranza immunologica. Inoltre, sono in grado di regolare l'omeostasi intestinale e promuovere una risposta immunitaria bilanciata [7]. La loro efficacia nelle malattie gastrointestinali è ben dimostrata. È stato dimostrato che i probiotici riducono il rischio di diarrea associata all'assunzione di antibiotici e di diarrea infettiva acuta. Ci sono evidenze che il loro utilizzo possa ridurre la sintomatologia dei pazienti con sindrome dell'intestino irritabile e possa prevenire l'enterocolite necrotizzante [8].

Sulla base di questi riscontri, è stato ipotizzato che il microbiota possa avere importanti effetti immunomodulanti anche a livello dell'apparato respiratorio, giustificando l'applicazione dei probiotici nell'ambito delle infezioni respiratorie. Abbiamo analizzato l'efficacia dei probiotici come supporto terapeutico nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni respiratorie in età pediatrica, considerando i più recenti *trial* clinici.

Materiali e metodi

È stata eseguita una ricerca attraverso il database elettronico PUBMED utilizzando le parole: "probiotics", "bifidobacterium", "lactobacillus", associate ai termini: "children" e "respiratory infections". L'analisi ha riguardato gli studi su pazienti pediatrici

disponibili in lingua inglese e pubblicati tra gennaio 2009 e febbraio 2014.

Abbiamo eseguito una ricerca anche attraverso il *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) per analizzare gli studi più importanti pubblicati prima di gennaio 2009.

Risultati

I possibili meccanismi attraverso cui i probiotici sono in grado di prevenire l'insorgenza delle infezioni dell'apparato respiratorio includono:

- l'inibizione dell'adesione dei patogeni;
- la produzione di molecole con azione antimicrobica;
- l'induzione della produzione di mucine da parte delle cellule epiteliali;
- il rafforzamento della barriera mucosale tramite la stimolazione del rinnovamento delle cellule epiteliali e la riduzione della permeabilità;
- la modulazione del sistema immune attraverso l'attivazione delle cellule presentanti l'antigene.

I probiotici sono anche in grado di stimolare la produzione di citochine pro-infiammatorie da parte delle cellule immunocompetenti ed epiteliali, favorendo in questo modo la risposta immune cellulomediata e l'attivazione delle cellule T citotossiche, dei fagociti e delle cellule NK e la proliferazione e la maturazione dei linfociti B che producono IgA secretorie [9-10] (Figura 1).

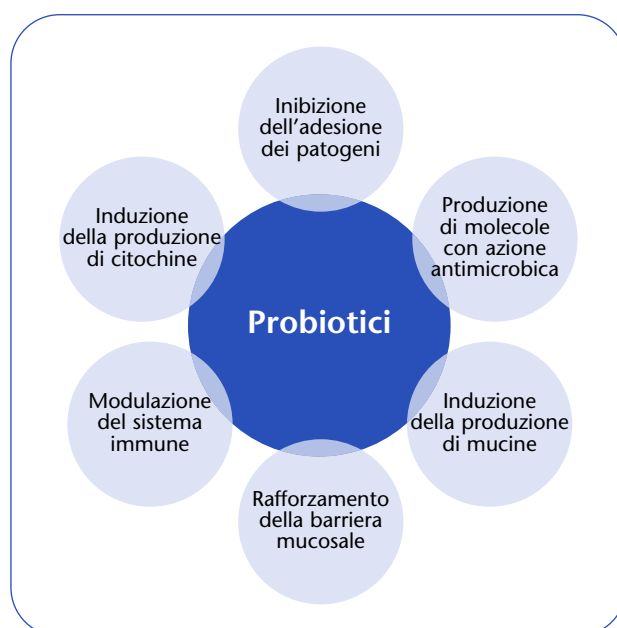


Figura 1 Possibili meccanismi attraverso cui i probiotici sono in grado di prevenire l'insorgenza delle infezioni dell'apparato respiratorio.

Diversi studi clinici hanno dimostrato che alcuni microrganismi probiotici possono ridurre l'incidenza delle infezioni respiratorie virali e batteriche, oltre a ridurre in maniera significativa la severità e la durata degli episodi infettivi nell'uomo [11].

Hatakka e collaboratori hanno pubblicato uno dei primi e più completi studi sull'effetto a lungo termine dell'assunzione di latte supplementato con probiotici per la prevenzione delle infezioni respiratorie. Lo studio ha dimostrato che *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) riduce l'incidenza e la severità degli episodi infettivi in pazienti pediatriche. In particolare, nel gruppo trattato con LGG, è stata osservata una riduzione del 17% nel numero di bambini che hanno sviluppato infezioni respiratorie ed una diminuzione del 19% dei pazienti sottoposti a trattamenti antibiotici per le infezioni respiratorie [12]. Questo studio ha messo in evidenza l'efficacia della supplementazione probiotica nel ridurre l'incidenza e la severità delle infezioni respiratorie e ha gettato le basi per ulteriori e più approfonditi studi in questo ambito.

Nel 2011 la Cochrane Collaboration ha condotto una metanalisi di studi clinici controllati randomizzati allo scopo di valutare criticamente i lavori scientifici in questo campo, considerando in particolar modo l'impiego dei probiotici per la prevenzione delle infezioni acute delle alte vie respiratorie. Per la metanalisi, sono stati presi in considerazione dieci *trial* clinici che hanno coinvolto complessivamente 3.451 partecipanti. I probiotici si sono dimostrati in grado di ridurre il numero degli episodi infettivi a carico delle alte vie aeree e la necessità di trattamento antibiotico. Gli Autori hanno, tuttavia, posto l'accento su alcuni limiti di questa metanalisi, tra cui l'estrema eterogeneità degli studi [13].

Tra i *trial* considerati, sette erano stati effettuati su neonati e bambini. Questi studi hanno mostrato dati contrastanti riguardo all'efficacia dei probiotici nel ridurre il numero degli episodi infettivi e non hanno permesso pertanto di confermare in modo univoco il loro effetto benefico. Inoltre, non è stato possibile ottenere informazioni utili circa la loro efficacia nel ridurre la durata degli episodi infettivi nei bambini [14].

È importante sottolineare che la maggior parte degli studi clinici valuta la possibile applicazione dei probiotici come supporto terapeutico per la prevenzione e il trattamento delle infezioni sia dell'apparato respiratorio sia del tratto gastrointestinale.

Pochi studi analizzano esclusivamente il ruolo dei probiotici nelle infezioni respiratorie.

Nel primo grande studio clinico randomizzato su pazienti pediatriche, Sazawal e collaboratori hanno valutato la correlazione tra l'assunzione di una miscela di prebiotici e probiotici addizionati al latte per un anno consecutivo e l'insorgenza di infezioni gastrointestinali e respiratorie. In questo studio, 624 bambini di età compresa tra uno e tre anni sono stati suddivisi in due gruppi distinti: uno che ha assunto il latte di controllo e uno che ha assunto il latte addizionato con oligosaccaridi e *Bifidobacterium lactis* HN019. Gli Autori hanno riscontrato un significativo beneficio da parte dei pazienti randomizzati a ricevere prebiotici e probiotici, con una riduzione degli episodi di diarrea, polmonite e febbre. Gli episodi di polmonite si sono ridotti del 24% (95% IC 0-42%; $p=0,05$) e gli episodi acuti d'infezione delle vie respiratorie del 35% (95% IC 0-58%; $p=0,05$) [15].

In un altro *trial* clinico controllato, 638 bambini di età compresa fra tre e sei anni sono stati randomizzati a ricevere un latte fermentato contenente *Lactobacillus casei* DN-114 001 o placebo per un periodo complessivo di novanta giorni. L'incidenza delle patologie infettive nel gruppo che ha assunto il probiotico era del 19% inferiore rispetto al gruppo di controllo (rapporto d'incidenza = 0,81; 95% IC 0,65-0,99; $p=0,046$). In particolare, per quanto riguarda le infezioni respiratorie, l'incidenza delle patologie infettive delle alte e delle basse vie aeree era, rispettivamente, del 18 e del 2% inferiore nel gruppo trattato con probiotici rispetto al gruppo di controllo [16].

Uno studio recente ha esaminato l'effetto della supplementazione di calcio e di due ceppi probiotici (*Lactobacillus casei* CRL431 e *Lactobacillus reuteri* DSM17938) sull'incidenza di diarrea acuta e d'infezioni acute del tratto respiratorio in bambini che vivono nella zona est di Jakarta, in Indonesia. Sono stati utilizzati probiotici simili, dal punto di vista filogenetico, a ceppi batterici già noti per la loro efficacia nel ridurre gli episodi di diarrea nei pazienti pediatriche. I risultati hanno mostrato che l'assunzione di calcio e di *Lactobacillus casei* CRL431 non ha influenzato in alcun modo l'*outcome* clinico dei bambini affetti da diarrea, mentre la supplementazione con *Lactobacillus reuteri* DSM17938 ha ridotto significativamente l'incidenza degli episodi d'infezioni gastrointestinali. In questo studio, tuttavia, non si

osservavano effetti significativi dei probiotici sulla riduzione delle infezioni respiratorie [17].

Rautava e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, somministrando una miscela di LGG e *Bifidobacterium lactis* Bb-12 o il placebo in una coorte di pazienti pediatriche dai due ai dodici mesi di vita. Durante il primo anno di vita, nove pazienti (28%) che hanno assunto i probiotici e ventidue pazienti (55%) che hanno ricevuto il placebo, hanno presentato infezioni ricorrenti delle vie respiratorie (rischio relativo (RR) 0,51 (95% IC 0,27-0,95); $p = 0,022$) [18].

Risultati simili sono stati riportati in uno studio condotto da Leyer e collaboratori, in cui 326 bambini di età compresa fra tre e cinque anni sono stati randomizzati in tre gruppi per ricevere placebo o un prodotto a base di *Lactobacillus acidophilus* NCFM o una miscela di *Lactobacillus acidophilus* NCFM e *Bifidobacterium animalis subsp lactis* Bi-07 due volte al giorno per sei mesi. Rispetto al gruppo trattato con il placebo, i bambini che hanno ricevuto il probiotico singolo o la miscela hanno presentato una significativa diminuzione dell'incidenza e della durata di episodi febbrili, tosse e rinorrea; inoltre è stata osservata una riduzione della durata dei trattamenti antibiotici e del numero di giorni di scuola persi a causa della malattia [19].

In un altro *trial* clinico è stato valutato l'effetto di *Bacillus clausii*; nello studio sono stati arruolati ottanta bambini: quaranta hanno ricevuto il probiotico per tre mesi, mentre agli altri quaranta è stato somministrato, per lo stesso periodo, il placebo. I bambini che hanno assunto *Bacillus clausii* hanno mostrato una minore durata delle infezioni respiratorie, sia nel periodo di trattamento, sia nel periodo di *follow-up* [20].

In un recente *trial* clinico, novantaquattro neonati pretermine hanno ricevuto per via orale una miscela di prebiotici (galatto-oligosaccaridi e polidestrosio 1:1), un probiotico (LGG, ATCC 53103) o il placebo (cellulosa microcristallina) dai tre ai sessanta giorni di vita. Nei neonati che assumevano prebiotici o probiotico, è stata osservata una significativa riduzione dell'incidenza delle infezioni del tratto respiratorio e, in particolare, degli episodi infettivi indotti da *Rhinovirus*. Non sono, invece, emerse differenze tra i tre gruppi nella carica virale di *Rhinovirus* durante le infezioni acute o nella durata e severità delle infezioni da *Rhinovirus* [21].

Per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento dell'otite media, le attuali conoscenze sugli effetti dei probiotici sono state analizzate da Niittynen e collaboratori. La somministrazione orale di probiotici si è dimostrata in grado di ridurre l'incidenza dell'otite media in bambini sani. Nei bambini con otite media acuta, la patologia è risultata positivamente influenzabile dal trattamento nasale con streptococchi alpha. Gli Autori, tuttavia, hanno anche riportato risultati contraddittori, suggerendo che questi dati possono essere dovuti ai differenti tipi di probiotici utilizzati e all'estrema variabilità delle popolazioni studiate [10].

Recentemente è stato condotto uno studio su 224 neonati di età compresa tra sette e tredici mesi per valutare l'efficacia dei probiotici nel prevenire episodi di otite media. I neonati sono stati suddivisi in due gruppi: uno a cui è stato assegnato un latte formulato supplementato con probiotici (*Streptococcus thermophilus* NCC 2496, *Streptococcus salivarius* DSM 13084, *Lactobacillus rhamnosus* LPR CGMCC 1.3724) e prebiotici (raftilose/raftiline) e uno a cui è stata somministrata una formula standard (placebo). Nel gruppo che ha assunto probiotici e prebiotici non è stata osservata una differenza statisticamente significativa rispetto al gruppo controllo per quanto riguarda il rischio di sviluppare otite media, i trattamenti antibiotici e il numero di infezioni respiratorie [22].

I dati fin qui riportati mostrano un'elevata eterogeneità delle risposte alla supplementazione con probiotici e in alcuni casi i risultati si sono dimostrati contrastanti. Questo potrebbe essere dovuto alla grande varietà di ceppi probiotici presi in esame nei vari *trial* clinici. È ormai noto che ogni specie batterica presenta una sua specificità d'azione [23-24].

Dagli studi riportati in Letteratura, si evince che, nonostante i numerosi ceppi presi in considerazione, i migliori risultati nella prevenzione e trattamento delle malattie respiratorie sono stati ottenuti con un numero ristretto di ceppi. In particolare, la somministrazione di LGG si è dimostrata efficace nel prevenire le infezioni respiratorie. Hojsak e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco su 742 pazienti pediatriche ospedalizzate che hanno ricevuto un latte fermentato addizionato con 10^9 CFU/100 mL di LGG o un placebo. Nel gruppo che ha ricevuto LGG, si è osservata una significativa riduzione sia delle infezioni gastrointestinali

(RR 0,40; 95% IC 0,25-0,70) sia delle infezioni respiratorie (RR 0,38; 95% IC 0,18-0,85) [25].

In un altro studio, lo stesso gruppo di ricerca ha dimostrato l'efficacia di LGG nella prevenzione delle infezioni gastrointestinali e respiratorie in bambini che frequentavano gli asili nido [26].

Considerando questi promettenti risultati, è stato recentemente valutato l'effetto dell'assunzione di LGG, per un periodo complessivo di ventotto settimane, sull'incidenza di malattie respiratorie in bambini che frequentano gli asili nido. In un sottogruppo di 128 bambini è stata osservata un'associazione tra la riduzione della frequenza delle malattie respiratorie e la presenza di LGG nelle feci dei bambini. Questo studio ha dimostrato l'importante associazione tra il riscontro del ceppo probiotico nelle feci e la prevalenza dei sintomi [27].

Alla luce di questi risultati sembra opportuno pensare a nuovi studi clinici in cui sia analizzata la presenza di LGG nelle feci dei pazienti, allo scopo d'identificare un possibile sottogruppo di bambini che sembra maggiormente sensibile agli effetti benefici della supplementazione probiotica.

Conclusioni

Abbiamo preso in considerazione numerosi studi clinici che analizzano la possibile applicazione dei probiotici per la prevenzione o il trattamento delle infezioni respiratorie dei bambini, descrivendo il loro possibile meccanismo immunologico e l'efficacia clinica.

L'eterogeneità dei risultati e la differente qualità degli studi rappresentano una limitazione per un'assoluta raccomandazione nell'uso dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni

respiratorie in età pediatrica. È importante sottolineare che l'efficacia dei probiotici si è dimostrata essere fortemente dipendente dallo specifico ceppo preso in esame. È noto, infatti, che ogni specie batterica presenta caratteristiche particolari (con uno specifico effetto immunomodulante locale e sistemico) e influenza in modo peculiare il microbiota intestinale.

A complicare ulteriormente l'analisi vi è il fatto che l'effetto delle preparazioni con più probiotici può essere diverso rispetto a quello dei singoli probiotici; inoltre, la loro azione può essere influenzata dai metodi di preparazione e dalle matrici alimentari con cui vengono somministrati. Come già ricordato, l'effetto dei probiotici è strettamente correlato al microbiota intestinale e al sistema immunitario dell'ospite ed essi sono a loro volta dipendenti dalle condizioni cliniche e dalla dieta dell'individuo.

L'eterogeneità della risposta individuale nella risoluzione delle infezioni respiratorie può essere dovuta al fatto che la supplementazione con probiotici non si sostituisce alla terapia farmacologica, ma si pone come supporto alle terapie standard. È importante ricordare che l'efficacia e l'effetto immunomodulante della supplementazione con probiotici sono limitati al periodo di durata del trattamento.

Sono necessarie ulteriori evidenze derivate da studi controllati randomizzati per confermare l'efficacia dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle infezioni respiratorie nei bambini. In particolare, sarà fondamentale condurre studi in cui siano standardizzati i ceppi batterici utilizzati, le dosi dei probiotici somministrate e la durata del trattamento.

Bibliografia

1. Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2013; 5: 321-335.
2. Björkstén B. Effects of intestinal microflora and the environment on the development of asthma and allergy. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 3-4: 257-270.
3. LeBouder E, Rey-Nores JE, Rushmere NK, et al. Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J Immunol* 2003; 171: 6680-6689.
4. Kiyono H, Fukuyama S. NALT-versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 9: 699-710.
5. Joint FAO/WHO. Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria. WHO 2001. Disponibile online su: www.who.int/food-safety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf?ua=1. Ultimo accesso 14 luglio 2014.
6. Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. *Clin Nutr* 2010; 6: 701-725.
7. Isolauri E, Rautava S, Salminen S. Probiotics in the development and treatment of allergic disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 4: 747-762.
8. Kligler B, Cohnssen A. Probiotics. *Am Fam Physician* 2008; 78: 1073-1078.
9. Hatakka K. Probiotics in the prevention of clinical manifestations of common infectious diseases in children and in the elderly. Ph.D. Thesis, University of Helsinki, Helsinki, 2007. Disponibile online a: <https://helda.helsinki.fi/handle/10138/23005>. Ultimo accesso 14 luglio 2014.
10. Niittynen L, Pitkäranta A, Korpela R. Probiotics and otitis media in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 4: 465-470.
11. Vouloumanou EK, Makris GC, Karageorgopoulos DE, et al. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34: 197.e1-197.e10.
12. Hatakka K, Savilahti E, Pönkä A, et al. Effect of long term consumption of probiotic milk on infections in children attending day care centres: double blind, randomised trial. *BMJ* 2001; 322: 1327.
13. Hao Q, Lu Z, Dong BR, Huang CQ, et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9: CD006895.
14. Williams K, Tang M, Williams K. Probiotics may prevent upper respiratory tract infections, but should we recommend them? *J Paediatr Child Health* 2012; 48 (10): 942-943.
15. Sazawal S, Dhingra U, Hiremath G, et al. Prebiotic and probiotic fortified milk in prevention of morbidities among children: community-based, randomized, double blind, controlled trial. *PLoSOne* 2010; 5: e12164.
16. Merenstein D, Murphy M, Fokar A, et al. Use of a fermented dairy probiotic drink containing *Lactobacillus casei* (DN-114 001) to decrease the rate of illness in kids: the DRINK study. A patient-oriented, double-blind, cluster-randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 669-677.
17. Agustina R, Kok FJ, van de Rest O, et al. Randomized trial of probiotics and calcium on diarrhea and respiratory tract infections in Indonesian children. *Pediatrics* 2012; 129: e1155-64.
18. Rautava S, Salminen S, Isolauri E. Specific probiotics in reducing the risk of acute infections in infancy—a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr* 2009; 11: 1722-1726.
19. Leyer GJ, Li S, Mubasher ME, et al. Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children. *Pediatrics* 2009; 2: e172-e179.
20. Marseglia GL, Tosca M, Cirillo I, et al. Efficacy of *Bacillus clausii* spores in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a pilot study. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 1: 13-17.
21. Luoto R, Ruuskanen O, Waris M, et al. Prebiotic and probiotic supplementation prevents rhinovirus infections in preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 133: 405-413.
22. Cohen R, Martin E, de La Rocque F, et al. Probiotics and prebiotics in preventing episodes of acute otitis media in high-risk children: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 810-814.
23. del Giudice MM, Leonardi S, Ciprandi G, et al. Probiotics in childhood: allergic illness and respiratory infections. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: S69-S72.
24. Weichert S, Schroten H, Adam R. The role of prebiotics and probiotics in prevention and treatment of childhood infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 859-862.
25. Hojsak I, Abdovi S, Szajewska H, et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatrics* 2010; 5: e1171-e1177.
26. Hojsak I, Snovak N, Abdovi S, et al. *Lactobacillus GG* in the prevention of gastrointestinal and respiratory tract infections in children who attend day care centers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2010; 29: 312-316.
27. Kumpu M, Kekkonen RA, Kautiainen H, et al. Milk containing probiotic *Lactobacillus rhamnosus GG* and respiratory illness in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1020-1023.

Carlotta Povesi Dascola, Lavinia Fanciullo, Carlo Caffarelli

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Università degli Studi di Parma

Allergia alimentare e asma Cosa c'è di nuovo?

Food allergy and asthma What's new?

Parole chiave: asma, allergia alimentare, sensibilizzazione agli alimenti

Keywords: *asthma, food allergy, sensitivity to food*

Riassunto. Asma e allergia alimentare sono malattie con un'elevata frequenza in età pediatrica ed in continuo aumento. Queste due patologie possono avere in comune gli stessi fattori di rischio, coesistere o avere un rapporto di causa-effetto. Si pone anche la questione di come avvenga la sensibilizzazione primaria agli alimenti. Tradizionalmente, l'alta prevalenza di allergia alimentare che caratterizza i bambini piccoli è stata associata con la sensibilizzazione per via orale. Tuttavia, ci si potrebbe sensibilizzare anche per via cutanea e inalatoria. Gli alimenti possono provocare asma sia se ingeriti che dopo inalazione, comportandosi come aeroallergeni. Occorre tenere presente che i soggetti con asma e allergia alimentare possono avere più facilmente asma grave e reazioni anafilattiche. È sempre necessario un accurato iter diagnostico per identificare il cibo in causa così da evitarne l'esposizione. I pazienti devono essere istruiti a trattare prontamente la reazione e all'uso dell'adrenalina autoiniezzabile.

Accettato per la pubblicazione l'8 luglio 2014

Corrispondenza: Carlo Caffarelli, Clinica Pediatrica, Unità di Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliera-Universitaria, Università di Parma, Via Gramsci 14, 43122 Parma
e-mail: carlo.caffarelli@unipr.it

Introduzione

Asma e allergia alimentare sono malattie che hanno un'elevata frequenza in età pediatrica. Circa il 12% dei bambini americani [1] e l'8% di quelli italiani [2] ha una diagnosi di asma.

Dati recenti indicano che l'allergia alimentare nei bambini è in aumento [3].

La prevalenza delle allergie alimentari dipende dal metodo utilizzato per fare la diagnosi. Le valutazioni fondate sull'anamnesi sovrastimano il problema rispetto a quelle che si basano sul test di provocazione orale per il cibo, che è il *gold standard* diagnostico. La prevalenza di allergia ad alimenti autoriferita varia tra il 3 e il 35% [4-5]; tuttavia, con il test di provocazione orale è confermata dall'1 al 10,8% dei casi [5].

Allergia alimentare e asma hanno un rapporto reciproco complesso. Possono avere in comune gli stessi fattori di rischio, come l'atopia o fattori ambientali. Possono, più spesso, coesistere, essere predisponenti, come nella "marcia atopica" in cui la sensibilizzazione precoce agli alimenti in lattanti con eczema favorisce lo sviluppo di asma, o più raramente avere un rapporto di causa-effetto [6] (Tabella 1).

Tabella 1 Relazione tra allergia alimentare e asma.

Condivisione dei fattori di rischio

- atopia
- genetica
- ambiente

Coesistenza

- indipendenza accidentale
- predisposizione programmata (marcia atopica)

Rapporto causale

Associazione di asma e sensibilizzazione agli alimenti

La coesistenza di asma e sensibilizzazione agli alimenti è maggiore di quanto ci si potrebbe aspettare se il rapporto fosse casuale. La frequenza di sensibilizzazione al cibo nei bambini asmatici è appunto più elevata rispetto alla popolazione generale non asmatica [7-8].

Il 45% dei soggetti asmatici è sensibilizzato (immunoglobuline E (IgE) specifiche per alimento maggiori a 0,35 kU/L) ad almeno uno dei sei cibi più allergizzanti negli USA (uova, latte, soia, arachidi, grano e pesce) [7].

Il rischio di essere sensibilizzato a latte, uova, arachidi, gamberetti e a multipli alimenti è più elevato negli asmatici [8]. I bambini con allergia alimentare sintomatica a latte, uovo, arachidi e frutta con guscio sono più a rischio di avere asma e di svilupparla precocemente; inoltre il rischio aumenta se l'allergia al cibo è multipla o grave [9].

Negli asmatici adulti è stata osservata una maggiore prevalenza di IgE verso i componenti molecolari di alimenti di origine vegetale, ma non animale. Inoltre, in questi pazienti, se le IgE erano positive per i pollini, le IgE verso i componenti molecolari degli alimenti si associavano con l'asma e l'aumento dell'esalazione di ossido nitrico (*Fractional exhaled Nitric Oxide*, FeNO).

Negli asmatici, l'aumento del FeNO, della reattività delle vie aeree e degli eosinofili circolanti si associa ad IgE per albume, latte, merluzzo, grano, arachidi e soia [10].

I bambini che sono sensibili agli alimenti hanno asma più grave e, viceversa, le gravi reazioni anafilattiche al cibo si associano con l'asma. È stato infatti osservato che, a confronto con gli asmatici non sensibilizzati agli alimenti, quelli con almeno una sensibilizzazione agli alimenti hanno più probabilità di essere ricoverati, di utilizzare farmaci steroidei [7] e di essere visitati in Pronto Soccorso per asma [8].

I bambini che necessitano di terapia intensiva per un attacco acuto d'asma presentano un'età inferiore e hanno una maggiore probabilità di essere allergici al cibo [11].

Guardando il rovescio della medaglia, è stato riportato che l'asma è un fattore di rischio per le reazioni anafilattiche più gravi o fatali al cibo. Infine l'asma è la principale causa di decesso nella maggior parte dei pazienti con anafilassi da allergia alimentare.

Allergia agli alimenti e predizione di sviluppo di asma

È stato osservato che la sensibilizzazione agli allergeni alimentari è un fattore di rischio per lo sviluppo di *wheezing* [12], asma e sensibilizzazione ad aeroallergeni [6].

Per tale motivo l'*Asthma Predictive Index* (API), un punteggio utilizzato per identificare i soggetti con *wheezing* che potranno sviluppare asma, è stato modificato tenendo conto, come criterio minore, della sensibilizzazione allergica a latte, uovo ed arachidi al posto della rinite allergica, come criterio primario la presenza di almeno quattro episodi di *wheezing* per anno invece di almeno tre e aggiungendo come criterio maggiore la sensibilizzazione ad aeroallergeni. L'API modificato in una popolazione ad alto rischio con storia familiare di atopia e/o asma ha mostrato un elevato *likelihood ratio* positivo (da 4,9 a 55) per lo sviluppo di asma all'età di sei, otto e undici anni [13].

Considerato che le malattie atopiche respiratorie spesso compaiono in soggetti con eczema atopico e che quest'ultimo si associa ad allergia alimentare, ci si è chiesti se l'allergia alimentare fosse un fattore di rischio per la comparsa di asma indipendentemente dalla presenza di eczema. In effetti, si è osservato che l'eczema non atopico, cioè non associato a sensibilizzazione allergica, comporta un rischio di asma o di allergia alimentare significativamente inferiore.

Inoltre, è stato osservato che la sensibilizzazione specifica ad allergeni alimentari o respiratori è predittiva di comparsa di *wheezing* all'età di sette anni, indipendentemente dal fatto di avere avuto eczema nei primi anni di vita [6].

Conseguentemente, si è sviluppato un crescente interesse nel valutare se la sensibilizzazione agli alimenti fosse correlata con lo sviluppo successivo di asma. È stato osservato che tra gli allergeni alimentari un ruolo principale sembra essere svolto dall'allergia all'uovo sia nella popolazione generale [14-15] che in popolazioni ad alto rischio [16-17].

Un gruppo di lavoro inglese ha seguito una coorte non selezionata di bambini che vivevano nell'isola di Wight, riscontrando che a quattro anni d'età la diagnosi di allergia all'uovo basata sull'anamnesi e i test cutanei positivi era associata con sintomi respiratori, rinite e asma, soprattutto quando coesisteva l'eczema [14]. Inoltre, è stato osservato che la presenza di IgE specifiche per l'uovo nell'infanzia si associava con un aumentato rischio di sviluppare IgE per inalanti nei tre anni successivi [18].

In accordo con questi studi, nei bambini con *wheezing*, la presenza di IgE specifiche per bianco d'uovo, ma non per il latte vaccino, era un fattore di rischio per sviluppare asma all'età di sette-nove anni [17]. Brockow e collaboratori [19] sono invece giunti a conclusioni opposte non riscontrando una correlazione tra sensibilizzazione all'uovo nel primo anno di vita e successiva comparsa di malattie atopiche ai sei anni d'età.

Anche negli studi a lungo termine sono stati riscontrati risultati discordanti. Rhodes e collaboratori [15] arruolarono cento pazienti con familiarità atopica e ne hanno seguiti 63 fino a ventidue anni. Venti di essi avevano *skin prick test* (SPT) positivi per latte e/o uovo nel primo anno di vita; la sensibilità al cibo si associava con un rischio aumentato di asma da adulto. Questo studio ha vari limiti tra i quali il numero esiguo di soggetti sensibili all'uovo e l'elevata quota di pazienti persa al *follow-up*.

Bekkers e collaboratori [16] hanno osservato che, in una coorte di 565 bambini con allergia materna, all'età di un anno le IgE specifiche per l'uovo erano misurabili in 58 soggetti. La presenza di IgE specifiche per l'uovo, ma non per il latte vaccino, era associata con un aumentato rischio cumulativo di asma a undici anni valutata con un questionario annuale. Tuttavia, all'età di undici anni non fu trovata nessuna associazione tra sensibilizzazione all'uovo e prevalenza di asma nell'ultimo anno.

In conclusione, l'associazione di sensibilizzazione all'uovo e asma varia probabilmente in funzione dell'età. La sensibilizzazione all'uovo nell'infanzia può essere utile in soggetti con familiarità atopica positiva [14, 16-17] o *wheezing* [17] per identificare coloro che svilupperanno asma in età prescolare. Studi con un adeguato *follow-up* sono necessari per stabilire se i risultati ottenuti nel bambino rispecchiano il rischio che si ha nell'adulto.

Vie di sensibilizzazione

Si pone anche la questione di come avvenga la sensibilizzazione primaria agli alimenti. Tradizionalmente, l'alta prevalenza di reazioni allergiche all'assunzione degli alimenti che caratterizza i bambini piccoli è stata associata con l'immatunità sia della barriera intestinale che del sistema immunitario. Questo è confermato dal fatto che la grande maggioranza dei bambini allergici ad alimenti perde la propria sensibilità con la crescita.

Tuttavia, sono state proposte anche altre vie di sensibilizzazione: la cutanea e l'inalatoria. In effetti,

c'è una stretta associazione tra allergie alimentari ed eczema atopico e nei bambini con eczema l'applicazione sulla pelle di unguenti a base di olio di arachidi si associa con un significativo aumento della prevalenza di allergia alle arachidi [20].

In modelli murini, è stato dimostrato che la somministrazione precoce per bocca di alte dosi di alimento induce tolleranza e che l'esposizione della cute infiammata al cibo induce invece sensibilizzazione; questa conduce ad una reazione allergica intestinale una volta che lo stesso alimento è assunto per bocca [21].

Sulla base di queste osservazioni è stata avanzata l'ipotesi della doppia esposizione, che prevede il fatto che il contatto del cibo con la pelle porti alla sensibilizzazione, mentre l'ingestione conduce alla tolleranza orale [22].

In accordo con questa possibilità è stato osservato che il consumo familiare di arachidi, ma non l'assunzione da parte del bambino, rappresenta un fattore di rischio per la comparsa di allergia all'arachide [23]. Le proteine delle arachidi consumate restano nella saliva e sulle mani per tre ore e possono essere più facilmente depositate sui mobili che aerodisperse. Infine, il consumo familiare di arachidi è in stretto rapporto con la quantità di proteine dell'arachide che si trova nella culla e nell'area dei giochi [24].

Le reazioni agli allergeni alimentari inalati generalmente si sviluppano nei bambini che avevano avuto reazioni IgE-mediate dopo l'ingestione dell'alimento incriminato. In questi casi un aumento della risposta IgE può essere implicato nell'insorgenza della reazione all'allergene aerodisperso. A questo proposito, è da notare che, in molti pazienti, reazioni cliniche seguenti all'inalazione di arachidi, pesce o crostacei erano più gravi di quelle indotte dall'assunzione orale [25].

D'altra parte una via di sensibilizzazione primaria verso gli allergeni alimentari potrebbe essere quella inalatoria, come è stato dimostrato negli adulti con asma professionale. In questi casi, i livelli di esposizione al cibo sul posto di lavoro sono direttamente legati allo sviluppo dei sintomi, i test cutanei o le IgE sieriche per il cibo incriminato sono di solito positive e l'infiltrato infiammatorio bronchiale è principalmente eosinofilo. Tuttavia, è possibile la presenza di neutrofili in assenza di eosinofili nell'espettorato, suggerendo che può essere implicato anche un meccanismo infiammatorio specifico [25]. In accordo con questi dati è stato riscontrato che

una reazione d'ipersensibilità clinica alle proteine alimentari dopo l'inalazione di arachidi e gamberetti può verificarsi nei bambini che non hanno mai precedentemente ingerito questi stessi cibi. Inoltre, in alcuni bambini gli alimenti possono indurre reazioni cliniche quando sono inalati, mentre sono tollerati quando ingeriti. Questo può essere il risultato di una produzione di IgE specifiche limitata alle vie respiratorie [25].

Un'altra spiegazione è che l'allergenicità delle proteine alimentari possa essere ridotta dalla trasformazione o dalla digestione gastrica, che porta a perdere la loro capacità di indurre reazioni allergiche, mentre allergeni intatti possono provocare reazioni nelle vie aeree.

Reazioni asmatiche da allergia alimentare

Introduzione

L'allergia agli alimenti può indurre sintomi respiratori acuti come la rinite, l'edema laringeo e la tosse. Essi sono meno frequenti di quelli cutanei e gastrointestinali ma sono di solito più gravi, associandosi spesso al coinvolgimento di altri organi.

I disturbi respiratori cronici da allergia alimentare, come la rinite, l'asma e la sindrome di Heiner, sono difficili da valutare e riconoscere. L'asma dovuta ad una reazione d'ipersensibilità agli alimenti non è frequente e può conseguire all'ingestione del cibo o alla sua inalazione.

L'asma da ingestione dell'alimento

Diversi lavori hanno studiato la frequenza delle reazioni asmatiche che compaiono durante il test di provocazione orale per il cibo in pazienti asmatici selezionati in base a criteri clinici o laboratoristici (Figura 1).

Questi studi hanno riportato la comparsa di asma in una minoranza dei bambini asmatici, variabile dal 2 all'8% dei casi. Altri studi hanno valutato la presenza di asma da allergia alimentare in bambini con ipersensibilità agli alimenti e al latte vaccino, riportando complessivamente una frequenza più elevata rispetto a quella nei pazienti con asma.

È interessante notare che solo il 2% dei pazienti aveva broncospasmo isolato. Inoltre va tenuto presente che l'asma da allergia alimentare si può presentare anche in bambini che non avevano mai avuto episodi di broncospasmo in precedenza.

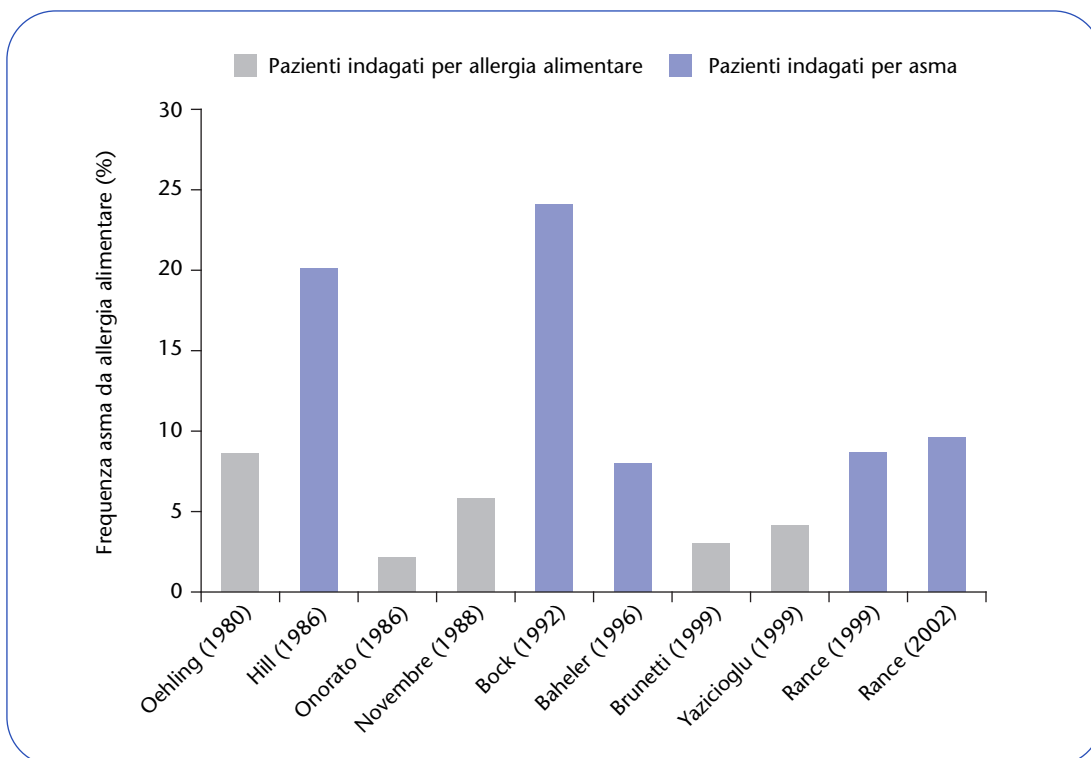


Figura 1 Frequenza dell'asma da allergia alimentare in bambini indagati per asma o allergia alimentare.

Gli alimenti più comunemente responsabili di reazioni asmatiche sono stati le arachidi, il latte vaccino, le uova, la frutta con il guscio, il pesce, la soia ed i crostacei. L'asma da allergia alimentare sembra essere un'evenienza più frequente nei bambini più piccoli e nei bambini che hanno o avevano avuto in passato un eczema e con una più elevata concentrazione di IgE totali sieriche.

Queste ricerche non consentono di trarre conclusioni certe per la disparità dei metodi seguiti e delle popolazioni esaminate. Lo studio ideale dovrebbe essere condotto in bambini asmatici non selezionati sottoposti a test di provocazione per alimenti in doppio cieco.

Il ruolo causale della dieta nell'asma è stato studiato nel bambino da Yusoff e collaboratori [26] in uno studio in singolo cieco. I bambini che seguivano una dieta senza latte e uova ma non i controlli a dieta libera ebbero un significativo miglioramento del *peak expiratory flow* (PEF).

L'asma da inalazione

Gli alimenti possono comportarsi come aeroallergeni e alcuni pazienti presentano reazioni d'ipersensibilità dopo l'inalazione di particelle di cibo. Queste reazioni sono spesso gravi e rischiose per la vita. Nella maggior parte dei pazienti, si hanno sintomi respiratori, asma, tosse, respiro sibilante e oculorinite, ma possono anche verificarsi manifestazioni cutanee quali orticaria (o eruzioni cutanee) e anafilassi.

Gli allergeni alimentari aerodispersi sono generati sia in spazi confinati che all'aperto (per es. il mercato del pesce), spesso durante la cottura, specie se il cibo è bollito o cucinato al vapore [27], o durante la preparazione, quando è tagliato o pulito.

La trasformazione dei prodotti alimentari non è però sempre necessaria per produrre le particelle di cibo sospese nell'aria. Nei bambini, qualsiasi alimento può provocare asma da inalazione ma i più frequentemente coinvolti sono il pesce, i frutti di mare, i legumi, le arachidi, la frutta con il guscio ed il latte vaccino. A seconda degli studi, dall'1 al 10% di tutte le reazioni allergiche agli alimenti è dovuto all'inalazione delle proteine alimentari [28-29].

È da tenere presente che alcune formulazioni di farmaci somministrati per via inalatoria contengono lattosio il quale, di solito, non induce reazioni [30]. È però necessario essere prudenti nei soggetti con una forte allergia al latte, in quanto è

stata descritta una grave reazione allergica in un bambino asmatico e allergico al latte dopo l'assunzione di fluticasone/salmeterolo sotto forma di polvere secca contenente lattosio [31].

La gestione

L'algoritmo diagnostico dell'asma da allergia alimentare va intrapreso in caso d'improvvisi ed inspiegabili attacchi d'asma. Si basa su un'attenta anamnesi che accerti il rapporto temporale tra esposizione al cibo e comparsa dei sintomi. La diagnosi non è comunque facile tenendo conto che il broncospasmo può comparire immediatamente dopo l'assunzione dell'alimento allergizzante, ma, più raramente, in fase tardiva, anche dopo 24 ore [32].

Se l'asmatico ha eczema o disturbi gastroenterici (in particolare diarrea, vomito e rigurgiti), la possibilità che abbia reazioni allergiche dopo l'ingestione del cibo dovrà essere attentamente considerata. All'anamnesi, occorre tenere presente che accanto agli alimenti vi sono altre sostanze che, ingerite, possono provocare la comparsa di broncospasmo, come gli additivi (benzoati, solfiti e tartrazina). È raccomandato eseguire sempre i test cutanei e se necessario anche il dosaggio delle IgE specifiche per gli alimenti sospetti. I falsi positivi possono essere numerosi, spesso legati alla cross-reattività tra inalanti ed alimenti.

Quindi la positività dei test non deve essere un motivo per mettere a dieta un bambino con asma. Se l'anamnesi e i test per le IgE non confermano né smentiscono la diagnosi, occorre eseguire il test di provocazione orale per alimenti al fine di chiarire definitivamente il loro ruolo. Se il test è negativo potrebbe essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire una prova da sforzo di base che poi dovrà essere ripetuta previa assunzione dell'alimento sospetto per escludere l'anafilassi da sforzo cibo-dipendente.

Nel caso di reazioni da inalazione, nonostante il basso valore predittivo positivo del test cutaneo o delle IgE specifiche sieriche per gli alimenti, i risultati dei test per gli alimenti in causa sono di solito positivi. Il miglioramento dei sintomi, evitando l'alimento nocivo, offre un supporto per la diagnosi.

Il test di provocazione per inalazione è lo standard di riferimento per l'identificazione del cibo offendentente e può essere necessario per confermare la diagnosi.

Il cardine del trattamento è l'esclusione dalla dieta del cibo allergizzante. Adeguate istruzioni vanno fornite su come evitare le assunzioni inconsapevoli e seguire una dieta nutrizionalmente adeguata. Nei rari casi di provate reazioni da inalazione, i pazienti devono capire che possono essere esposti all'assunzione di proteine alimentari aerodisperse non solo in casa, ma anche a scuola, al ristorante e/o nelle caffetterie, in aereo, al mercato del pesce o in un negozio di alimentari. Nei luoghi pubblici, il personale dovrebbe essere istruito su come prevenire le reazioni ed intervenire in caso di necessità.

La presenza di proteine alimentari in farmaci somministrati per via inalatoria deve essere controllata prima della somministrazione. Quando il paziente è asmatico, dovrebbe essere raggiunto un buon controllo dei sintomi. I soggetti con asma e allergia alimentare sono a rischio maggiore di reazioni gravi o perfino fatali rispetto a quelli con sola asma; pertanto questi pazienti devono sempre tenere a disposizione l'adrenalina auto-iniettabile, oltre che antistaminici, steroidi e beta2-agonisti a breve durata d'azione, per trattare le reazioni. I pazienti devono essere educati a riconoscere i

sintomi e a utilizzare correttamente i farmaci di primo soccorso. Non è raccomandata la dieta di esclusione per trattare i bambini asmatici.

Conclusioni

I dati disponibili sull'asma da allergia al cibo provengono principalmente da studi osservazionali, serie di casi e casi clinici, nei quali spesso la diagnosi non è basata sul test di provocazione.

L'accuratezza dei test diagnostici, l'epidemiologia, la storia naturale ed il trattamento dell'asma da allergia alimentare restano quindi poco chiari. C'è anche la necessità di studi che indaghino se il controllo dell'asma possa beneficiare dall'eliminazione dell'assunzione o dell'inalazione degli allergeni alimentari. Dal punto di vista clinico, occorre tenere presente che i soggetti con asma e allergia alimentare possono avere più facilmente asma grave e reazioni anafilattiche. È quindi necessario un accurato iter diagnostico per identificare il cibo che ne è la causa così da evitarne l'esposizione. Inoltre, i pazienti devono essere istruiti a trattare prontamente i sintomi dell'asma e all'uso dell'adrenalina autoiniettabile.

Bibliografia

1. Dey AN, Schiller JS, Tai DA. *Summary health statistics for US children: National Health Interview Survey, 2002*. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2004; 10: 3-8.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al.; the ISAAC Phase Three Study Group. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys*. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
3. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Godbold JH, et al. *US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up*. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1322-1326.
4. Caffarelli C, Coscia A, Ridolo E, et al. *Parents' estimate of food allergy prevalence and management in Italian school-aged children*. *Pediatrics International* 2011; 5: 505-510.
5. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. *The prevalence of food allergy: a meta-analysis*. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 638-646.
6. Dharmage SC, Lowe AJ, Matheson MC, et al. *Atopic dermatitis and the atopic march revisited*. *Allergy* 2014; 69: 17-27.
7. Wang J, Visness CM, Sampson HA. *Food allergen sensitization in inner-city children with asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1076-1080.
8. Liu HA, Jaramillo R, Sicherer SH, et al. *National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006*. *Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 798-806.
9. Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, et al. *Food allergy is associated with an increased risk of asthma*. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 261-270.
10. Patelis A, Janson C, Borres MP, et al. *Aeroallergen and food IgE sensitization and local and systemic inflammation in asthma*. *Allergy* 2014; 69: 380-387.
11. Vogel NM, Katz HT, Lopez R, et al. *Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma*. *J Asthma* 2008; 45: 862-866.
12. Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, et al. *Early-life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort*. *J Pediatr* 2014; 164: 289-294.
13. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, et al. *Evaluation of the Modified Asthma Predictive Index in high-risk preschool children*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 152-156.
14. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, et al. *Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age*. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11: 162-167.
15. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P. *Early life risk factor for adult asthma: a birth cohort study of subject at risk*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 720-725.
16. Bekkers MB, Aalberse RC, Gehring U, et al. *Hen's egg, not cow's milk, sensitization in infancy is associated with asthma: 10-year follow-up of the PIAMA birth cohort*. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1427-1428.
17. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Romppanen J, et al. *Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing infants: the risk for asthma in later childhood*. *Pediatrics* 2003; 111: 255-261.
18. Von Kobyletzki LB, Bornehag C-G, Hasselgren M, et al. *Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort*. *BMC Dermatol* 2012; 12: 11.
19. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, et al.; for the GINIplus Study Group. *Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI Study*. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 180-187.
20. Lack G, Fox D, Northstone K, et al. *Factors associated with the development of peanut allergy in childhood*. *N Engl J Med* 2003; 348: 977-985.
21. Noti M, Kim BS, Siracusa MC, et al. *Exposure to food allergens through inflamed skin promotes intestinal food allergy through the thymic stromal lymphopoietin-basophil axis*. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1390-1399.
22. Lack G. *Clinical practice. Food allergy*. *N Engl J Med* 2008; 359: 1252-1260.
23. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. *Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy*. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 417-423.
24. Brough HA, Santos AF, Makinson K, et al. *Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active*. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 630-638.
25. Leonardi S, Pecoraro R, Miraglia del Giudice M, et al. *Allergic reactions to foods by inhalation in children*. *All Asthma Proc* 2014; 35: 288-294.
26. Yusoff NA, Hampton SM, Dickerson JW, et al. *The effects of exclusion of dietary egg and milk in the management of asthmatic children: a pilot study*. *JR Soc Health* 2004; 124: 74-80.
27. Roberts G, Golder N, Lack G. *Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children*. *Allergy* 2002; 57: 713-717.
28. Crespo JF, Pascual C, Dominguez C, et al. *Allergic reactions associated with airborne fish particles in IgE-mediated fish hypersensitivity patients*. *Allergy* 1995; 50: 257-261.

29. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. *Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study.* Pediatrics 2012; 130: 25-32.

30. Fiocchi A, Restani P, Leo G, et al. *Clinical tolerance to lactose in children with cow's milk allergy.* Pediatrics 2003; 112: 359-356.

31. Nowak-Węrzyn A, Shapiro GG, Beyer K, et al. *Contamination of dry powder inhalers for asthma with milk proteins containing lactose.* J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 558-560.

32. Pelikan Z. *Asthmatic response to milk ingestion challenge in adults: A comparison of the open and double-blind challenges.* Intl Arch All Immunol 2013; 161: 163-173.

Virginia Mirra, Marco Maglione, Laida Lisa Di Micco, Francesco Sperli, Silvia Montella, Francesca Santamaria

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università "Federico II", Napoli

Micronutrienti ed infezioni respiratorie in età pediatrica

Micronutrients and respiratory infections in childhood

Parole chiave: micronutrienti, polmone, infezioni respiratorie, vitamina D

Keywords: *micronutrients, lung, respiratory infections, vitamin D*

Riassunto. Attualmente ruolo e fabbisogno di nutrienti e vitamine negli esseri umani, la loro interazione con il sistema immunitario ed il loro possibile legame con le infezioni respiratorie appaiono più definiti rispetto al passato. Tuttavia, i meccanismi patogenetici che sostengono tale associazione non sono ancora del tutto chiari. Scopo di questa revisione è esaminare il ruolo di alcuni fra i principali micronutrienti, quali vitamine A, C e D, zinco, ferro e selenio, nella risposta dell'organismo di bambini ed adolescenti alle infezioni delle vie aeree superiori ed inferiori e discutere rischi e benefici della supplementazione realizzata con l'obiettivo di migliorare l'efficacia della risposta immune. I risultati degli studi finora disponibili forniscono prove convincenti che le carenze di alcuni micronutrienti contribuiscono alla morbilità e mortalità per malattie infettive. Una più completa comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari attraverso cui i micronutrienti modulano il sistema immunitario consentirà verosimilmente di integrare nella pratica clinica l'utilizzo dei micronutrienti.

Accettato per la pubblicazione il 4 luglio 2014

Corrispondenza: Francesca Santamaria, Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università "Federico II", via Sergio Pansini 5, 80131 Napoli
e-mail: santamar@unina.it

Introduzione

Attualmente ruolo e fabbisogno di nutrienti e vitamine negli esseri umani, la loro interazione con il sistema immunitario ed il loro possibile legame con le infezioni respiratorie appaiono più definiti rispetto al passato. Tuttavia, i meccanismi patogenetici che sostengono tale associazione non sono ancora del tutto chiari.

Numerose sono state finora le segnalazioni della Letteratura secondo le quali il deficit di specifici e spesso multipli micronutrienti giustifica la stretta relazione tra mortalità e malattie infettive in età pediatrica [1]. Al di sotto dei cinque anni di vita, le polmoniti infettive rappresentano il 17% delle cause di mortalità globale e la malnutrizione può contribuire fino al 44% dei decessi, in particolare nei Paesi in via di sviluppo in cui scarsa alimentazione materna, basso peso alla nascita e allattamento

al seno giocano un ruolo molto importante [1]. Numerosi, infine, sono i *trial* che hanno valutato gli effetti di vitamina A, zinco, ferro ed acido folico, da soli o in combinazione tra loro, su incidenza, morbilità e mortalità per infezioni respiratorie acute nei bambini.

Scopo di questa revisione è esaminare il ruolo di alcuni fra i principali micronutrienti, quali vitamine A, C e D, zinco, ferro e selenio, nella risposta dell'organismo di bambini ed adolescenti alle infezioni delle vie aeree superiori ed inferiori e discutere rischi e benefici della supplementazione realizzata con l'obiettivo di migliorare l'efficacia della risposta immune. Nella nostra ricerca abbiamo escluso gli studi effettuati in bambini affetti da malattie croniche, limitandoci a bambini sani che contraggono infezioni delle vie aeree.

Zinco e vitamina A

La carenza di vitamina A e zinco raggiunge il 9% nella popolazione prescolare e in questa fascia d'età sembra avere un forte impatto sulla morbilità. Gli Autori di una recente metanalisi hanno riportato che la supplementazione con zinco induce una significativa riduzione di frequenza e severità delle malattie respiratorie in età infantile, per quanto i parametri di *outcome* utilizzati nei vari *trial* terapeutici siano molto eterogenei [2]. In una revisione di diciotto studi condotti in paesi in via di sviluppo è risultato che la supplementazione per sei mesi con zinco (10 mg/die) riduceva del 15% il rischio di morte per polmonite e del 19% l'incidenza d'infezione delle basse vie aeree [3].

L'effetto della supplementazione con zinco sul decorso clinico delle polmoniti appare controversa. I *trial* clinici che hanno valutato l'efficacia dello zinco come terapia aggiuntiva nel trattamento della polmonite sono numerosi. In essi, tuttavia, vengono presi in considerazione solo bambini ospedalizzati per polmonite ed, inoltre, gli studi sono molto eterogenei relativamente alla definizione di severità della malattia. Secondo uno studio effettuato in Bangladesh l'assunzione di zinco influenza positivamente la durata dei sintomi, soprattutto se si escludono i bambini con respiro sibilante [4].

Al contrario, gli autori di un *trial* clinico condotto nel sud dell'India hanno dimostrato che non solo lo zinco non aveva alcuna efficacia sul trattamento delle infezioni delle basse vie aeree, ma determinava un effetto negativo in particolar modo nei soggetti con polmonite verosimilmente batterica, con indici di flogosi che apparivano addirittura più elevati [5].

Secondo una metanalisi condotta dall'International Zinc Investigators' Collaborative Group è possibile arrivare ad una riduzione fino al 41% dell'incidenza di polmonite se si aggiunge zinco alla dieta di bambini che vivono in paesi in via di sviluppo, per i quali il tasso di morbilità e mortalità per malattie infettive è molto elevato [6].

A tal proposito è interessante segnalare che in Canada, nel 1990, con l'obiettivo di prevenire le carenze nutrizionali nei bambini specie nei Paesi in via di sviluppo, sono state messe a punto una serie di strategie volte a fortificare gli alimenti in ambito domestico. Gli "sprinkles" sono bustine contenenti micronutrienti secchi, predefiniti, incapsulati da un sottile strato lipidico che impedisce l'interazione

con altri nutrienti e modifica in maniera quasi impercettibile colore, sapore e consistenza del cibo cui le bustine vengono aggiunte, facilitandone l'accettazione nella dieta quotidiana da parte dei bambini [7]. Tale strategia non ha determinato tuttavia alcuna differenza nell'incidenza di malattie infettive respiratorie o gastrointestinali in un gruppo di bambini di età tra 6 e 48 mesi affidati ad istituti per l'infanzia in Brasile [8].

La supplementazione con vitamina A non sembra modificare in maniera significativa l'incidenza delle infezioni delle vie aeree in età pediatrica, anzi potrebbe favorire l'esacerbazione di tosse e febbre [9]. Viceversa, la supplementazione combinata di zinco e vitamina A, per quanto valutata in pochi *trial*, sembra avere un effetto sinergico sulla riduzione del numero degli episodi infettivi [10]. Interessante è la segnalazione recente secondo cui in bambini in età prescolare la combinazione di vitamina A e ferro è in grado di ridurre significativamente l'incidenza delle infezioni delle vie aeree e di sintomi respiratori associati, come rinorrea, tosse e febbre, rispetto ai bambini che assumono solo ferro o solo vitamina A e rispetto ai controlli sani [11].

Vitamina D

Le recenti evidenze scientifiche vedono la vitamina D coinvolta in diversi meccanismi fisiopatologici, che non comprendono semplicemente il metabolismo calcio-fosforo (Figura 1). Recettori della vitamina D sono stati individuati su linfociti T attivati, linfociti B, monociti e cellule presentanti l'antigene, tra cui macrofagi e cellule dendritiche [12]. È stato definitivamente chiarito che la vitamina D possiede proprietà immunomodulatorie ed esercita un'azione sulle cellule dell'immunità cellulare innata, inibendo la produzione di citochine proinfiammatorie e inducendo la sintesi di peptidi ad azione antimicrobica. Inoltre, la vitamina D è in grado di modulare la risposta immunitaria acquisita mediante l'attivazione diretta delle cellule T e delle cellule presentanti l'antigene.

L'esempio più caratteristico dei rapporti tra vitamina D ed infezioni respiratorie è la tubercolosi, malattia in cui è stato dimostrato da tempo un ruolo per la vitamina D nella modulazione della risposta immune. Diversi sono i meccanismi attraverso cui la vitamina D potrebbe favorire l'azione microbica di monociti e macrofagi nella tubercolosi. Un ruolo chiave è svolto da alcune sostanze,

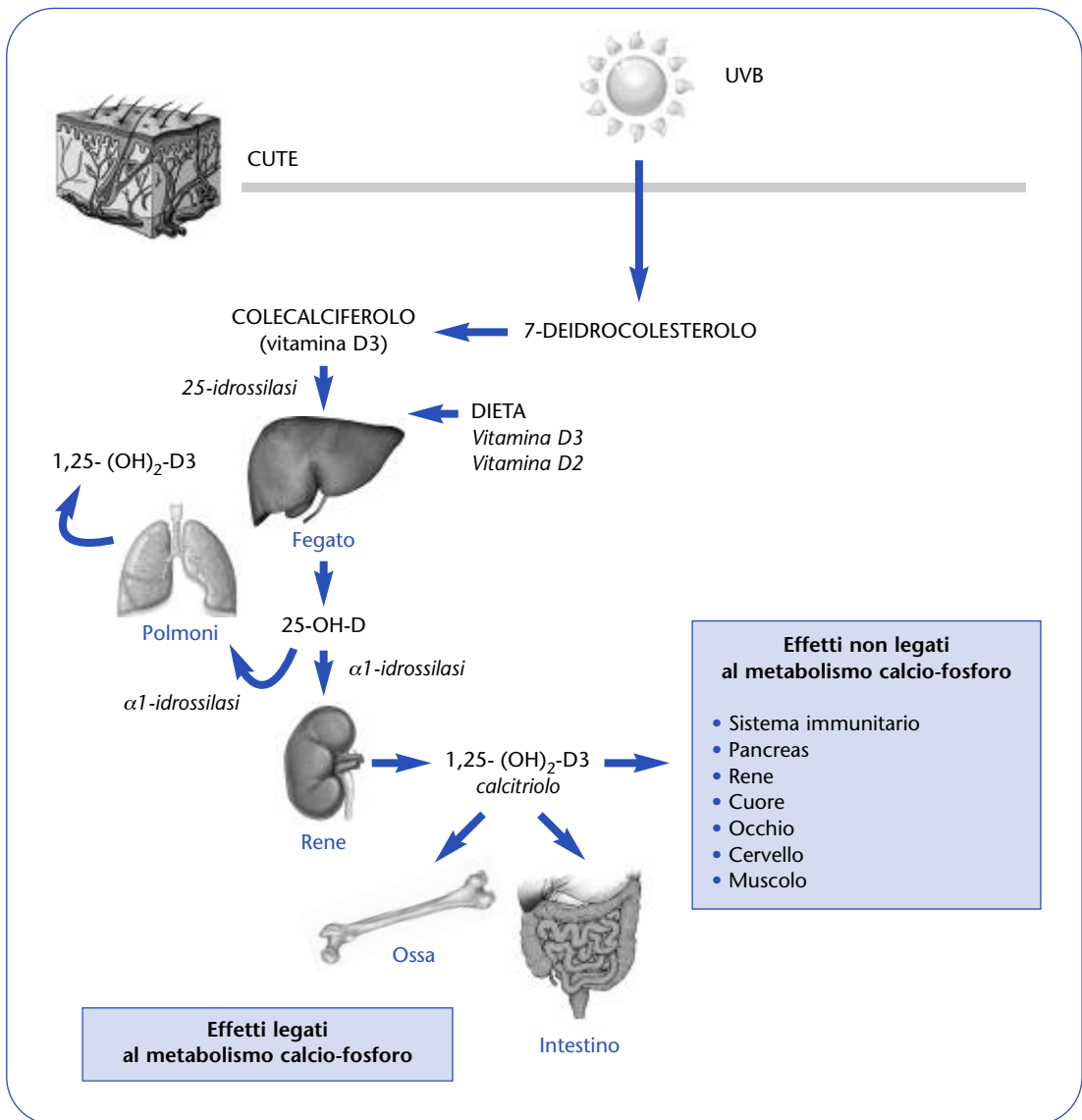


Figura 1 Metabolismo della vitamina D e principali effetti sui tessuti periferici.

quali peptidi e catelicidine. È stato definitivamente dimostrato che la vitamina D in forma attiva è in grado di indurre il *burst* ossidativo e favorire i meccanismi di fusione del fagolisosoma, attraverso l'attivazione del *pathway* regolato dalla fosfatidilinositolo-3-chinasi [13].

È noto che i livelli di vitamina D subiscono delle variazioni nel corso dell'anno come conseguenza anche della diversa esposizione solare. D'altronde, il picco d'incidenza delle infezioni respiratorie si ha proprio nel periodo invernale, in cui vi è minore esposizione ai raggi UV-B e quindi minore trasformazione della vitamina D nella sua forma attiva 25(OH)D.

Recenti evidenze suggeriscono che individui con bassi livelli di vitamina D sono a più alto rischio d'infezioni respiratorie [14-15]. Bambini ricoverati in terapia intensiva per infezioni severe delle vie aeree inferiori hanno più bassi livelli di vitamina D rispetto ai controlli sani e ai bambini con infezioni meno gravi [16] e bassi livelli di vitamina D sono stati associati a maggiore mortalità per polmonite [17].

Una recente revisione sistematica di trentanove studi clinici di adulti e bambini provenienti da diverse aree geografiche e con ampia variabilità di livelli plasmatici di vitamina D ha confermato che in presenza di bassi livelli di vitamina D la suscettibilità alle malattie infettive delle vie aeree è più

elevata [18]. Tuttavia, risultati ancora controversi sono emersi dal confronto degli studi interventistici, con solo alcuni a favore di un effetto protettivo della vitamina D. In uno studio effettuato in Afghanistan la supplementazione con vitamina D non solo sembrerebbe non avere alcun effetto sull'incidenza di polmonite, ma addirittura ne favorirebbe le recidive radiologiche [19].

Vale la pena segnalare che nel 2013 sono state pubblicate due revisioni sistematiche con metanalisi che si sono concluse in maniera assolutamente opposta sull'utilità della supplementazione con vitamina D ai fini di prevenire le infezioni respiratorie e ciò verosimilmente per l'elevata eterogeneità della popolazione considerata, le modalità di somministrazione e le dosi di vitamina D utilizzate, nonché il variabile *cut-off* dei livelli plasmatici da raggiungere [20-21].

Ciò che è invece stato definitivamente dimostrato è che, se somministrata ad alte dosi in corso di tubercolosi, la vitamina D è in grado di accelerare significativamente il processo di guarigione; pertanto se ne raccomanda fortemente la supplementazione nei soggetti affetti [22].

Vitamina C

È noto che la vitamina C ha funzioni antiossidanti, in particolare ha un effetto protettivo nei confronti dello stress ossidativo causato dai microrganismi. Alte concentrazioni di vitamina C sono presenti nei fagociti e nei linfociti, a dimostrazione del ruolo che questa vitamina svolge nel sistema immunitario. La vitamina C è in grado di stimolare la funzione dei fagociti, la proliferazione dei linfociti T e la produzione di IFN- γ , inibendo in questo modo la replicazione virale. Più bassi livelli plasmatici e urinari di vitamina C sono stati riscontrati in soggetti affetti da diverse malattie infettive, incluse quelle delle basse vie aeree.

L'assunzione regolare di vitamina C è in grado di ridurre la durata del raffreddore comune nella popolazione generale, ma solo nei soggetti sottoposti a stress fisici acuti essa è utile per ridurre l'incidenza [23]. Pertanto, rifornire di vitamina C la popolazione generale non serve a prevenire il raffreddore.

In una recente revisione sistematica è emerso che la vitamina C conferisce un effetto protettivo e terapeutico nei confronti della polmonite di Comunità in adulti e bambini non ospedalizzati, con riduzione significativa dell'incidenza, mentre

non ci sarebbe alcun effetto nelle polmoniti contratte in ambito ospedaliero [24]. Gli estensori del documento consigliano, tuttavia, rifornire di vitamina C solo i pazienti con dimostrati bassi livelli ematici di tale micronutriente. Pertanto, ci sentiamo di concludere che al momento non vi sono evidenze sufficienti per raccomandare l'utilizzo della vitamina C anche nella popolazione con normali livelli di vitamina C.

Nei paesi in via di sviluppo, ma anche in alcune categorie di soggetti nei paesi industrializzati, sono stati effettuati numerosi *trial* clinici randomizzati e controllati per documentare gli effetti della supplementazione con vitamina C associata a zinco in adulti e bambini. L'assunzione di adeguati livelli di vitamina C e zinco migliora i sintomi e abbrevia la durata delle infezioni delle vie aeree, tra cui il raffreddore comune [25]. Inoltre, soprattutto nei bambini nei paesi in via di sviluppo, vitamina C e zinco riducono l'incidenza e migliorano il decorso di alcune infezioni respiratorie, tra cui la polmonite.

Ferro

Pochi sono gli studi sull'associazione tra iposideremia e suscettibilità alle infezioni e di questi pochissimi includono la popolazione pediatrica.

È noto che nell'anemia ferrocarenziale vi è compromissione dell'immunità sia cellulomediata che umorale. La risposta linfocitaria, in particolare la produzione di IL-2, è compromessa nei bambini con anemia sideropenica [26]. In uno studio effettuato in bambini appartenenti ad una popolazione di beduini è stato dimostrato che l'anemia ferropriva è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di malattie infettive gastrointestinali e respiratorie, in particolare di otiti [27].

Ciononostante, una revisione sistematica con metanalisi di ventotto studi clinici randomizzati e controllati effettuati su un totale di 7.892 bambini ha dimostrato che la supplementazione con ferro non è efficace nel prevenire le infezioni delle alte e delle basse vie aeree [28].

Selenio

Il selenio è un micronutriente essenziale, non antiossidante di per sé, ma che esercita comunque effetto biologico antiossidante attraverso la sua incorporazione diretta in più di trenta diverse proteine enzimatiche (selenoproteine) quali, ad esempio, la glutatione perossidasi, la iodotironina deiodinasi, la

tiooredossina, la selenoproteina P, la selenoproteina W e la selenofosfato sintetasi [29]. Inoltre, esso è essenziale per il funzionamento ottimale del sistema immunitario, rendendolo un elemento essenziale per la difesa dalle infezioni. Infatti, somministrato in associazione ad altri micronutrienti ed antiossidanti si è dimostrato efficace nel ridurre del 36-58% il numero di visite mediche in età pediatrica per infezioni respiratorie ricorrenti [30]. Inoltre, nei bambini con sinusite ricorrente refrattaria al trattamento con antibiotici sembra essere efficace nel ridurre il numero di episodi acuti e la prevalenza di complicanze [31].

Conclusioni

Allo stato attuale sono emersi molti dati che dimostrano l'importanza dei micronutrienti nella prevenzione e nel trattamento delle malattie infettive, incluse le infezioni respiratorie.

In particolare, è noto che l'assunzione di cibi ricchi di sostanze antiossidanti è in grado di garantire un effetto benefico sulla salute del polmone. Da ciò deriva che un'alimentazione sana rappresenta il primo passo per la prevenzione delle infezioni respiratorie. Tra i vari micronutrienti studiati, la vitamina D riveste sicuramente un ruolo di primo piano ed è ipotizzabile un suo possibile impiego quale mezzo di prevenzione delle infezioni delle vie aeree. Tuttavia, in considerazione dell'eterogeneità degli studi condotti finora e della scarsa generalizzabilità dei risultati ottenuti, non emergono dati sicuri, in particolare su quale dosaggio ottimale di vitamina D sia da utilizzare per prevenire le infezioni respiratorie. La vitamina C, micronutriente economico e pressoché scevro da effetti collaterali, riveste un ruolo storico nella prevenzione delle infezioni respiratorie. Tuttavia, le evidenze attuali non ne supportano l'uso per la prevenzione della polmonite poiché, a tal fine, si renderebbe necessaria una supplementazione per periodi prolungati, i cui effetti collaterali non sono ancora noti.

In attesa di nuovi risultati, la supplementazione di vitamina C sembra essere utile, per periodi limitati, in pazienti con polmonite e bassi livelli plasmatici di tale nutriente, sebbene siano necessari ulteriori studi per confermare una simile strategia terapeutica.

L'assunzione esclusiva di vitamina A nella dieta non sembra incidere in maniera significativa sulle infezioni respiratorie, mentre una sua associazione con altri micronutrienti, come ferro o zinco, si

associa ad una riduzione in frequenza delle infezioni delle vie aeree.

Le attuali evidenze relative alla supplementazione con zinco in pazienti con infezioni respiratorie acute sono contrastanti. Nonostante sia noto che l'assunzione quotidiana di zinco riduce il rischio di nuovi episodi di infezioni respiratorie, infatti, solo pochi studi dimostrano una sua efficacia durante l'episodio infettivo.

Infine, il selenio è un elemento essenziale per la difesa dalle infezioni ed è in grado di ridurre la frequenza degli episodi d'infezione delle vie aeree e le relative complicanze ad essi associate. La *Tabella 1* sintetizza le evidenze finora disponibili sull'efficacia della supplementazione con diversi nutrienti nella prevenzione delle infezioni respiratorie in età pediatrica.

I risultati degli studi disponibili forniscono prove convincenti che le carenze di alcuni micronutrienti contribuiscano alla mortalità e alla morbilità delle malattie infettive. Nonostante i risultati incoraggianti di diversi *trial* clinici, i meccanismi mediante i quali i micronutrienti esercitano un effetto protettivo sullo sviluppo di infezioni respiratorie sono ancora largamente sconosciuti. Una più completa comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari attraverso i quali i micronutrienti modulano il sistema immunitario consentirà verosimilmente di integrare nella pratica clinica l'utilizzo dei micronutrienti, allo scopo di prevenire e ridurre la mortalità associata a malattie infettive. In particolare, è auspicabile che lo studio di modelli animali e l'applicazione delle ultime tecnologie di Biologia molecolare permettano l'identificazione sia dei meccanismi attraverso i quali tali elementi modulano il sistema immunitario sia del potenziale effetto che essi hanno sugli agenti patogeni.

Tabella 1 Efficacia della supplementazione con diversi nutrienti nella prevenzione delle infezioni respiratorie in età pediatrica.

Nutriente	Evidenze
Zinco	Riduzione della frequenza degli episodi
Vitamina A	Nessuna efficacia
Vitamina A e zinco	Riduzione della frequenza degli episodi
Vitamina D	Risultati ancora controversi
Vitamina C	Nessuna efficacia nel raffreddore comune Efficacia nelle polmoniti di comunità in caso di bassi livelli ematici
Ferro	Nessuna efficacia
Selenio	Riduzione della frequenza degli episodi

Bibliografia

1. Roth DE, Caulfield LE, Ezzati M, et al. *Acute lower respiratory infections in childhood: opportunities for reducing the global burden through nutritional interventions*. Bull World Health Organ 2008; 86: 356-364.
2. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. *Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis*. Pediatrics 2007; 119: 1120-1130.
3. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, et al. *Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria*. BMC Publ Health 2011; 11: S23.
4. Brooks WA, Yunus M, Santosham M, et al. *Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial*. Lancet 2004; 363: 1683-1688.
5. Bose A, Coles CL, Gunavathi John H, et al. *Efficacy of zinc in the treatment of severe pneumonia in hospitalized children <2 y old*. Am J Clin Nutr 2006; 83: 1089-1096.
6. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, et al. Zinc Investigators' Collaborative Group. *Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: Pooled analysis of randomized controlled trials*. J Pediatr 1999; 135: 689-697.
7. Adu-Afarwah S, Lartey A, Brown KH, et al. *Home fortification of complementary foods with micronutrient supplements is well accepted and has positive effects on infant iron status in Ghana*. Am J Clin Nutr 2008; 87: 929-938.
8. Sampaio DL, Mattos AP, Ribeiro TC, et al. *Zinc and other micronutrients supplementation through the use of sprinkles: impact on the occurrence of diarrhea and respiratory infections in institutionalized children*. J Pediatr (Rio J) 2013; 89: 286-293.
9. Long KZ, Montoya Y, Hertzmark E, et al. *A double-blind, randomized, clinical trial of the effect of vitamin A and zinc supplementation on diarrheal disease and respiratory tract infections in children in Mexico City, Mexico*. Am J Clin Nutr 2006; 83: 693-700.
10. Rahman MM, Wahed MA, Fuchs GJ, et al. *Synergistic effect of zinc and vitamin A on the biochemical indexes of vitamin A nutrition in children*. Am J Clin Nutr 2002; 75: 92-98.
11. Chen K, Chen XR, Zhang L, et al. *Effect of simultaneous supplementation of vitamin A and iron on diarrheal and respiratory tract infection in preschool children in Chengdu City, China*. Nutrition 2013; 29: 1197-1203.
12. Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
13. Hmama Z, Sendide K, Talal A, et al. *Quantitative analysis of phagolysosome fusion in intact cells: inhibition by mycobacterial lipoarabinomannan and rescue by an $\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃-phosphoinositide 3-kinase pathway*. J Cell Sci 2004; 117: 2131-2140.
14. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren*. Am J Clin Nutr 2010; 91: 1255-1260.
15. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia*. Pediatrics 2012; 130: 561-567.
16. McNally JD, Leis K, Matheson LA, et al. *Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection*. Pediatr Pulmonol 2009; 44: 981-988.
17. Leow L, Simpson T, Cursons R, et al. *Vitamin D, innate immunity and outcomes in community acquired pneumonia*. Respirology 2011; 16: 611-616.
18. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. *Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies*. J Steroid Biochem Mol Biol 2013; 136: 321-329.
19. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. *Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial*. Lancet 2012; 379: 1419-1427.
20. Bergman PI, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, et al. *Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. PLoS One 2013; 8: e65835.
21. Mao S, Huang S. *Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Scand J Infect Dis 2013; 45: 696-702.
22. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, et al. *Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment*. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109: 15449-15454.
23. Douglas RM, Hemila H. *Vitamin C for preventing and treating the common cold*. PLoS Med 2005; 2: e168.
24. Hemilä H, Louhiala P. *Vitamin C for preventing and treating pneumonia*. Cochrane Database Syst Rev 2013; 8: CD005532.
25. Wintergerst ES, Maggini S, Hornig DH. *Immune-enhancing role of vitamin C and zinc and effect on clinical conditions*. Ann Nutr Metab 2006; 50: 85-94.
26. Thibault H, Galan P, Selz F, et al. *The immune response in iron-deficient young children: effect of iron*

supplementation on cell-mediated immunity. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 120-124.

27. Levy A, Fraser D, Rosen SD, et al. Anemia as a risk factor for infectious diseases in infants and toddlers: results from a prospective study. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 277-284.

28. Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ* 2002; 325: 1142.

29. Dodig S, Cepelak I. The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm* 2004; 54: 261- 276.

30. Linday LA. Cod liver oil, young children, and upper respiratory tract infections. *J Am Coll Nutr* 2010; 29: 559-562.

31. Linday LA, Dolitsky JN, Shindledecker RD. Nutritional supplements as adjunctive therapy for children with chronic/recurrent sinusitis: pilot research. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68: 785-793.

Michele Miraglia del Giudice*, Francesca Galdo*, Cristiana Indolfi*, Giusi Campana*, Emilia Alterio*, Amalia Coronella*, Natja Valenti*, Annalisa Allegorico*, Lucia Morcaldi*, Giuseppe Parisi**

* Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica, Seconda Università di Napoli; ** Unità Operativa Complessa di Pediatria, Ospedale "Rizzoli", Ischia (Napoli)

Probiotici e malattie respiratorie allergiche

Probiotics and allergic respiratory diseases

Parole chiave: probiotici, allergia, asma, rinite allergica

Keywords: *probiotics, allergy, asthma, allergic rhinitis*

Riassunto. I probiotici sono in grado di ristabilire il microbiota e la normale permeabilità intestinale, migliorano la funzione immunologica di barriera dell'intestino e riducono la risposta infiammatoria intestinale e la produzione di citochine proinfiammatorie caratteristiche dell'infiammazione allergica locale e sistemica. Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel trattamento di varie condizioni cliniche, quali le allergie alimentari e la dermatite atopica, e nella prevenzione primaria dell'atopia. Recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione orale di alcuni probiotici esercita effetti terapeutici anche nel trattamento di alcune malattie respiratorie allergiche come asma e rinite.

Accettato per la pubblicazione il 18 luglio 2014

Corrispondenza: Michele Miraglia del Giudice, Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia generale e specialistica II Università di Napoli, via De Crecchio 4, 80138 Napoli
e-mail: Michele.MIRAGLIADELGIUDICE@unina2.it

Introduzione

Negli ultimi anni le malattie allergiche sono aumentate notevolmente in tutti i paesi occidentali e la causa di questo incremento sembrerebbe essere legata sia ai cambiamenti ambientali che allo stile di vita occidentale. Esiste una complessa interazione tra fattori genetici e ambientali che può influenzare l'insorgenza delle malattie allergiche in modo particolare durante la vita prenatale e nei primi anni di vita.

Molte teorie sono state proposte per spiegare questo fenomeno e l'ipotesi più accreditata è ancora oggi l'"ipotesi igienica", elaborata da Strachan nel 1989 e successivamente modificata [1]. Secondo l'ipotesi igienica, la mancanza d'esposizione ad agenti microbici nei primi anni di vita modifica le risposte del sistema immunitario e aumenta il rischio di sviluppare malattie allergiche. Quindi, bambini che vivono in paesi con le migliori

condizioni igienico-sanitarie hanno una maggiore predisposizione alle allergie a causa della ridotta stimolazione antigenica ambientale. In questi pazienti il fisiologico "switch isotipico" (o cambio di classe) del sistema immunitario da Th2 a Th1 risulterebbe essere compromesso, con un mancato sviluppo della tolleranza immunologica.

Un'altra teoria, l'"ipotesi della microflora", ha supposto che l'eccessivo uso di antibiotici e i cambiamenti nella dieta tipica dei paesi industrializzati abbiano modificato il microbiota intestinale e, con esso, i normali meccanismi della tolleranza immunologica. A supporto di queste ipotesi è stato dimostrato da alcuni studi che la microflora gastrointestinale è differente nei soggetti atopici rispetto ai non atopici e negli individui che vivono nei paesi industrializzati rispetto a quelli che vivono nei paesi in via di sviluppo [1].

Dati sperimentali hanno anche dimostrato che la flora batterica endogena gioca un ruolo significativo nel modulare lo sviluppo del sistema immunitario [2].

I probiotici sono in grado di ristabilire il microbiota e la normale permeabilità intestinale, migliorano la funzione immunologica di barriera dell'intestino e riducono la risposta infiammatoria intestinale e la produzione di citochine proinfiammatorie caratteristiche dell'infiammazione allergica locale e sistemica [3].

Studi clinici hanno dimostrato l'efficacia dei probiotici nel trattamento di varie condizioni cliniche, quali le allergie alimentari e la dermatite atopica, ed anche nella prevenzione primaria dell'atopia [4].

Recenti studi hanno dimostrato che la somministrazione orale di specifici ceppi probiotici vivi può avere potenziale terapeutico anche nel trattamento di malattie respiratorie allergiche come l'asma e la rinite [5].

Probiotici e risposta immunitaria nell'infanzia

L'attivazione del sistema immunitario innato, determinata dalla stimolazione microbica, sembra avere un ruolo chiave nella normale maturazione immunitaria. Per valutare la funzione immunitaria innata in relazione alla supplementazione con probiotici, Taylor e collaboratori [6] hanno selezionato 231 gestanti allergiche che hanno somministrato ai loro bambini dalla nascita e per i primi sei mesi di vita *Lactobacillus acidophilus* o placebo.

Le risposte funzionali dei *toll-like receptors* (TLR) sono state valutate utilizzando ligandi per TLR2 (pansorbin) e TLR4/CD14 (LipoPoliSaccaride, LPS) e misurando le risposte citochiniche nel surnatante. I risultati così ottenuti hanno dimostrato che la supplementazione con *Lactobacillus acidophilus* non modifica la risposta immunitaria innata precoce in questa popolazione ad alto rischio di sviluppare malattie allergiche.

In aggiunta, Taylor e collaboratori [7] hanno valutato nella stessa popolazione anche le risposte immunitarie allergene- e vaccino-specifiche. I risultati hanno dimostrato che la somministrazione di *Lactobacillus acidophilus* era associata ad una significativa attenuazione della risposta IL-10 all'antigene tetanico a sei mesi di età rispetto al gruppo placebo. In un recentissimo studio è stata oggetto di valutazione l'efficacia del *Lactobacillus rhamnosus* in

un modello murino di "marcia allergica". Ha-Jung Kim e collaboratori hanno dimostrato che i linfociti Th2 e Th17 e la linfopoietina timica stromale (TSLP) sono associati con lo sviluppo della "marcia allergica". Il *Lactobacillus rhamnosus* sembrerebbe in grado d'impedire la progressione dell'atopia attraverso la soppressione di tali citochine con un meccanismo che coinvolge CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ e le cellule Treg (*Treg cells*) nei linfonodi mesenterici [8].

È quindi probabile che l'effetto immunomodulante di alcuni probiotici nelle malattie allergiche avvenga attraverso la loro capacità di modificare l'attività della cellula dendritica (*Dendritic Cell*, DC), che potrebbe indurre la proliferazione di una specifica sottopopolazione di cellule Treg, come Th3 e Th1, e sopprimere la risposta infiammatoria indotta dagli allergeni [9]. Il meccanismo con cui avviene questa modulazione è ancora sconosciuto. Tuttavia è stato dimostrato che la parete cellulare del lactobacillo contiene componenti immunomodulatori come alcune particelle di superficie cellulare e il peptidoglicano, che può avere un ruolo molto importante nella attivazione delle cellule immunocompetenti [9].

Ad esempio, è stato dimostrato che i lactobacilli possono impegnare la lectina, che è una molecola di adesione intercellulare della DC, o i TLR 2, 4 e 9 [10], che rappresentano il primo *step* nella stimolazione della DC a favorire lo sviluppo delle cellule Treg che producono un aumento dei livelli di IL-10 che, a sua volta, è in grado d'inibire la proliferazione delle cellule Th2 [10].

Probiotici nella prevenzione delle malattie respiratorie allergiche

La prevenzione primaria è la possibilità d'impedire l'insorgenza di malattie allergiche in bambini ad alto rischio non ancora sensibilizzati.

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo [11], condotto da Abrahamsson e collaboratori, l'obiettivo era di prevenire l'eczema, la sensibilizzazione allergica e l'insorgenza di *wheezing* in bambini con storia familiare di malattia allergica mediante la supplementazione orale con il *Lactobacillus reuteri* (Figura 1).

Sono state quindi reclutate 232 gestanti allergiche cui è stato somministrato *Lactobacillus reuteri* dalla trentaseiesima settimana di gestazione fino al parto. I neonati continuavano la somministrazione di

Lactobacillus reuteri fino a dodici mesi di età con un *follow-up* a un anno.

I risultati mostrarono che l'incidenza cumulativa di eczema era simile, ma con una riduzione dell'eczema IgE-associato nel secondo anno nel gruppo trattato con *Lactobacillus reuteri*. La positività al *prick test* (test cutaneo) era anche meno comune nei trattati rispetto al gruppo placebo, soprattutto nei neonati con madri allergiche (14% vs 31%; $p = 0,02$), così come si riduceva la presenza di *wheezing* e di malattie respiratorie allergiche.

Bertelsen e collaboratori [12] hanno recentemente valutato se il consumo di probiotici derivanti da prodotti lattiero-caseari potesse avere un ruolo protettivo nei confronti dell'eczema atopico, della rinocongiuntivite e dell'asma nella prima infanzia, basandosi su un'ampia coorte di donne gravide (*The Norwegian Mother and Child Cohort study*).

Sono state esaminate le associazioni tra il consumo di probiotici derivanti da prodotti lattiero-caseari durante la gravidanza e durante l'infanzia con lo sviluppo di eczema atopico, di rinocongiuntivite e di asma in 40.614 bambini.

Il consumo di tali probiotici durante la gravidanza è stato associato a un rischio relativo (RR) leggermente ridotto di sviluppare eczema atopico a sei mesi (RR 0,94, 95% intervallo di confidenza (IC) 0,89-0,99) e rinocongiuntivite tra i diciotto e i trentasei mesi (RR 0,87; 95% IC 0,78-0,98) rispetto a nessun consumo durante la gravidanza. Una storia materna di malattia allergica non ha mostrato particolare influenza sulle associazioni.

L'assunzione del probiotico sia durante gravidanza che nei primi sei mesi di vita del bambino mostrava un RR di 0,80 (95% IC 0,68-0,93) per la rinocongiuntivite rispetto al nessun consumo da parte di entrambi. Il consumo di latte probiotico non è stato associato allo sviluppo di asma all'età di trentasei mesi.

Gli autori concludevano quindi che in questa coorte il consumo di probiotici in prodotti lattiero-caseari era correlato ad una ridotta incidenza di eczema atopico e di rinocongiuntivite, ma non all'incidenza di asma dall'età di trentasei mesi.

È stata recentemente pubblicata una revisione sistematica con metanalisi di studi randomizzati controllati per valutare l'associazione della supplementazione di probiotici durante la gravidanza o l'infanzia con l'insorgenza di asma e *wheezing* nell'infanzia [13]. Sono stati analizzati venti studi con 4.866 bambini: l'*outcome* primario era la diagnosi clinica di asma.

I risultati non hanno dimostrato un effetto protettivo dell'uso di probiotici nello sviluppo di asma o *wheezing* nell'infanzia; pertanto gli Autori concludevano che non vi sono prove sufficienti per raccomandare l'uso di probiotici per la prevenzione primaria di asma o *wheezing*.

Risultati analoghi sono stati ottenuti anche da una recente metanalisi condotta da Elzab e collaboratori [14], i cui risultati mostrano che la somministrazione prenatale e/o nelle prime epoche della vita di probiotici riduce il rischio di sensibilizzazione atopica e diminuisce il livello di IgE totali nei bambini, ma non riduce il rischio di asma o *wheezing* nell'infanzia.

Probiotici nel trattamento delle malattie respiratorie allergiche

L'uso di probiotici nel trattamento delle malattie allergiche è stato ampiamente analizzato da diversi studi principalmente per la terapia della dermatite atopica (DA), ma anche nell'allergia alimentare, nella rinite allergica e nell'asma.

Per quanto riguarda l'asma, Forsythe e collaboratori [15] hanno per primi studiato l'effetto di due probiotici su *challenge* antigenico e infiammazione allergica delle vie aeree in un modello murino. È stato utilizzato un modello di asma in topi sensibilizzati all'ovalbumina (OVA) con deficit di *Toll-like receptor 9*.

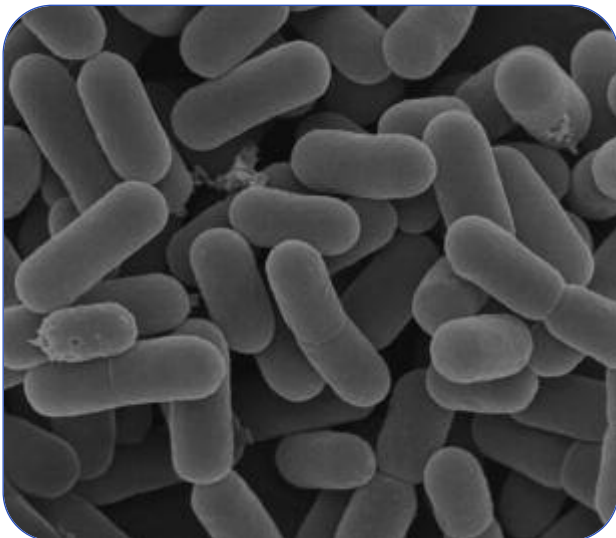


Figura 1 *Lactobacillus reuteri*.

Sono stati somministrati agli animali *Lactobacillus reuteri* vivi, uccisi col calore o irradiati, *Lactobacillus salivarius* oppure DNA isolato equivalente di *Lactobacillus reuteri* somministrato via sonda gastrica per nove giorni consecutivi prima del challenge antigenico.

Dopo il challenge, sono stati valutati la reattività delle vie aeree con test alla metacolina, la migrazione di cellule infiammatorie ai polmoni ed, infine, i livelli di citochine nel liquido di lavaggio broncoalveolare (*BronchoAlveolar Lavage*, BAL).

I risultati hanno mostrato che i livelli di citochine sono significativamente aumentati nel BAL dopo challenge con OVA rispetto ai controlli. Il trattamento con *Lactobacillus reuteri* ha significativamente attenuato l'aumento del *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF α), della proteina chemiotattica per i monociti (MCP-1), dell'IL-5 e dell'IL-13. La somministrazione di *Lactobacillus reuteri* uccisi col calore o irradiati si è dimostrata anche efficace nell'attenuare significativamente l'aumento di MCP-1, TNF α e IL-5 dopo challenge antigenico, ma non dell'IL-13.

In conclusione, *Lactobacillus reuteri*, ma non *Lactobacillus salivarius*, ha ridotto l'iperreattività delle vie aeree allergene-indotta e queste risposte sono dipendenti dalla funzionalità dei *Toll-like receptor 9*.

Di recente Chen e collaboratori [16] hanno condotto uno studio in bambini d'età scolare (età compresa tra sei e dodici anni) con asma lieve-moderata persistente e rinite allergica per valutare se la somministrazione giornaliera di *Lactobacillus gasseri* A5, per otto settimane, determinasse un miglioramento dei sintomi asmatici e rinitici. I risultati hanno mostrato, dopo il periodo di trattamento con il probiotico, significativi miglioramenti del volume espiratorio forzato nel primo secondo (*Forced Expiratory Volume in the 1st second*, FEV₁), della capacità vitale forzata espiratoria (*Forced Vital Capacity*, FVC), del rapporto FEV₁/FVC e del flusso espiratorio medio tra il 25 e il 75% della FVC (*Maximal Expiratory Flow*, MEF 25-75).

Inoltre, la risposta al test di broncodilatazione è risultata significativamente ridotta nel gruppo trattato con probiotico rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,001$). Questi dati suggeriscono che il trattamento probiotico potrebbe ridurre l'iperreattività delle vie aeree in bambini asmatici. È stato riportato nel gruppo probiotico una riduzione significativa anche nel punteggio giornaliero

dei sintomi rinitici e dell'*Asma Control Test* (ACT). Dal punto di vista immunologico, dopo il trattamento con *Lactobacillus gasseri*, è stata riportata una riduzione della produzione dalle cellule mononucleate del sangue periferico di citochine Th1, come TNF- α , IFN- γ , IL-12 ed IL-13, rispetto al gruppo di controllo.

Gli Autori concludevano, quindi, che la supplementazione con probiotici può avere benefici clinici per i bambini in età scolare affetti da malattie respiratorie allergiche come l'asma e la rinite allergica.

Anche Giovannini e collaboratori [17] hanno selezionato 187 bambini (due-cinque anni) affetti da asma e/o rinite allergica. I bambini hanno ricevuto per dodici mesi o latte fermentato (100 mL) contenente *Lactobacillus casei* (10^8 cfu/mL) o placebo. Sono stati valutati il numero di episodi di asma, rinite, febbre o diarrea durante il periodo di trattamento.

I risultati non hanno mostrato nessun beneficio del trattamento nei bambini asmatici, mentre nei rinitici il numero annuale di episodi di rinite era ridotto nel gruppo trattato. Gli Autori concludevano quindi che il consumo di latte fermentato contenente *Lactobacillus casei* può migliorare lo stato di salute dei bambini con rinite allergica.

Analogamente Wheeler e collaboratori [18] hanno condotto uno studio clinico per valutare l'eventuale effetto benefico del trattamento con yogurt contenente *Lactobacillus acidophilus* in quindici pazienti adulti (età media 33 anni) affetti da asma moderata persistente.

Anche in questo studio, il trattamento non ha mostrato miglioramenti significativi sulla sintomatologia, né sulla funzionalità respiratoria, né sui parametri immunologici (eosinofilia, IgE totali, produzione di IL-2, IL-4 e IFN- γ da parte delle cellule linfoidi).

Due studi recenti che confermano invece l'efficacia del trattamento con il probiotico nell'asma allergico sono stati pubblicati di recente.

Van de Pol e collaboratori [19] hanno valutato, in uno studio randomizzato controllato in doppio cieco versus placebo, l'efficacia di un simbiotico (90% di galattoligosaccaridi a catena corta più 10% di frutto-oligosaccaridi a catena lunga più *Bifidobacterium breve* M-16V) somministrato per quattro settimane in ventinove pazienti adulti affetti da asma allergica sensibilizzati all'acaro della polvere (*House Dust Mite*, HDM).

All'inizio dello studio e alla fine del trattamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a *challenge* bronchiale con HDM seguito da spirometria, prelievo ematico (*in/ex vivo* IL-5) ed espettorato indotto per valutare i parametri infiammatori. Durante il periodo di trattamento, è stato compilato dai pazienti a domicilio una *diary-card* con score validato ed eseguito il picco di flusso espiratorio massimo (*Peak Espiratory Flow*, PEF) alle ore 8:00 e alle 20:00.

I risultati hanno dimostrato che il trattamento simbiotico non ha influenzato gli eosinofili nello *sputum* e i *marker* di infiammazione bronchiale, né vi sono stati cambiamenti nella funzione polmonare. Tuttavia i valori del PEF risultavano significativamente aumentati durante il trattamento con simbiotico (mattina $p=0,003$; sera $p=0,011$).

Inoltre, l'aumento nel siero di IL-5 dopo *challenge* allergenico era significativamente inibito dal simbiotico ($p=0,034$), come anche la produzione di citochine Th2 (IL-5 e IL-4 + IL-13) da parte delle cellule mononucleate del sangue periferico (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC; $p=0,046$).

Gli Autori concludevano, quindi, che il trattamento di quattro settimane con simbiotici non aveva effetto sull'infiammazione bronchiale, ma riduceva significativamente la produzione sistemica di citochine Th2 dopo *challenge* con allergene ed, infine, migliorava il PEF.

Nello studio di Yue-Sheng Chen e collaboratori [16], 105 bambini (sei-dodici anni), affetti da asma bronchiale allergica lieve persistente e rinite allergica (AR), sono stati trattati con *Lactobacillus gasseri* A5 o placebo per due mesi.

I risultati hanno mostrato nel gruppo trattato con probiotico un significativo miglioramento della sintomatologia asmatica e rinitica. Anche la funzione respiratoria è migliorata, con incrementi significativi di FEV₁, FVC, FEV₁/FVC e MEF 25-75. Dal punto di vista immunologico c'è stata una significativa riduzione nella produzione da parte delle PBMC di TNF- α , IFN- γ , IL-12 e IL-13 nei pazienti trattati con probiotico, a testimonianza di un importante effetto antinfiammatorio del *Lactobacillus gasseri* A5.

Anche noi abbiamo condotto uno studio randomizzato DBPC (*Double-Blind Placebo-Controlled*, in doppio cieco controllato con placebo) [20], per valutare l'effetto della somministrazione orale di *Lactobacillus reuteri* o placebo per due

mesi sull'infiammazione allergica delle vie aeree monitorata attraverso l'ossido nitrico nell'esalato (*Fractional exhaled Nitric Oxid*, FeNO) in cinquanta bambini (da sei ai quattordici anni d'età) affetti da un'asma lieve persistente e allergici all'HDM.

Al termine del trattamento, i valori di FeNO hanno mostrato una significativa riduzione ($p=0,045$) solo nel gruppo trattato con *Lactobacillus reuteri*. Anche la valutazione delle citochine nel condensato esalato ha mostrato un aumento dei livelli di IL-10 ($p<0,05$) ed una significativa riduzione di IL-2 ($p<0,05$) solo nel gruppo trattato con *Lactobacillus reuteri*. Nessuna differenza significativa del FEV₁ e nel controllo dell'asma valutato con il C-ACT è stata riscontrata tra i due gruppi.

I nostri dati hanno, quindi, dimostrato che *Lactobacillus reuteri* (10^8 cfu) è efficace nel ridurre l'infiammazione bronchiale nei bambini affetti da asma bronchiale allergica.

Per quanto riguarda la rinite, Xiao e collaboratori [21] hanno valutato gli effetti della somministrazione orale di *Bifidobacterium longum* sulla pollinosi da cedro giapponese (*Japanese Cedar Pollinosis*, JCPsis), che colpisce quasi un giapponese su sei durante la stagione dei pollini. In uno studio randomizzato DBPC, quarantaquattro soggetti con JCPsis hanno ricevuto *Bifidobacterium longum* o placebo per tredici settimane durante la stagione dei pollini. I risultati hanno mostrato riduzione significativa di rinorrea, ostruzione nasale, prurito e starnuti nel gruppo del *Bifidobacterium longum* rispetto al gruppo trattato con placebo.

Xiao e collaboratori [22] hanno inoltre condotto un altro *trial* randomizzato DBPC in cui quaranta soggetti con storia clinica di JCPsis sono stati trattati con yogurt contenente *Bifidobacterium longum* (yogurt BB536) o placebo due volte al giorno per quattordici settimane durante la stagione dei pollini.

Lo yogurt integrato con BB536 ha determinato una notevole riduzione dei sintomi oculari rispetto al placebo. BB536, inoltre, ha soppresso i livelli ematici di IFN- γ e di eosinofili. Un livello significativamente più alto di IFN- γ è stato osservato all'inizio del trattamento rispetto alla quarta settimana ed è stato inoltre osservato un trend in diminuzione dei livelli iniziali di IgE JCPsis-specifiche sempre alla quarta settimana nel gruppo trattato con BB536.

In conclusione

L'efficacia dell'utilizzo dei probiotici nella prevenzione e nel trattamento delle malattie respiratorie allergiche è ancora oggi oggetto di dibattito perché gli studi sono ancora pochi e talvolta hanno fornito risultati contrastanti.

Alcuni studi hanno confermato le proprietà antinfiammatorie ed immunomodulanti dei probiotici. L'effetto dei probiotici sull'infiammazione allergica delle vie aeree è stato dimostrato da Forsythe in topi OVA-sensibilizzati, nei quali il *Lactobacillus reuteri* ha indotto una significativa attenuazione dell'afflusso di cellule infiammatorie ai polmoni e una riduzione della reattività delle vie respiratorie alla metacolina. Risultati analoghi sono stati ottenuti nel nostro studio condotto in bambini affetti

da asma allergica sull'infiammazione allergica valutata mediante il FeNO e sulle citochine proinfiammatorie misurate nel condensato esalato.

È tuttavia ancora difficile dimostrare un ruolo preciso dei probiotici nell'asma e nella rinite allergica a causa dell'enorme eterogeneità degli studi presenti in Letteratura, che sono tra loro molto diversi per le diverse epoche di somministrazione, la durata della terapia e le dosi, l'utilizzo di ceppi diversi talvolta associati tra loro, il breve periodo di *follow-up* e i fattori correlati all'ospite.

Gli effetti benefici sembrano comunque essere specie-specifici, anche se tutto questo non consente ancora oggi un'interpretazione univoca e sono sicuramente necessari molti altri studi anche per trarre conclusioni definitive e comprendere i meccanismi coinvolti.

Bibliografia

1. Noverr MC, Huffnagle GB. *The 'microflora hypothesis' of allergic diseases.* Clin Exp Allergy 2005; 35: 1511-1520.
2. Macpherson AJ, Harris NL. *Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system.* Nat Rev Immunol 2004; 4: 478-485.
3. Isolauri E, Sutäs Y, Kankaanpää P, et al. *Probiotics: effects on immunity.* Am J Clin Nutr 2001; 73: 444-450.
4. Miraglia del Giudice M, Rocco A, Capristo C. *Probiotics in the atopic march: highlights and new insights.* Dig Liver Dis 2006; 38: 288-290.
5. Miraglia del Giudice M, Leonardi S, Ciprandi G, et al. *Probiotics in Childhood: Allergic illness and Respiratory Infections.* J Clin Gastroenterol 2012; 46: 569-572.
6. Taylor A, Hale J, Wiltschut J, et al. *Evaluation of the effects of probiotic supplementation from the neonatal period on innate immune development in infancy.* Clin Exp Allergy 2006; 36: 1218-1226.
7. Taylor A, Hale J, Wiltschut J, et al. *Effects of probiotic supplementation for the first 6 months of life on allergen- and vaccine specific immune responses.* Clin Exp Allergy 2006; 36: 1227-1235.
8. Kim H-J, Kim YJ, Lee S-H, et al. *Effects of Lactobacillus rhamnosus on allergic march model by suppressing Th2, Th17, and TSLP responses via CD4+CD25+Foxp3+ Tregs.* Clinical Immunology 2014; 153: 178-186.
9. Smits HH, Engering A, van der Kleij D, et al. *Selective probiotic bacteria induce IL-10-producing regulatory T cells in vitro by modulating dendritic cell function through dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin.* J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1260-1267.
10. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, et al. *Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria.* Gut 2004; 53: 1602-1609.
11. Abrahamsson TR, Jakobsson T, Bottcher MF, et al. *Probiotics in prevention of IgE-associated eczema: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1174-1180.
12. Bertelsen RJ, Brantsæter AL, Magnus MC, et al. *Probiotic milk consumption in pregnancy and infancy and subsequent childhood allergic diseases.* J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 165-171.e1-8.
13. Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL, et al. *Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis.* BMJ 2013; 347: f6471.
14. Elazab N, Mendy A, Gasana J, et al. *Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials.* Pediatrics 2013; 132: e666-e676.
15. Forsythe P, Inman MD, Bienenstock J. *Oral treatment with live lactobacillus reuteri inhibits the allergic airway response in mice.* American J Respiratory Critical Care Med 2007; 175: 561-569.
16. Chen Y-S, Jan R-L, Lin Y-L, et al. *Randomized Placebo-Controlled Trial of Lactobacillus on Asthmatic Children With Allergic Rhinitis.* Pediatric Pulmonology 2010; 45: 1111-1120.
17. Giovannini M, Agostoni C, Riva E, et al. *A randomized prospective double blind controlled trial on effects of longterm consumption offermented milk containing Lactobacillus casei in pre-school children with allergic asthma and/or rhinitis.* Pediatr Res 2007; 62: 215-220.
18. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, et al. *Immune and clinical impact of Lactobacillus acidophilus on asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 229-233.
19. van de Pol MA, Lutter R, Smids BS, et al. *Synbiotics reduce allergen-induced T-helper 2 response and improve peak expiratory flow in allergic asthmatics.* Allergy 2011; 66: 39-47.
20. Miraglia del Giudice M, Maiello N, Decimo F, et al. *Airways allergic inflammation and L. reuterii treatment in asthmatic children.* J Biol Regul Homeost Agents 2012; 26: S35-S40.
21. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawaw N, et al. *Probiotics in the treatment of Japanese cedar pollinosis: a double-blind placebo-controlled trial Clinical and Experimental.* Allergy 2006; 36: 1425-1435.
22. Xiao JZ, Kondo S, Yanagisawa N, et al. *Effect of Probiotic Bifidobacterium longum BBS36 in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo controlled trial J investigation.* J Investig Allergol Clin Immunol 2006; 16: 86-93.

Paolo Rossi*, Sara Isoldi*, Laura Stronati**, Salvatore Cucchiara*

* Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" Università di Roma; ** ENEA Casaccia Roma

I probiotici nelle malattie polmonari croniche: l'esempio della fibrosi cistica

Probiotics in chronic lung disease: the example of cystic fibrosis

Parole chiave: fibrosi cistica, probiotici

Keywords: *cystic fibrosis, probiotics*

Riassunto. I probiotici sono microorganismi vivi che hanno effetti benefici sull'organismo cui sono somministrati, svolgendo prevalentemente un ruolo sul miglioramento della funzione fisiologica a livello sia intestinale che extraintestinale, spostando gli equilibri delle specie batteriche che caratterizzano il microbiota intestinale verso quelle "benevole" nei confronti dell'epitelio intestinale. Negli ultimi tempi si è sviluppato il tema dell'indicazione all'uso dei probiotici in alcune patologie intestinali, quali gastroenteriti virali, diarrea del viaggiatore e malattie infiammatorie intestinali, ma anche nel trattamento e nella prevenzione delle allergie alimentari. Fattori ambientali esterni, quali infezioni intestinali, somministrazione di antibiotici o di farmaci antiinfiammatori non steroidei e diete squilibrate (per es. ricche di grassi saturi, tipiche dei paesi occidentalizzati), possono alterare l'equilibrio tra specie batteriche commensali dell'intestino. I probiotici, interagendo con il sistema immunitario intestinale e modulando la risposta immunitaria sistemica, sono stati utilizzati anche in pazienti con patologie respiratorie, tra cui la fibrosi cistica. Dagli studi pubblicati in Letteratura si evince che i probiotici rappresentano una possibile terapia complementare nella fibrosi cistica. Si conferma, d'altra parte, la necessità di continua sorveglianza di possibili reazioni avverse in gruppi a rischio, non essendo ancora dati sufficienti sugli effetti clinici e sugli effetti a lungo termine dell'uso di probiotici.

Accettato per la pubblicazione il 21 luglio 2014

Corrispondenza: Salvatore Cucchiara, Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" Università di Roma, viale Regina Elena 324, 00161 Roma
e-mail: salvatore.cucchiara@uniroma1.it

Introduzione

La fibrosi cistica (FC) è una malattia genetica ereditaria che colpisce un neonato su 2.500-2.700, trasmessa con meccanismo autosomico recessivo. Causa della malattia è un difetto della proteina CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*, regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica), la cui funzione è regolare gli scambi idroelettrolitici.

I pazienti affetti da FC hanno oggi un'aspettativa media di vita di quaranta anni ed oltre, mentre non superavano l'infanzia cinquanta anni fa. I portatori sani del gene CFTR in Italia sono circa due milioni e mezzo (vi è un portatore sano ogni venticinque persone circa). È una malattia che colpisce

indifferentemente maschi e femmine e ha un decorso diverso da un malato all'altro [1].

Durante la malattia, la maggior parte dei bambini può diventare colonizzato da *Pseudomonas aeruginosa*, con progressiva compromissione della funzione respiratoria e ridotto rate di sopravvivenza [2-3]. Nel tentativo di ridurre il tasso e la gravità delle esacerbazioni polmonari, i bambini con FC sono trattati costantemente con antibiotici, anche ad alto dosaggio.

Un dato relativamente frequente in pazienti con FC è la presenza di un certo grado d'infiammazione intestinale, con abnorme proliferazione batterica intestinale [4-6]. Bruzzese e collaboratori hanno

dimostrato che la calprotectina fecale (un *marker* di flogosi intestinale) e l'ossido nitrico rettale sono aumentati in quasi tutti i bambini con FC, suggerendo che in questi soggetti l'intestino è un organo in costante stato infiammatorio [5].

I probiotici in Letteratura

I probiotici sono microrganismi vivi che hanno effetti positivi sulla salute dell'organismo cui vengono somministrati, a livello sia intestinale che extraintestinale. Come emerge dalla Letteratura, i probiotici sono stati utilizzati con successo in bambini con gastroenterite acuta, per prevenire e curare malattie atopiche [7-11] o come terapia adiuvante in pazienti con pouchite [12] e malattie infiammatorie intestinali [13-14].

È interessante notare come la supplementazione di probiotici sia in grado di ridurre in molti soggetti l'incidenza di infezione della alte e basse vie respiratorie e di prevenire infezioni gastrointestinali [15-17]. L'azione dei probiotici si svolge attraverso il miglioramento della funzione della barriera intestinale, la modulazione della risposta immunitaria innata intestinale e la neutralizzazione o antagonismo di batteri aggressivi verso l'epitelio intestinale [18-20].

Stato dell'arte: fibrosi cistica e probiotici

I pazienti con FC possono essere candidati ideali per la supplementazione dei probiotici. Infatti, vi sono dati consistenti che nell'FC il microbiota intestinale è spesso abnorme a causa dell'esposizione massiccia agli antibiotici, si rileva un'aumentata permeabilità intestinale (dovuta ad una alterazione della funzione di barriera intestinale) e si è constatata una disregolazione dei mediatori dell'immunità innata [21-22]. In uno studio recente su ventidue pazienti pediatrici con FC, nei quali si erano evidenziati segni di laboratorio d'infiammazione intestinale (aumento dei livelli fecali di calprotectina e di ossido nitrico) ed era stata documentata una disbiosi intestinale (ridotta concentrazione di *Eubacterium rectale*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium catenulatum* e *Faecalibacterium prausnitzii*), la somministrazione di *Lactobacillus GG* riduceva l'infiammazione intestinale e diminuiva significativamente il *rate* di esacerbazioni polmonari attraverso una modificazione significativa del microbiota intestinale [23].

Recentemente è stata valutata la somministrazione di *Lactobacillus reuteri* ATCC55730, alla concentrazione giornaliera di 10^{10} CFU, in una popolazione pediatrica con FC, attraverso uno studio prospettico randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, considerando come *outcome* la frequenza delle riacutizzazioni polmonari ed il *rate* di ospedalizzazione e misurando *marker* di flogosi intestinale e i livelli nel sangue e nell'espettorato indotto di alcune citochine pro-infiammatorie (TNF-alfa e interleuchina (IL)-8).

Nello studio, durato ventiquattro mesi, sono stati arruolati sessantuno pazienti con FC (39 ragazzi; età mediana 17,5 anni, *range* 6-29 anni). Durante il periodo di studio (sei mesi) ai pazienti non era permesso consumare prodotti che contenessero probiotici e prebiotici. Lo studio ha evidenziato che il *rate* di esacerbazione polmonare era significativamente ridotto nei soggetti che assumevano *Lactobacillus reuteri* rispetto al gruppo placebo; analogamente, il numero di infezioni del tratto respiratorio superiore era significativamente ridotto nel gruppo *Lactobacillus reuteri* rispetto al gruppo placebo.

Tuttavia, i due gruppi non differivano statisticamente per il numero e la durata delle ospedalizzazioni e per il numero d'infezioni gastrointestinali. Inoltre, non vi era significativa differenza tra i due gruppi riguardo la concentrazione di calprotectina fecale e i livelli ematici e nello sputo indotto delle citochine testate (TNF-alfa e IL-8). L'interazione tra probiotici e mucosa intestinale, attraverso la modulazione del sistema immunitario intestinale, sembra essere fondamentale sia per gli effetti intestinali che per quelli extraintestinali [20-23].

È interessante, tuttavia, sottolineare che per alcuni ceppi di *Lactobacillus reuteri* è stato documentato un potente effetto inibitorio sull'espressione dell'IL-8 (mediata da TNF-alfa) in cellule epiteliali intestinali umane [19], mentre altri sono stati dimostrati stimolare un aumento del numero di linfociti T regolatori nell'intestino murino [20].

Altri studi hanno evidenziato che i principali effetti intestinali ed extraintestinali dei probiotici sono mediati dall'interazione con l'immunità intestinale [8-10]. Recentemente è stato proposto un asse intestino-polmone, basato sul presupposto che l'interazione dei ceppi probiotici con il tessuto linfoide intestinale porta all'implementazione dell'immunità adattativa a livello delle vie respiratorie [24]. I meccanismi ad essa preposti includono

aumento delle immunoglobuline A secretorie della mucosa bronchiale, attivazione delle cellule *natural killer* ed espansione dei linfociti *T helper*.

In un altro studio condotto in Iran [25] sono stati valutati gli effetti della somministrazione di una miscela di probiotici (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium infantis* e *Lactobacillus bulgaricus*), ciascuno alla concentrazione di 10^9 CFU/die per un mese, sulla qualità della vita e sulle esacerbazioni polmonari in bambini con FC. Lo studio è stato condotto in modo prospettico, randomizzato e controllato.

La qualità della vita è stata determinata utilizzando un appropriato questionario sia all'inizio che a tre e sei mesi dopo aver completato il periodo di trattamento. Il *rate* di esacerbazione polmonare è stato valutato anche durante i tre mesi post-intervento, in paragone ad un identico periodo dell'anno precedente. Dall'analisi dei dati si è visto un significativo miglioramento dello *score* riferito alla qualità della vita nei pazienti che ricevevano probiotici rispetto al placebo al terzo mese ($p=0,01$). Il tasso di esacerbazione polmonare è stato significativamente ridotto nel gruppo trattato con probiotici ($p<0,01$).

La valutazione della qualità di vita in malattie croniche, come l'FC, è stata progressivamente studiata e introdotta tra gli *outcome* di studi clinici e come parametro per misurare la progressione della malattia. È ormai diffusamente documentato

che una migliore funzionalità polmonare migliora direttamente lo stato nutrizionale e, di conseguenza, arricchisce la qualità della vita. Diversi programmi di riabilitazione polmonare e supplementazione nutrizionale sono stati suggeriti al fine di migliorare la condizione respiratoria e la qualità di vita nell'FC. Gli studi sull'utilità dei probiotici nella cura dell'FC, pur se ancora limitati, sembrano indicare che essi possono rappresentare un ulteriore ampliamento dell'armamentario terapeutico applicato su soggetti con FC.

È d'interesse il beneficio che alcuni probiotici (in particolare ceppi di *Lactobacillus reuteri* e di *Lactobacillus GG*) hanno dimostrato nel ridurre il *rate* di infezioni respiratorie (alte e basse) nosocomiali e gli episodi di febbre e di uso d'antibiotici in bambini osservati nei *child care center* [16-17].

Resta aperto il tema dei meccanismi con i quali i probiotici possono influenzare situazioni cliniche extraintestinali: tuttavia, recenti dati sperimentali sembrano indicare nell'interazione tra essi e sistema immunitario intestinale lo *step* cruciale per le ricadute benefiche a livello extraintestinale.

È stato suggerito, attraverso i risultati di studi sperimentali, che funzioni quali l'attivazione dei macrofagi, il miglioramento nella attività delle cellule *natural killer*, l'aumento delle immunoglobuline circolanti IgA, IgM e IgG e il riequilibrio nella secrezione di citochine "downregolatorie" siano la premessa per un effetto sistemico extraintestinale dei probiotici [26].

Bibliografia

1. Ratjen F, McColley SA. *Update in cystic fibrosis 2011*. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 933-936.
2. Brugha RE, Davies JC. *Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: pathogenesis and new treatments*. Br J Hosp Med (Lond) 2011; 72: 614-619.
3. Høiby N. *Recent advances in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis*. BMC Med 2011; 9: 32.
4. Raia V, Maiuri L, de Ritis G, et al. *Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients*. Pediatr Res 2000; 47: 344-350.
5. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, et al. *Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration*. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20: 813-819.
6. Infante Pina D, Redecillas Ferreiro S, Torrent Vernetta A, et al. *Improvement of intestinal function in cystic fibrosis patients using probiotics*. Ann Pediatr (Barc) 2008; 69: 501-505.
7. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. *Probiotics for treating infectious diarrhoea*. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD003048.
8. Guandalini S. *Probiotics for children with diarrhea: an update*. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 53-57.
9. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, et al. *Probiotics in the management of atopic eczema*. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1604-1610.
10. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. *Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 389-395.
11. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. *Probiotics and prevention of atopic disease: 4-years follow-up of a randomised placebo-controlled trial*. Lancet 2003; 361: 1869-1871.
12. Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, et al. *On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials*. Dig Dis Sci 2008; 53: 1278-1284.
13. Neil FR, Albert DL. *Probiotics in the treatment of human inflammatory bowel diseases: update 2008*. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 97-103.
14. Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, et al. *Non-pathogenic E. coli vs. mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial*. Lancet 1999; 354: 635-639.
15. Hatakka K, Savilahti E, Ponka A, et al. *Effect of long term consumption of probiotic milk on infection in children attending day care centres: double blind, randomised trial*. Br Med J 2001; 322: 1327.
16. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. *Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents*. Pediatrics 2005; 115: 5-9.
17. Hojsak I, Abdovic S, Szajewska H, et al. *Lactobacillus GG in the prevention of nosocomial gastrointestinal and respiratory tract infections*. Pediatrics 2010; 125: 1171-1177.
18. Rosenfeldt V, Belfeldt E, Valerius NH, et al. *Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis*. J Pediatr 2004; 145: 612-616.
19. Perdigon G, Fuller R, Raya R. *Lactic acid bacteria and their effect on the immune system*. Curr Issues Interest Microbiol 2001; 1: 27-42.
20. Di Caro S, Tao H, Grillo A, et al. *Effects of Lactobacillus GG on genes expression pattern in small bowel mucosa*. Dig Liver Dis 2005; 37: 320-329.
21. Van Elburg RM, Uil JJ, Van Aalderen WMC, et al. *Intestinal permeability in exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis or chronic pancreatitis*. Pediatr Res 1996; 39: 985-991.
22. Claeys S, Van Hoecke H, Holtappels G, et al. *Nasal polyyps in patients with and without cystic fibrosis: a differentiation by innate markers and inflammatory mediators*. Clin Exp Allergy 2005; 35: 467-472.
23. Bruzzese E, Raia V, Spagnuolo MI, et al. *Effect of Lactobacillus GG supplementation on pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis: a pilot study*. Clin Nutr 2007; 26: 322-328.
24. Chen LW, Chen PH, Hsu CM. *Commensal microflora contribute to host defense against Escherichia coli pneumonia through Toll-like receptors*. Shock 2011; 36: 67-75.
25. Jafari SA, Mehdizadeh-Hakkak A, Kianifar HR, et al. *Effects of probiotics on quality of life in children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial*. Iran J Pediatr 2013; 23: 669-674.
26. Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Fontana L, et al. *In vitro cell and tissue models for studying host-microbe interactions: a review*. Brit J Nutr 2013; 109: S27-S34.

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

OTTOBRE 2014

XVIII Congresso Nazionale SIMRI

Firenze, 2-4 ottobre 2014

Segreteria organizzativa:

AIM Group International - Firenze

Tel. 055.2338823 - Fax 055.2480246

E-mail: simri2014@aimgroup.eu

Diagnosi e Terapia delle Patologie del Distretto Rino-Sinuso-Faringeo: l'approccio multidisciplinare

Corso teorico pratico

Parma, 8 ottobre 2014

Segreteria organizzativa:

Ble Consulting s.r.l. - Caserta

Tel. 0823.301653-361086

Fax 0823.363828

E-mail: segreteria@ble-group.com

Corso assistenza al neonato in sala parto e l'uso della maschera laringea

San Sebastiano al Vesuvio (NA), 13 ottobre 2014

Segreteria organizzativa:

AICIP Associazione Italiana per la Care

In Perinatologia - Gaggiano (MI)

Tel 02.91636436 - Fax 0472.206358

E-mail: aicipcorsi@libero.it

4° Congresso Regionale della SIAIP Pediatria&innovazione

Napoli, 24-25 ottobre 2014

Segreteria organizzativa:

e-meeting&consulting srl - Roma

Tel. 06.80693320 - Fax 06.3231136

E-mail: segreteria@emec-roma.com

Congresso nazionale di antibioticoterapia in età pediatrica 2014

Milano, 29-31 ottobre 2014

Segreteria organizzativa:

MCA Events - Milano

Tel. 02.34934404 - Fax 02.34934397

E-mail: info@mcascientificevents.eu

NOVEMBRE 2014

XVII Giornata pediatrica irpina Serino Avellino

Avellino, 8 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

Consorzio ISMESS - Salerno

Tel. 089.2578642

E-mail: segreteria@ismess.it

Corso assistenza al neonato in sala parto e l'uso della maschera laringea

Roma, 10 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

AICIP Associazione Italiana per la Care

In Perinatologia - Gaggiano (MI)

Tel 02.91636436 - Fax 0472.206358

E-mail: aicipcorsi@libero.it

Update on Neonatal and Pediatric Intensive Care Cure intensive in Pediatria L'urgenza formativa... continua

Padova, 12-14 novembre 2014

Info: www.cureintensiveinpediatria.it/

19° Convegno pediatrico dei Pinguini

Congresso Nazionale di Pediatria pratica

Firenze, 14-15 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

AIM Group International - Firenze

Tel. 055.2338823 - Fax 055.2480246

E-mail: pinguini2014@aimgroup.eu

Highlights in Allergy and Respiratory Diseases

Genova, 13-15 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Pneumo Magna Graecia

Catanzaro, 20-21 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Pediatria a Napoli

Dalla formazione alla professione

Napoli, 27-29 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

e-meeting&consulting srl - Roma

Tel. 06.80693320 - Fax 06.3231136

E-mail: segreteria@emec-roma.com

Seminare salute

XXVI Congresso Nazionale Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale

Verona, 27-29 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Update in pediatrics

Merano (Bolzano), 28-29 novembre 2014

Segreteria organizzativa:

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

DICEMBRE 2014

Thesis 2014

Percorsi interattivi e formativi pediatrici

Napoli, 12-13 dicembre 2014

Segreteria organizzativa:

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Subalpina 2014

Attualità pediatrica

in tema di allergia, immunità ed infezioni

Torino, 13 dicembre 2014

Segreteria organizzativa:

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

XVIII Congresso Nazionale SIMRI

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

FIRENZE
2-4 ottobre 2014
Sheraton Conference Center



XVIII Congresso Nazionale SIMRI

PRESIDENTI DEL CONGRESSO

Enrico Lombardi, Elio Novembre
Eugenio Baraldi (Presidente SIMRI)

COMITATO SCIENTIFICO CONSIGLIO DIRETTIVO SIMRI

PRESIDENTE
Eugenio Baraldi

VICE PRESIDENTE
Filippo Bernardi

PRESIDENTE ELETTO
Renato Cutrera

TESORIERE
Fabio Cardinale

CONSIGLIERI
Alfredo Boccaccino
Carlo Capristo
Salvatore Cazzato
Fulvio Esposito
Massimo Landi
Giorgio Piacentini

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA
AIM Group International - Firenze
Tel. 055.23388.1
simri2014@aimgroup.eu
www.aimgroup.eu

GIOVEDÌ 2 OTTOBRE

13:30-17:00

CORSI POST-LAUREA TEORICO PRATICI

Urgenza Respiratoria*F. Midulla, M. Canciani*Inquadramento dell'insufficienza
respiratoria acuta e ossigeno terapia*E. Bignamini*Inquadramento diagnostico e terapia
delle ostruzioni delle alte vie respiratorie*M. Canciani*

Inquadramento e terapia dell'asma acuto

*F. Scalercio*Inquadramento e terapia delle polmoniti
acquisite in comunità*M. Vidoni*

Inquadramento e terapia della bronchiolite

*F. Midulla***Diagnostica strumentale e Riabilitazione***M. Verini, A. Turchetta*

Spirometria e dintorni

*N. Oggiano*Significato clinico dell'iperreattività
bronchiale*M. Verini*

Ruolo del FeNO

*S. Di Pillo*La fisioterapia respiratoria nella gestione
delle problematiche respiratorie croniche
in età pediatrica*S. Zuffo*

Ventilazione a lungo termine

*M.G. Paglietti***Educazione***S. La Grutta, S. Tripodi*

Asma, educazione e sistemi multimediali

*S. Tripodi*Malattie respiratorie croniche e stili
di vita*G. Tancredi*

Dieta, respiro e psiche

*L. Pescollderung*Pneumologia Pediatrica e Internet:
il Virtual International Pediatric
Pulmonary Network*G. Fenu***Disturbi respiratori nel sonno (DRS):
troppo sottovalutati, molteplici le complicanze***L. Nespoli, L. Brunetti, M.P. Villa*Sindrome di Ondine:
conoscerla per dominarla*R. Piumelli*Il bambino non rende:
uno studente svegliato*L. Brunetti*

Il cuore non è estraneo...

L. Nespoli, L.F. Nespoli

...ed il metabolismo nemmeno

M. Pavone

Si fa presto a dire...ALTE

L. Nosetti

DRS: cosa c'è di nuovo?

*M.P. Villa***17:30-18:00****Lettura Plenaria***F. Midulla, E. Baraldi*The future of Paediatric Pulmonology:
vision & mission*H. Bisgaard***18:00-18:30****Lettura Plenaria***A. Villani, R. Cutrera*

Asma e ambiente

*A. Boner***18:30-20:00****CERIMONIA INAUGURALE**

Presentazione del vincitore del Premio

Ricerca SIMRI

VENERDÌ 3 OTTOBRE

08:30-10:30

PRIMA SESSIONE

SALA A - La gestione dell'asma difficile

F. Bernardi, F. Esposito

Definizione e epidemiologia in Italia

F. Rusconi

Diagnosi differenziale

S. Montella

Ruolo dell'anticorpo anti-IgE

E. Lombardi

I farmaci del futuro

R. Bernardini

SALA B - Pneumologia e Infezioni

F. Macri, C. Romagnoli

I germi della sinusite

F. Mori

La polmonite acquisita in comunità

S. Esposito

La bronchiolite:

il documento inter-societario

E. Baraldi

Aspetti emergenti della TBC

L. Galli

10:30-11:00

Letture Plenaria

M.P. Villa, F.M. de Benedictis

Le pietre miliari della pneumo-allergologia

A. Vierucci

11:00-13:00

SECONDA SESSIONE

SALA A - Tra prevenzione e terapia

M. Landi, E. Lombardi

I vaccini per Pneumococco, Influenza, Pertosse

N. Principi

Gli estratti batterici e i probiotici

A. Fiocchi

"Dottore, meglio il mare o la montagna?"

A. Boccaccino

Sapore di sale (dalle soluzioni saline alle camere del sale)

C. Calogero

SALA B - Sessione congiunta SIMRI/SIAIP

G. Piacentini, M. De Simone, M. Miraglia del Giudice

FederASMA e ALLERGIE Onlus -
Federazione Italiana Pazienti

M. De Simone

Virus, asma, allergia

M. Baldini

Alimentazione e asma

N. Pucci

Infezioni respiratorie ricorrenti e deficit immunologici minori

A. Soresina

La terapia attiva dell'allergia alimentare: la SOTI

G. Pajno

13:15-14:15

SESSIONE POSTER

M. Baldini, A.A. Niccoli, S. Leonardi, M. Goia

14:15-14:45

Letture Plenaria

A. Ugazio, L. Da Dalt

Le interazioni specialistiche

G. Corsello

14:45-16:30

TERZA SESSIONE

SALA A - La diagnostica strumentale

A. Capristo, G.A. Rossi

Rx torace- Eco torace- cosa ci dicono

P. Tomà

TC torace o RM quando come e perché

G.A. Rossi, F. Santamaria

La sierologia nelle infezioni respiratorie

C. Azzari

Diagnosi delle interstiziopatie polmonari del bambino

A. Barbato

SALA B - Dottore, il mio bambino ha sempre la tosse

G. Longo, G. Cavagni

Fisiopatologia della tosse

F. Esposito

Gestione della tosse (quando preoccuparsi)

M. La Rosa

Quadri clinici particolari

F.M. de Benedictis

I farmaci per la tosse

F. Santamaria

16:30-18:30
QUARTA SESSIONE

SALA A - I pro e i contro

M. La Rosa, L. Pescolliderungg

La terapia intermittente con steroidi inalatori nella gestione dell'asma persistente lieve

I. Chinellato, M. Pifferi

Reflusso Gastro-Esofageo e disturbi respiratori cronici

O. Sacco, S. Cazzato

La Spirometria nella gestione dell'asma

A. Turchetta, V. Ragazzo

Obesità e asma

C. Capristo, M. Landi

Comunicazione Premiata

SALA B - Il trattamento non farmacologico dell'asma

G. Senna, E. Novembre

La prevenzione ambientale

S. La Grutta

Le vitamine antinfiammatorie

D. Peroni

Quando e a chi prescrivere immunoterapia

C. Caffarelli

Il ruolo dell'esercizio fisico

L. Terracciano

Comunicazione Premiata

18:30-20:00
ASSEMBLEA GENERALE

SABATO 4 OTTOBRE

08:30-11:00
PRIMA SESSIONE

SALA A - Strumenti diagnostici e terapeutici per le malattie respiratorie: le novità

S. Barberi, U. Pelosi

Il controllo farmacologico dell'infiammazione (inclusi macrolidi)

G. Piacentini

Broncodilatatori

M. Miraglia del Giudice

La terapia "individualizzata"

G.W. Canonica

Devices per somministrazione di farmaci

A. Kantar

Devices per vie aeree

L. Mirabile

SALA B - Hot Topics

E. Bignamini, M. Duse

La gestione della Fibrosi Cistica oggi

C. Braggion

La Discinesia Ciliare Primaria oggi

D. Snijders

Problemi respiratori nelle patologie neuromuscolari e nella malattia di Pompe

R. Cutrera

Trapianti e allergie

E. Novembre

Origini precoci delle malattie respiratorie

S. Carraro

11:00-13:00
SECONDA SESSIONE

SALA A - Patologie respiratorie: un approccio multidisciplinare

F. Decimo, D. Minasi

Sindromi respiratorie disfunzionali

F. Cardinale

Il ruolo della genetica oggi

TBA

Deficit immunologici e patologia polmonare

M. De Martino

Quando richiedere la consulenza allergologica

G.L. Marseglia

Comunicazione Premiata

SALA B - Dal caso clinico al percorso diagnostico terapeutico

B. Chiarini Testa, S. Zanonato

Un caso di wheezing nel lattante

F. Brunese

Un caso di inalazione di corpo estraneo

M. Di Cicco

Un caso di asma persistente moderato

G. Ciccarone

Un caso di sinusite

N. Ullmann

Comunicazione Premiata

13:00
CHIUSURA DEL CONGRESSO

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Novità dal congresso SIMRI 2014

