



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 7, n. 28

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

NOVITÀ dall'XI Congresso SIMRI, 21/23 Giugno 2007

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

 Primula

**XI CONGRESSO
NAZIONALE
DELLA
SOCIETÀ
ITALIANA PER
LE MALATTIE
RESPIRATORIE
INFANTILI**

La prevenzione dell'allergia: Pro <

La prevenzione dell'allergia: Contro <

I test diagnostici della medicina
complementare/alternativa <

Programmi educativi per l'asma in età pediatrica:
perché, chi, dove, quando <

Il bambino con problemi respiratori
nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia <

Gli anticorpi anti-IgE nel trattamento
dell'asma bronchiale del bambino <

Ruolo dell'otorinolaringoiatra nella diagnosi
e terapia dei corpi estranei inalati <

Malformazione adenomatoso-cistica polmonare
congenita a spontanea risoluzione post-natale:
un caso clinico <

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
La prevenzione dell'allergia: Pro	4
<i>D. Peroni, E. Bortoletti</i>	
La prevenzione dell'allergia: Contro	10
<i>M. Calvani</i>	
I test diagnostici della medicina complementare/alternativa	16
<i>S. Tripodi, G. Pingitore</i>	
Programmi educativi per l'asma in età pediatrica: perché, chi, dove, quando	22
<i>L. Capra, L. Pecorari</i>	
Il bambino con problemi respiratori nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia	27
<i>V. Spanevello</i>	
Gli anticorpi anti-IgE nel trattamento dell'asma bronchiale del bambino	32
<i>E. Novembre, F. Mori, L. Di Grande, S. Contestabile, E. Lombardi</i>	
RUBRICA: PER IMPARARE	
Ruolo dell'otorinolaringoiatra nella diagnosi e terapia dei corpi estranei inalati	39
<i>M. Cassano, A. F. Castelante, L. Mappa, P. Cassano</i>	
RUBRICA: PER IMPARARE	
Malformazione adenomatoso-cistica polmonare congenita a spontanea risoluzione post-natale: un caso clinico	44
<i>G. Carrera, A. Liberatore, G. Capilli, A. Bertaina</i>	
Lettera al Direttore	48
Congressi	53
Sommario Volume 7	54
Indice degli Autori	56
Indice delle parole chiave	58
Articoli del prossimo numero	63

Pneumologia Pediatrica

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

Volume 7, n. 28 - Dicembre 2007

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

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica

Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Cutrera Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Il polmone suppurativo

coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2007 by Primula Multimedia

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

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

A fine giugno di questo anno, Milano ha ospitato l'XI Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili. Tra i temi affrontati nelle varie sessioni ci è sembrato che alcuni trattassero argomenti di rilevante interesse sia per il pediatra generalista sia per lo specialista pneumoallergologo. Ed è per questo che abbiamo invitato i colleghi che li hanno discussi a farne una sintesi per la nostra rivista.

I primi manoscritti, di Diego Peroni e Mauro Calvani, hanno affrontato l'argomento dell'utilità delle misure preventive dell'allergia, talmente complesso e dibattuto che è stato opportuno separare le due tesi, rispettivamente a favore e contro la prevenzione. D'altronde chi gestisce i bambini con malattie allergiche sa bene che sotto questo aspetto siamo ancora molto lontani dall'aver certezze definitive. A Milano abbiamo voluto affrontare anche un tema particolarmente scottante, cioè quello della diagnostica proposta dalla medicina complementare, che utilizza metodiche diverse ed alternative alla medicina tradizionale. Salvatore Tripodi e Giuseppe Pingitore ci hanno dettagliatamente informati non solo sulle caratteristiche di tali indagini, ma anche dei rischi che si corrono a gestire pazienti che ne fanno un uso irrazionale e non giustificato.

Si parla troppo di educazione ed asma in età pediatrica? Probabilmente no, perché secondo Lucetta Capra la letteratura specialistica su questo argomento rileva ancora molte ombre. Tuttavia, è fondamentale rimarcare che un buon livello di cura dell'asma necessita di professionisti ben preparati e che l'applicazione delle Linee Guida sarà tanto più efficace quanto più accurata è la formazione degli operatori.

Gli ultimi contributi a Milano meritano un commento a sé perché si riferiscono ad ambiti molto particolari di cura del bambino con problemi respiratori. Il primo, a firma di Valter Spanevello, riflette il punto di vista del pediatra di famiglia, e sottolinea l'importanza di questa figura professionale nella gestione di diverse e frequenti patologie dell'età pediatrica, quali la tosse cronica, le polmoniti e l'asma cronico. Leggiamo con attenzione il contributo di Valter, perché esso, tra l'altro, ci richiama a brillanti iniziative condotte per gli asmatici nella sua regione, e inoltre sottolinea l'importanza della valutazione delle Linee Guida attraverso moderni strumenti metodologici.

Nell'ultimo manoscritto abbiamo infine chiesto ad un esperto del settore quale Elio Novembre di aggiornarci su un argomento di cui tutti desideriamo sapere di più, e cioè se, come e quando trattare il bambino asmatico con anticorpi anti-IgE. Inutile sottolineare che il manoscritto non solo è molto accurato perché fornisce anche utili dettagli farmacologici sull'omalizumab, ma segnala inoltre che, nonostante i risultati incoraggianti ottenuti finora, sono necessari ulteriori studi pediatrici che comparino l'efficacia delle anti-IgE rispetto ai trattamenti convenzionali.

Buon aggiornamento a tutti!

Francesca Santamaria
e-mail: santamar@unina.it

La prevenzione dell'allergia: Pro

Prevention of allergic disease: Pro

Parole chiave: asma, prevenzione, profilassi ambientale, atopia, sensibilizzazione allergica

Key words: *asthma, prevention, environmental control, atopy, allergic sensitization*

Riassunto. La patologia allergica è molto frequente nella popolazione occidentale e negli ultimi anni si è osservato un costante aumento delle allergie. Sia le abitudini di vita che l'ambiente in cui si vive influenzano la prevalenza delle malattie allergiche. Un'esposizione precoce ad esempio all'acaro della polvere aumenta la possibilità di sviluppo di uno stato di iperresponsività delle vie aeree nei bambini sensibilizzati con wheezing. Lo studio tedesco MAS-Study ha evidenziato come la prevalenza di wheezing sia molto maggiore a 13 anni in chi è allergico agli allergeni perenni ed abbia avuto una sensibilizzazione precoce. Prevenzione è un termine che comprende una vasta gamma di obiettivi: la prevenzione infatti può essere di tipo primario, secondario e terziario. La prevenzione ideale è quella che impedisce ad un soggetto appartenente ad una popolazione generale di manifestare la patologia, in questo caso di diventare allergico. Per quanto riguarda la dieta, numerosi interventi di tipo preventivo primario sono stati tentati, spesso con risultati non significativi, intervenendo sulla dieta materna, sull'allattamento e con la somministrazione precoce di probiotici e prebiotici.

L'approccio alla profilassi delle malattie allergiche nel soggetto asmatico può essere limitato a poche manovre singole o prevedere un intervento articolato e complesso su vari fronti. Una recente analisi ha evidenziato come nel caso della prevenzione primaria dell'asma in età infantile gli studi dove è stato previsto un intervento monotematico hanno dato risultati deludenti che non favoriscono l'uso del trattamento attivo nei confronti del placebo. Al contrario gli studi dove l'intervento è stato più articolato con l'utilizzo di una serie di misure sia ambientali che dietetiche che comportamentali (non esposizione al fumo di sigaretta) hanno dato risultati a favore del trattamento attivo non solo in età prescolare ma anche in età scolare. Un approccio con diverse sfaccettature può essere efficace nel ritardare o prevenire l'asma, mentre un intervento singolo risulta spesso non efficace. È certo però che la profilassi resta uno dei cardini del trattamento della patologia allergica.

Accettato per la pubblicazione il 9 novembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Diego Peroni, Clinica Pediatrica, Università di Verona, Piazzale L. A. Scuro 10, 37134 Verona; e-mail: peroni.diego@tiscalinet.it

La patologia allergica è molto frequente nella popolazione occidentale e negli ultimi anni si è osservato un costante aumento delle allergie. Poiché questo aumento è stato particolarmente evidente negli ultimi decenni e poiché è difficile spiegare questa variazione d'incidenza con delle cause genetiche, si ritiene che l'ambiente abbia determinato principalmente queste variazioni. Il contatto con l'ambiente può essere di varia natura: dalla dieta a quanto il soggetto respira durante la giornata. Per questo assieme alla ricerca di farmaci sempre più efficaci e sicuri è stata data molta importanza alla prevenzione delle allergie attraverso misure che controllino il contatto con l'ambiente esterno.

Prevenzione è un termine che comprende una vasta gamma di obiettivi: la prevenzione infatti può essere di tipo primario, secondario e terziario. La prevenzione ideale è quella che impedisce ad un soggetto appartenente ad una popolazione generale di manifestare la patologia, in questo caso di diventare allergico. Prevenire completamente l'insorgenza di allergia è lo scopo della prevenzione di tipo primario. Si può cercare di impedire la comparsa di sensibilizzazione e cioè la produzione di anticorpi IgE dell'allergia attuando la profilassi fin dai primi giorni di vita e molto probabilmente già durante la gravidanza (prevenzione primaria).

La prevenzione di tipo secondario cerca di diagnosticare e curare la patologia prima che si presentino i sintomi. Si può cercare infatti di impedire la comparsa di asma nei bambini con dermatite atopica; tali soggetti hanno il 50% di probabilità di sviluppare entro pochi anni allergia ad acari e sintomi a carico dell'apparato.

La prevenzione di tipo terziario cerca di contenere i sintomi di coloro che già sono affetti dalla patologia stessa. Negli individui già malati la profilassi (prevenzione terziaria) rappresenta un intervento terapeutico importante per impedire il danno progressivo provocato dal contatto con l'allergene.

È chiaro che risulta molto difficile un tipo di prevenzione primaria probabilmente perché i fattori che fanno sì che un individuo diventi allergico sono numerosi ed esiste comunque una predisposizione genetica che influenza il fenotipo dell'individuo. Ciò che si può tentare di fare dal punto di vista pratico è intervenire a diversi livelli sullo stile di vita, sulla dieta e sulle misure fisiche di profilassi ambientale per prevenire la patologia allergica o tenere sotto controllo e ridurre i sintomi in quei soggetti che sono già allergici.

Prevenzione attraverso la dieta

Per quanto riguarda la dieta numerosi interventi di tipo preventivo primario sono stati tentati, spesso con risultati non significativi, intervenendo sulla dieta materna, sull'allattamento e con la somministrazione precoce di probiotici e prebiotici.

La prevenzione primaria per neonati e lattanti comincia con importanti ma altrettanto semplici indicazioni dietetiche: una dieta esclusiva di latte materno almeno fino al 4° mese (l'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda, per motivi nutrizionali, fino al 6° mese) e l'introduzione di cibi solidi non prima dei quattro mesi, può prevenire la patologia allergica diminuendo l'incidenza di asma ed eczema (1).

Per quanto riguarda la dieta della gestante, non ci sono evidenze sufficientemente convincenti per porre la mamma a dieta con misure dietetiche tali da poter prevenire l'insorgenza della patologia allergica. Si sono evidenziate non influenti restrizioni alimentari attuate sia durante il periodo gestazionale che durante l'allattamento, che risultano quindi inutili (1). È molto dibattuto che cosa conviene fare quando non è possibile l'allattamento al seno ed è necessaria un'aggiunta di latte formulato; questo soprattutto

se ci si trova di fronte ad un bambino ad alto rischio di patologia allergica (per esempio con entrambi i genitori allergici). Indicazioni di un gruppo di esperti dell'EAACI del 2004 raccomandano l'utilizzo di una formula idrolisata in maniera estensiva almeno fino al 4° mese (1). Questo approccio è stato oggetto di dibattito ed anche recentemente indicazioni in senso contrario sono apparse in letteratura (2). Ci può aiutare a capire il ruolo dei lattati ipoallergenici uno studio recente condotto per i primi tre anni di vita su 2252 bambini ad alto rischio di allergia. I bambini hanno ricevuto come supplementazione od alternativa al latte materno nei primi quattro mesi o latte formulato normale, o un idrolisato parziale di siero, o un idrolisato estensivo di siero oppure un idrolisato estensivo di caseina (3). I risultati ottenuti dimostrano una riduzione della dermatite atopica ma non dell'incidenza di asma nei primi tre anni se si utilizzano formule parzialmente o estensivamente idrolisate per i primi quattro mesi di vita (3). Ciò può far considerare che l'intervento nutrizionale precoce può avere una significativa incidenza sulla dermatite ma non sull'asma, che probabilmente può essere influenzata anche da molti altri fattori.

Sono invece molto discordanti i risultati di studi sull'utilizzo precoce, nei primi 6 mesi, dei prebiotici e dei probiotici circa la prevenzione di dermatite atopica: alcuni studi dimostrano come il loro utilizzo nei primi sei mesi possa ridurre il rischio di dermatite atopica (4-6) mentre altri studi dimostrano come il precoce utilizzo non solo non protegga dall'insorgenza di dermatite atopica, ma possa anche aumentare il rischio di sensibilizzazione allergica (7). Ci sono quindi allo stato attuale dati troppo discordanti ed insufficienti per raccomandare la supplementazione di prebiotici e probiotici come parte integrante della terapia per la prevenzione della patologia allergica (8).

Prevenzione: ruolo dello stile di vita

Sia le abitudini di vita che l'ambiente in cui si vive influenzano la prevalenza delle malattie allergiche. Vivere in ambienti particolari e/o senza allergeni viene suggerito come uno degli interventi fondamentali nell'ambito di una possibile prevenzione primaria ma anche nell'ambito di una prevenzione terziaria per una buona gestione del paziente allergico. Una serie di studi epidemiologici come lo studio PARSIFAL dimostrano come il crescere in una

fattoria o comunque in un ambiente rurale o adottare uno stile di vita particolare (seguendo lo stile di vita antroposofico steineriano) possa conferire una sorta di protezione dalla patologia allergica sia nell'espressione di asma e rinocongiuntivite ma anche di eczema e comunque da uno stato di sensibilizzazione atopica (9, 10). Ciò si è ipotizzato può essere messo in relazione con l'esposizione precoce allo stallatico, fonte di endotossine (9), ad una diversa alimentazione più ricca di frutta e verdura, al minor utilizzo di antibiotici (filosofia steineriana) (9), all'utilizzo di latte non pastorizzato (9). Recentemente tra tutti i fattori presenti in una situazione rurale è stato identificato essere statisticamente protettivo proprio l'utilizzo di latte non pastorizzato (10), la cui assunzione prolungata sembra determinare una netta diminuzione del rischio di eczema in fase attiva e di sensibilizzazione allergica. Il latte non pastorizzato potrebbe stimolare il sistema immunitario attraverso la sua componente batterica o mediante la presenza di citochine (10), come il TGF β 1, che sono contenute in quantità elevate nel latte non pastorizzato e vengono sensibilmente alterate nel processo comune di trattamento del latte commerciale.

Prevenzione: gli allergeni

È dimostrato che esiste un rapporto tra esposizione agli allergeni perenni quali quelli della polvere di casa e successivo sviluppo di sensibilizzazione e tra concentrazione allergenica di acari e gravità dei sintomi (11). Ridurre quindi il contatto con gli antigeni ambientali porta ad un miglioramento della sintomatologia e ad una diminuzione dello stato di sensibilizzazione. Anche l'epoca di vita in cui avviene il contatto è molto importante: un'esposizione precoce ad esempio all'acaro della polvere aumenta la possibilità di sviluppo di uno stato di iperresponsività delle vie aeree nei bambini sensibilizzati con *wheezing*. Lo studio tedesco MAS-Study ha evidenziato come la prevalenza di *wheezing* sia molto maggiore a 13 anni in chi è allergico agli allergeni perenni ed abbia avuto una sensibilizzazione precoce; tali soggetti hanno anche una significativa riduzione dei valori di funzionalità polmonare. Una sensibilizzazione e l'esposizione allergenica più tardiva nel corso della vita sembrano avere un ruolo minore nel determinare episodi di broncospasmo (12).

È possibile una prevenzione primaria?

La prevenzione primaria è probabilmente l'intervento più difficile per prevenire la sensibilizzazione allergica e la comparsa delle malattie allergiche in quanto mira a evitare completamente tali manifestazioni. I dati disponibili in letteratura sono ancora una volta discordanti e poco a favore di una reale efficacia.

Un primo studio del gruppo di Custovic ha evidenziato come l'applicazione di una serie di misure di profilassi (coprimaterassi, assenza di animali in casa, latte ipoallergenico nei primi mesi) abbia sensibilmente ridotto il rischio di *wheezing* severo o indotto da sforzo nel gruppo trattato in maniera attiva (13).

Lo studio SPACE condotto su 696 neonati ad alto rischio, attraverso l'uso del coprimaterasso antiacaro e un programma educativo condotto dalla nascita fino ai 24 mesi, dimostra come ci sia una percentuale inferiore che non raggiunge la significatività per quanto riguarda la sensibilizzazione allergica nel gruppo d'intervento (6,1%) rispetto al controllo (8,4%) (14).

Anche a livello di patologia come l'asma si può agire fin dalla nascita potenziando la prevenzione di tipo primario, adottando misure di profilassi, come è dimostrato in un importante studio condotto su 545 bambini ad alto rischio con familiarità per asma, dove nel gruppo attivo sono state applicate misure antiacaro, evitato il contatto con animali domestici e con il fumo di sigaretta (15). La percentuale di bambini con asma persistente all'età di 2 anni è risultata di 4,9% nel gruppo che ha adottato misure preventive contro l'11,3% del gruppo controllo (15). Andando poi a vedere gli stessi bambini a sette anni si è visto che la percentuale di bambini con diagnosi di asma è del 14,9% e di coloro che presentavano *wheezing* non accompagnato da raffreddore del 12,9% in coloro che hanno attuato profilassi mentre è di 23% per l'asma e di 25% per il *wheezing* nel gruppo controllo, con una differenza statisticamente significativa (16).

A dimostrare l'importanza della prevenzione primaria ci sono i recenti risultati del *follow-up* a 8 anni di uno studio, lo studio dell'isola di Wight, che vede interessati bimbi ad alto rischio in cui sono state adottate una serie di misure in un vero e proprio programma di prevenzione, quali l'allattamento al seno esclusivo o comunque l'uso di una formula idrolisata spinta, l'uso di sostanze acaricide

e di coprimaterassi antiacaro. Questi bimbi sono stati indagati per lo sviluppo di una patologia allergica ad 1, a 2, a 4 e a 8 anni di età. A otto anni il rischio di sviluppare asma espresso come odds ratio è risultato molto basso nel gruppo trattato (0,24), di 0,23 per la dermatite atopica, di 0,14 per la rinite allergica e di 0,13 per uno stato di atopia (17). I bambini del gruppo in profilassi attiva hanno presentato una significativa riduzione della sensibilizzazione sia ad alimenti che ad inalanti, della incidenza di asma, di dermatite atopica ma non di rinite (17).

Studi sulla prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria mira a riconoscere e curare la malattia prima che compaiano i sintomi. Qui gli studi che abbiamo sono più datati ma i risultati sono significativamente positivi. L'uso di coprimaterasso in 57 bambini con eczema e sensibilizzazione ad allergeni alimentari ha permesso di ridurre significativamente la quantità di allergene dell'acaro nei letti con una riduzione conseguente dei nuovi casi di sensibilizzazioni ad acari e della percentuale di *wheezing* (18).

In un altro studio europeo su 636 bambini di età prescolare l'uso del coprimaterasso per un anno ha ridotto sensibilmente la percentuale di sensibilizzazioni ad acari con contemporanea riduzione dei casi di *wheezing* ed eczema nei soggetti non sensibilizzati (19). Lo stesso è stato osservato da Arshad in bambini di 5-7 anni, con storia familiare di atopia e sensibilizzazione allergica non ad acari, dove l'applicazione di coprimaterassi antiacaro ha permesso nei 12 mesi successivi di diminuire in maniera significativa le nuove sensibilizzazioni ad acari (20).

Studi di efficacia della prevenzione terziaria

La prevenzione terziaria si propone di minimizzare i sintomi nei pazienti che hanno già la malattia: è forse il tipo di prevenzione più efficace perché focalizzata sui pazienti che hanno già manifestato la malattia. Già nel 1983 Murray segnalò che l'avere una camera da letto libera da acari determinava un miglioramento della reattività bronchiale e quindi meno sintomi asmatici, meno uso di farmaci ed un miglioramento della funzionalità polmonare (21).

È dimostrato che più alta è la dose esposizione all'allergene della polvere maggiore è il rischio di asma non ben controllato e quindi la necessità di incrementare i farmaci (22). Al contrario l'uso di manovre che riducano l'esposizione ad allergeni sensibilizzanti come l'acaro può ridurre la sintomatologia e permettere una significativa diminuzione, fino al 50% in meno, degli steroidi inalatori nel 70% dei pazienti e nel 24% nei casi controllo (23).

Uno studio molto recente ha coinvolto quasi 1000 ragazzi americani con un gruppo controllo ed uno sottoposto ad un intervento complesso con programma educativo e l'utilizzo di coprimaterassi, copricuscini, aspirapolvere ad alta efficienza, purificatori d'aria con filtro ad alta efficienza (24). I ragazzi asmatici sottoposti al trattamento in attivo hanno avuto nel *follow-up* di 12 mesi una minor quantità di giorni con sintomi, minor perdita di giorni di scuola o di giorni di lavoro da parte dei genitori, minori risvegli notturni a causa dell'asma, hanno potuto eseguire l'attività sportiva più regolarmente. In altri termini la qualità di vita di questi ragazzi è sensibilmente migliorata. L'effetto positivo si è mantenuto anche nel secondo anno del *follow-up*, quando nessun sforzo educativo ulteriore è stato fatto (24). Gli autori sottolineano come l'effetto sul miglioramento dei sintomi sia stato proprio accompagnato da una significativa riduzione dei livelli di esposizione ad allergeni della polvere domestica come acari, forfore animali, muffe e blatte. La cosa significativa è che questo risultato è simile a quello ottenuto negli studi in cui viene valutato l'effetto degli steroidi inalatori (25).

Conclusioni

L'approccio alla profilassi delle malattie allergiche nel soggetto asmatico può essere limitato a poche manovre singole o prevedere un intervento articolato e complesso su vari fronti. Una recente analisi ha evidenziato come nel caso della prevenzione primaria dell'asma in età infantile gli studi dove è stato previsto un intervento monotematico hanno dato risultati deludenti che non favoriscono l'uso del trattamento attivo nei confronti del placebo (26). Al contrario gli studi dove l'intervento è stato più articolato con l'utilizzo di una serie di misure sia ambientali che dietetiche che comportamentali (non esposizione al fumo di sigaretta) hanno dato risultati a favore del trattamento attivo non solo in età prescolare ma anche

in età scolare. L'autore di questa meta-analisi conclude che un approccio con diverse sfaccettature può essere efficace nel ritardare o prevenire l'asma, mentre un intervento singolo risulta spesso non efficace.

Riteniamo quindi che allo stato attuale vi siano

delle indicazioni di efficacia delle misure di profilassi delle malattie allergiche. Gli studi che abbiamo non danno indicazioni finali per quanto riguarda la profilassi primaria che abbiamo visto è la più difficile. È certo però che la profilassi resta uno dei cardini del trattamento della patologia allergica.

Bibliografia

1. Muraro A, Dreborg S, Halken S, et al. *Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed observational and interventional studies and final recommendations.* *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 291-307.
2. Warner JO. *Breast is best: is research for the next best ethically acceptable?* *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 239-240.
3. von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. *Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: Three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study.* *J All Clin Immunol* 2007; 119: 718-725.
4. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, et al. *Probiotics during the first 7 years of life: A cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial.* *J All Clin Immunol* 2007; 119: 1019-1021.
5. Kukkonen K, Savilahti E, Haahtela T. *Probiotics and prebiotic galacto-oligosaccharides in the prevention of allergic diseases: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *J All Clin Immunol* 2007; 119: 192-198.
6. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B. *A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age.* *Arch Dis Child* 2006; 91: 814-819.
7. Taylor AL, Dunstan JA, Prescott SL. *Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: A randomized controlled trial.* *J All Clin Immunol* 2007; 119: 184-191.
8. Prescott SL, Björkstén B. *Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases.* *J All Clin Immunol* 2007; 120: 255-262.
9. Alfvén T, Braun-Fahrlander C, Brunekreef B. *Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle - the PARSIFAL study.* *Allergy* 2006; 61: 414-421.
10. Perkin MR, Strachan DP. *Which aspects of the farming lifestyle explain the inverse association with childhood allergy?* *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1374-1381.
11. Sporik R, Platts-Mills TA. *Allergen exposure and the development of asthma.* *Thorax* 2001; 56 (S2): 58-63.
12. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study.* *The Lancet* 2006; 368: 763-770.
13. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al. *Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial.* *Lancet* 2001; 358: 188-193.
14. Horak F Jr, Matthews S, Ihorst G, et al. *Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study - 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe.* *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1220-1225.
15. Becker A, Watson W, Ferguson A. *The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 650-656.

- 16.** Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W. *The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: Outcomes at 7 years of age.* J All Clin Immunol 2005; 116: 49-55.
- 17.** Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. *Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study.* J All Clin Immunol 2007; 119: 307-313.
- 18.** Nishioka K, Yasueda H, Saito H, et al. *Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization.* J All Clin Immunol 1998; 101: 28-32.
- 19.** Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, et al. *Randomized Trial to Prevent Sensitization to Mite Allergens in Toddlers and Preschoolers by Allergen Reduction and Education: One-Year Results.* Arch Pediatrics Adolescent Medicine 2002; 156: 1021-1027.
- 20.** Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, et al. *Prevention of sensitization to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study.* Clin Exper Allergy 2002; 32: 843-849.
- 21.** Murray AB, Ferguson AC. *Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial.* Pediatrics 1983; 71: 418-422.
- 22.** de Vries MP, van den Bemt L, Thoonen BP. *Relationship between house dust mite (HDM) allergen exposure level and inhaled corticosteroid dosage in HDM-sensitive asthma patients on a self management program.* Primary Care Respir Journal 2006; 15: 110-115.
- 23.** Halcken S, Høst A, Niklassen U, et al. *Effect of mattress and pillow encasings on children with asthma and house dust mite allergy.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 169-176.
- 24.** Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS. *Results of a Home-Based Environmental Intervention among Urban Children with Asthma.* New England J Med 2004; 351: 1068-1080.
- 25.** Sheffer AL. *Allergen Avoidance to Reduce Asthma-Related Morbidity.* New England J Med 2004; 351: 1134-1136.
- 26.** van Schayck Onno CP, Maas T, Kaper J, et al. *Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma?* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1323-1328.

Mauro Calvani

Azienda Ospedaliera "S. Camillo - Forlanini", U.O.C. per il Governo Clinico in Pediatria, Roma

La prevenzione dell'allergia: Contro

Prevention of allergic disease: Cons

Parole chiave: prevenzione, allergie, asma**Key words:** *prevention, allergic disease, asthma*

Riassunto. L'asma e, più in generale, le malattie allergiche sono malattie poligeniche la cui insorgenza o riacutizzazione può essere indotta dall'esposizione a fattori ambientali, tra cui l'esposizione a particolari allergeni. Per tale motivo nell'ultimo decennio la prevenzione primaria si è basata sul presupposto che evitare il contatto nei primi mesi o anni di vita con i più comuni allergeni potesse ridurre l'insorgenza delle sensibilizzazioni allergiche. Nella pratica questo principio si è tradotto nell'adozione di regimi dietetici per la prevenzione delle allergie alimentari ma anche respiratorie, e di misure di profilassi ambientale per la prevenzione delle sensibilizzazioni agli inalanti e delle allergie respiratorie. Scopo dell'articolo è la revisione dei risultati degli studi prospettici di intervento (che costituiscono le migliori evidenze disponibili) sulla prevenzione primaria delle malattie allergiche, con particolare riferimento all'asma.

Accettato per la pubblicazione il 9 novembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Mauro Calvani, Via di Vallerano 98, 00128 Roma; e-mail: mi5660@mclink.it

Come medico, ma in particolare come pediatra, è difficile essere "a priori" contro la prevenzione di una malattia. Nel caso poi della prevenzione delle allergie, e in particolare dell'asma, divenute ormai una vera piaga sociale, credo sia impossibile. Tuttavia rivedendo la letteratura non mi è stato difficile assumere una posizione contro "un certo tipo" di prevenzione.

Classicamente la prevenzione viene distinta in Primaria, volta a prevenire l'iperproduzione di IgE o la produzione di IgE specifiche, in Secondaria, volta a prevenire la comparsa delle malattie allergiche in bambini ad alto rischio (ad es. prevenire l'asma in bambini con eczema, rinite o sensibilizzazioni allergiche) e in Terziaria, volta ad impedire riacutizzazioni di malattie allergiche una volta che queste siano già comparse.

Nella presente breve trattazione parleremo principalmente della prevenzione primaria, in particolare modo nei riguardi dell'asma.

Poiché è noto che l'asma, e più in generale le malattie allergiche, sono malattie poligeniche la cui insorgenza o riacutizzazione può essere indotta dalla esposizione a fattori ambientali, tra cui la

esposizione a particolari allergeni, è stato ragionevole ipotizzare che la ridotta esposizione a tali allergeni potesse ridurre la comparsa delle malattie allergiche. Per tale motivo nell'ultimo decennio la prevenzione primaria si è basata sul presupposto che evitare il contatto nei primi mesi o anni di vita con i più comuni allergeni potesse ridurre l'insorgenza delle sensibilizzazioni allergiche. Nella pratica questo principio si è tradotto nell'adozione di regimi dietetici, per la prevenzione delle allergie alimentari ma anche respiratorie, e di misure di profilassi ambientale per la prevenzione delle sensibilizzazioni agli inalanti e delle allergie respiratorie.

Per quanto riguarda la prevenzione dietetica primaria, gli studi di intervento condotti fino ad oggi hanno evidenziato risultati inferiori a quelli sperati, in particolare per quanto riguarda l'asma. Mentre l'allattamento al seno sembrerebbe esercitare un effetto preventivo (1), alimentare un lattante con latte di soia in mancanza del latte materno non ha alcun effetto preventivo nei confronti delle malattie allergiche (2) e in particolare nei confronti dell'asma (3). Allo stesso modo la prevenzione dietetica effettuata con lattini ipoallergenici

non sembra in grado di prevenire l'asma (3), come anche recentemente confermato dal *follow-up* di un grosso studio prospettico di intervento (4).

Per questi motivi negli ultimi anni si sono cercati nuovi approcci per la prevenzione dietetica, quali la supplementazione degli alimenti con particolari acidi grassi o con sostanze in grado di modificare la microflora intestinale. Infatti è ormai riconosciuto che la microflora intestinale svolge un ruolo importante nella maturazione del sistema immune del lattante, in particolare stimolando la riduzione dello squilibrio dei linfociti in senso Th-2, caratteristico della vita fetale. La persistenza di tale squilibrio nei primi anni di vita favorirebbe lo sviluppo delle sensibilizzazioni e delle manifestazioni allergiche. La supplementazione dietetica con vari tipi di microrganismi probiotici o con acidi grassi poliinsaturi a lunga catena (LC-PUFA) durante la gravidanza e nel periodo neonatale ha fornito risultati incoraggianti in studi preliminari, ma è al momento ancora sostanzialmente oggetto di studio.

Per quanto riguarda la prevenzione ambientale primaria, il massimo livello di evidenza si ottiene dagli studi di intervento. A oggi ne sono stati eseguiti sette, in cui essa è stata eseguita da sola o in associazione con la profilassi dietetica.

Il primo studio, condotto da Arshad (5), è uno studio randomizzato e controllato in cieco eseguito reclutando prima della nascita 120 bambini ad alto rischio e randomizzandone 58 nel gruppo profilassi e 62 nel gruppo di controllo. Le misure preventive prevedevano la stretta eliminazione degli allergeni alimentari fino a 12 mesi e la ridotta esposizione all'acaro della polvere mediante l'impiego di coprimaterassi ed acaricidi. Lo studio prevedeva un *follow-up* a 1, 2, 3, 8 anni, ed era in cieco da parte dell'osservatore. Gli *outcome* principali erano ridurre lo sviluppo delle malattie e delle sensibilizzazioni allergiche. I risultati dello studio hanno mostrato che la prevalenza dell'asma all'età di 8 anni non differiva nei due gruppi, seppure risultasse ridotta la prevalenza di asma persistente nel gruppo trattato. L'allergia alimentare risultava ridotta nel gruppo in trattamento. Con un'analisi più approfondita, eliminando mediante regressione logistica i vari fattori confondenti, lo studio mostrava una ridotta prevalenza di asma e asma allergico nel gruppo in trattamento. Gli autori concludono che le malattie allergiche possono essere ridotte, per almeno i primi 8 anni di vita, grazie all'allontanamento combinato degli allergeni alimentari e della polvere.

Il secondo studio, il PIAMA study (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy) condotto da Corver (6) ha arruolato 10232 donne, reclutate durante la gravidanza. Quelle allergiche sono state invitate a partecipare allo studio e randomizzate in doppio cieco ad un trattamento con coprimaterasso attivo (n. 416) e un coprimaterasso placebo (n. 394). Veniva inoltre seguito un gruppo di controllo senza trattamento (n. 472). Quarantacinque non hanno partecipato o hanno interrotto lo studio.

Durante la gravidanza, a 3 mesi e al compimento di ogni anno è stato somministrato un questionario volto a rilevare i sintomi allergici nel bambino. I risultati hanno mostrato che non vi è alcuna differenza nella prevalenza dei sintomi respiratori osservati nei tre gruppi (così come nella prevalenza della dermatite atopica o dei sintomi della rinite). Allo stesso modo non è stata riscontrata alcuna differenza nella sensibilizzazione allergica verso gli acari, ma anche verso altri allergeni stagionali o perenni, così come nel livello delle IgE totali. Gli autori concludono che l'uso di coprimaterasso antiacari nei primi 4 anni di vita non influenza in misura importante lo sviluppo di sintomi respiratori, dermatite atopica, rinite e sensibilizzazione allergica.

Il terzo è il CAPPs study (The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study) (7). Lo studio aveva un disegno prospettico randomizzato controllato e arruolava 279 bambini ad alto rischio e 266 controlli. L'intervento preventivo prevedeva:

- a. la profilassi ambientale anti-acaro con coprimaterassi e acaricidi iniziata prima della nascita;
- b. la prevenzione ambientale per animali domestici;
- c. la riduzione del fumo di tabacco;
- d. la prevenzione dietetica, che suggeriva l'allattamento al seno per almeno 4 mesi e il ritardato svezzamento oltre il sesto mese (o il 12° mese per alcuni alimenti).

Veniva verificata la *compliance* del trattamento. I risultati dello studio mostravano che, al *follow-up* di 7 anni, la proporzione di bambini con asma era significativamente ridotta nel gruppo trattato così come lo *wheeze* negli ultimi 12 mesi. Gli autori concludono che il programma di intervento applicato durante i primi anni di vita per la prevenzione primaria dell'asma in un gruppo di bambini ad alto rischio riduce in maniera significativa la prevalenza dell'asma, ma non della rinite allergica, dermatite atopica, atopia, o iperreattività bronchiale a 7 anni.

Il quarto studio, il CAPS (Childhood Asthma Prevention Study) (8), ha un disegno prospettico randomizzato e controllato. Nello studio venivano paragonati due tipi di interventi: un intervento di profilassi ambientale, messo in atto con una serie di misure (coprimaterassi, acaricidi, aspirapolvere, etc.) e un intervento di supplementazione dietetica effettuata somministrando dal 6° mese di vita (o prima se la madre non allattava al seno fino al sesto mese) 500 mg di olio di pesce (tonno) contenenti circa 184 mg di grassi omega-3 al giorno. La verifica dell'adesione alle raccomandazioni ambientali veniva effettuata con metodi obiettivi misurando la quantità di acari e la concentrazione dell'allergene dell'acaro nel letto del bambino in più occasioni nel primo anno di vita e ogni 6 mesi in seguito. La *compliance* dietetica veniva monitorata misurando la concentrazione di fosfolipidi plasmatici.

I risultati dell'intervento con l'integrazione dietetica mostravano che seppure la *compliance* allo studio era evidente, non vi era alcuna differenza nella incidenza di *wheezing* o di asma all'età di tre anni. La prevalenza combinata di tosse lieve e moderata era del 60,6% nel placebo e del 49,4% nei trattati (*p* non significativo). Quando si stratificava per atopia, vi era una significativa riduzione della tosse lieve o moderata negli atopici. L'eczema era lievemente più frequente nei trattati che nei controlli (*p* non significativo). Per quanto riguarda la profilassi ambientale la *compliance* allo studio era evidente e tuttavia a 3 anni non vi era alcuna differenza nella incidenza di *wheezing* o asma. Si rilevava una riduzione del 7,2%, ai limiti della significatività statistica, nella sensibilizzazione verso gli acari nei trattati (NNT= 14). I risultati del *follow-up* a 5 anni non mostravano alcuna differenza nella prevalenza di asma nel gruppo trattato con prevenzione ambientale rispetto ai controlli e allo stesso modo nessuna differenza nella prevalenza di asma nel gruppo trattato con supplementazione dietetica.

Il MAS study (Manchester Asthma and allergy Study) (9) è uno studio prospettico, randomizzato, realizzato mettendo in atto un profondo ed esteso intervento preventivo ambientale anti acaro, iniziato già nel periodo prenatale, dalla 16 settimana di gravidanza. Veniva realizzato attraverso l'impiego di coprimaterassi e copricuscini nel letto dei genitori, aspirapolvere ad alta filtrazione, frequenti lavaggi delle lenzuola ad alta temperatura. Nella stanza del neonato inoltre venivano rimossi i tappeti e applicato un pavimento in vinile dalla 36°

settimana di gestazione, impiegato un nuovo materasso ricoperto da un coprimaterasso con stoffa anti acaro e infine applicati acaricidi in tutto il resto della casa.

Lo studio ha mostrato che non vi sono differenze all'età di 1 anno nella risposta linfoproliferativa nei soggetti sottoposti a prevenzione in gravidanza rispetto ai controlli. All'età di 3 anni vi era la stessa incidenza di asma e una lieve maggior incidenza (statisticamente non significativa) di eczema e *wheezing* ricorrente nei non trattati. Contrariamente alle aspettative si rilevava una maggiore prevalenza (seppure non statisticamente significativa) di cutipositività e Rast per gli inalanti e per gli alimenti nei trattati rispetto al gruppo di controllo, e in particolare per gli acari tale differenza era ai limiti della significatività statistica (23,3 versus 8,2%; *p*= 0,05).

Al contrario la funzione polmonare, misurata con lo studio delle resistenze delle vie aeree, ottenuta solo nel 53% dei soggetti arruolati, risultava migliorata nei trattati rispetto ai controlli all'età di 3 anni. I risultati dello studio sembrano quindi contrastanti tra loro, portando l'autore a proporre nella discussione tre ipotesi:

- a. le profonde misure di profilassi ambientale in casa potrebbero aver creato una situazione di esposizione intermittente nei confronti dell'acaro (presente fuori casa) che potrebbe essere stata responsabile dell'aumento delle sensibilizzazioni;
- b. le stesse misure di profilassi ambientale potrebbero aver ridotto la presenza di sostanze protettive (ad es. endotossine), causando l'aumento delle sensibilizzazioni;
- c. la ridotta esposizione nei primi periodi della vita agli allergeni, in particolare all'acaro, potrebbe aver ridotto lo sviluppo della tolleranza verso lo stesso. Comunque tutto ciò non ha aumentato i sintomi respiratori e anzi sembra aver migliorato la funzionalità respiratoria.

Il sesto studio, denominato SPACE (Study of Prevention of Allergy in Children in Europe) (10) ha arruolato tre coorti di bambini (neonati, bambini, adolescenti) (n. 696) tedeschi, austriaci, inglesi, greci e lituani con familiarità almeno monoparentale per le allergie. Lo studio aveva un disegno prospettico e randomizzato. Il trattamento consisteva nel consigliare al gruppo in trattamento una profilassi dietetica condotta mediante l'allattamento al seno protratto (almeno 3 mesi), e l'impiego in mancanza del latte materno di un latte ipoallergenico, la

ritardata introduzione del latte vaccino al 12 mese di vita, lo svezzamento tardivo con introduzione della soia almeno al sesto mese, di uovo e pesce dopo l'anno e di noci e arachidi dopo 3 anni. La profilassi ambientale prevedeva l'impiego di coprimaterassi e copricuscini, rimozione dei tappeti e lavaggio della biancheria nella camera da letto, l'adeguata ventilazione delle stanze, l'impiego di aspirapolvere, la cura dei giocattoli. Veniva inoltre sconsigliato il fumo di sigaretta e la presenza di animali domestici. Al gruppo di controllo venivano consigliate misure standard di profilassi quali incoraggiare l'allattamento al seno per almeno 3 mesi, posticipare lo svezzamento al sesto mese e il latte vaccino a 1 anno, evitare gli animali domestici e il fumo di sigaretta, ventilare le stanze.

I risultati dello studio hanno evidenziato che all'età di 1 anno era riscontrabile una minore incidenza di ogni sensibilizzazione allergica e di sensibilizzazione verso l'acaro della polvere nei trattati rispetto ai controlli, che tuttavia era solo ai limiti della sensibilità statistica per ogni sensibilizzazione e perdeva la significatività statistica nell'analisi *intention to treat* e ipotizzando che tutti i persi al *follow-up* avessero sviluppato una sensibilizzazione allergica. Al *follow-up* di un anno non vi era alcuna differenza nella prevalenza di *wheezing*, di eczema o allergia alimentare ma accorpendo i sintomi e le sensibilizzazioni in una "definite allergy" (sensibilizzazione ad un allergene + diagnosi del medico di asma o oltre 3 episodi di *wheeze* o diagnosi del medico di eczema o allergia alimentare) il trattamento sembrava efficace (10 bambini nei trattati vs 18 bambini nei controlli). Gli autori concludevano per una possibile efficacia della prevenzione. Tuttavia in uno studio successivo, che riportava il *follow-up* a 24 mesi, gli autori non riscontrano più alcuna differenza tra i trattati e i controlli per quanto riguarda lo sviluppo di sensibilizzazioni allergiche per l'acaro (8,4% vs 6,1%), o lo sviluppo di sintomi come il *wheezing* ricorrente (10,3% vs 10,7%) o malattie allergiche come l'asma (3,5% vs 5%), l'eczema (20% vs 19,6%) o la rinite (28,9% vs 25,8%). Gli autori concludono che "HDM avoidance did not show a protective effect on the development of sensitization to HDM or symptomatic allergy in children at age 24 months".

Il settimo, lo studio Prevention of Asthma in Children (PREVASC) (11) è uno studio prospettico randomizzato di intervento che arruolava nei primi 2 trimestri di gravidanza delle madri di famiglie ad

alto rischio per malattie allergiche. L'intervento consisteva di numerose misure di profilassi ambientale per i primi 2 anni di vita (a. efficaci misure anti acaro (impiego di coprimaterassi, lavaggi delle lenzuola ad alta temperatura, rimozione dei tappeti, riduzione dell'umidità ambientale b. allontanamento degli animali domestici c. prevenzione del fumo di sigaretta) e di una profilassi dietetica condotta consigliando l'allattamento al seno per 6 mesi, ed eventuale integrazione con un idrolisato estensivo e ritardando lo svezzamento dopo il sesto mese. Il gruppo di controllo riceveva i normali suggerimenti forniti dal General Practitioner, che in genere non prevedono misure di profilassi primaria dell'asma. Obiettivi dello studio erano:

a. verificare la riduzione dei sintomi di tipo asmatico nei primi 2 anni di vita, rivelati mediante questionario ISAAC e dalle diagnosi di asma poste dal medico curante;

b. verificare la riduzione delle IgE specifiche per acari e animali domestici.

Lo studio ha reclutato 476 famiglie, delle quali 443 (93%) hanno completato lo studio. I risultati hanno mostrato che l'intervento si è dimostrato efficace nel ridurre l'esposizione all'acaro, agli animali domestici e agli allergeni alimentari, non al fumo di sigaretta. Quanto agli obiettivi clinici non è stata evidenziata alcuna differenza nei sintomi di asma riferiti dai genitori (64% vs 57%) o rilevati dal medico curante (34% vs 40%) nei 2 anni dello studio. Si riscontrava una lieve riduzione dei sintomi correnti di asma all'età di 2 anni (8% versus 15%, OR 0,73; CI 0,56-0,96). Un'analisi post hoc di sottogruppo mostrava che solo le femmine (e non i maschi) del gruppo sottoposto a profilassi mostravano una apparente riduzione dei sintomi simil-asmatici. Per quanto riguarda le sensibilizzazioni allergiche per l'acaro della polvere, il cane e il gatto non vi era alcuna differenza nella prevalenza. Gli autori concludono che l'intervento usato, sebbene lievemente efficace al 2° anno, non era efficace nel ridurre i sintomi simil-asmatici in bambini ad alto rischio durante i primi 2 anni di vita. In pratica sulla base della letteratura ad oggi disponibile non è possibile trarre delle conclusioni definitive, ma certamente i risultati degli studi di intervento non sono univoci e quindi non sembrano incoraggianti (Tabella 1).

A spiegare perchè nonostante il razionale la prevenzione primaria delle allergie sembra non funzionare, van Shayck (12) ha recentemente avanzato tre ipotesi:

Tabella 1 La prevenzione delle allergie: risultati degli studi prospettici di intervento.

Autore (ref.)	Follow-up	Wheezing	Asma	Rinite	Sensibilizzazione
Arshad (5)	8 anni	-	Non differenze per almeno un episodio di asma. Ridotta frequenza di asma persistente nei soggetti trattati	Ridotta nei soggetti trattati	Ridotta nei soggetti trattati
Corner (6)	4 anni	Nessuna differenza	Nessuna differenza	Nessuna differenza per "naso chiuso" al di fuori dei raffreddori. Aumento del "naso chiuso" con sintomi oculari nei soggetti trattati	Nessuna differenza
Chan-Yeung (7)	7 anni	Ridotto wheeze negli ultimi 12 mesi nei soggetti trattati	Ridotto asma diagnosticato da un medico	Nessuna differenza	Nessuna differenza
Peat (8)	5 anni	Nessuna differenza	Nessuna differenza	Nessuna differenza	Nessuna differenza
Custovic (9)	3 anni	Nessuna differenza	Nessuna differenza. Migliorata funzionalità polmonare nei soggetti trattati	Nessuna differenza	Aumentata nei soggetti trattati
Horak (10)	2 anni	Nessuna differenza	Nessuna differenza	Nessuna differenza	Nessuna differenza
Schonberger (11)	2 anni	Nessuna differenza	Nessuna differenza	-	Nessuna differenza

1. nella vita di tutti i giorni non è possibile ridurre la esposizione allergenica ad un livello clinicamente rilevante;

2. il concetto è sbagliato: la esposizione ad uno specifico allergene non aumenta e anzi, attraverso la induzione della tolleranza, potrebbe ridurre lo sviluppo dell'asma;

3. poiché l'asma è una malattia multifattoriale, le misure preventive per essere efficaci dovrebbero essere rivolte contemporaneamente verso tutti i possibili fattori.

La prima e la terza sembrano le più probabili e a sostegno della terza l'autore ha effettuato una meta-analisi degli studi effettuati fino ad oggi, suddividendo

quelli in cui la prevenzione è stata effettuata mediante la messa in atto di una singola misura preventiva versus quelli che prevedevano interventi multipli: la meta-analisi ha mostrato la sostanziale inefficacia della prevenzione effettuata con singola misura preventiva mentre negli studi che prevedevano multipli i risultati sono apparsi migliori, tendenti a provarne l'efficacia.

D'altra parte che la messa in atto di un singolo intervento preventivo, quale ad es. le misure di profilassi ambientale verso l'acaro della polvere, abbia poche possibilità di ridurre l'incidenza dell'asma è suggerito anche da evidenze epidemiologiche: ad esempio la prevalenza di asma a Tucson in

Arizona, dove per motivi climatici mancano del tutto gli acari della polvere, è uguale a quella riscontrata in altri paesi del mondo, dato che i bambini di Tucson si sensibilizzano ad altri allergeni,

in particolare alla *Alternaria*. A dimostrare che non è evitando un singolo allergene che si può pensare di ridurre la comparsa dell'asma.

Bibliografia

1. Gdalevich M, Mimouni D, Minouni M. *Breast feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective study*. J Pediatr 2001; 139: 261-266.
2. Osborn DA, Sinn J. *Soy formula for the prevention of allergy and food intolerance in infants*. (Review) Cochrane Database of Systematic Review 2004: issue 3; art N. CD003741.
3. Ram FSF, Ducharme FM, Scarlett J. *Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy*. In: The Cochrane Library, Issue 2, 2005.
4. Von Berg A, Koletzko S, Filipiak-Pittroff B, et al. *Certain hydrolyzed formulas reduce the incidence of atopic dermatitis but not that of asthma: three-year results of the German Infant Nutritional Intervention Study*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 718-725.
5. Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, et al. *Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 307-313.
6. Corner K, Kerkhof M, Brussee JE, et al. *House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: Follow up of the PIAMA-study*. Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 329-336.
7. Chan-Yeung M, Ferguson A, Watson W, et al. *The Canadian Childhood Asthma Primary Prevention Study: outcomes at 7 years of age*. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 49-55.
8. Peat JK, Mhrshahi S, Kemp AS, et al. *Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study*. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 807-813.
9. Custovic A, Simpson BM, Murray CS, et al. *The national asthma campaign Manchester Asthma and Allergy Study*. Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 32-37.
10. Horak F Jr, Matthews S, Ihorst G, et al. *Effect of mite-impermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study - 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe*. Clin Exp Allergy 2004; 34: 1220-1225.
11. Schonberger HJA, Dompeling E, Knottnerus JA, et al. *The PREVASC study: the clinical effect of a multifaceted educational intervention to prevent childhood asthma*. Eur Resp J 2005; 25: 660-670.
12. van Schayck OCP, Maas T, Kaper J, et al. *Is there any role for allergen avoidance in the primary prevention of childhood asthma?* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1323-1328.

Salvatore Tripodi*, Giuseppe Pingitore**

* UOSD Allergologia Pediatrica, Ospedale "S. Pertini", Roma; ** UOC Pediatria, Ospedale "G. B. Grassi", Roma

I test diagnostici della medicina complementare/alternativa

Complementary and alternative medicine diagnostic tests

Parole chiave: medicina complementare-alternativa, test diagnostici

Key words: *complementary-alternative medicine, diagnostic tests*

Riassunto. La dimostrata epidemia allergica degli ultimi decenni, si associa anche al fiorire di numerose pratiche diagnostiche, tipiche della medicina complementare/alternativa, specie per la diagnosi delle così dette intolleranze alimentari, non scientificamente validate. Vengono prese in esame le metodiche più frequentemente utilizzate: test citotossico, kinesiologico, di provocazione/neutralizzazione, test DRISA, analisi del capello, biorisonanza, elettroagopuntura secondo Voll, dosaggio delle IgG e degli immunocomplessi.

Accettato per la pubblicazione il 21 novembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Salvatore Tripodi, Via Nomentana 352, 00141 Roma; e-mail: salvatore.tripodi@gmail.com

Premesse

Negli ultimi anni, parallelamente all'aumento di tutte le malattie allergiche nel mondo occidentale, la cui prevalenza è stimata oggi intorno al 20-30%, si è assistito ad un sempre più frequente ricorso, sia da parte dei medici che da parte dei pazienti, alle metodiche diagnostiche cosiddette "alternative" o "complementari".

Il fenomeno risulta particolarmente evidente nel caso dell'allergia alimentare o, meglio, delle "intolleranze alimentari". Mentre per la medicina ufficiale il termine "intolleranza alimentare" ha un significato preciso e dei contorni ben definiti, intendendosi con questo termine tutte le reazioni avverse ad un alimento, non dovute ad azione tossica e che si verificano nell'organismo senza il coinvolgimento del sistema immunitario (meccanismi farmacologici, enzimatici o sconosciuti) (1), per le medicine complementari il termine è più vago e generico. E proprio per questo la nuova nomenclatura dell'European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) ha suggerito di abbandonare tale terminologia (1), anche se per semplicità continueremo

ad adoperare questo termine nel resto del testo. Nell'ambito di un movimento culturale noto come "ecologia clinica" che nasce in America agli inizi del '900 di pari passo al processo di industrializzazione, prende corpo anche il concetto di "intolleranza alimentare", sviluppato dall'allergologo Theron G. Randolph, (1906-1995), il quale, già negli anni '40, sostiene la possibilità di ammalarsi per esposizione a sostanze chimiche in dosi molto inferiori a quelle ritenute sicure. Nel 1951 egli pubblica un libro (2) sulle reazioni "mascherate", raccogliendo un gran numero di casi di pazienti insensibili a qualsiasi metodo tradizionale di cura, migliorati o guariti eliminando alimenti verso i quali avevano sviluppato intolleranza.

Inoltre, mentre per la medicina ufficiale le reazioni avverse ad alimenti e additivi sono piuttosto rare, per gli ecologisti clinici sono, al contrario, molto frequenti, anche se non è noto quali siano i meccanismi per i quali piccole quantità di sostanze chimiche possano interagire con vari organi e apparati. I sostenitori dell'approccio "alternativo" sostengono

che l'intolleranza non causa sintomi immediati (come invece le allergie); l'azione nociva si accumula nel tempo e non è facilmente ricollegabile al cibo che la determina. Quindi la correlazione fra alimento sospetto e disturbo non è così evidente come nelle allergie, ma è subdola e difficilmente identificabile. Secondo gli ecologisti clinici non è possibile diagnosticare con le metodiche tradizionali (*prick*, *prick-by-prick*, eliminazione, scatenamento in doppio cieco, ricerca di IgE specifiche, ed anticorpi anti-proteine specifiche) tutte le reazioni avverse o tossiche agli alimenti e per questo occorre affidarsi ad altre procedure. Viene stimato (dati USA) che 1 persona su 5 abbia, almeno una volta, fatto ricorso alle metodiche diagnostiche "alternative" (3), che in Italia corrisponderebbe a circa 10-12 milioni di persone.

Le metodiche diagnostiche

I test proposti dalla medicina complementare più frequentemente utilizzati sono il test citotossico, il test kinesiologico, il test di provocazione/neutralizzazione sia per via sublinguale che per via sottocutanea, il test DRIA, l'analisi del capello, la biorisonanza, l'elettroagopuntura secondo Voll, il dosaggio delle IgG e degli immunocomplessi. Quasi tutti questi test sono stati oggetto di studi clinici al fine di definirne l'accuratezza diagnostica in termini di sensibilità, specificità e riproducibilità. Esaminiamo le principali metodiche più in dettaglio.

Test kinesiologico

La diminuzione della forza muscolare è considerato uno degli effetti principali dell'intolleranza alimentare (dovuta, secondo i sostenitori di questa metodica, alla inibizione delle trasmissioni neuromuscolari). Il test si basa sulla valutazione "soggettiva" della forza muscolare: il paziente tiene in una mano il contenitore di vetro con l'alimento da testare e con l'altro braccio spinge contro la mano dell'esaminatore, il quale percepisce la riduzione della forza muscolare. Se il bambino è piccolo o non collaborante il test si esegue sul genitore col bambino in braccio. Il test, in uno studio in doppio cieco, ha dimostrato mancanza di specificità e di riproducibilità (4) e pertanto è una metodica non raccomandata per la diagnosi di intolleranza alimentare (5).

Test di provocazione/neutralizzazione

Esiste in due versioni, sottocutanea (test di Miller) e sublinguale. L'alimento sospetto viene somministrato

al paziente e si attende per 10-12 minuti l'eventuale comparsa di qualsiasi tipo di sintomatologia. Se ciò accade l'alimento viene ri-somministrato per la stessa via a dosi molto inferiori, allo scopo di neutralizzare i sintomi. In studi controllati il test non si è dimostrato in grado di discriminare tra estratto alimentare e placebo (6) ed, inoltre, è stato segnalato un caso di reazione quasi fatale, con la variante sottocutanea del test, in un paziente (68 anni) con mastocitosi sistemica (7). Una variante tutta italiana di questo test è il test DRIA, che è un'associazione del test kinesiologico e di quello di provocazione/neutralizzazione: viene valutata la resistenza al mantenimento di uno sforzo muscolare costante (pari a circa il 50% dello sforzo possibile del quadricipite femorale) nei 4 secondi seguenti il contatto perlinguale con la sostanza somministrata. Il paziente siede su una poltrona ed è collegato ad un apparecchio in grado di registrare l'intensità dello sforzo muscolare rilevando ogni calo di forza del quadricipite femorale e viene considerato positivo se si registra una caduta della forza muscolare >10%. Il test viene ripetuto per più alimenti e può durare anche 60-90 minuti: solo uno sportivo allenato non avrebbe una diminuzione della forza muscolare anche senza alcuna intolleranza! Il Food Allergy Committee dell'American College of Allergist ha valutato per due anni consecutivi l'uso del test di provocazione/neutralizzazione (1973-74), giungendo alla conclusione che tale metodica non è in grado di discriminare l'estratto alimentare dal placebo e ne ha sconsigliato l'utilizzo (8, 9).

Test elettrodermico (EAV, Vega test, Sarm test, Biostrengt test e varianti)

Si basa sul presupposto, mai dimostrato, di variazioni del potenziale elettrico cutaneo in seguito al contatto con alimenti non tollerati. Il paziente si viene a trovare in un circuito attraverso il quale passano deboli correnti elettriche. Nel circuito è inserita anche una fiala contenente l'alimento sospetto. Il test si effettua toccando con una punta metallica i vari punti di repere dell'agopuntura. In uno studio, ben condotto in doppio cieco il test non è riuscito a distinguere i soggetti atopici (acari e gatto) dai non atopici (10). Uno studio successivo, sempre in doppio cieco, ha evidenziato mancanza di riproducibilità del test con lo stesso stimolo nello stesso individuo e incapacità a distinguere gli allergici dai controlli (11).

Una variante è il Creavutest in cui (citiamo alla lettera dal sito <http://www.creatifarm.it/caratteristiche-creavutest.htm>) "*l'apparecchiatura pone in relazione l'energia dell'organismo con le frequenze relative ad alimenti, oligoelementi e metalli, memorizzate elettronicamente in valore ponderale nello strumento*" (sigh!).

Test citotossico (o cytotest o test di Bryan, ALCAT-test)

È un test sul sangue con il quale si valutano i cambiamenti nella morfologia dei leucociti dopo l'aggiunta dell'antigene alimentare. Si possono testare su un solo campione fino a 180 alimenti. Ne esiste anche una versione automatizzata (ALCAT test). Il test è stato valutato con uno studio in doppio cieco: riproducibilità e correlazione con la clinica sono risultati insufficienti (12). È probabile che le modificazioni strutturali dei leucociti, infatti, più che da reazione all'alimento testato, dipendano da variazioni di pH, osmolarità, temperatura e tempo di incubazione del campione utilizzato.

Incuriositi dal successo di questo test abbiamo chiesto informazioni per e-mail ai responsabili di un sito italiano (www.imbio.it) che pubblicizza l'ALCAT test come "*validato da studi scientifici condotti presso centri di ricerca universitari, ...ALCAT TEST è un test di laboratorio standardizzato, quindi oggettivo e reale...*". In pochi giorni abbiamo ricevuto per posta molto materiale pubblicitario e un dischetto con la documentazione scientifica. Tra i tanti elencati solo due lavori (13, 14) ci sono sembrati meritevoli di essere letti, trattandosi di studi di confronto tra il test ALCAT e il *challenge* in doppio cieco (DBPCFC), uno con alimenti e l'altro con additivi alimentari, pubblicati su importanti riviste *peer-reviewed*. Pertanto, utilizzando i riferimenti indicati, abbiamo cercato su *Pubmed* al fine di reperire i *full-text*: risultato, per entrambi i lavori, "not items found". Strano, in quanto sia *Annals of Allergy* che *JACI* sono indicizzate su *Medline*. Per sicurezza abbiamo cercato anche sui siti delle riviste: nulla anche in questo caso, i due lavori non sono mai stati pubblicati. Abbiamo chiesto, allora, delucidazioni alla dottoressa che, con sollecitudine, ci aveva inviato il materiale. Ciò accadeva nel mese di aprile di quest'anno: stiamo ancora aspettando una risposta!

Biorisonanza

Si basa sulla convinzione che l'essere umano emetta onde elettromagnetiche che possono essere buone o cattive. La terapia con biorisonanza usa un apparecchio che è in grado di filtrare le onde emesse

dall'organismo e rimandarle "riabilitate" al paziente. È stato supposto che questo processo potesse essere utile nel trattamento delle allergopatie. Due studi controllati hanno valutato il valore diagnostico-terapeutico di questa metodica, uno in soggetti adulti affetti da rinite allergica da pollini (15) e l'altro su bambini con dermatite atopica (16): entrambi esprimono un giudizio negativo, sia per l'utilizzo diagnostico che per quello terapeutico.

Analisi del capello

Viene utilizzata secondo due modalità. Nella prima viene ricercata un'eventuale intossicazione da parte di metalli pesanti (mercurio, cadmio) o la carenza di oligoelementi (selenio, zinco, cromo, magnesio, manganese) (17), cui segue una terapia sostitutiva. Sethi e coll. hanno valutato l'attendibilità diagnostica di questo test (e del test citotossico) in soggetti allergici al pesce e controlli sani in cinque laboratori diversi (18). Nessuno dei laboratori consultati ha individuato l'allergia al pesce, ma in compenso, sono state rilevate allergie nei confronti di altri alimenti tranquillamente tollerati. Inoltre il campione dello stesso soggetto ha dato luogo a risultati diversi nei vari laboratori, e nello stesso laboratorio in due valutazioni diverse.

Risultati analoghi sono stati ottenuti da un altro studio condotto negli USA in tredici laboratori diversi, giungendo alla conclusione che il test non è provvisto di alcuna attendibilità scientifica (19). La seconda modalità è il BIOTRICOTEST, che purtroppo vede moltissime farmacie italiane convenzionate con il centro che effettua il test (www.sitarlabs.com). Citiamo direttamente dal sito: "*Il metodo è basato sul principio della biorisonanza. Gli strumenti utilizzati effettuano una verifica di risonanza tra il campione di capelli (grazie alla sua struttura il capello mantiene memoria delle caratteristiche spettrali) e le frequenze che contengono le informazioni spettrali degli alimenti... Ciò consente di ricavare informazioni puntuali sui segnali con cui il sistema biologico è in dissonanza, cioè con gli alimenti che sostengono dei disturbi.*" (ari-sigh!). Recentemente anche la nota trasmissione satirica "Striscia la notizia" ne ha documentato l'assenza di riproducibilità!

Dosaggio delle IgG e degli immunocomplessi circolanti

Il presupposto teorico di tali esami nasce dal fatto che non tutte le reazioni immunologiche sono IgE mediate; un ruolo potrebbero avere le IgG e, in

particolare, le IgG4, in grado di indurre degranulazione mastocitaria. Inoltre, la presenza di immunocomplessi nelle sedi infiammatorie farebbe supporre un loro ruolo nella reazione allergica.

Per quanto concerne l'allergia alimentare, che è il campo di utilizzo elettivo delle metodiche diagnostiche "alternative", esistono dati che dimostrano l'assenza di corrispondenza tra la determinazione delle IgG specifiche e il risultato dei TPO (test di provocazione orale) (20) e che anticorpi IgG verso i comuni antigeni alimentari si possono trovare sia nei soggetti sani che in quelli con malattia (21); inoltre, immunocomplessi circolanti sono presenti nei controlli sani e aumentano dopo l'ingestione del cibo (22). Un trial clinico randomizzato, pubblicato pochi anni fa su una nota rivista di gastroenterologia ed ad un esame superficiale apparentemente molto rigoroso (23), evidenzerebbe l'efficacia delle diete di eliminazione, impostate in base alla presenza di anticorpi IgG verso gli alimenti, nel ridurre lo score clinico dei sintomi in soggetti affetti dalla sindrome dell'intestino irritabile. Purtroppo, la robustezza del lavoro è gravemente minata da un'elevata perdita di pazienti al *follow-up* (dropout del 40%) e dall'assenza di un peggioramento significativo dei sintomi alla reintroduzione degli alimenti dopo un periodo di dieta di 12 settimane; infatti gli autori correttamente concludono che le diete basate sugli anticorpi IgG possono essere efficaci per ridurre i sintomi del colon irritabile ma che sono auspicabili ulteriori studi a sostegno.

Ciò nonostante, i sostenitori delle "intolleranze alimentari", evidentemente assetati di evidenze scientifiche, si sono affrettati a considerare lo studio sufficientemente valido per avviare un proficuo commercio: lo "York test" (il primo autore del lavoro è inglese dell'università di York) è diventato rapidamente "il test" per le intolleranze alimentari e le IgG la causa determinante delle stesse e responsabili di "un'ampia gamma di disturbi", ben al di là dell'intestino irritabile, quali ansietà, capogiro, attacchi di panico, cefalea, aumento o perdita di peso, celiachia, stipsi o diarrea, coliche, afte, artrite e asma.

Conclusioni

Alcune recenti revisioni (24-26) hanno esaminato nel dettaglio i lavori pubblicati sull'argomento: alla luce delle evidenze scientifiche esistenti fino ad oggi, nessuna di queste indagini si è dimostrata realmente utile né per la diagnosi di allergia in generale né per la diagnosi di intolleranza alimentare; tutti gli autori consigliano di utilizzare tali indagini diagnostiche limitatamente all'ambito sperimentale e, inoltre, mettono in guardia sui possibili rischi che possono derivare sia da un ritardo nella diagnosi sia da una diagnosi errata, con conseguenti limitazioni dietetiche non giustificate e potenzialmente dannose. In pratica, si può ricadere nei termini della responsabilità professionale.

A tal proposito, ci sembra importante rammentare quanto il nuovo codice di Deontologia Medica (anno 2006, www.fnomceo.it) (27) recita all'art. 13 *"Le prescrizioni e i trattamenti devono essere ispirati ad aggiornate e sperimentate acquisizioni scientifiche tenuto conto dell'uso appropriato delle risorse, sempre perseguendo il beneficio del paziente secondo criteri di equità.Sono vietate l'adozione e la diffusione di terapie e di presidi diagnostici non provati scientificamente o non supportati da adeguata sperimentazione e documentazione clinico scientifica, nonché di terapie segrete."* e al successivo art. 15, esplicitamente dedicato alle pratiche non convenzionali: *"Il ricorso a pratiche non convenzionali non può prescindere dal rispetto del decoro e della dignità della professione e si esprime all'esclusivo ambito della diretta e non delegabile responsabilità professionale del medico."*

Il ricorso a pratiche non convenzionali non deve comunque sottrarre il cittadino a trattamenti specifici e scientificamente consolidati e richiede sempre circostanziata informazione e acquisizione del consenso.

È vietato al medico di collaborare a qualsiasi titolo o di favorire l'esercizio di terzi non medici nel settore delle cosiddette pratiche non convenzionali."

Per finire, consigliamo a tutti di visitare il sito Quackwatch (28), che si autodefinisce "La tua guida alla ciarlataneria, alle frodi sanitarie e alle scelte intelligenti", fondato da Stephen Barrett, psichiatra in pensione e vicepresidente del "National Council Against Health Fraud".

Bibliografia

1. Johansson SGO, Hourihane J, Bousquet J, et al. *A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force.* Allergy 2001; 56: 813-824.
2. Rinkel HJ, Randolph TG, Zeller M. *Food allergy.* Springfield: Thomas 1951.
3. Ko J, Lee JI, Muñoz-Furlong A, et al. *Use of complementary and alternative medicine by food-allergic patients.* Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97 (3): 365-369.
4. Garrow JS. *Kinesiology and food allergy.* Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296 (6636): 1573-1574.
5. Pothmann R, von Frankenberg S, Hoicke C, et al. *Evaluation of applied kinesiology in nutritional intolerance of childhood.* Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd 2001; 8 (6): 336-344.
6. Jewett DL, Fein G, Greenberg MH. *A double-blind study of symptom provocation to determine food sensitivity.* N Engl J Med 1990; 323 (7): 429-433.
7. Teuber SS, Porch-Curren C. *Unproved diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3 (3): 217-221.
8. Breneman JC, Crock WE, Deamer W, et al. *Report of the Food Allergy Committee on the sublingual method of provocative testing for food allergy.* Ann Allergy 1973; 31: 382.
9. Breneman JC, et al. *Final report of the Food Allergy Committee on the sublingual method of provocative testing for diagnosis of food allergy.* Ann Allergy 1974; 33: 164.
10. Lewith GT, Kenyon JN, Broomfield J, et al. *Is electrodermal testing as effective as skin prick tests for diagnosing allergies? A double blind, randomised block design study.* BMJ 2001; 322 (7279): 131-134.
11. Semizzi M, Senna G, Crivellaro M, et al. *A double-blind, placebo-controlled study on the diagnostic accuracy of an electrodermal test in allergic subjects.* Clin Exp Allergy 2002; 32 (6): 928-932.
12. Benson TE, Arkins JA. *Cytotoxic testing for food allergy: evaluation of reproducibility and correlation.* J Allergy Clin Immunol 1976; 58 (4): 471-476.
13. Fell PJ, et al. *High correlation of the ALCAT test results with double-blind challenge (DBC) in food sensitivity.* 45th Annual Congress of the American College of Allergy and Immunology, Los Angeles, CA: November 12-16, 1988, Published Annals of Allergy.
14. Hoj L, et al. *Diagnostic value of ALCAT Test in intolerance to food additives compared with double-blind placebo-controlled (DBPC) oral challenges.* 52nd annual meeting of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, March 15-20, 1996, New Orleans. Published - Journal of Allergy and Clinical Immunology, Vol. 97, No. 1, Part 3, January, 1996
15. Cap F, Frank A, Fritsch P, et al. *Bioresonanz zur Diagnostik und Behandlung allergischer Erkrankungen.* Allergo Journal 1996; 5.
16. Schoni MH, Nikolaizik WH, Schoni-Affolter F. *Efficacy trial of bioresonance in children with atopic dermatitis.* Int Arch Allergy Immunol 1997; 112 (3): 238-246.
17. Laker M. *On determining trace element levels in man: the uses of blood and hair.* Lancet 1982; 2 (8292): 260-262.
18. Sethi TJ, Lessof MH, Kemeny DM, et al. *How reliable are commercial allergy tests?* Lancet 1987; 1 (8524): 92-94.
19. Barrett S. *Commercial hair analysis: science or scam?* JAMA 1985; 254 (8): 1041-1045.
20. Stiening H, Szczepanski R, von Muhlendahl KE, Kalveram C. *Neurodermatitis and food allergy. Clinical relevance of testing procedures.* Monatsschr Kinderheilkd. 1990; 138 (12): 803-807.
21. Barnes RM. *IgG and IgA antibodies to dietary antigens in food allergy and intolerance.* Clin Exp Allergy 1995; 25 (Suppl 1): 7-9.
22. Haddad ZH, Vetter M, Friedmann J, et al. *Detection and kinetics of antigen-specific IgE and IgG immune complexes in food allergy.* Ann Allergy 1983; 51 (2 Pt 2): 255.
23. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. *Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial.* Gut 2004; 53 (10): 1459-1464.

- 24.** Niggemann B, Gruber C. *Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases.* Allergy 2004; 59: 806-808.
- 25.** Teuber SS, Porch-Curren C. *Unproven diagnostic and therapeutic approaches to food allergy and intolerance.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003; 3: 217-221.
- 26.** Senna G, Gani F, Leo G, Schiappoli M. *Test alternativi nella diagnostica delle allergie alimentari.* Recenti Progressi in Medicina 2002; 93 (5): 327-334.
- 27.** http://portale.fnomceo.it/Jcmsfnomceo/cmsfile/attach_3819.pdf
- 28.** <http://www.quackwatch.org>

Programmi educativi per l'asma in età pediatrica: perché, chi, dove, quando

Education programs for pediatric asthma: why, who, where, when?

Parole chiave: asma, educazione terapeutica

Key words: *asthma, therapeutic patient education*

Riassunto. Le Linee Guida per l'asma sottolineano l'importanza dell'educazione dei pazienti e delle famiglie alla gestione della malattia. Le voci della letteratura, tuttavia, non sono concordi nell'attribuire ai programmi educativi effetti significativi sull'auto-gestione della malattia e sul miglioramento clinico. Queste discordanze sono da ricondurre sia alla vastità dei quadri clinici che stanno sotto il termine "asma" sia alla vastità di interventi che si possono far rientrare sotto il termine "educazione". Il delinearsi di diversi fenotipi di asma richiede che vengano offerti al paziente anche diversi programmi educativi ritagliati sulle caratteristiche della malattia, le possibilità terapeutiche, la prognosi. L'educazione nella malattia cronica si connota sempre più come "educazione terapeutica": questo è un concetto relativamente recente che prevede un trasferimento di competenze dal medico al paziente e/o alla famiglia e un'assunzione di responsabilità da parte del paziente stesso nella cura della sua malattia. La ricerca clinica deve impegnarsi a ricercare parametri che nel tempo consentano di misurare gli effetti di diversi programmi educativi nei diversi fenotipi di asma.

Accettato per la pubblicazione il 21 novembre 2007.

Corrispondenza: Dott.ssa Lucetta Capra, U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale "S. Anna", Corso Giovecca 203, 44100 Ferrara; e-mail: cp@unife.it

Non è passato molto tempo da quando proprio dalle pagine di questa rivista abbiamo parlato di educazione ed asma (1). Siamo ormai tutti consapevoli che alla voce "educazione" viene dato un particolare risalto nelle Linee Guida (2, 3). È ancora necessario parlare di educazione? La risposta è sì, probabilmente, e non solo perché la letteratura non è affatto concorde nel valutare come efficaci i programmi educazionali nell'asma e anche in altre malattie croniche (4-6), ma anche perché dobbiamo fare i conti:

- con un sintomo, l'asma, che è un'espressione di diverse malattie e non è il sintomo ma la malattia che richiede un intervento educativo sul paziente;
- con un concetto, quello di educazione del malato, che ha subito molte elaborazioni culturali e "operative" nel giro di pochissimi anni.

In un elegante e godibile editoriale dello scorso anno su *Lancet* (7) si citava Martinez che paragona il termine "asma" a quello di "febbre" che 100 anni fa veniva ritenuta una malattia mentre è

diventato ovvio per tutti che essa è un sintomo delle più svariate malattie. Così sarà nei prossimi anni per l'asma che sempre più, soprattutto per i pediatri, va delineandosi come un sintomo di entità patologiche diverse tra loro.

Le nuove acquisizioni sulle caratteristiche fenotipiche (8) dell'asma del bambino ci obbligano a rivedere l'approccio educativo centrato sul paziente non solo per quanto riguarda la gestione della malattia e la metodologia comunicativa a seconda dell'età ma anche per quanto riguarda la prognosi e quindi, in buona sostanza, la qualità della vita.

Le domande che nel titolo vengono a ridosso dei "programmi educativi" suonano incalzanti (perché? chi? dove? quando?) ma in realtà, in gran parte dei casi, troverebbero la loro risposta nel recupero di un rapporto medico-paziente e medico-medico improntato alla fiducia reciproca e alla collaborazione. Enunciato, questo, apparentemente ovvio, ma di difficile realizzazione in una sanità "aziendalizzata" in

cui l'efficienza professionale si misura dal numero di prestazioni e dal "rispetto dei tempi di visita" decisi a tavolino.

A questo si aggiunga che nella formazione del medico mancano quasi sempre riferimenti e percorsi che lo rendono familiare con i processi educativi e la metodologia pedagogica.

Nonostante questi limiti, ogni pediatra che si occupa di bambini asmatici è in buona fede convinto che i suoi pazienti e le loro famiglie debbano imparare a convivere con la malattia e a gestirla.

Scorrendo i titoli della letteratura non si può non notare come sia praticamente scomparso il termine "compliance" che fino a pochi anni fa sembrava la chiave di volta per ottenere il buon controllo della malattia cronica e una accettabile qualità di vita. In realtà l'adesione ad un programma terapeutico è il punto di arrivo e non di partenza del processo educativo. Oltre a ciò, nell'asma in particolare, l'aspetto terapeutico può essere piuttosto complicato (farmaci per l'accesso acuto, farmaci per il controllo a lungo termine, diversi farmaci con diverse azioni, terapia a *step-up* o a *step-down*) e prevede un precedente processo di approfondimento che è di solito molto lungo e richiede la collaborazione (coerente) di più figure (medico di fiducia, specialista, infermiere, farmacista).

Parallelamente alla scomparsa del termine *compliance* abbiamo letto sempre di più di "educazione" termine che implica, un po' scolasticamente, informazione e apprendimento.

Rispetto all'asma, come per altre malattie croniche, non è certo l'informazione quella che manca in un'era dove tecnologia e media informano, in un certo senso, anche troppo, ma in maniera frammentaria e non sempre corretta. Del resto "sapere" di una malattia cronica e "sapere di averla" sono cosa ben diversa dall'"accettare di averla e curarla". Questo divario dovrebbe essere colmato da quella che l'OMS (9) definisce "educazione terapeutica" e cioè un "trasferimento" di competenze terapeutiche pianificato e organizzato in cui le famiglie e i pazienti apprendono dal personale sanitario le informazioni, le capacità pratiche e gli atteggiamenti necessari all'autogestione della malattia. Il paziente acquisisce così un ruolo e una responsabilità nel condurre la malattia (Tabella 1). I programmi di educazione terapeutica nel diabete e nell'obesità hanno dato risultati più omogenei e "gratificanti" (10-12) ma si tratta di malattie (almeno in età pediatrica-adolescenziale) con un

impatto sulla buona condizione fisica (il diabete) o sulla immagine di sé (l'obesità) così importante da rendere molto forte la motivazione al coinvolgimento del malato da parte del medico e all'autogestione da parte del paziente. Non per nulla i programmi educativi per l'asma che hanno ottenuto qualche risultato (meno accessi in pronto soccorso, meno ricoveri) sono stati quelli applicati alle forme medio-gravi dove il paziente, suo malgrado, sperimentava le spiacevoli conseguenze di una gestione non ottimale (13, 14).

Un programma di educazione terapeutica, in realtà, dovrebbe coinvolgere il paziente e/o i suoi genitori, prima che l'esperienza in un ambulatorio di urgenza e la maggior disponibilità a cambiare comportamenti creata dall'emergenza aumentino la *compliance* al trattamento (cosa peraltro positiva e che fa ritenere il pronto soccorso uno dei luoghi *dove* può essere fatta o almeno iniziata l'educazione terapeutica).

Il *dove* e il *chi* di un programma educativo sono prima di tutto l'ambulatorio, il medico che fa la diagnosi e l'infermiera che lo coadiuva (quando esiste una figura infermieristica dedicata).

Solo dopo aver stabilito un rapporto di fiducia reciproco si può allargare il *dove* agli altri luoghi (ambulatorio del pediatra di fiducia, scuola, campi sportivi) che obbligatoriamente fanno proseguire il bambino/ragazzo nel suo cammino di responsabilizzazione. In ogni luogo ci sarà una figura di riferimento (*chi* o meglio *con chi*); il pediatra, l'insegnante, l'allenatore sportivo, i cosiddetti "carer" del bambino che condividono con lui, con la famiglia, con lo specialista la gestione della malattia.

Va ricordato infine che il paziente stesso e con lui le associazioni dei pazienti divengono figure importanti di educazione-formazione nei confronti di altri pazienti, dell'opinione pubblica ma anche dei medici che attraverso questo scambio di informazioni ed esperienze colmano il divario tra il dato oggettivo della visita e delle prove strumentali e la percezione della qualità della vita da parte del paziente.

L'aspetto preventivo dell'educazione terapeutica è particolarmente impegnativo per il pediatra perché la patologia asmatica spesso inizia in età prescolare e perché a tutt'oggi non esiste evidenza dell'efficacia di trattamenti a lunghissimo termine iniziati in età prescolare che modifichino la storia naturale della malattia. Inoltre, il paziente di età prescolare ha con il suo pediatra un rapporto, in campo educativo, quasi totalmente mediato dalla sua famiglia.

Tabella 1 Come è cambiato il modo di coinvolgere il paziente nella malattia cronica.

Compliance	Processo di comprensione e adeguamento al trattamento dove la figura centrale è comunque quella del medico
Educazione sanitaria	Informazione con successivo apprendimento e verifica dello stesso in cui ancora il compito principale è quello dei sanitari
Educazione terapeutica	Processo centrato sul coinvolgimento del paziente che diviene in grado di prevenire e curare la sua malattia

Tabella 2 Tappe salienti di un programma educativo per l'asma in età pediatrica.

- Ascolto del vissuto, convinzioni, conoscenze, aspettative
- Valutazione della capacità di percezione dei sintomi
- Informazione sul broncospasmo e sulla sua patogenesi, variabilità dell'asma in età pediatrica*
- Descrizione del razionale e dei metodi per il controllo ambientale*
- Uso del broncodilatatore al bisogno*
- Cosa intendiamo per buon controllo e con che farmaci possiamo ottenerlo
- Descrizione del piano di trattamento e sua discussione*
- Dimostrazione delle tecniche di inalazione*
- Discussione dei vantaggi del monitoraggio e follow-up
- Contratto terapeutico

* con supporto di materiale scritto e personalizzato

Tabella 3 Obiettivi "essenziali" di un contratto terapeutico con il paziente asmatico.

- Compilare il diario dei sintomi
- Saper utilizzare i dispositivi di inalazione
- Identificare i fattori che scatenano l'asma (infezione, ambiente, sforzo fisico)
- Conoscere i farmaci per il trattamento dell'episodio acuto.

Queste stesse considerazioni ci fanno anche capire come un programma educativo non sia mai realmente completato perché la malattia cambia, cambiano le conoscenze e soprattutto cambiano il paziente e le sue motivazioni: il *quando* ha quindi una valenza temporale non fissata in un'unica occasione ma riempita di contenuti ogni volta che il paziente asmatico e i suoi genitori incontrano il curante e lo specialista.

Con queste premesse si capisce come ogni volta il primo punto di tutti i programmi educativi ("l'ascolto") deve essere ripreso perché il "vissuto"

della malattia è mutevole e si capisce anche come questo punto così importante (15, 16) sia poco standardizzabile e confrontabile.

Non esiste un programma educativo ideale (3, 17, 18); il "come" fare educazione rimane l'interrogativo a cui è più difficile dare una risposta. Nella *tabella 2* proponiamo una serie di punti che ci sembra importante non dimenticare (una sorta di *check-list* educativa).

Ci preme sottolineare come la voce "contratto terapeutico" benché menzionata spesso quando si parla di malattie croniche non sia ancora familiare per molti pediatri: dal punto di vista pratico questo contratto prevede una condivisione di responsabilità tra medico e paziente per la buona riuscita del trattamento della malattia. Per quanto riguarda l'asma la prima assunzione di impegno da parte del paziente è più facile se all'inizio del percorso vengono proposti adempimenti relativamente semplici e una proporzionalità della cura (*Tabella 3*). Nel corso del *follow-up* poi il contratto può e deve

essere modificato fermo restando che l'altro contraente (medico specialista, pediatra di famiglia, personale infermieristico) deve garantire oltre alla sua conoscenza e competenza la disponibilità all'ascolto, alla verifica e alla collaborazione con le figure che a vario titolo entrano a far parte della vita del bambino e del ragazzo con asma.

Nonostante sia difficile scegliere dei criteri per valutare gli interventi educativi sul paziente e sia difficile comparare studi su popolazioni così diver-

se come quelle degli asmatici, deve essere fatto ogni sforzo (dalle società scientifiche, dalle associazioni dei pazienti) per diffondere la cultura della partecipazione responsabile dei bambini e delle famiglie ad una corretta gestione dell'asma e per indirizzare la ricerca clinica ad esplorare questo terreno ancora insidioso (19) in cui non c'è accordo sugli *outcome* che devono essere misurati e sulla lunghezza del periodo di osservazione degli effetti dell'educazione terapeutica.

Bibliografia

1. Indinnimeo L, Capra L. *Novità in tema di educazione sanitaria nell'asma*. *Pneumologia Pediatrica* 2006; 23: 14-19.
2. Global INitiative for Asthma (GINA). *Asthma management and prevention*. NIH Publication, 96-3659°, Bethesda, Maryland NHLBI, 1995 (revised 2007).
3. CMAJ. *Asthma education and patient monitoring*. 2005; 173: S12-S14.
4. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. *Effects of educational intervention for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 2003; 326: 1308-1314.
5. Walders N, Kerckmar C, Schluchter M, et al. *An interdisciplinary intervention for undertreated pediatric asthma*. *Chest* 2006; 129: 292-299.
6. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, et al. *Self-management education programs in chronic disease: a systematic review and methodological critique of the literature*. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1641-1649.
7. Harding A. *Fernando Martinez: seeking to solve the puzzle of asthma*. *Lancet* 2006; 368 (9537): 725.
8. De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G, et al. *Characteristics of early transient, persistent and late onset wheezers at 9 to 11 years of age*. *J Asthma* 2006; 43: 633-638.
9. WHO working group. *World Health Organisation, Regional Office for Europe - Therapeutic Patient Education. Continuing education programmes for health care providers in the field of prevention of chronic diseases*. Geneva, 1998
10. Channon SJ, Huws-Thomas MV, Rollnich S, et al. *A multicenter randomized controlled trial of motivational interviewing in teenagers with diabetes*. *Diabetes Care* 2007; 30: 1390-1395.
11. Hanna KM, Guthrie D. *Parents' and adolescents' perceptions of helpful and nonhelpful support for adolescents' assumption of diabetes management responsibility*. *Issues Compr Pediatr Nurs* 2001; 24: 209-223.
12. Tanas R, Marcolongo R, Pedretti S, Gilli G. *L'educazione terapeutica familiare nel trattamento dell'obesità*. *MeB Pagine Elettroniche* 2007; 26: 393-395.
13. Wolf FM, Guevara JP, Grum CM, et al. *Educational interventions for asthma children*. *Evid Based Nurs* 2003; 6: 106-107.
14. Teach SJ, Crain EF, Quint DM, et al. *Improved asthma outcomes in a high-morbidity pediatric population: results of an emergency department-based randomized clinical trial*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 535-541.
15. Niggemann B. *How can improve compliance in pediatric pneumology and allergology?* *Allergy* 2005; 60: 735-738.

- 16.** Lask M. *Motivating children and adolescents to improve adherence.* J Pediatr 2003; 143: 430-433.
- 17.** National Institutes of Health/Nation Heart, Lung and Blood Institute. *Expert panel report 2: guidelines for diagnosis and management of asthma.* Bethesda: NIH; 1997. Publ. 97-4051.
- 18.** Liu C, Feekery C. *Can asthma education improve clinical outcomes? An evaluation of a pediatric asthma education program.* J Asthma 2001; 38: 269-278.
- 19.** Coulter A, Ellins J. *Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients.* BMJ 2007; 335: 24-27.

Valter Spanevello

Pediatra di famiglia

Il bambino con problemi respiratori nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia

The child with respiratory problems in the pediatric office

Parole chiave: problemi respiratori del bambino, ambulatorio del Pediatra di famiglia, approccio metodologico, sintomi ricorrenti, tosse persistente, Linee Guida, miglioramento professionale, percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, ricerca, formazione continua

Key words: *childhood respiratory disease, pediatric office, systematic methodologic approach, recurrent symptoms, persistent cough, guidelines, professional development, shared diagnostic and therapeutic pathways, research, continuing education*

Riassunto. Il 30% dell'attività dei pediatri di famiglia è dedicata ai disturbi respiratori. La maggior parte di questi non richiede approfondimenti diagnostici, né terapie impegnative. Tra problemi comuni e ripetitivi si annidano alcune insidie diagnostiche (problemi ricorrenti/persistenti, tosse persistente, febbre ricorrente) alle quali si può porre rimedio con una raccolta dell'anamnesi paziente e attenta alla comunicazione con i genitori, e con la valorizzazione di alcuni metodi di lavoro ambulatoriale. Sono inoltre da evitare alcune inapproprietezze diagnostiche e terapeutiche (discrepanze di comportamento clinico rispetto alle raccomandazioni delle Linee Guida), di cui esiste documentazione in banche dati farmacologiche e in studi ad hoc. La qualità delle cure può essere migliorata con un approccio metodologico sistematico: da un lato la definizione e adozione condivisa di percorsi diagnostico-terapeutici, costruiti con metodi partecipati ed evidence-based medicine (EBM), adeguatamente diffusi ed implementati, possibilmente sostenuti da programmi/progetti pubblici, dall'altro ricerca e formazione continua, rappresentano strumenti strategici in Pediatria di famiglia per sostenere la crescita individuale e di categoria.

Accettato per la pubblicazione il 22 novembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Valter Spanevello, Strada Biron di sotto 24/C, 36100 Vicenza; e-mail: valters@tin.it

I disturbi respiratori del bambino sono un problema molto frequente nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia. Rappresentano mediamente il 30% dei motivi di visita per malattia.

La maggior parte è costituita dalle flogosi acute delle alte vie respiratorie (raffreddore comune, faringite, faringotonsillite, otite, sinusite...), in misura minore dalle flogosi acute delle basse vie respiratorie (laringite, tracheite, bronchite, bronchiolite, polmonite...). Esiste poi un numero non trascurabile per dimensione quantitativa, ma soprattutto per impatto assistenziale di malattie respiratorie croniche (rinite allergica, asma; talvolta fibrosi cistica o altre condizioni con minore prevalenza...).

I problemi respiratori del bambino nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia sono quindi in genere

problemi comuni e molto frequenti, sui quali il pediatra ha conseguentemente ampia esperienza. Sono di solito di modesta gravità, e la diagnosi risulta spesso elementare.

L'anamnesi, che costituisce il primo e spesso principale strumento diagnostico, di solito può risultare semplice e rapida. Così anche l'esame clinico si misura con sintomi e segni spesso "familiarità" (tosse, tosse, tosse..., e ...).

Esami di laboratorio e strumentali sono raramente necessari; quando impiegati sono in genere pochi e poco complessi.

Le malattie respiratorie che il Pediatra di famiglia deve curare sono quasi sempre di facile risoluzione, anzi di frequente autorisoluzione. Quando si rende opportuno un intervento terapeutico la

terapia risulta quasi sempre poco complessa, con necessità d'uso di pochi farmaci e molecole di uso comune.

Questa "facilità" e confidenza non deve però significare che non sia necessario un approccio metodologicamente preciso e rigoroso.

In questo quadro di grande, e un po' piatta, routine si inseriscono infatti alcuni "problemi" frequenti o particolari che richiedono più attenzione e meno frette, soprattutto nell'ascolto della narrazione dei genitori e nell'attribuzione della giusta importanza agli elementi anamnestici raccolti.

- Di fronte a bambini "sempre ammalati" che affollano il suo studio, il Pediatra di famiglia si trova molto spesso a dover distinguere le patologie ricorrenti da quelle persistenti.

- Questo vale di regola nelle infezioni respiratorie ricorrenti del bambino <6 anni, frequentante comunità infantili (asilo nido, scuola materna): domande mirate sulle variazioni nel tempo, quasi sempre cicliche, delle caratteristiche della rinite e su quelle della tosse, permettono di differenziare semplici riniti comuni ricorrenti senza soluzione di continuità, come avviene spesso in questi bambini, da altre patologie, per esempio una sinusite.

- Un'altra condizione ricorrente frequente è il *wheezing* nel bambino <5 anni, che è quasi sempre un *wheezing* indotto dalle infezioni virali, ma può essere una manifestazione di infezione da atipici o di asma (e che rispetto all'asma richiede una valutazione prognostica), con conseguenze terapeutiche in queste evenienze nettamente diverse.

- In bambini affetti molto spesso da episodi febbrili e flogosi faringee, è buon metodo poi soffermarsi sulle caratteristiche della ricorrenza, per individuare le febbri periodiche, in particolare la febbre periodica con stomatite aftosa, faringite e adenopatie (PFAPA): un'anamnesi accurata e il ricorso alla piccola diagnostica ambulatoriale (tampone faringeo con test rapido) permette di orientarsi e riconoscere questa condizione, evitando un uso improprio e inutile di antibiotici e offrendo al paziente le cure appropriate (dose singola di steroide, tonsillectomia).

- Nei bambini che presentano ricorrentemente patologie respiratorie con un grado maggiore di severità, il Pediatra di famiglia deve considerare la possibilità di una diagnosi di fibrosi cistica, particolarmente in quegli ambiti territoriali dove non viene eseguito lo screening neonatale.

- "*Ha sempre la tosse*". La tosse "cronica" o di lunga durata è uno dei problemi più frequentemente lamentato e portato dai genitori all'attenzione del pediatra. Indagare e tenere ben presenti le caratteristiche della tosse può permettere di individuare la causa, che in alcuni casi permette anche un trattamento efficace: l'epidemiologia del territorio assieme alla persistenza di una tosse per oltre 8 giorni, caratterizzata da progressiva intensificazione e conversione da catarrale a secca, spesso accessuale, può far sospettare le infezioni da atipici, in diagnosi differenziale con la pertosse, troppo spesso dimenticata e tardivamente identificata. Quasi sempre dove c'è un bambino con accessi di pertosse c'è qualche altro caso di malattia, spesso nei famigliari adulti o nei contatti comunitari; questo può rinforzare il sospetto diagnostico. Pur facendo affidamento sull'ampia copertura vaccinale contro la malattia, con la diagnosi di pertosse e un trattamento tempestivo del bambino affetto, il Pediatra di famiglia può contribuire a limitarne la diffusione.

- Uno dei tranelli, tutt'altro che infrequente, in cui può capitare di cadere di fronte a una tosse molto stizzosa e "intrattabile", è la tosse psicogena: se non ci si pensa si rischia di eseguire inutilmente accertamenti e terapie anche impegnative. La caratteristica di non interrompere quasi mai il fluire di un discorso, di una recita o di una canzone, e la sua accentuazione in momenti emotivamente significativi (per esempio in sala d'aspetto o prima di andare a scuola), ma soprattutto la completa scomparsa della tosse durante il sonno permettono di sdrammatizzare la situazione con i genitori, di aiutarli ad ignorare il sintomo, portando in genere alla risoluzione spontanea del problema in breve tempo.

- Di fronte ai molti bambini che manifestano una tosse "insopportabile", di solito soprattutto di notte, spesso il pediatra si trova disarmato, sia nella diagnosi che non trova riscontri in alcuna ipotesi verificabile, sia nella terapia che risulta inefficace con tutti i presidi comuni. L'ipotesi, per esclusione, di una "sindrome di ipersensibilità dei recettori della tosse" va considerata, ma non è facilmente dimostrabile e di scarso conforto ai genitori esausti.

- *Le brutte figure con le polmoniti*. In mezzo alla grande quantità di bambini con patologie respiratorie acute di scarsa importanza, spesso febbrili, che affollano settimanalmente lo studio, ogni tanto si presenta l'esperienza, un po' mortificante

e che capita prima o poi a tutti i pediatri di famiglia, di vedere identificata da un altro medico in una valutazione successiva alla propria una polmonite o un'altra infezione batterica severa. Spesso la mancata diagnosi è imputabile ad una visita troppo precoce (molti bambini vengono portati dal pediatra già dopo pochissime ore dall'insorgenza della febbre), o ad una selezione delle troppe visite richieste che risulta necessaria ma inappropriata, o ancora al mancato controllo, anche telefonico, del decorso successivo ad una prima visita. La buona comunicazione, indicazioni ai genitori su come valutare l'andamento della malattia, e un rapporto di reciproca fiducia con i genitori possono essere strumenti utili ed efficaci per ridurre il rischio di diagnosi mancate o tardive.

- L'asma non sufficientemente controllata sfugge in un certo numero di casi per la sottovalutazione dei sintomi da parte dei pazienti e dei loro genitori. In particolare viene spesso riferita in modo impreciso la tosse notturna e qualche volta l'asma da sforzo.

Alcune possibili soluzioni a questi problemi e difficoltà che si presentano nella pratica clinica quotidiana di fronte alle malattie respiratorie sono:

- un'anamnesi accurata e paziente, nonostante l'inevitabile ripetitività giornaliera dei problemi, fatta magari di poche domande, ma ben mirate sulle ipotesi diagnostiche, e quando possibile standardizzate (per esempio l'Asma Control test);
- una registrazione sistematica e precisa delle visite, meglio se su cartella clinica computerizzata. Permette di seguire in modo oggettivo il decorso della/e malattia/e del bambino, il ragionamento clinico applicato, e le decisioni via via prese;
- un accurato esame fisico del bambino, ricordando peraltro che risulta utile più spesso per escludere che per confermare. Per le molte informazioni che fornisce, non va dimenticato di guardare con l'otoscopio anche dentro il naso, oltre che nelle orecchie. Utilissimo è poter ascoltare direttamente, magari al telefono, la tosse;
- la disponibilità a nuovi contatti dopo la 1° visita. In questo si inquadra un uso appropriato e saggio della consultazione telefonica e l'abitudine di tarare correttamente le aspettative della famiglia sulle possibili evoluzioni della malattia.

Da quanto detto si potrebbe concludere che allora... è tutto facile... è tutto scontato... che, rispettate poche condizioni, è assicurata senza difficoltà una buona e omogenea risposta assistenziale.

In realtà non possiamo nasconderci che esiste rispetto a questi problemi clinici un'ampia variabilità di comportamenti dei pediatri, non solo quelli di famiglia, sia per quanto riguarda i percorsi diagnostici che le scelte di terapia.

Se guardiamo alle raccomandazioni delle Linee Guida dobbiamo domandarci per esempio:

- quanti bambini con FTA eseguono un tampone faringeo prima di venire trattati con terapia antibiotica?

- quanti bambini con OMA vengono trattati con antibiotico solo dopo 48-72 ore di "watchful waiting"?

- quanti bambini vengono sottoposti ad inquadramento diagnostico dell'asma e seguono il trattamento secondo le indicazioni delle Linee Guida?

Come esemplificazione si può citare lo studio "Asma in Realtà" (AIR) (condotto in Italia nel 2000) che mostra che più del 50% dei bambini con asma non si è mai sottoposto ad un test di funzionalità respiratoria.

Per quanto riguarda le prescrizioni farmacologiche la Banca dati ARNO 2003 (Veneto, Liguria, Toscana) (*Tabella 1*) e lo studio Proba in Emilia Romagna (*Tabella 2*) pongono molti motivi di riflessione critica sull'appropriatezza e sulle possibilità di miglioramento.

Anche uno studio condotto dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) nell'ambito della rete di pediatri che esercitano la sorveglianza delle malattie infettive prevenibili da vaccinazione (SPES), e quindi selezionati per la loro motivazione e attenzione alla qualità professionale, indica che la prescrizione di un farmaco risente fortemente di fattori relazionali e sociali (*Tabella 3*).

Ma ancora lo Studio ARNO 2003 ci rammenta che il dibattito sulla necessità di un uso razionale dei medicinali sembra aver avuto uno scarso impatto sulle attitudini prescrittive, e che esiste un rischio di inappropriata assistenza come conseguenza di un approccio sistematicamente poco corretto, con possibile conseguente spreco di risorse e talvolta cattivi esiti di salute.

Quali risposte sono possibili a queste problematiche?

La prima è senz'altro la buona volontà e uno sforzo di miglioramento professionale individuale. L'attivazione di risorse individuali passa attraverso l'abitudine di cercare e ancorarsi alle prove di efficacia, quella di seguire un metodo preciso nell'affrontare anche patologie che non sembrano dare difficoltà e su cui pare di avere già imparato tutto,

Tabella 1 Banca dati ARNO 2003 (Veneto, Liguria, Toscana).

Ricette di 24 ASL (12% delle nazionali) prescritte dai pediatri di famiglia, medici di medicina generale e altri medici (medici di guardia, ospedalieri, guardie turistiche...) 3% della popolazione italiana di età 0 - 14 anni	
Antibiotici	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno 1 prescrizione/anno= 88,7% degli assistiti • >1 sottogruppo terapeutico= 45% dei bambini trattati • Amoxicillina+ac.clavulanico= farmaco + prescritto • Aumento prescrizioni di cefalosporine (7 di queste tra i 20 farmaci più prescritti) e di claritromicina e azitromicina
Antiasmatici	<ul style="list-style-type: none"> • Almeno 1 prescrizione= 25% dei bambini (>50% cortisonici inalatori) • Beclometasone= principio attivo più prescritto ai bambini <1 anno (1/4 dei bambini almeno una confezione) • β2-agonisti utilizzati molto di più dell'atteso rispetto alla stima di prevalenza dei casi con broncospasmo

Tabella 2 Prescrizione di antibiotici in età pediatrica nella Regione Emilia Romagna.

<ul style="list-style-type: none"> • Consumo di antibiotici nella popolazione pediatrica dell'Emilia Romagna doppio di altre nazioni europee • Ricorso frequente alle cefalosporine (superiore anche a quanto documentato dall'indagine ARNO) • Uso degli antibiotici molto elevato soprattutto nei primi anni di vita (nella classe di età di tre anni, il 72% dei bambini viene esposto ad un antibiotico) • Almeno 1 antibiotico/anno= 51,3 assistiti/100 • Proporzioni di bambini esposti a tre o più cicli di trattamento tra 0 e 4 anni= 36,1%

Tabella 3 Studio APE.

Questionari riferiti alle infezioni respiratorie (otiti, altre infezioni delle alte vie respiratorie, infezioni delle basse vie respiratorie) un questionario compilato dal pediatra, uno dai genitori (800 questionari)
<ul style="list-style-type: none"> • Probabilità di ricevere un farmaco o un antibiotico > di 4 volte se febbre al momento della visita • Probabilità di ricevere la prescrizione di un farmaco >6 volte se genitore con aspettativa moderata di ricevere un trattamento, >60 volte se aspettativa elevata • Per gli antibiotici, corrispondenti probabilità di ricevere farmaci da 3 a 10 volte più elevate • Probabilità di ricevere un farmaco doppia se il pediatra ritiene che le aspettative del genitore abbiano pesato molto sulla sua decisione circa la prescrizione

con la necessità di adottare cambiamenti e adeguamenti delle prassi sia per quanto riguarda la diagnosi che la terapia. A questo scopo sono ormai ampiamente disponibili Linee Guida di buona qualità metodologica e facilmente reperibili. Ma un approccio individuale non è sicuramente sufficiente per operare un cambiamento e un

miglioramento significativi sul piano assistenziale. È necessario il coinvolgimento di più soggetti e l'attivazione di diverse risorse:

- strumenti di sintesi critica della letteratura (ne sono un esempio i documenti del CEVEAS di Modena su faringotonsillite e otite media acuta nell'ambito del progetto Proba di miglioramento

della prescrizione antibiotica in Emilia Romagna [Saperidoc: <http://www.ceveas.it/ceveas/ceveas/spaziofarmaci/farmacista/facilitatore/pacchettiinformativi/lotitefaringite/Root.aspx>];

- progetti di ricerca e sperimentazione che affrontano la sfida di cambiamenti professionali e organizzativi nell'ambito delle Cure Primarie (ne è un esempio l'esperienza condotta in Veneto con grande disponibilità e lungimiranza dal Dott. Baraldi con un gruppo significativo di pediatri di famiglia; v. Pediatrics vol. 116 N.°6 December 2005, pp. 272-275, "Office Spirometry in Primary Care Pediatrics: A Pilot Study");

- strumenti amministrativi e progetti educativo-formativi.

In questo ambito si inquadra il Progetto Cure Primarie, nato dall'Accordo tra Regione Veneto e rappresentanza sindacale della Pediatria di famiglia, che si sta attuando attraverso la costruzione e applicazione diffusa e omogenea di percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, accompagnata da un sistema di indicatori di monitoraggio del progetto, e con il sostegno di uno specifico programma di formazione esteso a tutti i pediatri della Regione. L'esperienza veneta è partita dal confronto con le Linee Guida internazionali, selezionate e valutate nella loro qualità metodologica attraverso un apposito strumento validato (AGREE). Si è sviluppata attraverso l'individuazione dei nodi decisionali specifici per i compiti professionali che il Pediatra di famiglia si trova ad affrontare in ciascuna patologia, con riferimento mirato alle specificità assistenziali del *setting* professionale dei pediatri di famiglia e della organizzazione regionale delle cure. Un aspetto peculiare e strategico

è dato dal coinvolgimento in modo attivo dei gruppi culturali dei pediatri di famiglia veneti nell'elaborazione dei Percorsi diagnostico-terapeutici, e dagli strumenti previsti dal progetto per stimolare e facilitare la partecipazione universale dei pediatri nel processo di implementazione locale.

In conclusione:

- curare bambini con patologia respiratoria nell'ambulatorio del Pediatra di famiglia è compito pluriquotidiano e rilevante sul piano assistenziale;

- è spesso un compito facile e ripetitivo (noioso...?);

- saper comunicare con i pazienti e le famiglie è una competenza indispensabile per l'efficacia degli interventi;

- una buona qualità delle cure richiede un approccio metodologico sistematico, non estemporaneo;

- è necessaria una disponibilità personale a rimettersi in discussione, ma se questa resta limitata a pochi ed occasionale non può produrre cambiamenti significativi sulla qualità e sui risultati assistenziali;

- percorsi diagnostico-terapeutici condivisi, costruiti con metodi partecipati ed *evidence based medicine* (EBM), e adeguatamente diffusi ed implementati, possono essere una strada più efficace per diffondere una buona pratica clinica. Questo richiede un impegno collettivo (!) che, per essere sufficientemente generalizzato e continuo nel tempo, è opportuno che sia sostenuto da programmi/progetti pubblici, con obiettivi precisi, monitoraggio delle attività e dei risultati, compiti ben definiti, incentivi a chi si impegna;

- ricerca e formazione continua rappresentano strumenti fondamentali ed efficaci per sostenere la crescita personale e di categoria.

Elio Novembre, Francesca Mori, Laura Di Grande, Simona Contestabile, Enrico Lombardi

Dipartimento di Pediatria - Università di Firenze, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer"

Gli anticorpi anti-IgE nel trattamento dell'asma bronchiale del bambino

Anti-IgE antibodies in the treatment of pediatric asthma

Parole chiave: asma allergico, anticorpi anti-IgE, bambini

Key words: *allergic asthma, anti-IgE antibodies, children*

Riassunto. Il trattamento dell'asma bronchiale con anticorpi umanizzati anti-IgE è stato estesamente studiato negli ultimi anni e si è dimostrato efficace e sicuro. L'effetto principale del trattamento consiste in una consistente e rapida deplezione delle IgE circolanti totali, una riduzione della risposta infiammatoria allergica e una riduzione della frequenza e della gravità degli episodi asmatici. Attualmente il trattamento con anticorpi anti-IgE è consigliato solo nei soggetti con diagnosi di asma allergica moderata-grave e grave persistente, scarso controllo della malattia, trattamento corticosteroidico per via inalatoria in atto, trattamento con broncodilatatore a lunga durata in atto, IgE totali sieriche comprese tra 30 e 700 IU/ml, evidenza di componente allergica della malattia (prick test o RAST positivi). È possibile che in un prossimo futuro le indicazioni di questo trattamento, peraltro discretamente costoso, possano essere estese ad altre patologie allergiche complesse o difficilmente trattabili con le comuni terapie.

Accettato per la pubblicazione il 23 novembre 2007.

Corrispondenza: Prof. Elio Novembre, Dipartimento di Pediatria, Via L. Giordano 13, 50132 Firenze;
e-mail: elio.novembre@unifi.it

Introduzione

Le IgE sono state scoperte da Johansson nel 1967 in soggetti asmatici (1). Sono anticorpi prodotti dai linfociti B e presenti in circolo in quantità limitata (150 picogr/ml); hanno un'emivita sierica di 3 giorni ed un'emivita tissutale di 14 giorni. Le IgE possono essere prodotte anche localmente e, tramite il frammento Fc, si possono legare a recettori posti su mastociti e basofili (recettori FcεRI, ad alta affinità), così come a recettori posti su eosinofili, linfociti e piastrine (recettori FcεRII o CD23, a bassa affinità). In soggetti sensibilizzati, l'interazione fra allergene e anticorpi IgE, adesi su mastociti e basofili, determina la liberazione sia di citochine che amplificano la risposta allergica che di mediatori (istamina, leucotrieni, prostaglandine), responsabili dei sintomi clinici.

I rapporti fra IgE ed asma sono stati sempre messi in discussione, anche se alcuni studi hanno chiaramente dimostrato uno stretto legame fra asma e

livelli di IgE sierici. In particolare, già nel 1989, la quantità di IgE circolanti era stata correlata direttamente alla presenza di asma (2). Studi successivi hanno dimostrato che alti valori di IgE si associano spesso alla iperreattività bronchiale, che in famiglie atopiche l'esposizione ad allergeni e la produzione di IgE precede lo sviluppo di asma, e che vi è un legame fra livelli sierici di IgE e severità della malattia (3-5). È stato, inoltre, riportato che l'espressione del recettore FcεRI è aumentata sui mastociti di soggetti con asma atopico, rispetto a quelli con asma non atopico (6, 7). Venti anni dopo la scoperta delle IgE, nel 1987, Chang avanzò l'ipotesi di una possibile terapia con anti-IgE (8). La terapia con anti-IgE attenua le reazioni d'ipersensibilità di I tipo, attraverso la neutralizzazione-inibizione della produzione di anticorpi di tipo IgE.

I farmaci anti-IgE sperimentati (Omalizumab, TNX-901) sono costituiti da anticorpi umanizzati IgG

(γ , I, k) o da anticorpi ricombinanti ottenuti con tecniche d'ingegneria genetica. Sono proteine macromolecolari (~ 159,000 Da) che legano le IgE libere circolanti ma non sono in grado di bloccare le IgE legate ai recettori ad alta affinità (Fc ϵ RI) sulle mastocellule e sui basofili, né quelle legate ai recettori a bassa affinità (Fc ϵ RII, CD23) sulle cellule B (9).

Le anti-IgE, come le IgG1 umane, circolano nel sangue con un'emivita di circa 21 giorni, mentre il complesso anti-IgE-IgE ha un'emivita di circa 20 giorni.

Meccanismo d'azione

L'effetto principale del legame tra anti-IgE ed anticorpi IgE liberi circolanti è quello di impedire il legame IgE-Fc ϵ RI sulla superficie di mastociti, basofili, eosinofili attivati, interrompendo, così, l'attivazione della flogosi allergica (9) (Figura 1).

La densità dell'Fc ϵ RI sulla superficie cellulare è direttamente proporzionale alla quantità di IgE circolanti, per cui una terapia con anti-IgE che riduca a livelli estremamente bassi la concentrazione di IgE sieriche, può inibire l'espressione sui basofili del recettore ad alta affinità (10).

Inoltre, il legame IgE-Fc ϵ RI rende stabile nel tempo l'espressione di superficie di quest'ultimo. Gli Fc ϵ RI che non sono occupati da anticorpi IgE, sono strutturalmente instabili, pertanto vengono internalizzati e degradati rapidamente (11). Quindi, se il livello di IgE circolanti si riduce, la densità di Fc ϵ RI di membrana a sua volta si riduce perché la loro degradazione avviene più rapidamente di quanto non avvenga la loro sintesi de-novo (12).

L'iniezione sottocute di anticorpi anti-IgE (IgG1 umanizzate) è seguita dalla loro diffusione capillare e dal successivo ingresso nel circolo sanguigno con distribuzione finale nei tessuti entro pochi giorni. Sulla base dell'alta affinità di legame delle anti-IgE alle IgE, se le anti-IgE vengono somministrate in largo eccesso rispetto al livello di IgE sieriche totali, il valore di quest'ultime sarà ridotto del 99% nel giro di poche ore o giorni (1-2 giorni) dal trattamento (sia per iniezione sottocutanea che endovenosa) (13). Una simile deplezione di IgE può indurre la graduale riduzione della densità di Fc ϵ RI di superficie sui basofili (70% in due settimane, 97% in 3 mesi) (14, 15) e sui mastociti (cinetica di riduzione più lenta con graduale aumento di

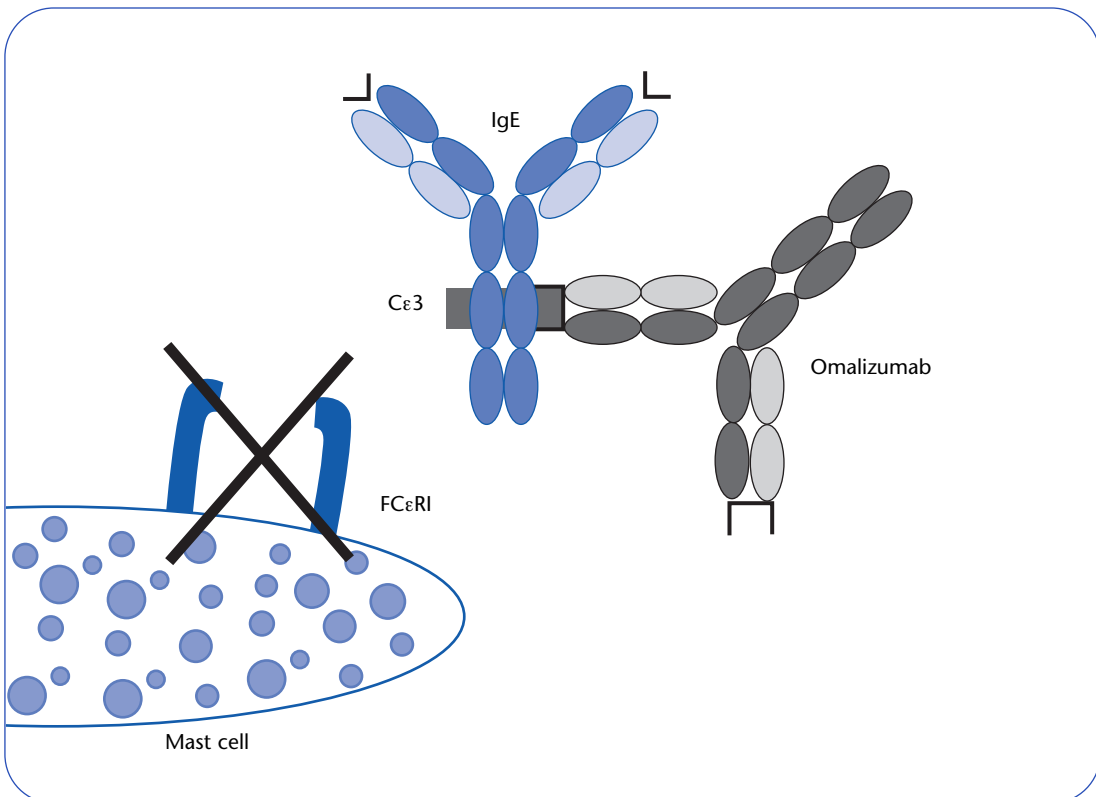


Figura 1 Effetto degli anticorpi anti-IgE.

insensibilità alla stimolazione allergenica) (16). Le plasmacellule non sono un target della terapia con anti-IgE, e quindi continuano a produrre le IgE per cui gli immunocomplessi anti-IgE/IgE che si formano continuano ad accumularsi in circolo per settimane dopo l'inizio del trattamento e raggiungono livelli fino a 5-10 volte superiori ai valori basali di IgE (13-17). Un anticorpo IgE ha due siti di legame per le anti-IgE che può legare anche contemporaneamente, lo stesso si verifica per le anti-IgE. Pertanto, in circolo si formano immunocomplessi in forma di dimeri, trimeri ed esameri. Gli immunocomplessi sierici anti-IgE-IgE non legano il complemento e non inducono anafilassi ma esplicano un ruolo adiuvante la terapia anti-IgE, in quanto bloccano gli antigeni circolanti (18). Gli immunocomplessi che si formano *in situ* sono stabili, non passano attraverso i capillari ematici e rimangono nelle sedi tissutali in cui si formano, in particolare sulle mucose, dove hanno la capacità di legare gli antigeni e di comportarsi come veri "anticorpi bloccanti".

Applicazione della terapia con anti-IgE nell'asma allergico

La terapia con anticorpi umanizzati anti-IgE (omalizumab) è risultata sicura ed efficace nel trattamento dell'asma allergico e della rinite allergica. La terapia con anti-IgE è stata sperimentata nel trattamento della dermatite atopica e dell'allergia al latte (20) e nel trattamento dell'aspergilloso broncopulmonare in pazienti affetti da fibrosi cistica (21).

La terapia con anti-IgE è stata anche utilizzata in associazione alla rush immunoterapia specifica delle allergopatie respiratorie, e in questo modello sperimentale si è osservato un effetto adiuvante sia in termini di sicurezza che di efficacia (9).

L'indicazione attuale all'uso degli anticorpi anti-IgE è al momento limitata alla terapia dell'asma, ed in particolare dell'asma allergico. L'incidenza dell'asma, tra il 1995 ed il 2000, è aumentata progressivamente specialmente nei paesi industrializzati (22, 23). Il termine asma allergico è apparso per la prima volta in letteratura nel 1950 (24), anche se gli è stato attribuito un significato particolare solo dopo la sperimentazione del trattamento con anti-IgE.

Ai fini terapeutici, infatti, nella terapia dell'asma i cortisonici vengono utilizzati per sopprimere la risposta infiammatoria ed i beta₂-agonisti per il loro effetto broncodilatatore, riservando all'eziologia (allergica o meno) un ruolo del tutto marginale nella gestione farmacologica della malattia. In numerosi trial clinici che hanno sperimentato la terapia con anti-IgE, invece, per la prima volta un requisito allergico come la positività degli *skin prick test* o dei test *in vitro* per almeno un allergene perenne, ritenuto responsabile della sintomatologia, viene ritenuto un criterio fondamentale per considerare un paziente eleggibile al trattamento (25). Gli studi condotti fino ad oggi sugli effetti della terapia dell'asma bronchiale allergico con anti-IgE hanno evidenziato numerose azioni antinfiammatorie e benefici clinici significativi (Tabella 1) (26-32).

Tabella 1 Effetti della terapia con Omalizumab sull'asma bronchiale.

Effetti <i>in vitro</i>	Effetti sulla patofisiologia dell'asma	Effetti sui sintomi dell'asma
Riduzione dei livelli di IgE circolanti	Riduzione del rilascio d'istamina e dell'ipereattività bronchiale	Riduzione delle riacacerbazioni asmatiche
Riduzione dell'espressione di FCεRI sui mastociti	Riduzione della fase precoce-tardiva dell'ostruzione bronchiale allergene-indotta	Riduzione degli accessi in pronto soccorso
Riduzione dell'espressione di FCεRI sulle cellule dendritiche	Riduzione del numero di eosinofili nella saliva	Riduzione delle dosi di cortisonici inalatori e sistemici
Riduzione dell'espressione di FCεRI sui basofili	Riduzione di IL-4 nella mucosa bronchiale	Aumento periodi liberi da farmaci
	Riduzione del rilascio di leucotrieni	Miglioramento della qualità di vita

Da una recente review (33) risulta che il miglior effetto clinico dell'omalizumab è rappresentato dalla possibilità di riduzione e/o sospensione nei soggetti trattati dell'uso dei corticosteroidi inalatori (SCI).

La terapia con anti-IgE è anche in grado di ridurre il numero delle riacutizzazioni, anche quando l'uso dei corticosteroidi viene ridotto o addirittura sospeso (33-35), di ridurre gli accessi ambulatoriali e al pronto soccorso (34), oltre che i giorni di ospedalizzazione, i giorni di assenza da scuola o dal lavoro e le ore di perdita di sonno (36). Anche la funzione polmonare valutata in termini di volume di espirazione forzata, sembra essere aumentata dalla terapia con omalizumab (36).

Recentemente l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), ha approvato una scheda di prescrizione per i pazienti >12 anni, nella quale i requisiti d'eleggibilità dei pazienti al trattamento con omalizumab sono:

1. diagnosi di asma allergica moderata-grave e grave persistente (secondo la classificazione delle linee guida GINA, revisione Novembre 2005);
2. scarso controllo della malattia (visite in pronto soccorso e ricoveri nell'anno precedente);
3. trattamento corticosteroidico per via inalatoria ad alte dosi in atto;
4. trattamento con broncodilatatore a lunga durata in atto;
5. IgE totali sieriche comprese tra 30 e 700 IU/ml;
6. evidenza di componente allergica della malattia (*prick test* o RAST positivo).

L'AIFA ha classificato il farmaco in H/OSPI e stabilito un prezzo di cessione agli ospedali di euro 369,60 per la fiala da 150 mg.

Il dosaggio consigliato degli anticorpi monoclonali anti-IgE (omalizumab) è di 150-300 mg, ogni 2-4 settimane sottocute nell'asma allergico di pazienti adulti e adolescenti.

Il motivo per cui vi è una limitazione ai pazienti <12 anni va ricercato nel fatto che gli studi con anti-IgE in casistiche esclusivamente pediatriche sono scarsi. L'unico studio controllato è quello di Milgrom (17), che ha esaminato bambini dai 6 ai 12 anni con asma da moderato a severo che richiedevano corticosteroidi inalatori (CSI). Nella fase di *run-in*, i bambini erano uniformati ad una dose equivalente di beclometasone (BC), aggiustata per assicurare un buon controllo dell'asma. Successivamente i pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo s.c. (109 bambini) o omalizumab s.c. (225 bambini) ad una dose di 0,016 mg/kg/IgE (IU/ml) ogni 4 settimane. La dose di BC

era mantenuta stabile per 16 settimane, e poi progressivamente ridotta nelle 8 settimane successive fino alla dose minima efficace, ripetuta per altre 4 settimane. Il trattamento con omalizumab determinava, rispetto ai soggetti che effettuavano il trattamento placebo, un aumento statisticamente significativo del numero dei soggetti che riuscivano a diminuire la dose di BC e del numero di soggetti che riuscivano a sospendere il BC, e una diminuzione significativa della richiesta di beta₂-agonisti al bisogno, della frequenza di esacerbazioni asmatiche, e del numero di accessi ospedalieri. Inoltre, la valutazione globale sia dei partecipanti allo studio che degli investigatori era a favore del trattamento attivo. Non vi erano, invece, modificazioni significative dello score dei sintomi asmatici né dei valori spirometrici sia nella fase della assunzione stabile che nella fase di riduzione dello steroide inalatorio. Durante l'intero periodo di trattamento, i bambini trattati con il farmaco avevano perso meno giorni di scuola rispetto ai bambini trattati con placebo (17).

La riduzione delle IgE libere sieriche risultò piuttosto marcata (dal 95 al 99%) solo nei soggetti trattati. Non vi furono importanti effetti avversi (solo orticaria nel 4% dei pazienti trattati contro lo 0,9% di quelli non trattati), né vi furono eventi avversi attribuibili alla formazione di immunocomplessi o a malattia da siero.

La sicurezza dell'omalizumab nel bambino è stata poi anche confermata in uno studio di estensione della durata di 3 anni (37).

Malgrado i confortanti risultati di questi studi, complessivamente simili a quelli riportati in casistiche di soggetti adulti (33), la indicazione ufficiale al trattamento con omalizumab rimane al momento riservata a pazienti di età maggiore di 12 anni.

Problemi clinici ancora non risolti

Alcuni problemi nella terapia con anti-IgE sono ancora in via di definizione. Ad esempio non è chiaro cosa consigliare nei soggetti con IgE <30 ed in quelli con IgE >700. Per quello che riguarda questi ultimi, è stato suggerito di utilizzare la formula di 0,016/mg/Kg/IgE (IU/ml) da cui sono state ottenute le tabelle di dosaggio, anche se le quantità ottenute risultano elevate. Infatti, l'eventuale rischio di reazioni locali o sistemiche legato all'accumulo di minuscole quantità di endotossine che accompagna l'utilizzazione di tutti i prodotti biologici, sarebbe

piuttosto remota. Nei casi in cui si ritenga necessario eseguire un trattamento a dosi elevate e non si voglia correre il rischio di reazioni locali, si può sempre utilizzare uno schema di somministrazione con frequenza maggiore alle 2 settimane. Anche i soggetti con IgE <30 UI/mL possono utilizzare l'omalizumab: anzi alcuni autori hanno riportato ottimi risultati proprio in questo sottogruppo di pazienti in cui sono necessarie quantità ridotte di anti-IgE, con un costo quindi relativamente basso (38).

I farmaci anti-IgE sembrano essere sicuri e non si correlano con un'aumentata incidenza di infezioni parassitarie né di tumori (9).

Le uniche reazioni avverse descritte sono le stesse riportate per i farmaci iniettabili per via sottocutanea (febbre, cefalea, arrossamenti localizzati al sito d'iniezione). Inoltre, in pazienti fortemente allergici trattati con anti-IgE sono stati riportati rari casi di anafilassi (9). È stata recentemente segnalata anche la possibilità di reazioni

anafiltoidi durante la somministrazione a lungo termine di anti-IgE, legata probabilmente alla presenza nelle preparazioni di alcuni eccipienti come i polisorbati (39).

La terapia con anti-IgE è molto costosa e la concentrazione di IgE circolanti torna al valore basale interrompendo il trattamento. Questo rende necessaria un'utilizzazione a lungo termine nonostante non si conosca ancora con precisione la sicurezza e l'efficacia di terapie prolungate.

Concludendo, nonostante i risultati incoraggianti ottenuti finora, sono necessari ulteriori studi che comparino l'efficacia delle anti-IgE a lungo termine rispetto ai trattamenti farmacologici convenzionali. Al momento, questo nuovo tipo di terapia va riservato solo ai casi di asma moderato-grave che non rispondono alle terapie standard consigliate (33). Altre applicazioni della terapia con anti-IgE nei confronti di patologie allergiche complesse o difficilmente trattabili sono comunque possibili e in corso di studio (9).

Bibliografia

1. Jhonsan SG. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 1967; 2: 951-953.
2. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin prick test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271-277.
3. Borish L, Chipps B, Deniz Y, et al. Total serum IgE levels in a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 247-253.
4. Postma DS, Bleecker ER, Amelung PJ, et al. Genetic susceptibility to asthma-bronchial hyperresponsiveness coinherited with a major gene for atopy. *N Engl J Med* 1995; 333 (14): 894-900.
5. Platt-Mills TA. The role of immunoglobulin IgE in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (8 pt2): S1-5.
6. Rajakulasingam K, Till S, Ying S, et al. Increased expression of high affinity IgE (FcεRI) receptor-alpha

chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158 (1): 233-240.

7. Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, et al. High-affinity IgE receptor (FcεRI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153 (6 Pt 1): 1931-1937.

8. Chang TW, Davis FM, Sun NC, et al. Monoclonal antibodies specific for human IgE-producing B cells: A potential therapeutic for IgE-mediated allergic diseases. *Biotechnology* 1990; 8: 122-126.

9. Chang TW, Wu PC, Hsu CL, Hung AF. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol* 2007; 93: 63-119.

10. Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF, Lichtenstein LM. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978; 62: 176-181.

11. Kubo S, Matsuoka K, Taya C, et al. *Drastic up-regulation of FcεRI on mast cells is induced by IgE binding through stabilization and accumulation of FcεRI on the cell surface.* J Immunol 2001; 167: 3427-3434.
12. MacGlashan D. *Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody.* J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1472-1474.
13. Corne J, Djukanovic R, Thomas L, et al. *The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: Efficacy, safety, and pharmacokinetics.* J Clin Invest 1997; 99: 879-887.
14. Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. *Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils.* J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 297-302.
15. MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. *Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody.* J Immunol 1997; 158: 1438-1445.
16. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan, DW, et al. *Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function.* J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 527-530.
17. Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. *Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab).* Pediatrics 2001; 108: 36-45.
18. Liu J, Lester P, Builder S, Shire SJ. *Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE.* Biochemistry 1995; 34: 10474-10482.
19. Takhar P, Smurthwaite L, Coker HA, et al. *Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis.* J Immunol 2005; 174: 5024-5032.
20. Leynadier F, Doudou O, Gaouar H, et al. *Effect of omalizumab in health care workers with occupational latex allergy.* J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 360-361.
21. van der Ent CK, Hoekstra H, Rijkers GT. *Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody.* Thorax 2007; 62 (3): 276-277.
22. Cookson W. *The alliance of genes and environment in asthma and allergy.* Nature 1999; 402: B5-B11.
23. Kussin PS, Fulkerson WJ. *The rising tide of asthma. Trends in the epidemiology of morbidity and mortality from asthma.* Respir. Care Clin North Am 1995; 1: 163-175.
24. Prickman LE. *Allergic asthma.* Minn Med 1951; 34: 755-756.
25. Holgate S, Casale T, Wenzel S, et al. *The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation.* J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 459-465.
26. Kubo S, Nakayama T, Matsuoka K, et al. *Long term maintenance of IgE-mediated memory in mast cells in the absence of detectable serum IgE.* J Immunol 2003; 15; 170(2): 775-780.
27. Prussin C, Griffith DT, Boesel KM, et al. *Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression.* J Allergy Clin Immunol 2003; 112 (6): 1147-1154.
28. Oettgen HC, Geha RS. *IgE regulation and roles in asthma pathogenesis.* J Allergy Clin Immunol 2001; 107 (3): 429-440. Review.
29. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, et al. *Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 170 (6): 583-593.
30. Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. *Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108 (2): 184-190.
31. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. *Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE.* Allergy 2005; 60 (3): 309-316.
32. Holgate ST, Chuchalin AG, Hebert J, et al. *Omalizumab 011 International Study Group.*

Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. Clin Exp Allergy 2004; 34 (4): 632-638.

33. Walker S, Monteil M, Phelan K, et al. Review: *omalizumab reduces exacerbation and steroid use in chronic asthma.* In: "Anti-IgE for chronic asthma in adults and children". Cochrane Database Syst Rev 2006; (2): CD003559.

34. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, et al. *The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma.* Allergy 2005; 60: 302-308.

35. Soler M, Matz J, Townley R, et al. *The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics.* Eur Respir J 2001; 18: 254-261.

36. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, et al. *Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma.* Allergy 2004; 59: 701-708.

37. Berger W, Gupta N, Mc Alary M, Fowler-Taylor A. *Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 182-188.

38. Lanier B. *Unanswered clinical questions and speculation about the role of anti-immunoglobulin E in atopic and non atopic disease.* Allergy Asthma Proc 2006; 27: S37-S42.

39. Price KS, Hamilton RG. *Anaphylactoid reactions in two patients after omalizumab administration after successful long-term therapy.* Allergy Asthma Proc 2007; 28: 313-319.

Michele Cassano*, Aline Farras Castelante**, Luigi Mappa***, Pasquale Cassano°

* Ricercatore Universitario di Otorinolaringoiatria, Università di Foggia; ** Medico Otorinolaringoiatra Fellowship, Università di Foggia; *** Clinica Pediatrica II, Università di Bari; ° Direttore della Cattedra di Otorinolaringoiatria, Università di Foggia

Ruolo dell'otorinolaringoiatra nella diagnosi e terapia dei corpi estranei inalati

Role of the ENT specialist in the diagnosis and

Parole chiave: corpi estranei, tracheotomia, broncoscopia, asfissia, fibroendoscopia

Key words: foreign bodies, tracheotomy, bronchoscopy, asphyxiation, fiber-endoscopy

Riassunto. L'inalazione di corpi estranei è una circostanza abbastanza frequente nei servizi di emergenza, soprattutto in età pediatrica. La patologia può determinare complicanze gravi e pertanto richiede una valutazione e un trattamento immediato da parte di personale specializzato. Ne sono soprattutto colpiti i bambini, in particolare sotto i 3 anni, in circa il 75-79% dei casi; a volte la prognosi può divenire infausta con insorgenza di asfissia e arresto cardiaco. Fortunatamente l'avvento di moderne tecniche broncoscopiche e la migliore organizzazione chirurgica ha permesso di ridurre la mortalità dal 50% circa, segnalata sino alla metà del secolo scorso, all'attuale 1% circa.

Le opzioni terapeutiche possono coinvolgere specificamente l'otorinolaringoiatra nella localizzazione alta del corpo estraneo e l'endoscopista o chirurgo toracico in quella tracheobronchiale, organizzati in una équipe multidisciplinare che comprenda anche l'anestesista e personale paramedico qualificato e opportunamente addestrato.

Il ruolo dell'otorinolaringoiatra non si limita solo alla diagnosi ed al trattamento dei corpi estranei localizzati nella regione ipofaringo-laringea ma è di fondamentale importanza anche nell'estrazione di quelli localizzati a livello dei primi anelli tracheali e nell'esecuzione della tracheotomia d'urgenza nel caso in cui il corpo estraneo risalga a livello glottico con i colpi di tosse o quando, nelle manovre di estrazione, rimanga intrappolato a questo livello o provochi edema o emorragia. Esiste inoltre la possibilità di estrazione di corpi estranei voluminosi e a superficie irregolare per via tracheotomica.

Accettato per la pubblicazione il 26 novembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Michele Cassano, Via Crispi 34/C, 70123 Bari; e-mail: michcass@tiscali.it

Le dimensioni del problema

L'inalazione di corpi estranei è una circostanza abbastanza frequente nei servizi di emergenza, soprattutto in età pediatrica. La patologia può determinare complicanze gravi e pertanto richiede una valutazione e un trattamento immediato da parte di personale specializzato (1-5).

Ne sono soprattutto colpiti i bambini, in particolare sotto i 3 anni, in circa il 75-79% dei casi, con prevalenza del sesso maschile (60-63%).

Frequentemente il materiale è di origine organica, di solito cibo (75%), sia nei bambini che negli adulti

(1, 2, 6). Nella *tabella 1* sono elencati i più frequenti corpi estranei, sia organici che inorganici. Soltanto il 10% circa degli oggetti inalati sono di origine metallica (7-9).

I materiali inalati si possono fermare in qualsiasi tratto dell'albero respiratorio. Una prima localizzazione importante, ma non frequente, è il naso o il rinofaringe (10). Sebbene la permanenza di corpi estranei in queste aree causi spesso complicanze minori, come rinofaringite e rinosinusite e i sintomi possono essere completamente assenti o

Tabella 1 Corpi estranei di più frequente riscontro.

Bambini	Adulti
Organici	
Arachidi Materiale organico Noci Carote Mela Semi di fiore Piselli Grano di caffè Nocciolo di mandarino Seme di arancia Frutta cristallizzata Cocco Pistacchio Mandorla Cereali disidratati Soia Pop-corn	Cibo Piselli Funghi Mela Mela cotta Arachidi Carne Materiale organico Compresse
Inorganici	
Plastica Ruota di giocattolo Gancio di plastica Biglia Spillo	Filo interdentale Denti o amalgama dentaria Spillo Ossa di pollo Tappo di penna Plastica Batuffolo di cotone

Tabella 2 Diagnosi differenziale con le più frequenti cause di ostruzioni tracheali.

Compressione esterna	Ostruzione intraluminale
Linfonodo aumentato di volume	Tumori endobronchiali
Tumori mediastinici	Tessuto di granulazione (es. TBC)
Aumento dell'area cardiaca	Tappi di muco nelle pneumopatie croniche suppurative Fibrosi cistica Asma (es. Sindrome del lobo medio)

rappresentati solo da epistassi e rinorrea purulenta uni o bilaterale, i rischi maggiori, potenzialmente fatali, sono determinati dalla caduta dell'oggetto,

specie durante il sonno, nelle vie aeree inferiori e conseguente localizzazione laringo-tracheale o passaggio nell'albero bronchiale (11).

Secondo Lima e coll., l'ostruzione laringea a livello glottico, completa o incompleta, si verifica nel 12% dei casi (12, 13). L'ostruzione totale esita in morte nel 45% dei pazienti (2, 5, 13), quella parziale può manifestarsi con russamento, disfonia, afonia, odinofagia, emottisi e dispnea di intensità variabile (2). In trachea i corpi estranei sono potenzialmente fatali, soprattutto nei bambini al di sotto di un anno, ovviamente in relazione al grado di ostruzione (14). Baharloo e coll. in uno studio retrospettivo su cartelle cliniche dell'Ospedale Universitario di Saint-Luc - Brussel in 121 rimozioni di corpi estranei dalle vie aeree hanno rilevato che nei bambini il 74% si localizzava nelle vie aeree prossimali (laringe, trachea e bronco principale, di destra o sinistra), mentre negli adulti le vie aeree distali erano interessate nel 43% dei casi (1).

Come già ricordato, i corpi estranei laringei si possono manifestare con sintomi minori quali la disfonia o l'afonia, l'odinofagia o esordire con quadro clinico grave, caratterizzato da dispnea di grado variabile fino alla morte per asfissia, in relazione al volume o alla quantità del materiale inalato (5). Quelli tracheali si presentano frequentemente con sibili diffusi a tutto il torace, ma i segni ostruttivi si possono auscultare spesso anche nella regione sottoglottica o a livello della carena (14).

Le alte possibilità di una prognosi infausta, a causa di asfissia ed arresto cardiaco, soprattutto in bambini al di sotto dell'anno d'età impongono una diagnosi molto precoce, che tuttavia in alcuni casi può richiedere anche 3-4 giorni, in particolare quando il corpo estraneo è costituito da materiale non radiopaco. Negli adulti la diagnosi è in genere più ritardata, con media di 7-10 giorni (1, 12, 15).

Si pongono talvolta per l'équipe medica cui è affidata la gestione del paziente importanti problemi di diagnosi differenziale; infatti, molti segni e sintomi da inalazione sono spesso comuni ad infezioni polmonari ricorrenti (3). L'esame tomografico è utile particolarmente nei casi di diagnosi tardiva o di storia atipica, con quadri clinici e reperti radiologici standard non chiari, e nelle complicanze (2, 3, 5, 8, 9).

Le principali patologie che pongono problemi di diagnosi differenziale, sono elencate nella *tabella 2*. Le opzioni terapeutiche possono coinvolgere specificamente l'otorinolaringoiatra nella localizzazione alta del corpo estraneo e l'endoscopista o chirurgo

toracico in quella tracheobronchiali. È indubbiamente importante in ogni caso di queste patologie, talvolta complesse e ad alto rischio, che gli interventi terapeutici vengano realizzati da professionisti competenti, organizzati in una équipe multidisciplinare che comprenda endoscopista toracico, anestesista, otorinolaringoiatra e personale paramedico qualificato e opportunamente addestrato (1, 2).

Nell'estrazione dei corpi estranei la broncoscopia rigida è raccomandata dalla maggior parte degli autori (1, 2, 5, 14, 17) con percentuali di successo superiori al 90% dei casi (4, 18), pertanto solo raramente viene utilizzato il fibroscopio flessibile o si ricorre ad interventi di toracotomia (1%-3% dei casi) (19). È importante precisare che, nei casi di rimozione chirurgica di oggetti di grandi dimensioni e a superficie ruvida localizzati nella regione sottoglottica e tracheale, vi è indicazione all'intervento previa traqueotomia da parte dell'otorinolaringoiatra soprattutto per evitare lesioni nelle corde vocali (2, 20).

Il trattamento del corpo estraneo inalato, pur eseguito da équipe esperte ed in condizioni ambientali ottimali non è esente da rischi, talvolta molto gravi. Fortunatamente l'avvento di moderne tecniche broncoscopiche e la migliore organizzazione chirurgica hanno permesso di ridurre la mortalità dal 50% circa, segnalata sino alla metà del secolo scorso, all'attuale 1% circa. Le principali cause di decesso sono rappresentate da asfissia acuta, acidosi conseguente alla prolungata ipossia, infezioni fulminanti del tratto respiratorio, inalazione di sostanze gastriche refluite, emorragia dopo rimozione di corpi estranei con azione erosiva, per compressione, su qualche importante vaso polmonare, arresto cardiaco.

Nel capitolo seguente si cercherà di chiarire come si inserisce la figura dell'otorinolaringoiatra nella complessa problematica della patologia da penetrazione del corpo estraneo.

Il ruolo dell'otorinolaringoiatra

Per quanto il ruolo di protagonista dello specialista ORL nella diagnosi e trattamento del corpo estraneo inalato si è ridimensionato nel tempo, il suo contributo risulta, in alcune situazioni, fondamentale come artefice primo o come coadiutore del chirurgo toracico in caso di estrazioni difficili o di complicanze.

La localizzazione alta del corpo estraneo è sicuramente competenza dell'otorinolaringoiatra (Figura 1).



Figura 1 Corpi estranei.

L'utilizzo di un fibroscopio flessibile, ormai di impiego routinario nella diagnosi di patologie ipofaringolarinee, consente allo specialista di individuare il materiale inalato, sino alla regione ipoglottica, e di stabilirne la natura. Particolarmente utile è l'indagine nel caso di corpi estranei minuscoli che facilmente sfuggono all'osservazione convenzionale o all'esame radiologico (spine di pesce o schegge di legno, infisse, frammenti di plastica, etc.). Riguardo al trattamento, l'estrazione, mediante la tecnica di microlaringoscopia, di materiale trattenuto in queste aree deve essere preferibilmente affidata all'otorinolaringoiatra, che ha specifica esperienza terapeutica in molte patologie della regione glottico-ipoglottica (neoformazione benigne e maligne, malformazioni, etc.) Questa, ovviamente praticabile solo in casi di corpi di piccole dimensioni e quindi in assenza di dispnea, consente la rimozione nel rispetto dell'integrità di strutture delicate e funzionalmente importanti, quali le corde vocali, la cui lesione può comportare patologie disfoniche talvolta irreversibili. In microlaringoscopia è inoltre facile il controllo di eventuali emorragie indotte dall'intervento.

Di competenza otorinolaringoiatrica è anche la patologia, con dispnea più o meno grave, conseguente all'inalazione di corpi estranei voluminosi che si localizzano nel tratto più alto della vie respiratorie, comprendente anche i 2/3 superiori della trachea. È ovvio in tal caso che qualunque manovra di estrazione risulta estremamente pericolosa, perché può aggravare l'ostruzione delle vie aeree, incastrando il corpo estraneo in aree più ristrette

o di difficile controllo. In questi casi si impone l'intervento di tracheotomia per assicurare la ventilazione prima di qualunque tentativo di rimozione del materiale inalato. In condizioni di dispnea grave, l'intervento deve essere praticato di estrema urgenza. Solo dopo aver assicurato un'adeguata ventilazione attraverso la cannula tracheotomica si può procedere ad una microlaringoscopia diagnostica e soprattutto terapeutica.

Nel caso di localizzazione del corpo estraneo nella parte più bassa della trachea, in prossimità o a ridosso della carena, caratterizzate da sintomi dispnoici, la tracheotomia medio-alta non ha naturalmente significato; in tale situazione la rimozione del corpo estraneo va praticata previa sternotomia, effettuata dal chirurgo toracico.

La rimozione d'oggetti di piccole dimensioni che si fermano in trachea e nell'albero bronchiale è teoricamente competenza esclusiva dell'operatore endoscopista o del chirurgo toracico, che, a seconda della natura e dimensione del corpo estraneo, opererà per l'utilizzo di un tracheobroncoscopio rigido o flessibile, in casi molti più rari, flessibile corredato di canale operatorio e di aspirazione.

Fondamentale risulta in questi casi la cooperazione con l'anestesista, perché durante le manovre di estrazione spesso intervengono difficoltà di ventilazione per il posizionamento dello strumento, che per la maggior parte del tempo consente la ventilazione solo di un polmone, o per la dispersione dei gas anestetici dal tracheobroncoscopio attraverso il quale opera il chirurgo.

Altrettanto importante nelle localizzazioni basse è la collaborazione tra operatore endoscopista e otorinolaringoiatra, in particolare per l'eventualità che nel corso dell'intervento si imponga la necessità di una tracheotomia d'urgenza. È opportuno innanzitutto considerare la possibilità che un corpo estraneo, anche se fermo nelle basse vie respiratorie, possa durante le manovre anestesio-logiche mobilizzarsi per effetto della ventilazione a pressione positiva e dislocarsi con i colpi di tosse, portandosi verso l'alto e ostruendo la regione glottico-ipoglottica, con conseguente asfissia.

Indicazione alla tracheotomia è inoltre l'evenienza di emorragie traumatiche che possono verificarsi a livello glottico-ipoglottico durante le manovre di estrazione: l'inserimento di una cannula tracheotomia cuffiata impedisce in tali situazioni il passaggio di sangue nelle basse vie respiratorie con conseguente inondazione polmonare talvolta mortale.

Superato questo pericolo, il trattamento dell'emorragia può essere effettuato dall'otorinolaringoiatra attraverso tecnica microlaringoscopica.

Altra situazione di emergenza che richiede una tracheotomia è l'edema grave o, in alcuni casi, lo spasmo serrato riflesso delle corde vocali con chiusura totale della rima glottica che può insorgere ad intervento concluso dopo l'estubazione del paziente. Tale evenienza, fortunatamente rara, si verifica talvolta come conseguenza dei ripetuti traumi indotti su queste strutture dalle manovre endoscopiche di estrazione: si osserva più facilmente in soggetti *ad abitus* iperreattivo (allergici, asmatici, etc.) o per effetto di un precedente stress respiratorio, situazioni che facilitano l'imbibizione dei tessuti e/o la comparsa di riflessi nervosi.

Come in precedenza segnalato, è opportuno infine considerare che, in condizioni eccezionali di inalazioni di corpi estranei particolarmente voluminosi o a superficie irregolare (corpi appuntiti), l'estrazione per via tracheotomica rappresenta la tecnica chirurgica più efficace e meno pericolosa. Infatti, il passaggio attraverso la rima glottica spesso provoca lesioni della regione sottoglottica o delle corde vocali, con conseguente emorragia e/o lesioni funzionali.

In una revisione bibliografica effettuata nel 1993 da Marks e coll. che considera una vastissima casistica di 6.393 casi di inalazioni di corpi estranei, tutte le suddette evenienze vengono ampiamente esposte e discusse. La necessità di una tracheotomia fu ravvisata in 104 casi (1,6%), per diverse situazioni, in particolare in 52 (0,8%) pazienti per edema intra- o post-operatorio della laringe; l'intervento fu inoltre praticato in 11 pazienti per assistenza respiratoria, in 12 per consentire l'introduzione di un broncoscopio, in 10 per l'estrazione del corpo estraneo.

In 160 pazienti (2,5%) l'intervento fu condotto invece per via toracotomica.

In conclusione, il ruolo dell'otorinolaringoiatra non può sicuramente essere considerato secondario qualunque sia la localizzazione del corpo estraneo. È stato in precedenza sottolineato che la patologia da inalazione necessita in ogni caso di un approccio multidisciplinare, in cui pediatra, endoscopista, anestesista, chirurgo toracico e otorinolaringoiatra cooperino strettamente, considerando le svariate situazioni e complicanze che possono verificarsi durante l'intervento, ognuna delle quali richiede specifiche competenze.

Bibliografia

1. Baharloo F, Veyckemans F, Francis C, et al. *Tracheobronchial foreign bodies: presentation and management in children and adults*. Chest 1999; 115: 1357-1362.
2. Bittencourt PF, Camargos PA. *Foreign body aspiration*. J Pediatr 2002; 78: 1-13.
3. Tokar B, Ozkan R, Ilhan H. *Tracheobronchial foreign bodies in children: importance of accurate history and plain chest radiography in delayed presentation*. CI Rad 2004; 59: 609-615.
4. Tsung Lin Y, Mow-Ming H. *Occult foreign body aspiration in adults*. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 128: 154-156.
5. Andrews TM, Shott S. *Aerodigestive foreign bodies*. In: Cotton RT, Myer CM III, Shott SR. "The pediatric airway. An interdisciplinary approach". 1° ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1995.
6. Causey AL, Talton DS, Miller RC, et al. *Aspirated safety pin requiring thoracotomy: report of a case and review*. Pediatr Emerg Care 1997; 13: 397-400.
7. Deskin R, Young G, Hoffman R. *Management of pediatric aspirated foreign bodies*. Laryngoscope 1997; 107: 540-543.
8. Black RE, Johnson DG, Matlak ME. *Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children*. J Pediatr Surg 1994; 29: 682-684.
9. Black RE, Choe KJ, Syme WC, et al. *Bronchoscopic removal of aspirated foreign bodies in children*. Am J Surg 1984; 148: 778-781.
10. Lima JA. *Laryngeal foreign bodies in children: a present, life-threatening problem*. Laryngoscope 1989; 99: 415-420.
11. Sobrinho FPG, Jardim AMB, Sant'Ana IC, Lessa HA. *Corpos estranho na nasofaringe a propósito de um caso*. Rev Bras De Otorrinolaringologia 2004; 70: 120-123.
12. Wiseman NE. *The diagnosis of foreign body aspiration in childhood*. J Pediatric Surg 1984; 19: 531-535.
13. Travassos Jr. RR, Barbas SV, Fernandes JM, et al. *Foreign body aspiration in adults*. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 1991; 46: 193-195.
14. Holinger LD. *Foreign bodies of the airway and esophagus*. In: Holinger LD, Lusk RP, Green CG. "Pediatric laryngology and bronchoesophagoscopy". 1° ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997: 233-252.
15. Limper AH, Prakash UB. *Tracheobronchial foreign bodies in adults*. Ann Intern Med 1990; 112: 604-609.
16. Toro IF, Mussi RK, Seabra JC, Frazzatto Jr JC. *Review of experience with 273 cases of aspiration foreign bodies in children from State University of Campinas, Brazil*. Eur Resp J 2000; 16 (s 31): 489.
17. Wolkove N, Kreisman II, Cohen C, et al. *Occult foreign body aspiration in adults*. JAMA 1982; 248: 1350-1352.
18. Lai YII, Wong SL, Chao TY, et al. *Bronchial foreign bodies in adults*. J Formos Med Assoc 1996; 95: 213-217.
19. Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al. *Flexible endoscopy of paediatric airways*. Eur Respir J 2003; 22: 698-708.
20. Marks SC, Marsh BR, Dudgeon DL. *Indication for open surgical removal of airway foreign bodies*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 690-694.

Giuseppe Carrera*, Aldo Liberatore°, Gaetano Capilli°, Alice Bertaina*

* U.O. Patologia Neonatale, Azienda Ospedaliera, Provincia di Lodi; ° Divisione Patologia Perinatale, Presidio Ospedaliero "M. Melloni" - Milano

Malformazione adenomatoso-cistica polmonare congenita a spontanea risoluzione post-natale: un caso clinico

Spontaneous postnatal regression of cystic adenomatoid malformation of the lung:

Parole chiave: malformazione adenomatoso-cistica, polmone, neonato

Key words: *cystic adenomatoid malformation, lung, newborn*

Riassunto. Una neonata prematura, nata da taglio cesareo eseguito per gestosi materna alla 30a settimana di gravidanza, ha presentato grave distress respiratorio con insorgenza ed evoluzione atipiche.

La tomografia (TC) polmonare ha evidenziato sovvertimento strutturale dei lobi superiore e medio di destra, compatibile con malformazione cistica polmonare.

La terapia conservativa, necessaria per consentire alla neonata di raggiungere un peso corporeo adeguato per affrontare il programmato intervento chirurgico, ha portato alla normalizzazione clinico-radiografica.

Il caso pone interessanti spunti di riflessione in merito alla interpretazione ed al valore da attribuire alle indagini strumentali.

Accettato per la pubblicazione il 26 novembre 2007.

Corrispondenza: Dott. Giuseppe Carrera, Via Vecchia Lodi 8, 26900 Lodi; e-mail: pinocarrera@libero.it

Introduzione

Il riscontro di formazioni cistiche nel contesto del parenchima polmonare in epoca neonatale può essere dovuto essenzialmente a cisti *broncogene*, pneumopatia stafilococcica, malformazione adenomatoso-cistica.

Le cisti *broncogene*, che possono derivare da tutti gli elementi polmonari, sono solitarie o multiple e si localizzano per lo più ai lobi inferiori. Sono già presenti alla nascita e possono essere asintomatiche o determinare un quadro di modesta difficoltà respiratoria (1-3).

La pneumopatia stafilococcica è solitamente infezione tardiva, acquisita nel periodo post-natale, con comparsa dopo la prima settimana di vita. Presenta un quadro clinico caratterizzato da grave insufficienza respiratoria, spesso associata a stato

settico, ed un quadro radiografico con opacità alveolari ed interstiziali cui si possono associare formazioni pseudocistiche (pneumatoceli), prevalentemente dislocate in periferia (4, 5).

La malformazione adenomatoso-cistica polmonare congenita (CCAM) è una condizione di tipo amartomatoso, si riscontra in 1 caso ogni 20.000 nati (è la più frequente delle malformazioni polmonari), colpisce di preferenza i lobi superiori con interessamento per lo più monolaterale. Si presenta con diverse varianti cliniche: le forme di tipo 3, e talvolta anche quelle di tipo 2, hanno esordio assai precoce, con quadro clinico di grave insufficienza respiratoria e riscontro radiografico di masse cistiche opache o trasparenti che sovvertono la struttura polmonare (2, 6, 7).

Questi elementi hanno indotto ad ipotizzare per il nostro caso, inizialmente interpretato come una sindrome da difetto/consumo di surfactant complicata dalla comparsa di pneumotorace, la diagnosi di CCAM di tipo 3, ipotesi confermata dalla TC.

Caso clinico

S.G., femmina, nasce alla 30^a settimana di gestazione da taglio cesareo eseguito per gestosi materna. Peso alla nascita: 1230 grammi. Apgar a 1' e 5' = 9. Per la comparsa di lieve impegno respiratorio, un'ora dopo la nascita si applica pressione positiva continua con cannule nasali (N-CPAP).

Alla 17^a ora di vita, per l'insorgenza di *distress* respiratorio rapidamente ingravescente, si procede ad intubazione, somministrazione endotracheale di surfactant esogeno e ventilazione meccanica convenzionale assistita/controllata (A/C). Dopo circa due ore si manifesta pneumotorace destro iperteso, drenato e posto in aspirazione continua. Si passa quindi alla ventilazione ad alta frequenza oscillatoria, riprendendo la ventilazione convenzionale dopo 24 ore per la stabilizzazione del quadro clinico. In 5^a giornata improvviso peggioramento delle condizioni respiratorie. La radiografia del torace (Figura 1) mostra immagini cistiche nel contesto del parenchima polmonare. La TC polmonare (Figura 2a e 2b) evidenzia, a carico dei lobi superiore e medio di destra, completo sovertimento strutturale, con quadro compatibile con malformazione adenomatoso-cistica.

L'ipotesi diagnostica è confermata dal chirurgo pediatra che consiglia esecuzione di intervento (pneumectomia o lobectomia dei lobi superiore e medio di destra) al raggiungimento di 1800-2000 grammi di peso.

Nei giorni successivi si assiste a progressivo miglioramento clinico, con graduale divezzamento dal supporto respiratorio. In 16^a giornata la piccola è estubata e posta in N-CPAP; dopo altre 48 ore si sospende qualsiasi supporto respiratorio. Dalla 35^a giornata, persistendo modica O₂ dipendenza, si esegue ciclo breve di terapia steroidea.

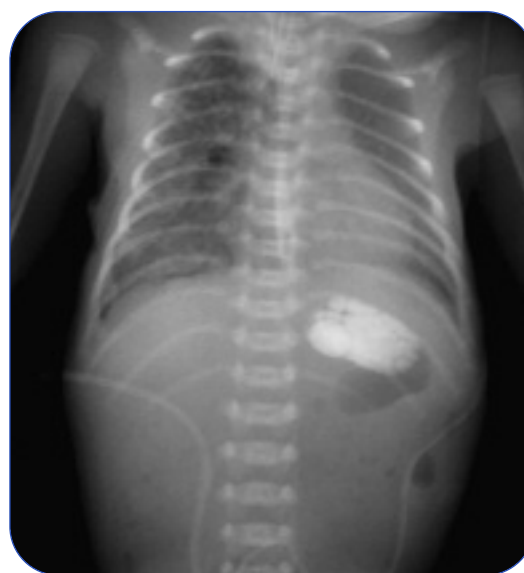


Figura 1 Radiografia del torace: immagini cistiche nel contesto del parenchima polmonare.

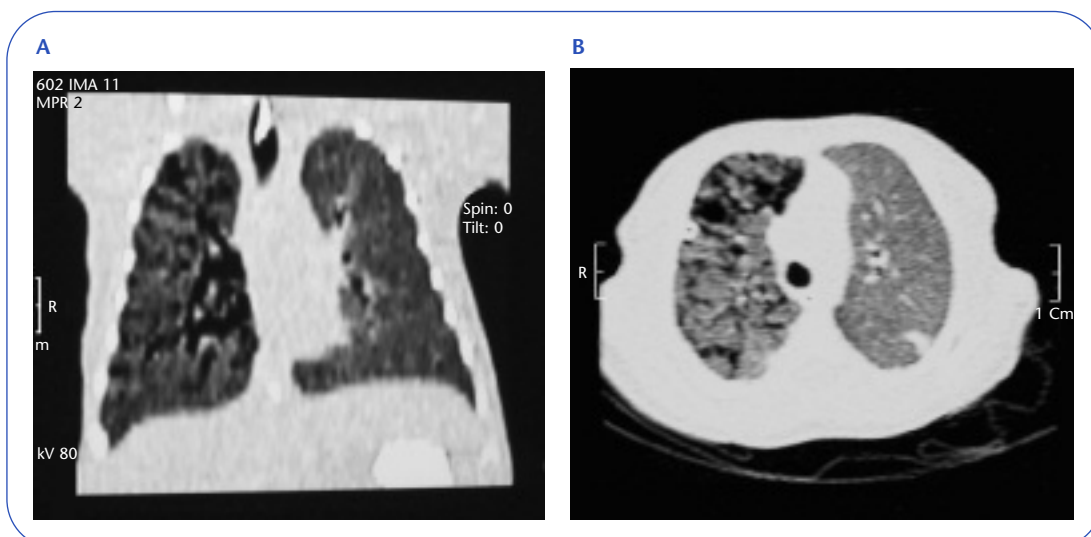


Figura 2 a, b, TC polmonare: sovertimento strutturale del parenchima polmonare con presenza di formazioni cistiche.

La TC polmonare (Figura 3), eseguita in 40^a giornata, evidenzia normalità strutturale dei polmoni. La supplementazione di O₂ è sospesa in 43^a giornata. In 64^a giornata la piccola è dimessa in buone condizioni generali e peso di 2200 grammi.

Il *follow-up* (con controlli eseguiti a 3, 6, 12, 18 e 24 mesi di età) ha permesso di rilevare regolare accrescimento (peso al 50° centile, altezza 50-75° centile), assenza di patologie polmonari e normalità dell'equilibrio acido-basico, della saturazione O₂ e della funzionalità respiratoria.

Discussione

Il riscontro di masse cistiche nel contesto del polmone in epoca neonatale può essere riconducibile a diverse cause, tutte con manifestazioni cliniche peculiari (2, 6, 7).

Nel nostro caso, inizialmente interpretato come una normale sindrome da difetto o consumo di surfactant e trattato di conseguenza, la gravità del quadro clinico e la particolarità delle immagini radiografiche, hanno permesso di escludere la diagnosi di cisti broncogene congenite, per lo più localizzate ai lobi inferiori.

La pneumopatia stafilococcica è stata esclusa, oltre che per la precocità di insorgenza delle manifestazioni cliniche, sia per la normalità degli indici di flogosi che per la negatività delle indagini colturali eseguite su sangue e aspirato bronchiale.

L'enfisema interstiziale polmonare, condizione che può manifestarsi nei neonati sottoposti a ventilazione meccanica, è stato escluso perché in genere si estende a tutti i lobi polmonari (8).

La grave insufficienza respiratoria, il riscontro radiografico di masse cistiche localizzate ai lobi superiore e medio di destra con sovertimento della struttura polmonare hanno indotto ad ipotizzare la diagnosi di malformazione adenomatoso-cistica di tipo 3, ipotesi confermata dalle immagini della TC.

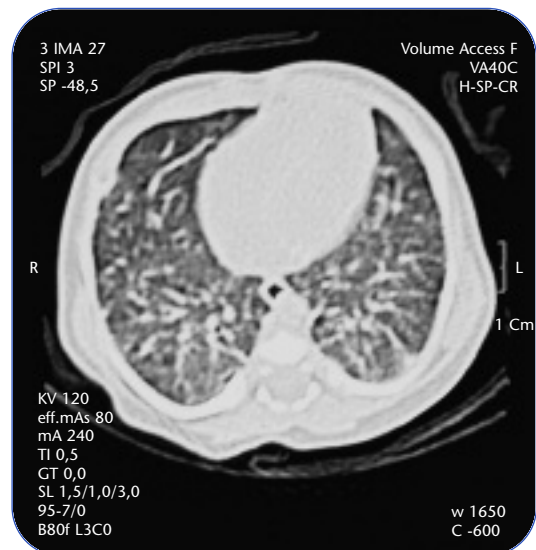


Figura 3 TC polmonare: normalità strutturale dei polmoni.

La successiva evoluzione clinica permette di formulare l'ipotesi della spontanea risoluzione post-natale, evenienza peraltro estremamente rara. Sono state infatti sino ad oggi numerose le descrizioni (9, 10) sia della spontanea risoluzione che della parziale regressione delle cisti in utero (probabilmente per le forme meno gravi, quindi presumibilmente di tipo 1), ma vi sono soltanto isolate segnalazioni (11) di spontanei miglioramenti dopo la nascita.

Ove si verificchi, l'evoluzione favorevole (più frequente per le forme di tipo 1, rarissima per le forme di tipo 3 gravate da elevatissima mortalità) è infatti secondaria all'intervento chirurgico di lobectomia o pneumonectomia (9, 11-14).

La diagnosi si sarebbe potuta porre con certezza mediante esame istologico di un campione ottenuto con biopsia polmonare, non eseguita nel nostro caso essendo state ritenute patognomoniche le immagini della TC.

La particolarità del caso descritto conferma, una volta di più, che l'accurata valutazione dell'andamento clinico è di primaria importanza per un'ottimale condotta terapeutica.

Bibliografia

1. Laberge JM, Puligandla P, Flageole H. *Asymptomatic congenital lung malformation*. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 16-33.
2. Shanmugan G, Mac Arthur R, Pollock JC. *Congenital lung malformation - Antenatal and post-natal evaluation and management*. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 45-52.
3. De Mello DE. *Pulmonary pathology*. *Semin Neonatol* 2004; 9: 311-329.
4. Lakhdari Y, Lanotte P, Ducroq J, et al. *Staphylococcal pneumonia in a premature neonate: unusual transmission of nosocomial infection*. *Arch Pediatr* 2003; 10: 622-625.
5. Mc Adams RM, Mazuchowski E, Ellis MW, Rajnir M. *Necrotizing staphylococcal pneumonia in a neonate*. *J Perinatol* 2005; 25: 677-679.
6. Pittaman L. *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung*. *Neonatal Netw* 2002; 21: 59-66.
7. Horak E, Bodner J, Gassner I, et al. *Congenital cystic lung disease: diagnostic and therapeutic considerations*. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42: 251-261.
8. Wilson JM, Mark EJ. *A preterm newborn female triplet with diffuse cystic changes in the left lung*. *N Engl J Med* 1997; 337 (13): 916-924.
9. Kawamura M, Itoh H, Yamada S, et al. *Spontaneous regression of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: longitudinal examination by magnetic resonance imaging*. *Congenit Anom (Kyoto)* 2005; 45: 157-160.
10. Hsu KF, Wu MH, Chang CH. *Complete intrauterine resolution of fetal congenital cystic adenomatoid malformation of the lung type III*. *Ultrasound Med* 1995; 14: 871-874.
11. Fitzgerald DA. *Congenital cyst adenomatoid malformations: resect some and observe all?* *Paediatr Respir Rew* 2007; 8: 67-76.
12. Ierullo AM, Ganapathy R, Crowley S, et al. *Neonatal outcome of antenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid malformations*. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 150-153.
13. Schmittenebecher P. *Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: indications and timing of surgery*. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 891-892.
14. Duan M, Wang L, Cao Y, et al. *Results of surgical treatment of congenital cystic lung disease*. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 53: 61-64.

Lettera al Direttore

Letter to Editor

Caro Direttore,

ho letto con interesse l'ultimo numero della rivista (giugno 2007) dedicato all'applicazione dell'evidence-based medicine (EBM) ed in particolare i due articoli:

1. La bronchiolite acuta: una linea per riflettere, due per non sbagliare, e pur non basta di S. Miceli Sopo (Università Cattolica, Roma);

2. Dalle Linee Guida al percorso diagnostico e terapeutico nel bambino piccolo con ostruzione delle basse vie aeree di S. Ballotti e coll. (Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze).

Dai titoli, dai testi e dalle indicazioni bibliografiche è chiaro che Firenze, come il Nord America, si riferisce all'"Early Wheezer" nel suo complesso e cioè quel bambino che presenta un episodio broncostruttivo nei primi 2-3 anni di vita mentre Roma, come il Regno Unito, considera solo la bronchiolite classica (primi 6-12 mesi). A questo punto ritengo estremamente utile che la SIMRI faccia non dico l'unità d'Italia, ma proponga una direttiva sulle definizioni da adottare: First-time Young Wheezers, Viral Wheezing, Wheezy Infant, Preschool Viral Wheeze, Young wheezer, etc. (vedi anche www.simri.it, Forum: A. Battistini: Commento al congresso nazionale Milano 2007-ASMA).

E vengo alla terapia farmacologica comune a tutta questa patologia.

Broncodilatatori

La reticenza all'uso del salbutamolo che pervade i due articoli, si basa soprattutto sul parere globalmente negativo delle recenti Linee Guida dell'American Academy of Pediatrics secondo le quali "il beneficio è modesto a fronte degli effetti collaterali e del costo del farmaco" (1). Secondo la "Cochrane" (2) su cui si basano le Linee Guida, il miglioramento è però statisticamente significativo, malgrado posologie del tutto insufficienti rispetto a quelle usate oggi nel asmatico sotto i 2 anni (3, 4). La maggior parte delle ricerche utilizzate dalla "Cochrane" si sono infatti basate:

1. su dosaggi pro Kg che penalizzano il bambino più piccolo che già si auto-riduce la quantità di farmaco inalato (vedi volume corrente o "capacità inalatoria" proporzionale al peso);

2. sulla risposta ad un'unica somministrazione;

3. sull'aerosol classico considerato obsoleto da più di 14 anni (5).

In pratica la "Cochrane" pretenderebbe una broncodilatazione con un solo aerosol di 1,2 mg salbutamolo in un bambino di 8 Kg mentre indipendentemente dal peso sotto i due anni si arriva a 1,0 mg (10 puff) di salbutamolo ripetibili ogni ora (3, 4). Per questo va dato atto ai colleghi di Firenze che suggeriscono una terapia sul modello delle Linee Guida per l'asma e affrontano la via inalatoria senza però prendere una posizione netta dimenticando così che lo spray + distanziatore veniva già "preferito" nella versione italiana GINA 2003 (6).

Difficile da capire è poi come le Linee Guida per la bronchiolite (1), che secondo Sopo Miceli avrebbero passato non si sa quanti controlli, mettano fra gli aspetti negativi del beta2-stimolante, non dico il costo dell'esecuzione dell'aerosol, ma il costo del farmaco, quando nell'asmatico sotto i 2 anni un trattamento da "cavallo" pari a 40 puff di salbutamolo nel giro di 12 ore è pari a 0,90 euro che scende a 0,66 euro se si usano 10 mg (40 gocce) di salbutamolo per l'aerosol (3, 4)!

Steroidi per os

Una recentissima ricerca multicentrica che ha coinvolto i 16 più prestigiosi istituti pediatrici statunitensi (7) sembrerebbe confermare definitivamente il parere negativo sullo steroide per os nella bronchiolite. Ci sono però tre "piccoli particolari": 1) l'estrema selettività della casistica (su 8686 candidati ne entrano solo 600 pari al 7% del totale); 2) il risultato principale e cioè la necessità o meno di ricovero è stata valutata entro le prime 4 ore dalla somministrazione mentre per os lo steroide esplica il suo effetto fra la 4° e la 12° ora (8); 3) la quasi totalità dei pazienti (92% dei trattati e 97% dei controlli) veniva trattata, per decisione del medico responsabile, anche con un broncodilatatore

(e questo alla faccia di tutte le remore dei colleghi di Roma e di Firenze quando osano proporre questo farmaco). Ma la cosa più sorprendente è il notevole miglioramento del punteggio clinico alla 4° ora sia nei trattati con solo broncodilatatore sia in quelli trattati con broncodilatatori + steroide per os. A questo punto è logico pensare che il broncodilatatore non solo è utile (riduzione punteggio -3,9) ma probabilmente lo è tanto che l'aggiunta del cortisone per os non può che portare ad un ulteriore ma modesto miglioramento (-4,4 invece di -3,9), con una differenza fra i due statisticamente significativa ($p=0,03$).

Steroidi per via inalatoria

Presi dalla discussione cortisone per os sì / cortisone per os no non ci si è accorti che la via sistemica veniva superata da quella inalatoria.

A favore di questa ultima vi sono:

1. una Cochrane (9) secondo la quale nell'"Episodic Viral Wheeze" (età fra 0,8 e 6 anni) lo steroide per inalazione ad alte dosi riduce del 50% i trattamenti con steroide per os ed è, secondo i genitori, più efficace del placebo;
2. numerose altre ricerche che ne consigliano l'uso nel "Wheezy Infant" e nel "Preschool Viral Wheeze" (10, 11);
3. un'evidence-based evaluation (470 adulti e 663 bambini) che dimostra che nell'asma acuto lo steroide ad alte dosi per inalazione associato al broncodilatatore è più efficace sia del broncodilatatore da solo che del broncodilatatore associato allo steroide per os (12).

Seppur con molti dubbi e sensi di colpa i due articoli accettano un tentativo di terapia con broncodilatatori e con steroidi per os ridimensionando così il valore pratico dell'EBM. Nello stesso tempo non si devono però dimenticare le "raccomandazioni forti" come quella, solo apparentemente banale, di "lavarsi le mani per prevenire la diffusione nosocomiale del Virus Respiratorio Sinciziale" (1). Se poi non ci si mantiene aggiornati sul resto della letteratura si finisce per lasciare al pediatra di famiglia l'idea che tanto vale continuare con la solita mezza fiala di beclometasone + 2-4 gocce di salbutamolo per aerosol, a meno di pretendere che si vada a leggere le Linee Guida per l'asma (GINA= 110 pagine, Inglese= 98 pagine). Proprio per non ricadere in questo errore penso si possano proporre per l'episodio acuto: a) come minimo 300 µg di salbutamolo (3 puff) tre volte al giorno associato a 200 µg di budesonide (1 puff) due volte al giorno; b) come massimo 400-500 µg di salbutamolo (4-5puff) + 200 µg di budesonide (1 puff) 5-6 volte nelle 24 ore (sempre con distanziatore), aumentando, se necessario, la posologia in Pronto Soccorso-Ospedale. Sperando in una risposta ancor più critica, da parte dei colleghi di Roma e Firenze, ringrazio Pneumologia Pediatrica ed il suo Direttore per l'ospitalità.

Augusta Battistini
(Università di Parma)
e-mail: aubattistini@tiscali.it

1. Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics 2006; 118: 1774-1793.
2. Gadomski AM, Bhasale AL. *Bronchodilators for bronchiolitis*. Cochrane Review 2006.
3. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guidelines on the Management of Asthma*. Novembre 2005.
4. Global Initiative for Asthma, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. Revised 2006.
5. Newhouse MT. *Are nebulizers obsolete for administering asthma medications to infant and children?* Pediatric Pulm 1993; 15: 271-272.
6. Global Initiative for Asthma. *Progetto mondiale per il Trattamento e la Prevenzione dell'Asma*. Adattamento italiano 2003.
7. Comelli HM, Zore JJ, Majahan P, et al. *A multicenter, randomized controlled trial of dexamethazone for bronchiolitis*. N Engl J Med 2007; 357: 331-339.

8. Hall CB. *Therapy for bronchiolitis: when some become none*. N Engl J Med 2007; 357: 402-404.
9. McKean M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood*. Cochrane Review 2000-2007.
10. Merkus PJ, De Jongste JC. *Inhaled corticosteroids in wheezy infants* (Letter). Am J Resp Crit Care 2005; 172: 1058-1059.
11. Panickar JR, Gigg J. *Controversies in the management of preschool viral wheeze*. Ped Resp Review 2006; 7: 293-298.
12. Rodrigo GJ. *Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma. An Evidence Based Evaluation*. Chest 2006; 130: 1301-1311.

■ Risposte

Caro Direttore,

rispondo alla gentile lettera della Prof.ssa Battistini per quanto di mia competenza, cioè sull'analisi da me esperita delle Linee Guida più recenti sulla bronchiolite acuta.

Broncodilatatori. Ho scritto: "Nessuno dei due fa sfracelli, nessuno dei due garantisce un beneficio permanente, nessuno dei due pare modificare esiti forti, come la possibilità di essere ospedalizzati o la durata dell'eventuale ricovero, e questo rimane vero anche negli studi da poco pubblicati. Talvolta e in taluno danno un sollievo, riducono la fatica di respirare, quasi sempre, negli studi che li hanno confrontati, più l'adrenalina che il salbutamolo. E allora, all'unisono, le due LG consigliano di effettuare un tentativo, misurando accuratamente il beneficio ottenuto." Questo atteggiamento è, a mio parere e sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, generoso nei confronti dei broncodilatatori. Se rivediamo, come suggerisce la Prof.ssa Battistini, la revisione sistematica con meta-analisi di Anna Gadomsky (1), vediamo che il beneficio statisticamente significativo riguarda solo la media dello score clinico che è di un po' meno di mezzo punto meglio nei trattati con broncodilatatore che nei trattati con placebo. Poi, però, vediamo anche che non ci sono differenze statisticamente significative per molti altri esiti, tutti rilevanti: per esempio nella percentuale di bambini che non mostrarono alcun miglioramento del punteggio clinico, nella ossigenazione media, nella frequenza del ricovero dopo il trattamento, nella durata del ricovero. E se volessimo essere pignoli, vedremmo anche che il punteggio clinico medio migliora significativamente, grazie al broncodilatatore, solo negli "outpatients", nei pazienti ricoverati non migliora affatto. Tutto ciò senza tener conto del peccato originale di molti di questi studi, e cioè l'inclusione di bambini che forse affetti da vera bronchiolite non erano, il loro era un *wheezing* ricorrente con maggiori probabilità, quindi, di avere un beneficio dalla somministrazione di un broncodilatatore. In sintesi, lo ripeto, il suggerimento dato dalle Linee Guida (LG) dell'American Academy of Pediatrics (AAP) e del Children Hospital Medical Center (CHMC) è di fare un tentativo con il broncodilatatore, questo sì, ma di non proseguire se una quantificata valutazione del risultato ottenuto rivelasse che non v'è stato alcun miglioramento. Le LG Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), sarà perché sono scozzesi, non indulgono a tanto. Quando poi saranno pubblicate migliori evidenze scientifiche che esploreranno compiutamente dosaggi più elevati di broncodilatatore o vie di somministrazione più congrue che il nebulizzatore, quando dunque queste evidenze nei bambini con bronchiolite acuta saranno disponibili, se ne terrà conto e si modificherà adeguatamente il suggerimento gestionale. Per le somministrazioni multiple, dimostrazioni di inefficacia le abbiamo già (2).

Cortisone per os. Ho scritto: "Io una possibilità al desametasone a dosi generosissime la darei, lo somministrerei al bambino con bronchiolite di gravità tale da essere portato in Pronto Soccorso e per il quale penserei ad una possibile ospedalizzazione". Quando l'ho scritto, l'articolo di Howard Corneli, et al. (3) non era ancora disponibile e, come scrive la Prof.ssa Battistini, Howard fornisce risultati coerenti con quanto suggerito dalle LG dell'AAP e del CHMC, il cortisone per via sistemica, cioè, non serve. La Prof.ssa Battistini

punta l'attenzione su alcuni "piccoli particolari" che inficerebbero il valore negativo dei risultati di Howard e compagni. Anche Carolina Horner, et al. li rilevano nell'editoriale (4) che accompagna l'articolo di Howard, editoriale dal titolo molto suggestivo. Gli editorialisti così commentano i suddetti particolari:

- a. certo, la popolazione di Howard è selezionata, ma è quella per cui un medico dovrebbe pensare a dare un aiuto, ad esempio il cortisone, per le bronchioliti lievi non ci si dovrebbe pensare;
- b. l'effetto sulle ore successive alla 4° è stato valutato mediante un'intervista, il desametasone non ha fornito benefici neanche dopo.

D'altronde, sempre dopo la stesura del mio articolo è stato pubblicato anche l'articolo di Teeratakulpisarn, et al. (5) che ha, invece, dimostrato benefici rilevanti determinati da una singola dose di desametasone iniettato per via intramuscolare. Anche per questo studio di Jamaree e i suoi amici indiani si potrebbe obiettare la poca trasferibilità: si tratta infatti di bambini ospedalizzati, si presume quindi affetti da bronchiolite di una certa qual gravità. Ma, insomma, la pubblicazione di questi due nuovi studi che, con tutti i loro limiti, vanno uno da una parte e uno dall'altra, mi fa rimanere del mio parere, quello che ho sopra riportato.

Steroidi per via inalatoria. Le alte dosi sono state sperimentate in bambini per i quali è stata emessa la diagnosi di asma, la risposta a questa osservazione non mi compete.

Per concludere, al momento rimango dell'idea che la gestione per il bambino con bronchiolite acuta che ho suggerito nel mio articolo sia ragionevole e, soprattutto, ispirata ai principi dettati dall'EBM, che non andrebbe ridimensionata, anzi. Gestione che, come ho scritto: "Tiene conto, almeno credo e non me ne vergognerei, di un compromesso, accettabile se si mira a traghettare gradualmente verso una maggiore consapevolezza. Un compromesso che nasce dall'intollerabile sensazione di impotenza del pediatra e dei genitori qualora si dicesse che proprio niente funziona sul serio, e quindi terapia di supporto e la finiamo lì." E non è che Carolina sia proprio proprio di un'altra idea se così conclude il suo editoriale (4): "Nonostante il valore di questo studio (n.d.r.: quello di Howard, et al.), la lunga storia delle terapie e delle raccomandazioni riguardo la bronchiolite suggerisce che i risultati degli studi non riescono a modificare in modo apprezzabile la gestione fornita dal medico che si trovi faccia a faccia con un piccolo bambino sofferente e con genitori preoccupati. Sottrarre una terapia è molto più difficile che darla".

L'EBM suggerisce di tener nel dovuto conto anche queste componenti, senza esagerare e spingendo gradualmente, senza spargimenti di sangue, verso la migliore gestione possibile del problema clinico.

Stefano Miceli Sopo

(Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma)

e-mail: smicelisopo@rm.unicatt.it

1. Gadomski AM, Bhasale AL. *Bronchodilators for bronchiolitis*. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 3: CD001266.
2. Patel H, Platt RW, Pekeles GS, Ducharme FM. *A randomized, controlled trial of the effectiveness of nebulized therapy with epinephrine compared with albuterol and saline in infants hospitalized for acute viral bronchiolitis*. J Pediatr 2002; 141: 818-824.
3. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. *A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis*. N Engl J Med 2007; 357: 331-339.
4. Breese Hall C. *Therapy for bronchiolitis: when some become none*. N Engl J Med 2007; 4: 402-404.
5. Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, Limwattananon S. *Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Pediatric Pulmonology 2007; 42: 433-439.

Caro Direttore,

vediamo con piacere che l'argomento bronchiolite/broncoostruzione suscita sempre una grossa discussione; con un po' meno piacere vediamo che la discussione è per il 90% incentrata su quali farmaci utilizzare, le dosi, etc. Non vorremmo entrare in questo "ginepraio", mentre ci fa piacere rispondere ad alcuni dei punti sollevati dalla Prof.ssa Battistini e sottolineare di nuovo il senso del nostro articolo (1) e, ancor più del lavoro del nostro percorso.

Il nostro scopo era ed è impostare un "percorso diagnostico e terapeutico", per cui siamo partiti dalle Linee Guida, che non ci sembra e non ci sentiamo di sconfessare, che sono state calate nella realtà immaginando il percorso del bambino di età <24 mesi che si presenta al Dipartimento Emergenza e Accettazione (DEA) con sintomi di ostruzione delle basse vie aeree e, insieme, al percorso degli infermieri, dei medici e dei genitori. Con un approccio molto pragmatico, abbiamo pensato che il bambino non ha l'etichetta di bronchiolite e che in alcuni casi questa etichetta è difficile da dare. D'altra parte, i farmaci proposti (se mai) per la bronchiolite non sono così diversi da quelli dell'asma: il nostro percorso prevede quindi di utilizzarli in prima battuta, sulla base anche della gravità clinica, e prevede degli *step* sulla base dei quali continuarli o sospenderli.

Come somministrare i farmaci: concordiamo con la Prof.ssa Battistini che il distanziatore deve soppiantare nella gran parte dei casi l'aerosol con compressore e infatti, dato che il percorso che ancora stiamo attuando (quindi non è solo sulla carta) prevedeva anche una formazione del personale e dei genitori tramite opportune schede disponibili a breve sul sito dell'Ospedale "A. Meyer" (www.meyer.it), attualmente la quasi totalità dei bambini di qualsiasi età con ostruzione delle basse vie aeree riceve al DEA e nei reparti dell'Ospedale "A. Meyer" una terapia aerosolica con spray predosato e distanziatore.

Il percorso prevede anche altro: per rispondere sempre alla Prof.ssa Battistini, prevede una scheda sul perché e come "lavarsi le mani" (secondo le raccomandazioni del WHO, adottate al "A. Meyer" anche per altre situazioni), ma anche quando e come somministrare ossigeno e quando sospenderlo e quando e come monitorare la saturazione, quando e come effettuare una disostruzione delle alte vie aeree (anche per questi punti abbiamo preparato schede ad hoc), quando e come prevedere accertamenti quali RX torace, esami ematici, e le indicazioni al ricovero, al ricovero in terapia intensiva e alla dimissione. Tutto ciò è riassunto in *tabella 2* e spiegato, se pur brevemente, nell'articolo. Non tutti questi punti sono affrontati sulle Linee Guida e gli articoli originali su cui le LG si basano, e che abbiamo letto ad uno ad uno, sono scarsi e non sempre danno risposte certe; proprio per questo la stesura del "percorso" ha richiesto tempo e diverse professionalità.

Sarebbe bello pubblicare il Percorso nella sua interezza, è possibile che, visto l'interesse suscitato, lo faremo; per ora continuiamo a procedere per gradi e ne stiamo valutando prospettivamente la fattibilità e, per le parti già implementate appieno (ad esempio la modalità di somministrazione della terapia aerosolica), la possibile riduzione dei costi (tempo personale + spese vive).

Franca Rusconi e il "Gruppo del Meyer"
(Azienda Ospedaliero Universitaria "A. Meyer", Firenze)
e-mail: f.rusconi@meyer.it

Congressi

Congresses

GENNAIO 2008

IV Meeting di Allergologia e Malattie Respiratorie

Dal mito alla realtà: l'allergologia pediatrica dall'arte alla scienza

Milano 31 gennaio - 2 febbraio 2008

Segreteria scientifica:

L. Terracciano, A. Martelli, Melloni Pediatria

Tel. 02.63633285

Fax 02.63633322

E-mail: allerg@tin.it

www.allegriallergia.org

Segreteria organizzativa:

MCA. Events srl

Tel. 02.34934404

Fax 02.34934397

E-mail: info@mcaevents.org

FEBBRAIO 2008

Casi indimenticabili in pediatria ambulatoriale

Vicenza 8 febbraio 2008

Segreteria organizzativa:

QUICKLINE Congressi

Tel. 040.363586

Fax 040.7606590

E-mail: info@quickline.it

VII Congresso Nazionale della Associazione per lo Studio della Tosse

Bologna 8 - 9 febbraio 2008

Segreteria organizzativa:

I&C srl

Tel. 051.6144004

Fax: 051.6142772

La Giornata del Bambino Allergico: conoscere, ascoltare, assistere - Il bambino allergico e la sua famiglia

Roma 8 - 9 febbraio 2008

Segreteria organizzativa:

Idea Congress S.r.l.

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

IV Workshop - Cure Intensive del Neonato

Verona 29 febbraio - 1 marzo 2008

Segreteria organizzativa:

AIM Congress - AIM Group

Tel. 055.233881

Fax 055.2480246

E-mail: sip2008@aimgroup.it

MARZO 2008

Discinesie ciliari e malattie respiratorie croniche del bambino: dalla diagnosi differenziale alla qualità della vita

Pisa 14 - 15 marzo 2008

Segreteria organizzativa:

Idea Congress S.r.l.

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Sixth ERS Lung Science Conference Lung Injury, Repair and Remodelling

Estoril (Portogallo) 14 - 16 marzo 2008

Segreteria scientifica:

European Respiratory Society

Tel. 41.212130101

Fax 41.212130100

E-mail: info@ersnet.org

APRILE 2008

10° Congresso Nazionale SIAIP

Salsomaggiore (PR) 3 - 5 aprile 2008

Segreteria Organizzativa

Idea Congress S.r.l.

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

GIUGNO 2008

XII Congresso Nazionale SIMRI

Bologna 5 - 7 giugno 2008

Segreteria Organizzativa

AIM Group

Tel. 055.233881

Fax 055.2480246

Sommario Volume 7

Volume n° 7 Summary

Numero 25

Le infezioni delle vie aeree in età pediatrica

Farmacologia clinica degli antibiotici nella terapia delle infezioni delle basse vie respiratorie (LRTI)

Clinical pharmacology of antimicrobial agents in the treatment of lower respiratory tract infections (LRTIs)

F. Pea, M. Furlanut

La rinosinusite in età pediatrica

Rhinosinusitis in childhood

Gruppo di Studio della Società Italiana di Infettivologia Pediatrica (SITIP): S. Esposito, G. Marseglia, A. Novelli, M. de Martino, G. Di Mauro, C. Gabiano, L. Galli, G. Nicoletti, D. Passali, A. Serra, A. Vierucci, N. Principi

Le polmoniti neonatali

Neonatal pneumonia

M. E. Licheri, P. Papoff, M. Roggini, M. Mancuso, E. Caresta, D. Pepino, R. Cicchetti, M. Manganaro, C. Moretti

Le polmoniti acquisite in comunità: diagnosi e terapia

Community acquired pneumonia: diagnosis and therapy

R. Cutrera, F. Petreschi, F. Santamaria, F. Rusconi, E. Baraldi

Le polmoniti complicate: dalla gestione medica alla soluzione chirurgica

Complicated pneumonia: from medical care to surgical solutions

D. de Benedictis, S. Vaccher, G. Cobellis, A. Martino, F. M. de Benedictis

Epidemiologia e diagnosi dell'infezione tubercolare in età pediatrica

Epidemiology and diagnosis of tuberculosis in children

E. Bruzzese, A. Lo Vecchio, L. R. Assante, A. Guarino

Numero 26

Dalle alte vie aeree al polmone profondo in chiave EBM

Tosse, asma e reflusso gastroesofageo: un approccio EBM

Cough, asthma and gastro-oesophageal reflux: an EBM approach

S. Tripodi, G. Pingitore

In caso di croup è meglio lasciare l'umidificatore... nel cassetto

It is now time to advise infant caretakers with croup to put humidity on the shelf

D. Radzik

La bronchiolite acuta: una linea per riflettere, due per non sbagliare, e pur non basta

Comments on the guidelines for the treatment of acute bronchiolitis

S. Miceli Sopo

Le pneumopatie interstiziali

Interstitial lung disease

D. Snijders, C. Stenghele, S. Conte, C. Panizzolo, A. Barbato

Dalle Linee Guida al percorso diagnostico e terapeutico nel bambino piccolo con ostruzione delle basse vie aeree

From the guidelines to the diagnostic-therapeutic approach in the management of young children with lower airway obstruction

S. Ballotti, M. de Luca, C. Trapani, E. Lombardi, C. Menicocci, G. Poggi, S. Fontanazza, S. Zuffo, F. Rusconi

Valutazione della funzionalità polmonare e della capacità di esercizio nei pazienti con talassemia major

Assessment of lung function and exercise tolerance in patients with thalassemia major

L. Pecorari, A. Gennari, L. Capra, A. Ferraro, A. Cogo, C. Borgna-Pignatti

CASI CLINICI

Uno strano caso di asma

A strange case of asthma

L. Mele, M. T. Monte, E. Lombardi

Numero 27
Salute respiratoria e ambiente

Gli inquinanti outdoor e indoor: quali è importante conoscere?

S. La Grutta

**L'inquinamento atmosferico e l'inflam-
mazione delle vie aeree: cosa si può
"misurare"?**

R. Pistelli

**Esposizione a PM₁₀ e riacutizzazioni del-
l'asma nell'infanzia: gli studi disponibili e
le evidenze**

E. Romeo, G. Weinmayr, M. de Sario, F. Forastiere

**Inquinamento atmosferico e declino della
funzionalità polmonare: un effetto anche a
lungo termine?**

F. Rusconi

**Inquinamento atmosferico: vi è un'intera-
zione con gli aeroallergeni ambientali?**

G. Berti

**Le muffe: quali e perché possono essere
dannose**

F. Bruni, L. Balanzoni, V. Amonti, A. L. Boner

**Cani e gatti: "amici" o "nemici" per lo svi-
luppo dell'asma?**

L. Mele, E. Lombardi

**L'ambiente condiziona la salute respirato-
ria dei bambini immigrati?**

E. Migliore

**L'alimentazione e l'asma: quali i fattori cli-
nicamente rilevanti**

G. M. Corbo

**L'esposizione a fumo nell'infanzia e adole-
scentza: ancora un rilevante problema**

E. Chellini

**Ambiente e sostenibilità: progetti locali
per la promozione della salute**

M. G. Petronio, E. Rossi, M. Uda, S. Bonistalli,
G. Tognetti, M. Giralardi, B. Losapio

Numero 28
**Novità dall'XI Congresso SIMRI,
21/23 Giugno 2007**

La prevenzione dell'allergia: Pro

Prevention of allergy: Pros

D. Peroni, E. Bortoletti

La prevenzione dell'allergia: Contro

Prevention of allergy: Cons

M. Calvani

**I test diagnostici della medicina comple-
mentare/alternativa**

*Complementary and alternative medicine diagnostic
tests*

S. Tripodi, G. Pingitore

**Programmi educativi per l'asma in età
pediatrica: perché, chi, dove, quando**

*Education programs for pediatric asthma: why, who,
where, when?*

L. Capra, L. Pecorari

**Il bambino con problemi respiratori nel-
l'ambulatorio del Pediatra di famiglia**

*The child with respiratory problems in the pediatric
office*

V. Spanevello

**Gli anticorpi anti-IgE nel trattamento del-
l'asma bronchiale del bambino**

*Anti-IgE antibodies in the treatment of pediatric
asthma*

E. Novembre, F. Mori, L. Di Grande,

S. Contestabile, E. Lombardi

RUBRICA: PER IMPARARE

**Ruolo dell'otorinolaringoiatra nella dia-
gnosi e terapia dei corpi estranei inalati**

*Role of the ENT specialist in the diagnosis and treat-
ment of inhaled external bodies*

M. Cassano, A. F. Castelante, L. Mappa, P. Cassano

RUBRICA: PER IMPARARE

**Malformazione adenomatoso-cistica pol-
monare congenita a spontanea risoluizio-
ne post-natale: un caso clinico**

*Spontaneous postnatal regression of cystic adeno-
matoid malformation of the lung: a clinical case*

G. Carrera, A. Liberatore, G. Capilli, A. Bertaina

Lettera al direttore

Letter to editor

A. Battistini, S. Miceli Sopo, F. Rusconi

Indice degli Autori

Authors Index

- Amonti V**
n.27, 27
- Assante L R**
n.25, 51
- Balanzoni L**
n.27, 27
- Ballotti S**
n.26, 38
- Baraldi E**
n.25, 29; n.26, 3
- Barbato A**
n.26, 32
- Battistini A**
n.28, 48
- Bertaina A**
n.28, 44
- Berti G**
n.27, 23
- Boner A L**
n.27, 27
- Bonistalli S**
n.27, 51
- Borgna-Pignatti C**
n.26, 50
- Bortoletti E**
n.28, 4
- Bruni F**
n.27, 27
- Bruzzese E**
n.25, 51
- Calvani M**
n.28, 10
- Capilli G**
n.28, 44
- Capra L**
n.26, 50; n.28, 22
- Caresta E**
n.25, 21
- Carrera G**
n.28, 44
- Cassano M**
n.28, 39
- Cassano P**
n.28, 39
- Castelante A F**
n.28, 39
- Chellini E**
n.27, 47
- Cicchetti R**
n.25, 21
- Cobellis G**
n.25, 40
- Cogo A**
n.26, 50
- Conte S**
n.26, 32
- Contestabile S**
n.28, 32
- Corbo G M**
n.27, 41
- Cutrera R**
n.25, 29
- de Benedictis D**
n.25, 40
- de Benedictis F M**
n.25, 40
- de Luca M**
n.26, 38
- de Martino M**
n.25, 13
- De Sario M**
n.27, 13
- Di Grande L**
n.28, 32
- Di Mauro G**
n.25, 13
- Esposito S**
n.25, 13
- Ferraro A**
n.26, 50
- Fontanazza S**
n.26, 38
- Forastiere F**
n.27, 13
- Furlanut M**
n.25, 4
- Gabiano C**
n.25, 13
- Galli L**
n.25, 13
- Gennari A**
n.26, 50
- Giraldi M**
n.27, 51
- Guarino A**
n.25, 51
- La Grutta S**
n.27, 4
- Liberatore A**
n.28, 44

Licheri M E

n.25, 21

Lombardi E

n.26, 38, 58; n.27, 33;
n.28, 32

Losapio B

n.27, 51

Lo Vecchio A

n.25, 51

Mancuso M

n.25, 21

Manganaro M

n.25, 21

Mappa L

n.28, 39

Marseglia G

n.25, 13

Martino A

n.25, 40

Mele L

n.26, 58; n.27, 33

Menicocci C

n.26, 38

Miceli Sopo S

n.26, 24; n.28, 48

Migliore E

n.27, 37

Monte M T

n.26, 58

Moretti C

n.25, 21

Mori F

n.28, 32

Nicoletti G

n.25, 13

Novelli A

n.25, 13

Novembre E

n.28, 32

Panizzolo C

n.26, 32

Papoff P

n.25, 21

Passali D

n.25, 13

Pea F

n.25, 4

Pecorari L

n.26, 50; n.28, 22

Pepino D

n.25, 21

Peroni D

n.28, 4

Petreschi F

n.25, 29

Petronio M G

n.27, 51

Pingitore G

n.26, 4; n.28, 16

Pistelli R

n.27, 9

Poggi G

n.26, 38

Principi N

n.25, 13

Radzik D

n.26, 14

Roggini M

n.25, 21

Romeo E

n.27, 13

Rossi E

n.27, 51

Rusconi F

n.25, 29; n.26, 38;
n.27, 3, 19; n.28, 48

Santamaria F

n.25, 3, 29; n.28, 3

Serra A

n.25, 13

Snijders D

n.26, 32

Spanevello V

n.28, 27

Stenghele C

n.26, 32

Tognetti G

n.27, 51

Trapani C

n.26, 38

Tripodi S

n.26, 4; n.28, 16

Uda M

n.27, 51

Vaccher S

n.25, 40

Vierucci A

n.25, 13

Weinmayr G

n.27, 13

Zuffo S

n.26, 38

Indice delle parole chiave

Key words Index

- ABPA n.27, 27**
 (ABPA)
- Agente etiologico n.25, 21**
 (pathogens)
- Allergia/e n.27, 33; n.28, 10**
 (allergy/allergic disease)
- Alternaria n.27, 27**
 (Alternaria)
- Ambiente e salute n.27, 51**
 (environment and health)
- Ambulatorio del pediatra di famiglia n.28, 27**
 (pediatric office)
- Animali n.27, 33**
 (pets)
- Antibiotici n.25, 29**
 (antibiotics)
- Anticorpi anti-IgE n.28, 32**
 (anti-IgE antibodies)
- Approccio metodologico n.28, 27**
 (systematic methodologic approach)
- Ascesso polmonare n.25, 40**
 (pulmonary abscess)
- Asfissia n.28, 39**
 (asphyxiation)
- Asma n.26, 4; n.27, 9, 13, 27, 33, 37, 41; n.28, 4, 10, 22**
 (asthma)
 - allergico n.28, 32
(allergic asthma)
- Aspergillus fumigatus n.27, 27**
 (Aspergillus fumigatus)
- Atopia n.28, 4**
 (atopy)
- Bambini n.27, 4, 13, 37; n.28, 32**
 (children)
- Beta lattamine n.25, 4**
 (beta-lactams)
- Bioedilizia scolastica n.27, 51**
 (school bio-building)
- Bronchiolite n.26, 38**
 (bronchiolitis)
 - acuta n.26, 24
(acute bronchiolitis)
- Broncodilatatori n.26, 38**
 (bronchodilators)
- Broncoscopia n.28, 39**
 (bronchoscopy)
- Cane n.27, 33**
 (dog)
- Chlamydia pneumoniae n.25, 29**
 (Chlamydia pneumoniae)
- Corde vocali n.26, 58**
 (vocal cords)
- Corpi estranei n.28, 39**
 (foreign bodies)
- Correlazioni farmacocinetico farmacodinamiche n.25, 4**
 (pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships)
- Croup n.26, 14**
 (croup)
- Dermatite atopica n.27, 27**
 (atopic dermatitis)
- Diagnosi n.25, 21**
 (diagnosis)
- Dieta n.27, 41**
 (diet)
- Disfunzione n.26, 58**
 (dysfunction)
- Dispnea inspiratoria n.26, 58**
 (inspiratory distress)
- Disturbi respiratori n.27, 23**
 (respiratory disorders)
- EBM n.26, 4**
 (EBM)
- Educazione terapeutica n.28, 22**
 (therapeutic patient education)
- Effetti sanitari nell'infanzia n.27, 47**
 (childhood health)
- Empiema n.25, 40**
 (empyema)
- Età pediatrica n.25, 29**
 (childhood)
- Farmaci antiasmatici n.26, 4**
 (asthma medications)
- Ferritinemia n.26, 50**
 (serum ferritin)

- Fibroendoscopia **n.28**, 39
(*fiber-endoscopy*)
- Fisiopatologia **n.25**, 4
(*pathophysiology*)
- Formazione continua **n.28**, 27
(*continuing education*)
- Frutta **n.27**, 41
(*fruit*)
- Fumo passivo **n.27**, 47
(*environmental tobacco smoke*)
- Funghi **n.27**, 27
(*molds*)
- Funzionalità polmonare **n.27**, 19
(*lung function*)
- Gatto **n.27**, 33
(*cat*)
- Infezioni delle vie respiratorie **n.25**, 13
(*airways infection*)
- Inflamazione **n.27**, 9
(*inflammation*)
- Inquinamento
- indoor **n.27**, 4
(*indoor pollution*)
 - outdoor **n.27**, 4
(*outdoor pollution*)
 - atmosferico **n.27**, 19, 23
(*atmospheric or air pollution*)
- Laringite acuta **n.26**, 14
(*acute laryngitis*)
- Lattante **n.26**, 24
(*infant*)
- Lavaggio gastrico **n.25**, 51
(*gastric lavage*)
- Linee Guida **n.26**, 24; **n.28**, 27
(*guidelines*)
- Macrolidi **n.25**, 4
(*macrolides*)
- Malformazione adenomatoso-cistica **n.28**, 44
(*cystic adenomatoid malformation*)
- Marcatore non invasivi **n.27**, 9
(*non-invasive markers*)
- Meta-analisi **n.27**, 13
(*metanalysis*)
- Medicina complementare-alternativa **n.28**, 16
(*complementary-alternative medicine*)
- Miglioramento professionale **n.28**, 27
(*professional development*)
- Migrazione **n.27**, 37
(*migration*)
- Mycoplasma pneumoniae **n.25**, 29
(*Mycoplasma pneumoniae*)
- Neonato **n.25**, 21; **n.28**, 44
(*neonate/newborn*)
- Percorso/i diagnostico-terapeutico/i **n.26**, 38
(*clinical pathway*)
- condivisi **n.28**, 27
(*shared diagnostic and therapeutic pathways*)
- Pesce **n.27**, 41
(*fish*)
- Piste pedonali **n.27**, 51
(*pedestrian tracks*)
- PM₁₀ **n.27**, 13
(*PM₁₀*)
- Pneumopatia interstiziale cronica **n.26**, 32
(*chronic interstitial lung disease*)
- Polline **n.27**, 23
(*pollen*)
- Polmone **n.28**, 44
(*lung*)
- Polmonite/i **n.25**, 21
(*pneumonia*)
- acquisite in comunità **n.25**, 29
(*community acquired pneumonia*)
 - complicate **n.25**, 40
(*complicated pneumonia*)
 - da ipersensibilità **n.27**, 27
(*hypersensitivity pneumonitis*)
 - necrotizzante **n.25**, 40
(*necrotizing pneumonia*)
- Prevenzione **n.28**, 4, 10
(*prevention*)
- Problemi respiratori del bambino **n.28**, 27
(*childhood respiratory disease*)
- Profilassi ambientale **n.28**, 4
(*environmental control*)
- Reflusso gastroesofageo **n.26**, 4
(*gastro-oesophageal reflux*)

Revisione sistematica **n.26**, 14
(systematic review)

Ricerca **n.28**, 27
(research)

Rinite allergica **n.27**, 27
(allergic rhinitis)

Rinosinusite **n.25**, 13
(rhinosinusitis)

Sale **n.27**, 41
(salt)

Salute pubblica **n.27**, 51
(public health)

Sensibilizzazione allergica **n.28**, 4
(allergic sensitization)

Sindrome rinobronchiale **n.25**, 13
(rhino-bronchial syndrome)

Sintomi

respiratori **n.27**, 37
(respiratory symptoms)

ricorrenti **n.28**, 27
(recurrent symptoms)

6MWT **n.26**, 50
(6MWT)

Steroidi **n.26**, 38
(steroids)

Streptococcus pneumoniae **n.25**, 29
(*Streptococcus pneumoniae*)

Strategie di prevenzione **n.27**, 47
(prevention strategies)

Stridore **n.26**, 58
(stridor)

Studi clinici randomizzati **n.26**, 14
(randomised controlled trials)

Studio

di serie temporale **n.27**, 13
(time series study)

di panel **n.27**, 13
(panel study)

Talassemia major **n.26**, 50
(thalassemia major)

Terapia antibiotica **n.25**, 13
(antibiotic therapy)

Test

diagnostici **n.28**, 16
(diagnostic tests)

di funzionalità respiratoria **n.26**, 50
(pulmonary function test)

Tosse **n.26**, 4
(cough)

persistente **n.28**, 27
(persistent cough)

Tracheotomia **n.28**, 39
(tracheotomy)

Trattamento **n.25**, 21
(treatment)

Tubercolosi **n.25**, 51
(tuberculosis)

Umidificazione **n.26**, 14
(humidification)

Vaccinazione BCG **n.25**, 51
(BCG vaccination)

Verdura **n.27**, 41
(vegetables)

Wheezing **n.26**, 38
(wheezing)



La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, 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 GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e *l'istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, *l'indirizzo* e *l'e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

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

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

La redazione si riserva di rifiutare il materiale ritenuto tecnicamente non idoneo.

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

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, Dickson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Prof. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

- 25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00
- 25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00
- 25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale
- per 75 copie, sconto del 10% sul totale
- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

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.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto



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 Conto Milano**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 80,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

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

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Gestione dell'asma acuto in età pediatrica:
Linee Guida della Società Italiana di Pediatria

- 1 *Acute asthma in children: guidelines from the Italian Society of Pediatrics*
L. Indinnimeo, et al.

Quale aderenza alle raccomandazioni di una linea guida per la gestione della bronchiolite acuta? Risultati di uno studio multicentrico italiano

- 2 *Variations in practising bronchiolitis guideline recommendations: multicentric Italian qualitative study*
S. Callegaro, et al.

Infezioni batteriche gravi delle alte vie respiratorie

- 3 *Severe infectious upper airways obstruction*
L. Da Dalt, et al.

Cosa può inalare un bambino?
Sette anni di esperienza di un DEA pediatrico

- 4 *What can a child aspirate? Seven-year experience of a pediatric Emergency Department*
F. Manelli, et al.

Approccio in Pronto Soccorso al bambino con ALTE
(Apparent Life Threatening Event)

- 5 *ALTE (Apparent Life Threatening Event) in the Emergency Department*
M. P. Villa, et al.

Problemi respiratori acuti nel bambino con bisogni speciali

- 6 *Acute respiratory problems in children with special needs*
P. Biban, et al.

Utilizzo della maschera laringea nell'emergenza pediatrica

- 7 *Laryngeal mask airway in Pediatric Emergency*
D. Trevisanuto, et al.

Un caso di sindrome di Jeune trattato con Intervento di Espansione Toracica Laterale

- 8 *A case of Jeune Syndrome treated with Lateral Thoracic Expansion*
F. Rusalen, et al.