



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 4, n. 13

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

La storia naturale dell'asma

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

Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society

Malattie respiratorie associate a deficit
delle proteine B e C del surfattante <

Asma ed allergeni <

L'interazione tra rinite ed asma:
dalla broncoreattività al broncospasmo <

Gestione integrata della rinite allergica
e dell'asma del bambino <

Storia naturale dell'asma infantile <

Associazione (comorbilità) tra dermatite
atopica ed asma bronchiale <

Il bambino ricoverato in ospedale
per polmonite acquisita in comunità:
problemi diagnostici e terapeutici <

Editoriale	1
<i>View point</i>	
AGGIORNAMENTO/UP-TO-DATE	
Malattie respiratorie associate a deficit delle proteine B e C del surfattante	2
<i>M. Somaschini</i>	
Asma ed allergeni	4
<i>Asthma and allergens</i>	
<i>I. Romei, A. L. Boner</i>	
L'interazione tra rinite ed asma: dalla broncoreattività al broncospasmo	23
<i>Interaction between rhinitis and asthma: from bronchial hyper reactivity to bronchospasm</i>	
<i>F. Franceschini, E. Ruffini, M. Jorini, D. de Benedictis, F. M. de Benedictis</i>	
Gestione integrata della rinite allergica e dell'asma del bambino	30
<i>Integrated management of childhood allergic rhinitis and asthma</i>	
<i>G. B. Pajno, G. L. Marseglia, S. Caimmi, S. Barberi, A. Ricci, D. Vita, L. Caminiti, I. Barberi, G. Barberio</i>	
Storia naturale dell'asma infantile	38
<i>Natural history of childhood asthma</i>	
<i>C. Panizzolo, A. Barbato</i>	
Associazione (comorbilità) tra dermatite atopica ed asma bronchiale	43
<i>Comorbidity of atopic dermatitis and bronchial asthma</i>	
<i>D. Vita, C. Capristo, L. Caminiti, G. Di Dio, F. Barberio, G. B. Pajno</i>	
ARTICOLI ORIGINALI	
Il bambino ricoverato in ospedale per polmonite acquisita in comunità: problemi diagnostici e terapeutici	48
<i>Diagnostic and therapeutic problems in children admitted to hospital with community acquired pneumonia</i>	
<i>A. Battistini, G. Pisi, E. Bacchini, C. Caminiti, G. Attanasi, M. C. Tripodi, R. Marvasi</i>	
Congressi	58
<i>Congresses</i>	
8° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili	60
II Corso Teorico-Pratico di Endoscopia delle Vie Aeree in Età Pediatrica	62
Scheda per domanda di ammissione alla SIMRI	64

Direttore scientifico

Barbato Angelo (Padova)

Codirettore scientifico

Baldini Giuliano (Pisa)

Segreteria scientifica

Panizzolo Cristina (Padova)

Comitato editoriale

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Fiocchi Alessandro (Milano)

Longo Giorgio (Trieste)

Mappa Luigi (Bari)

Midulla Fabio (Roma)

Pelosi Umberto (Cagliari)

Rossi Giovanni (Genova)

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)

Direttore responsabile

Barbato Angelo (Padova)

© Copyright 2004 by Primula Multimedia

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Tel. 050 877057; fax 050 877910

e-mail: info@primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Numerosi sono ancora gli aspetti che rimangono da chiarire per la comprensione dell'eziopatogenesi delle malattie atopiche, della loro prevenzione e terapia.

Dal complesso rapporto tra fattori genetici e fattori ambientali spesso dipende l'espressione fenotipica di queste patologie e la loro evoluzione, fattori quindi che sono oggetto di studi trasversali e longitudinali.

Ad alcuni di questi problemi si cerca di dare risposta negli articoli che costituiscono l'attuale numero della Rivista.

L'articolo, in cui la Prof.ssa Battistini et al. hanno valutato i metodi diagnostici e gli schemi terapeutici utilizzati nelle polmoniti di comunità, mette in rilievo l'importanza della clinica nella diagnosi di queste infezioni polmonari, per le quali l'indagine radiologica rimane un presidio diagnostico da interpretare nel contesto dei sintomi.

Angelo Barbato

e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Marco Somaschini

U.O. Patologia Neonatale, Ospedale "Bolognini", Seriate (BG)

Malattie respiratorie associate a deficit delle proteine B e C del surfattante

Parole chiave: surfattante polmonare, deficit di proteina B del surfattante, deficit di proteina C del surfattante

Key words: *pulmonary surfactant, surfactant protein B deficiency, surfactant protein C deficiency*

Abbreviazioni

SP-B: proteina B del surfattante

SP-C: proteina C del surfattante

ECMO: ossigenazione extracorporea a membrana

ARDS: sindrome da distress respiratorio acuto

Abbreviations

SP-B: *surfactant protein B*

SP-C: *surfactant protein C*

ECMO: *extracorporeal membrane oxygenation*

ARDS: *acute respiratory distress syndrome*

Accettata per la pubblicazione il 26 febbraio 2004.

Corrispondenza: Dott. Marco Somaschini, U.O. Patologia Neonatale - Azienda Ospedaliera "Bolognini", Via G. Marconi 38, 24068 Seriate (BG); e-mail: marco.somaschini@bolognini.bg.it

Introduzione

Il surfattante polmonare è una miscela di lipidi e proteine che riduce la tensione superficiale all'interfaccia aria-liquido dell'alveolo ed evita l'atelettasia polmonare a fine espirazione.

Nel surfattante polmonare sono state identificate 4 proteine: la proteina A (SP-A) e la D (SP-D) che hanno un ruolo importante nella difesa immunitaria e nell'omeostasi del surfattante, la proteina B (SP-B) e la C (SP-C) che sono idrofobiche e hanno la funzione di mantenere le proprietà biofisiche del film fosfolipidico del surfattante (1).

Il deficit di alcune di queste proteine è associato ad importanti malattie respiratorie dell'età neonatale e pediatrica.

Deficit di proteina B del surfattante (SP-B)

Il deficit ereditario di proteina B del surfattante (SP-B) è una malattia autosomica recessiva che

comporta l'incapacità di produrre surfattante normalmente funzionante; i neonati omozigoti manifestano un'insufficienza respiratoria resistente a tutte le forme di supporto respiratorio e muoiono nei primi mesi di vita (2).

Fino ad ora sono state descritte 16 mutazioni diverse e stati eterozigoti con deficit parziale o transitorio della SP-B che possono dare luogo a differenti fenotipi della malattia.

Si tratta di neonati a termine che hanno manifestato l'insorgenza del *distress* respiratorio nelle prime ore o nei primi giorni di vita ed hanno presentato un'insufficienza respiratoria progressiva e ingravescente nonostante il ricorso alla ventilazione meccanica e l'uso di steroidi, surfattante esogeno, ventilazione ad alta frequenza, ossido nitrico ed ECMO.

L'incidenza del deficit di SP-B è sconosciuta; è una malattia rara (ne sono descritti circa 100 casi nella letteratura internazionale) ma probabilmente sotto-stimata, anche per le difficoltà legate alla diagnosi. Una

diagnosi tempestiva è importante per valutare il trattamento più idoneo e per il consiglio genetico (3). Il deficit di SP-B può essere sospettato quando un neonato, soprattutto se a termine, presenta un'insufficienza respiratoria particolarmente grave, prolungata e non responsiva ad un trattamento ottimale (ventilazione meccanica, sedazione, analgesia, supporto inotropo, vasodilatatori polmonari, surfattante esogeno), assenza di cause evidenti alla base del *distress* respiratorio (ad esempio di tipo infettivo), radiografia del torace suggestiva per deficit o alterazione del surfattante polmonare (granulia diffusa, broncogramma aereo), indicazione all'ECMO senza diagnosi specifica. Nell'anamnesi familiare di questi bambini viene spesso riportato il decesso di un neonato per insufficienza respiratoria grave e non ben definita.

La diagnosi viene effettuata con l'analisi del DNA sui leucociti del sangue, che mette in evidenza la mutazione genica; l'esame viene effettuato su un prelievo di 2 cc di sangue intero con anticoagulante (EDTA) da inviare rapidamente alla temperatura di + 4°C, possibilmente prima di eventuali trasfusioni o trattamento con ECMO.

Un'ulteriore conferma diagnostica si ottiene dall'esame anatomo-patologico del tessuto polmonare da biopsia o autopsia; l'esame istologico mostrerà l'accumulo di materiale proteico, eosinofilo nelle vie aeree distali e l'esame immunocitochimico confermerà l'assenza di proteina B. Questo reperto è solitamente accompagnato da un accumulo di pro-SP-C, un precursore della SP-C e da una forma aberrante di SP-C.

In caso di positività è consigliabile eseguire l'analisi del DNA ai genitori; in occasione di una seconda

gravidanza, è possibile effettuare la diagnosi prenatale sulle cellule dei villi coriali o del liquido amniotico.

Deficit di proteina C del surfattante (SP-C)

Una patologia molto rara di riscontro ancora più recente è il deficit di proteina C del surfattante (SP-C), evidenziatosi in alcune forme di pneumopatia cronica interstiziale in cui era presente una ridotta quantità di tale proteina misurata con metodo immunocitochimico (4).

Lo studio del gene che codifica per la proteina C ha evidenziato una mutazione presente su un solo allele, che avrebbe quindi un effetto di tipo dominante negativo sul metabolismo della proteina stessa. Questa mutazione è stata trovata finora in 8 bambini affetti da pneumopatia cronica interstiziale.

A differenza dell'SP-B, l'SP-C non pare avere un ruolo critico per l'adattamento respiratorio alla nascita, ma sembra essere importante per la funzione polmonare post-natale. Gli effetti a lungo termine del deficit di SP-C non sono completamente conosciuti. È possibile che l'instabilità e le alterate caratteristiche biofisiche del surfattante deficitario di proteina C soprattutto a bassi volumi polmonari comportino uno stress alveolare ed un quadro di tipo infiammatorio simile a quanto si verifica nell'ARDS (5), che se protratti nel tempo potrebbero essere responsabili dello sviluppo di fibrosi interstiziale. Altri fattori di tipo ambientale o genetico potrebbero influenzare tale patogenesi. Le mutazioni per il deficit di proteina C del surfattante andrebbero ricercate in bambini affetti da polmonite interstiziale idiopatica o fibrosi polmonare idiopatica, soprattutto se nella famiglia sono presenti altri casi di patologia polmonare.

Bibliografia essenziale

1. Moretti C. *Disturbi respiratori del neonato*. Milano: Edizioni Masson 2002.
2. Nogee LM, de Mello DE, Dehner LP, Colten HR. *Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis*. N Engl J Med 1993; 328: 406-410.
3. Somaschini M, Carrera P, Leone BE, et al. *Il deficit ereditario di proteina B del surfattante*. Riv Ital Pediatr (IJP) 2002; 28: 154.
4. Nogee LM, Dunbar AE, Wert SE, et al. *A mutation in the surfactant protein C gene associated with familial interstitial lung disease*. N Engl J Med 2001; 344: 573-579.
5. Glasser SW, Detmer EA, Ikegami M, et al. *Pneumonitis and emphysema in SP-C gene targeted mice*. J Biol Chem 2003; 278: 14291-14298.

Asma ed allergeni

Asthma and allergens

Parole chiave: prevenzione ambientale, asma

Key words: allergen avoidance, asthma

Riassunto. L'ipotesi secondo la quale l'esposizione agli allergeni determina lo sviluppo della sensibilizzazione allergica e l'esposizione continua l'insorgenza di asma attraverso l'infiammazione delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale è stata recentemente messa in discussione. Tuttavia essendo stato dimostrato, attraverso studi epidemiologici, che circa il 40% dei casi di asma sono attribuibili ad atopia risulta evidente che, se la profilassi ambientale viene iniziata prima dell'insorgenza della sensibilizzazione (prevenzione primaria), determina una riduzione dei nuovi casi di malattia. Esistono però risultati contraddittori sull'efficacia della prevenzione primaria della sensibilizzazione atopica e dell'asma. Risultati positivi derivano dagli studi sulla prevenzione secondaria che è un'opportunità interessante per i pediatri che possono individuare i pazienti in grado di trarre beneficio da questi interventi di profilassi attraverso indagini di screening per le allergie alimentari su giovani pazienti affetti da dermatite atopica. I risultati contraddittori sulla prevenzione terziaria sono osservati soprattutto nei pazienti adulti e sono talvolta dovuti ad una prevenzione incompleta contro gli allergeni responsabili della sensibilizzazione.

Summary. Recent findings have challenged the commonly accepted hypothesis according to which exposure to allergen produces atopic sensitization and continuous exposure develops airways inflammation and bronchial hyperreactivity, leading to clinical asthma. Hence if allergen avoidance were started before the onset of sensitization (primary prevention) the incidence of new cases of the disease should decrease.

The results on the effect of allergen avoidance on primary prevention of atopic sensitization and asthma onset are, however, conflicting. More uniform and positive results have been achieved instead from secondary prevention studies - an attractive opportunity for paediatricians, who could identify those patients that might benefit from these interventions of prophylaxis by simply screening for food allergy in young children with atopic dermatitis.

The conflicting results of tertiary prevention are most frequently observed in adult patients and are sometimes due to incomplete avoidance of allergens responsible of the sensitization.

Accettata per la pubblicazione il 26 febbraio 2004.

Corrispondenza: Prof. Attilio Loris Boner, Clinica Pediatrica, Policlinico "Borgo Roma" - 37134 Verona;
e-mail: attilio.boner@univr.it

Introduzione

Il paradigma di base secondo il quale l'esposizione agli allergeni determina lo sviluppo di una sensibilizzazione allergica e che l'esposizione continua porta allo sviluppo di asma attraverso l'infiammazione delle vie aeree e l'iperreattività bronchiale è stato messo in discussione (1). Più precisamente è stato osservato che gli studi epidemiologici condotti sull'asma che usavano nella definizione dei casi il termine "atopia o iperreattività bronchiale" ovviamente erano deviati in

partenza a favore dell'associazione fra sensibilità per gli allergeni e ostruzione bronchiale escludendo automaticamente, dallo studio, quella porzione di soggetti asmatici non allergici. È stato quindi ipotizzato che i soggetti asmatici potrebbero non presentare una predisposizione a diventare sensibili verso determinati aeroallergeni e che la sensibilizzazione potrebbe non essere la causa ma la conseguenza della predisposizione asmatica (2). Analizzeremo di seguito questo concetto.

Atopia e asma: una relazione causale o una semplice associazione?

L'esistenza di una relazione di causa-effetto fra la sensibilizzazione allergica e la comparsa di asma è stata proposta soprattutto per quanto riguarda gli acari della polvere (3, 4). Tuttavia l'osservazione che la prevalenza di asma è altrettanto elevata in aree geografiche, quali le regioni desertiche o quelle ad elevate altitudini (5), dove la concentrazione di acari è bassa o assente è stata utilizzata per mettere in discussione la relazione causa-effetto fra esposizione-sensibilizzazione e asma. Tuttavia altri allergeni come quelli del gatto, del cane, dello scarafaggio e dell'*Alternaria* risultano implicati nell'eziopatogenesi dell'asma. In particolare l'*Alternaria* rappresenta l'allergene maggiormente responsabile della comparsa di asma nei bambini cresciuti nelle regioni desertiche (6), la sensibilizzazione al gatto e al cane è più spesso associata ad asma nei bambini che vivono ad elevate altitudini (5) mentre la sensibilizzazione agli acari e agli scarafaggi è più spesso associata ad un'aumentata morbilità per asma nei bambini che vivono nelle città (7, 8). Infatti numerosi studi hanno dimostrato una stretta associazione fra atopia, esposizione agli allergeni ed asma (3, 6, 9-12). Risulta evidente che i diversi allergeni sono coinvolti in regioni distinte caratterizzate da condizioni climatiche differenti (13).

In aggiunta la relazione dose-risposta fra esposizione e sensibilizzazione e lo sviluppo di asma può essere molto complessa. Infatti è probabile che l'atopia sia uno dei tanti fattori coinvolti nella patogenesi della malattia e che la malattia si manifesti nei soggetti che entrano in contatto con ulteriori "fattori induttivi" (fumo passivo, virus respiratorio sinciziale) o che non sono esposti a "fattori protettivi" (infezioni, vitamine, minerali, pesce ricco di grassi, frutta e verdura fresche). È stato quindi osservato che la singola valutazione dell'atopia negli studi di popolazione possa attenuare l'associazione fra il grado di sensibilizzazione, l'esposizione agli allergeni e lo sviluppo di asma (13, 14). Diversi soggetti possono avere una differente soglia di esposizione allergenica per la produzione di IgE e i pazienti con asma allergica possono avere una differente soglia di esposizione agli allergeni in corrispondenza della quale si sviluppano attacchi di asma (15). È plausibile che i soggetti con una bassa soglia di sensibilizzazione abbiano anche una bassa dose di esposizione agli allergeni in corrispondenza della quale compaiono i sintomi. Infatti anche a basse dosi, una

esposizione ripetuta agli allergeni può determinare un aumento della iperreattività bronchiale in soggetti asmatici e indurre sintomi permanenti (16-20). Questo può in parte spiegare la mancanza di una correlazione fra il livello di esposizione agli allergeni e la comparsa dei sintomi d'asma, osservata in un famoso studio epidemiologico condotto in Germania (MAS study) nonostante la presenza nella stessa coorte di un'associazione tra asma e atopia (21). Si può ipotizzare che una volta che un soggetto si sia sensibilizzato e che, sotto l'influenza di altri fattori ancora sconosciuti, abbia sviluppato la malattia, anche un'esposizione, a basse dosi, di allergeni diventi sufficiente a rendere manifesti i sintomi. Questo è stato osservato in studi longitudinali nella stagione dei pollini durante la quale soltanto la sensibilizzazione ai pollini e non la quantità di pollini cui i pazienti sono esposti risulta un elemento utile per individuare i soggetti che presenteranno poi i sintomi (15). Infatti nei pazienti con asma stagionale variazioni locali nella concentrazione pollinica sono irrilevanti in confronto agli effetti della sensibilizzazione (22, 23).

L'importanza del ruolo degli allergeni nello sviluppo dell'asma e nella persistenza dei sintomi è suggerita anche dalla comparsa di asma in ambienti di lavoro (asma professionale) nei quali l'atopia gioca un ruolo importante nello sviluppo di una porzione significativa di casi di asma (24, 25). In modo analogo la comparsa di asma e la sensibilizzazione ai pollini delle piante importate per rendere verdi le zone desertiche del Kuwait conferma ulteriormente la relazione causale fra l'esposizione agli allergeni e lo sviluppo di asma (26). Prima dell'introduzione delle piante nel deserto non c'erano sensibilizzazione e asma da pollini che si sono, invece, diffuse dopo il processo di "inverdimento" della zona. Infine è stato segnalato che i bambini che vivono nel nord del Québec, in Canada, dove l'esposizione agli allergeni risulta limitata, hanno una prevalenza molto bassa di test cutanei positivi (5,3%) e di asma da sforzo (27). Quindi come già osservato non considerare l'atopia come causa di asma può essere fuorviante e può portare ad escludere uno dei fattori induttivi della malattia più importanti (13, 28).

L'effetto dell'esposizione agli animali domestici: un ulteriore elemento di confusione

Oggi esistono due teorie contrastanti sul rapporto fra l'esposizione agli allergeni degli animali

domestici e lo sviluppo di asma. Fino a pochi anni fa era ampiamente accettata l'evidenza secondo la quale l'esposizione agli animali domestici costituiva un fattore di rischio per l'insorgenza di sensibilizzazione e di asma. Infatti Dharmage (29) aveva dimostrato che un livello elevato di allergene del gatto, presente nell'ambiente domestico, è correlato sia ad un aumentato rischio di diventare sensibilizzati al gatto sia allo sviluppo di asma. Esiste infatti una correlazione fra la sensibilizzazione agli animali domestici e il respiro sibilante ricorrente e l'iperreattività bronchiale (29-31). Inoltre è stata dimostrata una correlazione diretta fra l'esposizione agli allergeni del gatto e la tendenza non soltanto a sviluppare l'asma ma anche a manifestare i sintomi clinici di tale patologia respiratoria e a ricorrere all'uso di corticosteroidi (32).

Tuttavia tale ipotesi è stata recentemente messa in discussione da studi che hanno dimostrato come l'esposizione agli animali domestici possa costituire, al contrario, un fattore protettivo determinando, dunque, una diminuzione del rischio di sensibilizzazione e di sviluppo di asma.

Esistono, infatti, alcuni studi di coorte che forniscono le prove di un minor rischio di sviluppare asma fra i bambini esposti, in epoca precoce della vita, agli animali domestici in confronto a coloro che non sono stati esposti (33, 34).

Uno studio longitudinale, condotto in Svezia, ha dimostrato che i bambini esposti, nel primo anno di vita, ad animali domestici presentano una frequenza minore di sviluppare rinite allergica all'età di 7-9 anni e asma all'età di 12-13 anni (33). Uno studio, condotto in Norvegia, ha messo in evidenza una riduzione dell'incidenza dell'asma a 4 anni di età fra i bambini che erano stati esposti, in casa, appena nati, agli animali domestici (34). Inoltre uno studio prospettico, eseguito a Detroit, ha dimostrato che l'esposizione a 2 o più cani o gatti riduce il rischio di sviluppare allergia verso altri allergeni ambientali fra i quali gli acari della polvere e i pollini (35).

Come è possibile, quindi, spiegare questi dati contrastanti sul rapporto di causalità fra l'esposizione agli animali domestici e lo sviluppo di sensibilizzazione e di patologie ad essa correlate fra le quali l'asma? A tale proposito è stato suggerito che l'esposizione agli allergeni degli animali domestici non costituisca essa stessa il fattore protettivo, ma piuttosto lo sia il contatto con le endotossine prodotte dagli animali stessi.

L'endotossina è una componente della parete cellulare dei batteri Gram- che si trova in natura soprattutto nelle feci degli animali. Studi in vitro hanno dimostrato che l'endotossina è in grado di modificare il tipo di risposta immunitaria prodotta dalle cellule T-helper: infatti l'esposizione alle endotossine stimola la produzione di citochine di tipo Th1 e diminuisce invece l'aumentata produzione di citochine di tipo Th2 (36) che svolgono un ruolo critico nella immunopatogenesi delle malattie allergiche.

Un altro possibile meccanismo alla base dell'effetto protettivo dell'esposizione precoce agli animali domestici può essere l'induzione di una tolleranza immunologica da alte dosi di allergeni (37). In pratica alte dosi di allergene del gatto indurrebbero la produzione di IgG₄ invece che IgE (37). È opportuno precisare che tale meccanismo non è mai stato segnalato per altri allergeni dell'ambiente domestico (acari e blatte) per i quali invece esiste una correlazione diretta tra il livello di esposizione e rischio di sensibilizzazione.

Per concludere quali sono le raccomandazioni che il medico dovrebbe rivolgere alle famiglie riguardo a questo argomento (38)?

Sebbene la presenza di animali possa associarsi ad una minor sensibilizzazione verso i cani, i gatti ed altri allergeni ambientali, non rappresenta un fattore completamente protettivo e non dovrebbe essere raccomandato come strumento preventivo lo sviluppo di una successiva sensibilizzazione; tanto più che se il bambino sviluppasse asma e risultasse sensibilizzato allontanare l'animale diventerebbe difficile potendo causare un trauma psicologico per tutti i membri della famiglia. È comunque importante che il pediatra spieghi chiaramente che la presenza di un animale in casa di un bambino allergico agli animali domestici causa un peggioramento del quadro clinico.

In conclusione è evidente che tutti questi nuovi dati possano generare un certo livello di incertezza.

Tuttavia l'incertezza potrebbe diventare uno strumento strategico nella gestione delle nostre scelte. "Il convinto è accecato dalle certezze, il vincente sfrutta l'incertezza per aprire gli occhi" (39).

Esposizione agli allergeni ed esacerbazione

Se ci può essere qualche controversia sugli effetti degli allergeni nell'aumentare il rischio di sviluppare asma (*causalità primaria*) (1, 13, 14, 28) è invece

ben stabilito e accettato che l'esposizione agli allergeni è una causa secondaria di asma, in quanto determina una esacerbazione della patologia respiratoria in pazienti sensibilizzati e una continua esposizione può causare un peggioramento della iperreattività bronchiale e una persistenza dei sintomi (1, 13, 28, 40, 41). Negli Stati Uniti è stato dimostrato che i bambini affetti da asma e che vivono nelle città, con l'esposizione agli scarafaggi, nei soggetti sensibilizzati, presentano un aumento del numero di giorni trascorsi in ospedale, di visite pediatriche e di assenze da scuola (41). Lo stesso è stato ripetutamente osservato nei bambini asmatici sensibilizzati ed esposti agli allergeni degli acari della polvere (42, 43).

Il corollario di questo è che la profilassi ambientale dovrebbe essere sempre associata ad una riduzione dei sintomi e dell'iperreattività bronchiale e ad un miglioramento della funzionalità polmonare nei soggetti con asma allergica (*prevenzione terziaria*). Dal momento in cui, anche utilizzando criteri restrittivi (non considerando cioè gli studi nei quali l'asma viene definito in termini di iperreattività bronchiale), si ammette da parte di coloro che sono maggiormente critici verso il rapporto di causa ed effetto fra atopia ed asma che almeno il 40% dei casi di asma siano attribuibili all'atopia (1, 14), allora iniziando la profilassi ambientale prima della comparsa della sensibilizzazione (*prevenzione primaria*), risulterebbe una riduzione del numero di nuovi casi della malattia (12). Questo fenomeno è stato chiaramente osservato nel caso dell'allergia al latte quando è stata introdotta la strategia sanitaria "latex free" nei Pronto Soccorso in Germania (44).

Livelli di prevenzione

In una recente revisione sulla profilassi ambientale la *prevenzione primaria* viene definita come l'eliminazione di tutti i fattori di rischio e fattori eziologici prima che determinino lo sviluppo della malattia, *prevenzione secondaria* viene definita come diagnosi e terapia eseguite il più precocemente possibile rispetto allo sviluppo della malattia e infine *prevenzione terziaria* come la limitazione degli effetti della malattia stessa (45).

Considerando la sensibilizzazione agli acari della polvere come il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di asma possiamo considerare la *profilassi primaria* come prevenzione della sensibilizzazione

agli acari della polvere e la *profilassi secondaria* la prevenzione dello sviluppo dell'asma nei soggetti già sensibilizzati agli acari ma senza sintomi clinici o nei soggetti già sensibilizzati ad altri allergeni (ad esempio la prevenzione dell'asma nei bambini affetti da dermatite atopica e con allergie alimentari). La *prevenzione terziaria* può essere definita come la riduzione della severità dell'asma attraverso l'attuazione delle misure preventive in soggetti già sensibili agli acari e con asma in atto (46).

Effetti della profilassi ambientale nella prevenzione primaria

Ci sono numerosi studi, longitudinali, condotti in doppio cieco e controllati con il placebo sulla prevenzione primaria in soggetti ad alto rischio con familiarità positiva per atopia (47-59) (*Tabella 1*). Uno studio, condotto nell'isola di Wight, ha dimostrato una significativa riduzione dell'incidenza sia dei test cutanei positivi agli acari che della dermatite atopica all'età di 1,2 e 4 anni nel gruppo attivo (47-49). È stata osservata anche una riduzione significativa del respiro sibilante nel primo anno (47). Questa differenza si attenua progressivamente tuttavia all'età di 8 anni la presenza di asma veniva osservata nel 13,8% del gruppo attivo in confronto al 27,4% del gruppo di controllo ($p=0,08$) e l'atopia era ancora meno frequente (20,0% vs 46,8%; $p=0,03$) nel gruppo attivo in confronto al gruppo di controllo (50).

Nello studio, condotto in Canada, dopo 1 anno di *follow-up* il respiro sibilante è stato osservato nel 15,1% e nel 20,2% rispettivamente nel gruppo che attuava le misure di prevenzione antiacaro nel gruppo placebo (RR= 0,66); la percentuale della rinite non associata a raffreddore comune era rispettivamente del 16,7% e del 27,3% (RR= 0,51). Non vi erano invece differenze per quanto riguarda la prevalenza di sensibilizzazione nei due gruppi (4,4% vs 4,6%) (51). Tuttavia è necessario un *follow-up* di questa popolazione dal momento in cui una distinzione chiara fra asma e respiro sibilante transitorio è difficile ad un anno di età (60).

Nella coorte di Manchester, dopo un anno di *follow-up*, la sensibilizzazione agli acari era bassa (1-2%) in entrambi i gruppi (attivo-placebo) ma il respiro sibilante severo associato a difficoltà respiratoria era presente nel 6% dei soggetti del gruppo che seguiva la profilassi antiacaro nella stanza dei genitori e in quella del bambino e nel 14% di

Tabella 1 Studi di prevenzione primaria sulla profilassi ambientale.

Centro dello studio Numero di pz coinvolti Riferimento bibliografico	Età di inizio	Follow-up	Tipo di intervento
Isola di Wight (UK) N= 120 Arshad (47) Hide (48) Hide (49) Arshad (50)	Alla nascita	1, 2, 4, 8 anni	- Non assunzione di cibo allergenico prima di 1 anno di età - Rivestimento dei materassi con tessuto antiacari - Acaricida
Canada N= 545 Chang-Yeung (51)	Prima della nascita	1 anno	- Non assunzione di cibo allergenico prima dei 6 mesi di età - Rivestimento dei materassi - Acaricida - Non animali domestici
Manchester (UK) N= 620 Custovic (52) Lowe (53)	Prima della nascita	1,3 anni	- Rivestimento con tessuti antiacaro di materasso, cuscino e trapunta dei genitori e del bambino - Aspirapolvere filtro HEPA - Acaricida
Paesi Bassi N= 810 Koopman (54) Von Strien (55)	Prima della nascita	1,2 anni	- Rivestimento con tessuti antiacaro del materasso e del cuscino dei genitori e del bambino
Australia N= 616 Mihreshahi (56, 57)	Prima della nascita	18 mesi	- Aggiunta alla dieta di acidi grassi ω -3 - Rivestimento con tessuti antiacaro dei materassi dei bambini - Lavaggio in lavatrice con acaricida - Gruppo A= dieta placebo non associata a profilassi antiacaro - Gruppo B= dieta placebo associata a profilassi antiacaro - Gruppo C= dieta attiva non associata a profilassi antiacaro - Gruppo D= dieta attiva associata a profilassi antiacaro
Europa (Inghilterra, Germania, Grecia, Lituania) N= 696 neonati Holmerbouner (58) N= 636 bambini in età prescolare non sensibili agli acari Tsitoura (59)	Neonati, bambini, bambini in età prescolare	1 anno	- Rivestimento del materasso con tessuti antiacaro

Outcome

- Der p 1 significativamente ridotto
- All'età di 1 anno nel gruppo attivo significativamente meno asma, eczema (+) SPT
- All'età di 2-4 nel gruppo attivo significativamente meno eczema e meno atopia ($P < 0,05$)
- All'età di 8 anni significativamente minori fattori di rischio per:
respiro sibilante ricorrente (OR= 0,22)
respiro sibilante e iperreattività bronchiale (OR= 0,4)
- Der p 1 significativamente ridotto
- Nel gruppo attivo rischio ridotto di asma (RR= 0,66, $p = 0,04$)
- Ridotto rischio di rinite (RR= 0,51, $p < 0,01$)
- Der p 1 significativamente ridotto
- All'età di 1 anno nel gruppo attivo:
 - ridotto rischio di respiro sibilante severo (OR= 0,44, $p < 0,05$)
 - ridotto uso di farmaci per attacchi di respiro sibilante (RR= 0,58, $p < 0,05$)
 - Ridotto rischio di respiro sibilante dopo pianto vigoroso o esercizio (RR= 0,18, $p < 0,05$)
- All'età di 3 anni:
gli atopici più alto sRAW che i non-atopici
- Livelli di allergeni degli acari bassi in generale e modesto effetto del trattamento
- All'età di 1 anno:
nessun effetto sul respiro sibilante ricorrente
nessun effetto sulla dermatite atopica
- All'età di 2 anni:
gruppo attivo meno tosse notturna non associata a raffreddore comune (OR= 0,65)
nessuna differenza nel respiro sibilante e dermatite atopica
- Ridotta esposizione agli allergeni degli acari che rimane comunque alta rispetto agli standard internazionali
- Nessuna riduzione nella sensibilizzazione
- Nessun effetto sull'eczema
- Prevalenza di respiro sibilante perenne inferiore del 9,8% nel gruppo con ω -3 aggiunti nella dieta ($p = 0,02$)
- Prevalenza significativamente più bassa di uso di steroidi orali nel gruppo che segue la profilassi ambientale ($p = 0,04$)
- Coorte di neonati ad 1 anno di età meno sensibilizzazione agli acari della polvere (OR= 0,5)
- Bambini fino all'età prescolare riduzione significativa dopo 1 anno della sensibilizzazione agli acari (RR= 0,36, $p = 0,04$)
- Prevalenza di diagnosi medica di asma e di eczema significativamente più alta nei bambini sensibili ($p < 0,05$)

quelli del gruppo di controllo (RR= 0,44). Il gruppo attivo aveva mostrato anche una ridotta prevalenza di respiro sibilante dopo aver giocato o aver pianto, corrispondente all'asma da sforzo nei bambini più grandi e negli adulti, (RR= 0,18) ed una riduzione dell'uso di farmaci per il trattamento degli attacchi di respiro sibilante (RR= 0,58) (52). I risultati di un *follow-up* più lungo sono tuttavia necessari per valutare gli effetti sulla prevalenza dell'asma. Tuttavia in questa popolazione all'età di 3 anni le resistenze specifiche delle vie aeree erano aumentate nei bambini che avevano sviluppato allergia agli acari anche se non avevano ancora manifestato segni clinici evidenti di asma (53).

In uno studio condotto nei Paesi Bassi (studio PIAMA) è stato dimostrato che la prevenzione non ha alcun effetto sulla sensibilizzazione agli acari, sul respiro sibilante e sull'eczema dopo 2 anni di *follow-up* (54, 55). Soltanto il gruppo attivo, comunque, mostrava una riduzione significativa nella tosse notturna non associata a raffreddore comune (OR= 0,65) (54, 55).

Nello studio australiano (studio CAPS) l'intervento dietetico (cioè l'aggiunta di ω -3 alla dieta della madre e del bambino) determinava una riduzione del 9,8% della prevalenza di respiro sibilante ($p= 0,02$) ma non della concentrazione di IgE sieriche, di atopia o della diagnosi medica di asma all'età di 18 mesi (56, 57). Anche l'intervento di profilassi ambientale contro gli acari della polvere non aveva alcun effetto su questi parametri ma era associato ad un minor uso di steroidi orali (8,1% vs 13,7%, $p= 0,04$) che potrebbe indicare una tendenza verso una minor prevalenza di malattia severa in questo gruppo (57).

In uno studio multicentrico, condotto in Europa (studio SPACE) sui neonati, le misure di profilassi contro gli acari determinavano una minor sensibilizzazione agli acari stessi (1,86% vs 5% OR= 0,5) ad 1 anno di età (58); analogamente nei bambini di età prescolare la sensibilizzazione agli allergeni degli acari presentava una prevalenza minore nel gruppo attivo rispetto a quello di controllo (3% vs 6,5%) (59). Inoltre la frequenza dei sintomi di asma e della dermatite atopica era maggiore (doppia) fra i bambini che diventavano sensibili agli acari rispetto a quelli che invece non sviluppano sensibilità durante l'anno di studio (59). Risulta quindi evidente che ci sono risultati contrastanti sull'effetto della profilassi ambientale

sulla prevenzione primaria della sensibilizzazione atopica e della comparsa di asma e noi cercheremo di fornire possibili spiegazioni di questo.

Studi sulla prevenzione secondaria

Gli studi sulla prevenzione secondaria condotti utilizzando misure di profilassi ambientale contro gli acari hanno dato tutti risultati molto incoraggianti. In uno studio, 57 bambini affetti da dermatite atopica che avevano livelli elevati di IgE contro l'uovo, il latte di mucca o di soia ma non contro gli acari della polvere venivano assegnati in modo randomizzato o al gruppo nel quale venivano utilizzati rivestimenti antiacaro per i materassi, i cuscini e le coperte di tutta la famiglia o al gruppo al quale erano state fornite soltanto istruzioni su come eseguire le pulizie domestiche (61). La profilassi antiacaro, attuata attraverso l'uso di tessuti barriera, era associata nel primo anno di *follow-up* ad una significativa minor esposizione agli allergeni degli acari nei letti dei bambini (0,77 mg/g di polvere vs 3,0 mg/g, $p < 0,01$), una ridotta prevalenza di test cutanei positivi per gli acari (31% vs 63%, $p < 0,02$) e più importante ancora ad una ridotta prevalenza di bambini che manifestavano respiro sibilante (11% vs 37%, $p < 0,05$) (61).

In un altro studio 242 bambini, di età compresa fra i 5 e i 7 anni, con familiarità positiva per atopia e con *skin prick tests* positivi per qualsiasi aeroallergene ma non per gli acari venivano in modo randomizzato assegnati al gruppo al quale venivano forniti tessuti barriera di rivestimento o in quello al quale non venivano forniti specifici suggerimenti (62). Dopo 12 mesi 2,56% di bambini appartenenti al gruppo attivo e 9,38% di quelli appartenenti invece al gruppo di controllo ha sviluppato una sensibilizzazione agli acari ($p= 0,03$, OR= 0,14). La possibilità di prevenire la sensibilizzazione agli acari nei bambini con allergia ai pollini e di passare quindi da una possibile asma stagionale a perenne può essere particolarmente interessante per i pediatri. Infatti i bambini allergici ai pollini hanno una probabilità elevata di diventare successivamente sensibili agli acari (63). La possibilità di contrastare questa progressione, attraverso semplici misure di prevenzione, risulta molto interessante soprattutto se un *follow-up* più lungo sarà in grado di dimostrare, come ci si aspetta, un ulteriore aumento della sensibilità agli acari maggiore nel gruppo di controllo rispetto al gruppo trattato (62). Un altro studio è stato condotto su pazienti adul-

ti sensibili agli acari ma che non avevano ancora sviluppato asma (64). I pazienti che presentavano allergia ma non ancora asma (FEV_1 $99,1\% \pm 10,6\%$ del predetto, variabilità $PEFR = 5,21\% \pm 3,41\%$, reversibilità del FEV_1 dopo salbutamolo del $3,92\% \pm 3,75\%$) sono stati in modo randomizzato assegnati o al gruppo che utilizzava tessuti barriera o a quello che utilizzava un placebo. Un miglioramento significativo nel PEF è stato osservato nel gruppo attivo dopo 6 settimane di *follow-up* ($p = 0,03$) e questo era associato ad una riduzione dello score di gravità dei disturbi del sonno e della difficoltà respiratoria ($p < 0,05$), tale riduzione non era stata osservata nel gruppo placebo. Sebbene lo studio non sia lungo abbastanza per valutare lo sviluppo dell'asma, i risultati possono indicare che vi sia la possibilità di intervenire efficacemente nei soggetti sensibili agli acari prima che insorgano i sintomi respiratori.

Questo studio risulta particolarmente importante per gli effetti potenziali della profilassi ambientale quando questa venga eseguita precocemente. Ciò è particolarmente vero per i bambini nei primi anni di vita nei quali la sensibilizzazione agli acari può regredire come conseguenza di modificazioni apportate all'ambiente. Infatti su 115 bambini, sensibili agli acari, 66 su 67 nei quali i *prick test* erano diventati negativi in un arco di tempo di 2 anni sono stati esposti ad una concentrazione di acari della polvere inferiore a $2 \mu\text{g/g}$, mentre 15 su 48 con cutireazione rimasta positiva avevano avuto un livello di esposizione maggiore di $2 \mu\text{g/g}$ (65). In pratica se si interviene precocemente con idonee misure di profilassi ambientale è possibile far regredire la sensibilità verso quell'allergene che in climi temperati è maggiormente coinvolto nell'eziopatogenesi dell'asma. Risulta evidente come tutti gli studi sulla prevenzione secondaria ne dimostrino l'efficacia. La prevenzione secondaria è ovviamente un'opportunità interessante per i pediatri che possono individuare i pazienti in grado di trarre beneficio da questi interventi semplicemente attraverso delle indagini di screening per le allergie alimentari condotti nei giovani pazienti affetti da dermatite atopica. La sensibilità all'uovo, infatti, ha un forte valore predittivo positivo per la successiva comparsa di allergia agli acari e di asma (66).

Prevenzione terziaria

Una meta-analisi eseguita da Goetsche ha suggerito che i metodi chimici e fisici utilizzati per ridurre l'esposizione agli allergeni degli acari possano essere

in realtà inefficaci (67). Questa meta-analisi tuttavia è un insieme di studi, diversi fra loro, la maggior parte dei quali ha utilizzato tecniche che oggi sappiamo avere scarso effetto sulla concentrazione di acari (46, 68). Non deve quindi sorprendere che gli interventi che mancano di efficacia siano inefficienti dal punto di vista clinico (69). Si può quindi tranquillamente affermare che le conclusioni alle quali è giunta la meta-analisi sono sbagliate (70). Un'altra meta-analisi, condotta dallo stesso gruppo, ha dimostrato che per i metodi chimici, utilizzati da soli, si hanno effetti avversi sui sintomi; in pratica l'impiego degli acaricidi può essere non solo inefficace ma anche controproducente ($p = 0,03$). La stessa meta-analisi evidenzia che per i metodi fisici (tessuti barriera) usati da soli c'erano effetti benefici statisticamente significativi ($p = 0,02$); tuttavia sono necessari ulteriori indagini (71). Dopo questa seconda meta-analisi sono stati condotti altri studi controllati negli adulti (72-76) e nei bambini affetti da asma (77, 78) con risultati sia positivi (75-77) che negativi (72-74, 79).

Questi studi hanno aumentato ulteriormente la controversia sull'efficacia delle misure di prevenzione ambientale. Cerchiamo di analizzare questi nuovi studi e di fornire possibili spiegazioni dei risultati contrastanti. In uno studio negativo, condotto in soggetti adulti affetti da asma, il *drop-out* dovuto all'instabilità della malattia era maggiore nel gruppo di controllo rispetto a quello attivo e tutti i pazienti avevano una grave iperreattività bronchiale nonostante avessero ricevuto una dose relativamente alta di steroidi per via inalatoria ($>800 \text{ mcg}$) per anni prima dello studio (72). Quando un paziente esce dallo studio non viene preso in considerazione nell'analisi statistica e quindi se i pazienti più gravi escono dal gruppo placebo mentre rimangono inclusi nel gruppo attivo ovviamente la possibilità di dimostrare differenze di efficacia tra attivo e placebo si riducono. Per di più quando la malattia è di lunga durata il processo di rimodellamento delle vie aeree, che si è instaurato, persiste anche se viene allontanato l'allergene (79). In questi pazienti sarebbe necessario indagare più una mancata progressione piuttosto che un miglioramento della malattia come è stato effettivamente osservato dagli stessi autori in pazienti con simile gravità dell'asma (76). In pazienti adulti con asma di minor gravità è stato comunque osservato un miglioramento dei sintomi ed una riduzione della reattività bronchiale (75).

In un'altra ricerca, condotta in pazienti adulti, con esito negativo alla fine del periodo di 12 mesi di studio non c'era significativa differenza nel livello di allergeni degli acari fra il gruppo attivo e quello di controllo (1,05 $\mu\text{g/g}$ di polvere vs 1,64 $\mu\text{g/g}$ $p=0,74$) e questo era verosimilmente dovuto al fatto che non erano state date specifiche istruzioni per il lavaggio dei tessuti barriera di rivestimento (73). È stato infatti ampiamente dimostrato che se questi tessuti non vengono lavati regolarmente, a temperature di 60 C° ogni 6 settimane, gli acari vi crescono sopra (80). In altri due studi negativi, uno sugli adulti (74) e un altro sui bambini (78) c'era un progressivo miglioramento del picco di flusso espirato (PEF) sia nel gruppo attivo che in quello di controllo. In effetti è stato dimostrato che è possibile osservare un effetto barriera efficace anche dei tessuti placebo (58). Effettivamente nell'ultimo studio eseguito negli adulti l'efficacia del placebo come tessuto barriera è stata dimostrata dalla diminuzione nei livelli degli acari della polvere anche nel gruppo placebo (74). In questo studio la concentrazione di Der p I nella polvere di casa era di 18,9 $\mu\text{g/g}$ di polvere all'inizio e di 0,38 $\mu\text{g/g}$ alla fine dello studio nel gruppo attivo e rispettivamente di 20,05 $\mu\text{g/g}$ e 2,31 $\mu\text{g/g}$ di polvere nel placebo. Per di più il PEF è aumentato in 12 mesi di 42 litri nel gruppo attivo e di 41 litri nel gruppo placebo. Quest'ultimo dato è particolarmente significativo se si tiene conto che in media l'aggiunta del salmeterolo alla terapia con steroidi inalatori determina un aumento del PEF di 26-33 litri (81) e che nei soggetti asmatici trattati con steroidi inalatori l'aggiunta del montelukast determina

un incremento del PEF attorno a 18 litri (82). L'aumento di 26-33 litri del salmeterolo e di 18 litri riferiti al montelukast risultano statisticamente significativi perché tali risultati sono ottenuti da casistiche numerose. L'aumento di 41-42 litri con la prevenzione ambientale osservati da Luczyuska (74) non risulta statisticamente significativo perché osservato su una ventina di pazienti ma sicuramente è importante dal punto di vista clinico.

In un trial positivo nei bambini, dopo 12 mesi di profilassi ambientale, era possibile ridurre la dose di steroidi inalatori di almeno il 50% in un numero maggiore di bambini nel gruppo attivo rispetto al gruppo di controllo (73% vs 24%, $p=0,01$) (77). Se i risultati dello studio potessero essere confermati in un numero maggiore di pazienti il minor consumo di steroidi potrebbe essere associato ad una significativa riduzione sia delle spese sanitarie che dei possibili effetti collaterali correlati all'uso di corticosteroidi ad alte dosi (83, 84).

Complessivamente si può concludere che la profilassi ambientale condotta in modo appropriato e rivolta ai pazienti adeguati, i bambini in particolare, è associata ad una riduzione dei sintomi, dell'iperreattività bronchiale e del consumo di farmaci.

Perché la profilassi ambientale può non funzionare?

Numerose sono le ragioni che possono portare al fallimento della prevenzione ambientale nel migliorare i sintomi clinici (Tabella 2).

1. Se l'allergene verso cui indirizzare la prevenzione ambientale non è in realtà rilevante nello sviluppo

Tabella 2 Possibili cause del fallimento della profilassi ambientale.

1. L'allergene contro il quale viene applicata la profilassi non è rilevante nel meccanismo eziopatogenetico della malattia
2. Più allergeni sono coinvolti nel meccanismo eziopatogenetico della malattia
3. Non vengono suggerite misure preventive efficaci
4. Bassa compliance alle misure preventive suggerite
5. Inadeguato o incompleto uso delle misure preventive
6. Esposizione agli allergeni responsabili fuori dall'ambiente domestico
7. Alcune parti della casa che dovrebbero essere trattate ma o non possono o non sono trattate
8. Breve periodo di osservazione o breve periodo di bassa esposizione
9. Confronto rispetto a tessuti barriera placebo ma con alta efficacia
10. Lunga durata della malattia con modificazioni patologiche irreversibili dell'organo

e nella progressione della malattia e la sensibilizzazione è solo un epifenomeno, certamente, anche con un'appropriate profilassi non si ottengono miglioramenti. Ad esempio i soggetti asmatici sensibili agli acari possono non reagire ad una specifica bronco-provocazione con gli antigeni degli acari (85,86), inoltre alcuni pazienti non presentano una reazione asmatica tardiva (87) ed una reazione positiva a specifici stimoli bronchiali non è sempre associata ad un aumento della iperreattività bronchiale aspecifica (88). Di conseguenza alcuni pazienti possono non presentare un miglioramento del quadro clinico dopo l'applicazione delle misure di profilassi ambientale semplicemente perché sono coinvolti altri fattori nella patogenesi della malattia. L'importanza della prevenzione ambientale contro gli acari tuttavia rimane dal momento in cui solitamente l'aumento della concentrazione delle IgE specifiche contro gli acari della polvere è associato ad un aumento dell'iperreattività bronchiale (89).

2. Inoltre la sensibilizzazione a più allergeni è comune nei pazienti atopici e i bambini tendono a sviluppare sensibilità multiple dopo pochi anni di esposizione (63). Risulta evidente che la prevenzione ambientale contro più allergeni è più difficile.

3. Talvolta vengono proposte ai pazienti delle misure non efficaci. Ad esempio, studi con acaricidi hanno dimostrato che anche l'uso di un composto attivo efficace in laboratorio non porta ad un buon controllo degli allergeni degli acari nella pratica quotidiana e ad un successivo e conseguente miglioramento dei sintomi (90-92). L'utilizzo della sola aspirapolvere, non associato a quello del vapore (93), non rimuove in profondità gli allergeni e non riduce il numero di acari presenti sui tappeti (90). La filtrazione dell'aria non è efficace per la prevenzione ambientale ed ha anche una limitata utilità per il controllo degli allergeni degli animali (94) ed è utile soltanto per i bambini sensibili al gatto che non l'hanno però in casa (95).

Inoltre numerose pubblicità che invitano all'uso di materassi e di cuscini sintetici per i pazienti allergici dovrebbero essere oggetto di un'attenta revisione da parte della comunità scientifica. Ci sono infatti numerose dimostrazioni che l'uso di materiali sintetici costituisce un importante fattore di rischio per le malattie allergiche (96, 97); infatti sebbene la concentrazione degli allergeni degli

acari e degli animali domestici sia maggiore nei materassi di lattice rispetto a quelli a molle (98) e nei cuscini sintetici rispetto a quelli di piuma (99, 100) è diventata una abitudine per i pazienti sensibili agli acari utilizzarli: ciò non vuol dire che tali materassi non possano essere adottati per motivi di confort ma che anche questi devono essere avvolti con tessuti barriera.

4. La mancata adesione alle misure di prevenzione ambientale sicuramente efficaci, come ad esempio l'utilizzo di tessuti barriera di rivestimento, la rimozione di tappeti e di mobili imbottiti sono scarsamente seguite (101-103). Con le informazioni fornite dal medico soltanto il 17% segue le regole della profilassi (104), tale percentuale sale al 39% con l'uso di programmi educazionali al computer (105). Le ragioni della non-adesione includono la mancata comprensione del ruolo degli allergeni nelle malattie allergiche, la mancanza del supporto del coniuge, il tempo richiesto e la necessità di modificare lo stile di vita (105). Il basso livello socio-economico può rappresentare un'altra spiegazione (106) anche se il 10-20% dei pazienti non usa i tessuti barriera antiacaro anche quando vengono forniti gratuitamente nell'ambito ad esempio di trial clinici (56, 107).

5. Il non utilizzare semplici misure, come ad esempio il lavaggio ad elevate temperature dei tessuti antiacaro, può essere una causa frequente di ridotta efficacia dal momento in cui è stato dimostrato che l'acqua a 60 °C è requisito essenziale per ottenere l'effetto acaricida. Quando furono introdotti fu subito chiaro che i tessuti barriera erano in grado di ridurre i livelli degli acari della polvere di più di 100 volte ma fu anche evidente che dopo 6 settimane di utilizzo i livelli di allergene iniziano ad aumentare sui tessuti stessi (80). A questo proposito in un recente trial, pubblicato su una rivista prestigiosa quale il *New England Journal of Medicine* l'uso di tessuti barriera nei soggetti adulti affetti da asma non è risultato efficace (73). Ma in questo studio, anche se la concentrazione di Der p I nei materassi era significativamente più bassa nel gruppo attivo a 6 mesi (media geometrica, 0,58 µg/g vs 1,71 µg/g nel gruppo di controllo; p= 0,01), non lo era più a 12 mesi (1,05 µg/g vs 1,64 µg/g p= 0,74) e cioè quando si faceva la comparazione di efficacia. Con molta probabilità il mancato effetto protettivo dei teli antiacaro osservato in questo studio, è da imputare al fatto che i teli non erano stati lavati regolarmente.

6. Un'altra possibile spiegazione della mancata dimostrazione dell'efficacia, in ambiente domestico, della prevenzione ambientale risiede nella elevata concentrazione di allergeni, soprattutto quelli degli animali, nei luoghi pubblici (108-115) o persino all'interno delle autovetture (116).

7. Ci sono, inoltre, alcune abitazioni nelle quali è praticamente impossibile evitare l'esposizione agli allergeni a causa del tipo e della quantità di mobili da arredamento presenti all'interno (ad esempio eccessiva quantità di tappeti, di divani, poltrone e letti imbottiti). Ad esempio se il materasso viene appoggiato su una base imbottita quest'ultima contiene una quantità di acari nettamente superiore rispetto al materasso stesso (117, 118). Il rivestimento dei materassi in tal caso risulta insufficiente e non in grado di ridurre il numero di acari della polvere presenti nella camera da letto. Il materasso deve pertanto essere appoggiato su una base a doghe ma non su una di tipo imbottita difficile da rivestire con tessuti antiacaro.

Date le difficoltà nel seguire le regole della prevenzione ambientale è stata proposta una nuova figura professionale: "il medico degli ambienti interni" (119). È stato infatti dimostrato che le visite a casa da parte di questi specialisti ha aumentato la *compliance* ai suggerimenti forniti per ridurre la concentrazione di acari, ha determinato una significativa differenza nella riduzione dei livelli di acari nei materassi e nei tappeti e soprattutto impedisce che vengano seguiti consigli sbagliati. Inoltre tale "esperto" avvertirà quando le misure di prevenzione ambientale avranno scarsa possibilità di successo in rapporto al tipo di arredamento presente nell'abitazione.

8. Un breve periodo di osservazione può inoltre rappresentare un'altra spiegazione della mancata dimostrazione dell'efficacia soprattutto negli studi della prevenzione primaria. È stato infatti dimostrato che può non essere evidente fino al raggiungimento dell'adolescenza o dell'età adulta, che tipo di effetti positivi o negativi possono essere prodotti da eventi che si sono realizzati in epoca precoce (30, 120, 121). Ovviamente una bassa esposizione agli allergeni, per avere un effetto, dovrebbe essere mantenuta per un periodo di tempo lungo: ciò è stato garantito nello studio Manchester (122) ma non nello studio PIAMA condotto nei Paesi Bassi (123). Dal momento che ci sono casi di nuova insorgenza di atopia e asma durante l'adolescenza e che i nuovi casi sono più

numerosi rispetto ai casi di remissione (124) e dal momento che l'esposizione e la sensibilizzazione agli acari della polvere costituiscono un importante fattore di rischio per l'insorgenza (124, 125) e per la persistenza dell'asma (120), risulta evidente che la prevenzione ambientale dovrebbe diventare uno stile di vita e che il problema dovrebbe essere affrontato già al momento di progettazione e costruzione delle abitazioni (126).

9. Inoltre condurre un trial a doppio cieco con la prevenzione ambientale è difficile (127). Infatti il sapere di essere sensibilizzati può essere uno stimolo per adottare misure maggiori di pulizia ed inoltre i tessuti utilizzati per il placebo possono avere una trama così fitta da essere altrettanto efficaci rispetto a quelli antiacaro, ciò si verifica per lo più negli studi clinici nei quali è necessario avere un tessuto placebo che non differisca come aspetto da quello attivo. Nel tentativo di avere dei teli simili diventa poi molto probabile che entrambi siano efficaci (58, 74).

10. Infine condizioni cliniche che si sono sviluppate da lungo tempo rispondono meno alle misure di prevenzione ambientale (72). Nell'asma che persiste da molti anni le modificazioni patologiche irreversibili che si realizzano a livello delle vie aeree vanno incontro a regressione più difficilmente. Infatti la maggior parte degli studi negativi sugli effetti della prevenzione ambientale sono stati osservati nei soggetti adulti asmatici. A questo riguardo l'asma occupazionale può rappresentare un modello utile per spiegare la differenza dei risultati ottenuti dai pazienti giovani rispetto a quelli ottenuti invece dai pazienti più vecchi. Nell'asma occupazionale sebbene una diagnosi precoce e un allontanamento tempestivo dal posto di lavoro dove è avvenuta l'esposizione siano associati ad un miglioramento del quadro clinico, l'allontanamento tardivo dal posto di lavoro e conseguentemente dall'esposizione agli allergeni non si associa ad un miglioramento dell'asma (128, 129).

Conclusioni

I fattori ambientali sembrano essere importanti tanto quanto quelli di tipo genetico nel determinare l'espressione della patologia asmatica (1-28). Il tentativo dovrebbe essere adesso quello di individuare interventi di salute pubblica in grado di ridurre l'esposizione a fattori, così come allergeni domestici, per i quali esistono chiare prove di una

correlazione di tipo causale con lo sviluppo di malattie atopiche (130-132). Le informazioni e i processi educativi dovrebbero essere parte delle strategie della sanità pubblica. Infatti anche se la familiarità per malattie atopiche è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie allergiche nei figli, la maggior parte dei bambini che sviluppano un fenotipo atopico e sensibilizzazione non ha genitori allergici (133). Quindi per essere efficaci, interventi finalizzati a ridurre realmente la prevalenza di malattie atopiche nella popolazione (prevenzione primaria) dovrebbero essere rivolti a tutti i neonati. Lo stesso è parzialmente vero per la maggior parte dei casi della prevenzione secondaria e terziaria dal momento in cui l'esposizione agli allergeni nei luoghi pubblici non dipende e non può essere controllata dai singoli individui. L'identificazione dei fattori di rischio è il primo passo da seguire successivamente è importante sviluppare le conoscenze che portano ad evitarli. Sfortunatamente questo è ancora limitato anche fra i genitori di bambini atopici (134-137).

Chiaramente c'è la possibilità di migliorare (136-138) dal momento in cui è stato dimostra, in Svezia, che nella vita reale si può prevenire l'asma

attraverso semplici misure come l'allattamento materno, lo smettere di fumare da parte della madre e mantenere una buona ventilazione della casa (139). Risulta ovvio che l'effetto complessivo di questi tre consigli è difficile da separare. Comunque molto verosimilmente un'aumentata ventilazione porta ad una riduzione dell'umidità nella casa e quindi dell'esposizione agli allergeni soprattutto della muffa e degli acari. L'esposizione a questi allergeni è stato dimostrato essere un problema anche nei climi freddi e secchi della Scandinavia (139-141). In queste regioni l'esposizione agli acari della polvere può essere ridotta in modo significativo aumentando la ventilazione che a sua volta riduce l'umidità dell'ambiente (142, 143).

In seguito alla complessità del meccanismo patogenetico dell'asma e ai diversi fenotipi con i quali si manifesta, una strategia precauzionale limitata soltanto alla prevenzione ambientale avrà un impatto parziale sulla prevalenza di tale malattia. Probabilmente una strategia futura di successo dovrebbe includere sia provvedimenti di tipo "proibizionista" come ad esempio ridurre l'esposizione agli allergeni ed ad altri fattori scatenanti e consigli di tipo "proattivo" finalizzati ad introdurre fattori protettivi (144).

Bibliografia

1. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. *How much asthma is really attributable to atopy?* Thorax 1999; 54: 268-272.
2. Martinez FD. *Complexities of the genetics of asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: S117-S122.
3. Peat JK, Tovey E, Toelle BG, et al. *House dust mite allergens. A major risk factor for childhood asthma in Australia.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 141-146.
4. Platt-Mills TA, Sporik RB, Chapman MD, Heymann PW. *The role of indoor allergens in asthma.* Allergy 1995; 50 (22 Suppl): 5-12.
5. Sporik R, Ingram JM, Price W, et al. *Association of asthma with serum IgE and skin test reactivity to allergens among children living at high altitude. Tickling the dragon's breath.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1388-1392.
6. Halonen M, Stern DA, Wright AL, et al. *Alternaria as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1356-1361.
7. Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VP, et al. *Cockroach allergens and asthma.* Allergy Clin Immunol 2001; 107: 419-428.
8. Katial RK. *Cockroach allergy.* Immunol Allergy Clin North Am 2003; 23: 483-499.
9. Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, et al. *The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma.* Clin Exp Allergy 1989; 19: 419-424.
10. Burrows B, Sears MR, Flannery EM, et al. *Relations of bronchial responsiveness to allergy skin test reactivity, lung function, respiratory symptoms, and diagnoses in thirteen-year-old New Zealand children.* Allergy Clin Immunol 1995; 95: 548-556.
11. Britton J, Pavord I, Richards K, et al. *Factors influencing the occurrence of airway hyperreactivity in the general population: the importance of atopy and airway calibre.* Eur Respir J 1994; 7: 881-887.
12. Peat JK, Li J. *Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma.* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1-10.
13. Peat JK, Toelle BG, Marks GB, Mellis CM. *Continuing the debate about measuring asthma in population studies.* Thorax 2001; 56: 406-411.
14. Pearce N, Douwes J, Beasley R. *Is allergen exposure the major primary cause of asthma?* Thorax 2000; 55: 424-431.
15. Platts-Mills TA, Sporik RB, Wheatley LM, Heymann PW. *Is there a dose-response relationship between exposure to indoor allergens and symptoms of asthma?* J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 435-440.
16. Lensmar C, Prieto J, Dahlen B, et al. *Airway inflammation and altered alveolar macrophage phenotype pattern after repeated low-dose allergen exposure of atopic asthmatic subjects.* Clin Exp Allergy 1999; 29: 1632-1640.
17. de Blay F, Krieger P, Spirlet F, et al. *Repeated inhalation of low doses of cat allergen that do not induce clinical symptoms increases bronchial hyper-responsiveness and eosinophil cationic protein levels.* Int Arch Allergy Immunol 1999; 120: 158-165.
18. Palmqvist M, Pettersson K, Sjostrand M, et al. *Mild experimental exacerbation of asthma induced by individualised low-dose repeated allergen exposure. A double-blind evaluation.* Respir Med 1998; 92: 1223-1230.
19. Arshad SH, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. *Repeated aerosol exposure to small doses of allergen. A model for chronic allergic asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1900-1906.
20. Matsui EC, Wood RA, Rand C, et al. *Cockroach allergen exposure and sensitization in suburban middle-class children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 87-92.
21. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. *Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group.* Lancet 2000; 356: 1392-1397.
22. Bruce CA, Norman PS, Rosenthal RR, Lichtenstein LM. *The role of ragweed pollen in autumnal asthma.* J Allergy Clin Immunol 1977; 59: 449-459.
23. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, et al. *A double-blind study of the discontinuation of ragweed*

- immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 293-300.
- 24.** Frew AJ. *What can we learn about asthma from studying occupational asthma?* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 90 (5 Suppl 2): 7-10.
- 25.** Baur X, Degens PO, Sander I. *Baker's asthma: still among the most frequent occupational respiratory disorders.* *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 984-997.
- 26.** Ezeamuzie CI, Thomson MS, Al-Ali S, et al. *Asthma in the desert: spectrum of the sensitizing aeroallergens.* *Allergy* 2000; 55: 157-162.
- 27.** Hemmelgarn B, Ernst P. *Airway function among Inuit primary school children in far northern Quebec.* *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1870-1875.
- 28.** Sporik R, Platts-Mills TA. *Allergen exposure and the development of asthma.* *Thorax* 2001; 56 (Suppl 2): ii58-63.
- 29.** Dharmage S, Bailey M, Raven J, et al. *Current indoor allergen levels of fungi and cats, but not house dust mites, influence allergy and asthma in adults with high dust mite exposure.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 65-71.
- 30.** Withers NJ, Low L, Holgate ST, Clough JB. *The natural history of respiratory symptoms in a cohort of adolescents.* *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 352-357.
- 31.** Plaschke P, Janson C, Norrman E, et al. *Association between atopic sensitization and asthma and bronchial hyperresponsiveness in swedish adults: pets, and not mites, are the most important allergens.* *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 58-65.
- 32.** Lewis SA, Weiss ST, Platts-Mills TA, et al. *The role of indoor allergen sensitization and exposure in causing morbidity in women with asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 961-966.
- 33.** Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, et al. *Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development?* *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-617.
- 34.** Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJ. *Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life.* *Allergy* 2001; 56: 307-312.
- 35.** Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. *Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age.* *JAMA* 2002; 288: 963-972.
- 36.** Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, et al. *Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma.* *Lancet* 2000; 355: 1680-1683.
- 37.** Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, et al. *Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study.* *Lancet* 2001; 357: 752-756.
- 38.** Bacharier LB, Strunk RC. *Pets and childhood asthma - how should the pediatrician respond to new information that pets may prevent asthma?* *Pediatrics* 2003; 112: 974-976.
- 39.** Clampitt PG, DeKoch RJ. *L'essenza del leadership. Professione lavoro.* Guerini e Associati.
- 40.** Nelson HS. *The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms.* *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: S628-632.
- 41.** Rosenstreich DL, Eggleston P, Kattan M, et al. *The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma.* *N Engl J Med* 1997; 336: 1356-1363.
- 42.** Zock JP, Brunekreef B, Hazebroek-Kampschreur AA, Roosjen CW. *House dust mite allergen in bedroom floor dust and respiratory health of children with asthmatic symptoms.* *Eur Respir J* 1994; 7: 1254-1259.
- 43.** Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, et al. *Mite and cat allergen levels in homes and severity of asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1805-1811.
- 44.** Allmers H, Schmengler J, Skudlik C. *Primary prevention of natural rubber latex allergy in the German health care system through education and intervention.* *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 318-323.
- 45.** Gore C, Custovic A. *Primary and secondary prevention of allergic airway disease.* *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 213-224.

- 46.** Boner A, Pescolliderung L, Silverman M. *The role of house dust mite elimination in the management of childhood asthma: an unresolved issue.* Allergy 2002; 57 (Suppl 74): 23-31.
- 47.** Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW. *Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy.* Lancet 1992; 339: 1493-1497.
- 48.** Hide DW, Matthews S, Matthews L, et al. *Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years.* J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 842-846.
- 49.** Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. *Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age.* Allergy 1996; 51: 89-93.
- 50.** Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. *Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study.* Thorax 2003; 58: 489-493.
- 51.** Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, et al. *A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants.* Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 657-663.
- 52.** Custovic A, Simpson BM, Simpson A, et al.; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. *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.
- 53.** Lowe L, Murray CS, Custovic A, et al.; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. *Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study.* Lancet 2002; 359: 1904-1908.
- 54.** Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, et al. *Placebo-controlled Trial of House Dust Mite-impermeable Mattress Covers.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 307-313.
- 55.** van Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, et al.; Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy Study. *Mattress encasings and mite allergen levels in the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy study.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 490-495.
- 56.** Mahrshahi S, Marks GB, Criss S, et al.; CAPS Team. *Effectiveness of an intervention to reduce house dust mite allergen levels in children's beds.* Allergy 2003; 58: 784-789.
- 57.** Mahrshahi S, Peat JK, Marks GB, et al.; Childhood Asthma Prevention Study. *Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS).* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 162-168.
- 58.** Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, et al.; SPACE Collaborative Study Team. *Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): allergic sensitization at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth.* Pediatr Allergy Immunol 2003; 14: 10-17.
- 59.** 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 Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 1021-1027.
- 60.** Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.
- 61.** Nishioka K, Yasueda H, Saito H. *Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitization.* J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 28-32.
- 62.** Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, et al.; SPACE study group. *Prevention of sensitization to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomized controlled study.* Clin Exp Allergy 2002; 32: 843-849.
- 63.** Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, et al. *Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children.* Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83: 335-340.
- 64.** Cloosterman SG, Hofland ID, Lukassen HG, et al. *House dust mite avoidance measures improve peak flow and symptoms in patients with allergy but without asthma: a possible delay in the manifestation of clinical asthma?* J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 313-319.
- 65.** Wickman M, Korsgaard J. *Transient sensitization to house-dust mites: a study on the influence of mite exposure and sex.* Allergy 1996; 51: 511-513.

- 66.** Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. *Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years.* Allergy Clin Immunol 1997; 99: 613-617.
- 67.** Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. *House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis.* BMJ 1998; 317: 1105-1110.
- 68.** Muncer SJ. *Control of house dust mite in managing asthma. Power dressing is important in meta-analysis.* BMJ 1999; 318: 871.
- 69.** Strachan DP. *House dust mite allergen avoidance in asthma. Benefits unproved but not yet excluded.* BMJ 1998; 317: 1096-1097.
- 70.** Platts-Mills TA, Chapman MD, Wheatly LM. *Control of house dust mite in managing asthma. Conclusions of meta-analysis are wrong.* BMJ 1999; 318: 870-871.
- 71.** Gotzsche PC, Johansen HK, Burr ML, Hammarquist C. *House dust mite control measures for asthma.* Nurs Times 2001; 97 (33): 37.
- 72.** Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, de Bruin-Weller MS, et al. *Clinical evaluation of the effect of anti-allergic mattress covers in patients with moderate to severe asthma and house dust mite allergy: a randomised double blind placebo controlled study.* Thorax 2002; 57: 784-790.
- 73.** Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al.; Medical Research Council General Practice Research Framework. *Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma.* N Engl J Med 2003; 349: 225-236.
- 74.** Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney. *A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 1648-1653.
- 75.** Maestrelli P, Zanolla L, Puccinelli P, et al.; Regione Veneto Study Group. *Low domestic exposure to house dust mite allergens (Der p 1) is associated with a reduced non-specific bronchial hyper-responsiveness in mite-sensitized asthmatic subjects under optimal drug treatment.* Clin Exp Allergy 2001; 31: 715-721.
- 76.** Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, De Monchy JG, et al. *The effect of anti-allergic mattress encasings on house dust mite-induced early- and late-airway reactions in asthmatic patients. A double-blind, placebo-controlled study.* Clin Exp Allergy 2002; 32: 117-125.
- 77.** Halcken S, Host 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.
- 78.** Sheikh A, Hurwitz B, Sibbald B, et al. *House dust mite barrier bedding for childhood asthma: randomised placebo controlled trial in primary care.* BMC Fam Pract 2002; 3: 12.
- 79.** Tanaka H, Masuda T, Tokunaka S, et al. *Time course study on the development of allergen-induced airway remodeling in mice: the effect of allergen avoidance on established airway remodeling.* Inflamm Res 2002; 51: 307-316.
- 80.** Owen S, Morganstern M, Hepworth J, Woodcock A. *Control of house dust mite antigen in bedding.* Lancet 1990; 335: 396-397.
- 81.** Walters EH, Walters JA, Gibson PW. *Regular treatment with long acting beta agonists versus daily regular treatment with short acting beta agonists in adults and children with stable asthma.* Cochrane Database Syst Rev 2002; (4): CD003901.
- 82.** Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, et al. *Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomised, comparative trial.* BMJ 2003; 327: 891.
- 83.** Kelly HW, Nelson HS. *Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids.* J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 469-478.
- 84.** Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL. *Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology.* Chest 2003; 124: 2329-2340.
- 85.** Chang JH, Chan H, Quirce S, et al. *In vitro T-lymphocyte response and house dust mite-induced bronchoconstriction.* J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 922-931.

- 86.** Ronborg SM, Mosbech H, Poulsen LK. *Exposure chamber for allergen challenge. A placebo-controlled, double-blind trial in house-dust-mite asthma.* Allergy 1997; 52: 821-828.
- 87.** van der Veen MJ, Van Neerven RJ, De Jong EC, et al. *The late asthmatic response is associated with baseline allergen-specific proliferative responsiveness of peripheral T lymphocytes in vitro and serum interleukin-5.* Clin Exp Allergy 1999; 29: 217-227.
- 88.** Ward AJ, McKenniff MG, Evans JM, et al. *Bronchial responsiveness is not always increased after allergen challenge.* Respir Med 1994; 88: 445-451.
- 89.** Chinn S, Jarvis D, Luczynska C, Burney P. *Individual allergens as risk factors for bronchial responsiveness in young adults.* Thorax 1998; 53: 662-667.
- 90.** Arlian LG, Platts-Mills TA. *The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease.* J Allergy Clin Immunol 2001; 107: S406-413.
- 91.** Evans R. *Environmental control and immunotherapy for allergic disease.* J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 462-468.
- 92.** Cameron MM. *Can house dust mite-triggered atopic dermatitis be alleviated using acaricides?* Br J Dermatol 1997; 137: 1-8.
- 93.** Colloff M, Taylor C, Merrett T. *The use of domestic steam cleaning for the control of house dust mites.* Clin Exp Allergy 1995; 25: 1061-1066.
- 94.** Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. *Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults.* Cochrane Database Syst Rev 2003; CD002989.
- 95.** Popplewell EJ, Innes VA, Lloyd-Hughes S, et al. *The effect of high-efficiency and standard vacuum-cleaners on mite, cat and dog allergen levels and clinical progress.* Pediatr Allergy Immunol 2000; 11: 142-148.
- 96.** Strachan DP, Carey IM. *Home environment and severe asthma in adolescence: a population based case-control study.* BMJ 1995; 311: 1053-1056.
- 97.** Ponsonby AL, Gatenby P, Glasgow N, et al. *The association between synthetic bedding and adverse respiratory outcomes among skin-prick test positive and skin-prick test negative children.* Allergy 2002; 57: 247-253.
- 98.** Schei MA, Hessen JO, Lund E. *House-dust mites and mattresses.* Allergy 2002; 57: 538-542.
- 99.** Rains N, Siebers R, Crane J, Fitzharris P. *House dust mite allergen (Der p1) accumulation on new synthetic and feather pillows.* Clin Exp Allergy 1999; 29: 182-185.
- 100.** Custovic A, Hallam C, Woodcock H, et al. *Synthetic pillows contain higher levels of cat and dog allergen than feather pillows.* Pediatr Allergy Immunol 2000; 11: 71-73.
- 101.** Spector SL. *Is your asthmatic patient really complying?* Ann Allergy 1985; 55: 552-556.
- 102.** Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Chapman M, Heymann PW. *Dust mite allergy: its clinical significance.* Hosp Pract 1987; 22: 91-100.
- 103.** Finkelstein JA, Fuhlbrigge A, Lozano P, et al. *Parent-reported environmental exposures and environmental control measures for children with asthma.* Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 258-264.
- 104.** Korsgaard J. *Preventive measures in house-dust allergy.* Am Rev Respir Dis 1982; 125: 80-84.
- 105.** Huss K, Squire EN, Carpenter GB, et al. *Effective education of adults with asthma who are allergic to dust mites.* J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 836-843.
- 106.** Denson-Lino JM, Willies-Jacobo LJ, Rosas A, et al. *Effect of economic status on the use of house dust mite avoidance measures in asthmatic children.* Ann Allergy 1993; 71: 130-132.
- 107.** Joseph KE, Adams CD, Cottrell L, et al. *Providing dust mite-proof covers improves adherence to dust mite control measures in children with mite allergy and asthma.* Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2002; 90: 550-553.
- 108.** Fernandez-Caldas E, Codina R, Ledford DK, et al. *House dust mite, cat, and cockroach allergen concentrations in day care centers in Tampa, Florida.* Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 196-200.
- 109.** Rullo VE, Rizzo MC, Arruda LK, et al. *Daycare centers and schools as a source of exposures to mites, cockroach, and endotoxins in the city of Sao Paulo, Brazil.* J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 582-588.

- 110.** Engelhart S, Bieber T, Exner M. *House dust mite allergen levels in German day care centers.* Int J Hyg Environ Health 2002; 205: 453-457.
- 111.** Dotterud LK, Van TD, Kvammen B, et al. *Allergen content in dust from homes and schools in northern Norway in relation to sensitization and allergy symptoms in schoolchildren.* Clin Exp Allergy 1997; 27: 252-261.
- 112.** Almqvist C, Larsson PH, Egmar AC, et al. *School as risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes.* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1012-1017.
- 113.** Parvaneh S, Kronqvist M, Johansson E, et al. *Exposure to an abundance of cat (Fel d1) and dog (Can f1) allergens in Swedish farming households.* Allergy 1999; 54: 229-234.
- 114.** Munir AK, Einarsson R, Dreborg S. *Allergen avoidance in a day-care center.* Allergy 1996; 51: 36-41.
- 115.** Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. *Indirect contact with pets can confound the effect of cleaning procedures for reduction of animal allergen levels in house dust.* Pediatr Allergy Immunol 1994; 5: 32-39.
- 116.** Neal JS, Arlian LG, Morgan MS. *Relationship among house-dust mites, Der p1, Fel d1, and Can f1 on clothing and automobile seats with respect to densities in houses.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 410-415.
- 117.** Pauli G, de Blay F, Bessot JC, et al. *The role of mattress bases in the mite infestation of dwellings.* J Allergy Clin Immunol 1999; 99: 261-263.
- 118.** de Oliveira CH, Binotti RS, Muniz JR, et al. *Comparison of house dust mites found on different mattress surfaces.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 559-562.
- 119.** de Blay F, Fourgaut G, Hedelin G, et al. *Medical indoor Environment Counselor (MIEC): role in compliance with advice on mite allergen avoidance and on mite allergen exposure.* Allergy 2003; 58: 27-33.
- 120.** Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood.* N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
- 121.** Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. *Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. A prospective study.* N Engl J Med 1990; 323: 502-507.
- 122.** Simpson A, Simpson B, Custovic A, et al. *Stringent environmental control in pregnancy and early life: the long-term effects on mite, cat and dog allergen.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 1183-1189.
- 123.** Corver K, Brunekreef B, de Jongste JC, et al. *Mite impermeable mattress covers and prevention of respiratory phenotypes at 4 years: a placebo controlled birth cohort study (PIAMA).* Eur Respir J 2003; 22 (Suppl 45): 192s.
- 124.** Xuan W, Marks GB, Toelle BG, et al. *Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness.* Thorax 2002; 57: 104-109.
- 125.** Squillace SP, Sporik RB, Rakes G, et al. *Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. Multiple regression analysis of a population-based study.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1760-1764.
- 126.** Bashir SA. *Home is where the harm is: inadequate housing as a public health crisis.* Am J Public Health 2002; 92: 733-738.
- 127.** Eggleston PA. *Clinical trials of allergen avoidance in established asthma.* Allergy Clin Immunol 2001; 108: 685-687.
- 128.** Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, et al. *Prognosis of occupational asthma.* Eur Respir J 1994; 7: 761-767.
- 129.** Park HS, Nahm DH. *Prognostic factors for toluene diisocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure.* Clin Exp Allergy 1997; 27: 1145-1150.
- 130.** Arshad SH, Tariq SM, Matthews S, Hakim E. *Sensitization to common allergens and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole populations birth cohort study.* Pediatrics 2001; 108: e33.
- 131.** Holt PG. *Primary allergic sensitization to environmental antigens: perinatal T-cell priming as a determinant of responder phenotype in adulthood.* J Exp Med 1996; 183: 1297-1301.

- 132.** Hill AB. *The environment and disease. Association or causation?* Proc R Soc Med 1965; 58: 295-300.
- 133.** Bergmann RL, Bergmann KE, Wahn U. *Can we predict atopic disease using perinatal risk factors?* Clin Exp Allergy 1998; 28: 905-907.
- 134.** Finkelstein JA, Fuhlbrigge A, Lozano P, et al. *Parent-reported environmental exposure and environmental control measures for children with asthma.* Arch Pediatr Adolesc Med 2002; 156: 258-264.
- 135.** Yoyce DP, Chapman KR, Balter M, Kesten S. *Asthma and allergy avoidance knowledge and behavior in postpartum women.* Ann Allergy Asthma Immunol 1997; 79: 35-42.
- 136.** Schonberger HJ, Maas T, Dompeling E, et al. *Environmental exposure reduction in high-risk newborns: where do we start?* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 531-538.
- 137.** Perry TT, Wood RA. *A jump start on allergen avoidance for expectant parents.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 507-509.
- 138.** Carlsen KH. *Can asthma and allergy be prevented in real life?* Allergy 2003; 58: 730-732.
- 139.** Wickman M, Melen E, Berglind N, et al. *Strategies for preventing wheezing and asthma in small children.* Allergy 2003; 58: 742-747.
- 140.** Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, et al. *House dust mite sensitization in children and residential characteristics in a temperate region.* Am Rev Respir Dis 1993; 148: 58-62.
- 141.** Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, et al. *Sensitization to domestic mites in a cold temperate region.* Am Rev Respir Dis 1993; 148: 58-62.
- 142.** Wickman M, Nordvall SL, Pershagen G, et al. *Mite allergens during 18 months of intervention.* Allergy 1994; 49: 114-119.
- 143.** Wickman M, Emenius G, Egmar AC, et al. *Reduced mite allergen levels in dwellings with mechanical exhaust and supply ventilation.* Clin Exp Allergy 1994; 24: 109-114.
- 144.** Fiocchi A, Martelli A, De Chiara A, et al. *Primary dietary prevention of food allergy.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 91: 3-12; quiz 12-5, 91.

Fabrizio Franceschini, Ermanno Ruffini, Mauro Jorini, Diletta de Benedictis*, Fernando Maria de Benedictis

Medicina Pediatrica, Ospedale Materno-Infantile di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ancona; *Clinica Pediatrica, Università di Perugia

L'interazione tra rinite ed asma: dalla broncoreattività al broncospasmo

Interaction between rhinitis and asthma: from bronchial hyper reactivity to bronchospasm

Parole chiave: rinite, asma, iperreattività bronchiale

Key words: rhinitis, asthma, bronchial hyperreactivity

Riassunto. La rinite e l'asma sono malattie molto comuni in tutto il mondo. Ci sono diverse similitudini tra queste due condizioni e la maggior parte dei pazienti asmatici presenta anche rinite. Esistono comuni meccanismi patogenetici e il concetto di "vie aeree unite" è ormai ampiamente accettato. Tuttavia non tutti i pazienti con rinite presentano asma ed esistono tra le due condizioni anche alcune differenze. La rinite è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma, indipendentemente dall'atopia e deve essere pertanto considerato un criterio maggiore di predittività per la malattia. Un efficace trattamento della sindrome respiratoria allergica cronica richiede una visione integrata delle vie aeree e la comprensione della loro integrazione.

Summary. Rhinitis and asthma are very common diseases worldwide. There are several similarities between these two conditions and most patients with asthma also have rhinitis. Rhinitis and asthma share a number of pathogenetic mechanisms and the concept of "united airway disease" is now well accepted. However, not all patients with rhinitis present asthma, and there are some important factors distinguish these two conditions. Rhinitis, independent of atopy, is also an important risk factor for asthma and should be considered a major criterium for the development of the disease. Successful management of chronic allergic respiratory syndrome requires an integrated view of the airways and an understanding of their interactions.

Accettata per la pubblicazione il 27 febbraio 2004.

Corrispondenza: Prof. Fernando Maria de Benedictis, S.C. Medicina Pediatrica, Ospedale "G. Salesi", Via Corridoni 11, 60123 Ancona; e-mail: debenedictis@ao-salesi.marche.it

Introduzione

L'esistenza di un'interazione tra le vie aeree superiori ed inferiori era nota dall'antichità (1), ma il termine "sindrome rinobronchiale" venne formalmente coniato negli anni '70 per definire un quadro clinico rappresentato da rinosinusite cronica associata a tracheobronchite ricorrente. Tuttavia solo negli anni più recenti studi funzionali, di cito-istochimica e di biologia molecolare hanno consentito di evidenziare la natura del legame tra vie aeree superiori ed inferiori. Il concetto che rinite ed asma possono essere considerate espressione di un identico processo patologico ("United Airway Disease") (2) è sostenuto da diverse evidenze epidemiologiche, cliniche e sperimentali (3).

1. La rinite è ubiquitaria negli asmatici

Diversi studi epidemiologici dimostrano che asma e rinite, condizioni di per sé molto comuni nella popolazione generale, sono frequentemente associate nello stesso individuo. La prevalenza di asma nei soggetti con rinite è infatti del 20-50% (4), mentre quella della rinite negli asmatici può raggiungere l'80% in età pediatrica (5) e la quasi totalità negli adulti (6).

L'associazione tra le due malattie è più frequente in caso di sensibilizzazione ad allergeni perenni (7). Ciò potrebbe essere giustificato dalla prolungata persistenza di questi allergeni nell'ambiente e dalla minore filtrazione nasale a causa della loro dimensione più piccola (2-3 micron) rispetto ai pollini (10-20 micron) (7).

L'assenza di sintomi nasali non esclude il coinvolgimento delle prime vie aeree nei soggetti asmatici. È stato infatti recentemente dimostrato che pazienti asmatici senza alcuna storia di rinite presentavano un reperto bioptico infiammatorio della mucosa nasale del tutto simile a quelli con rinite associata (8). Se il concetto di ubiquitarità della flogosi nasale nei pazienti con asma viene accettato come tale, la popolazione asmatica potrebbe a ragione essere considerata un sottogruppo di quella con rinite (9). Una simile considerazione appare più difficilmente trasferibile nel bambino, soprattutto in quello in età prescolare in cui il *wheezing* non è sempre sinonimo di asma e la rinite allergica è relativamente meno frequente (10).

2. Rinite allergica e asma condividono aspetti immunopatologici comuni

Esistono numerose evidenze scientifiche a supporto di una correlazione patogenetica, essenzialmente di tipo infiammatorio, tra le due patologie. In queste due condizioni, infatti, l'infiltrato infiammatorio, i mediatori proinfiammatori, le citochine, le chemochine e le molecole di adesione hanno caratteristiche simili (11). È stato inoltre dimostrato che la reazione infiammatoria che consegue ad un test di provocazione allergica, sia nasale (12) che bronchiale (13), non è limitata all'organo in cui è stato applicato lo stimolo ma è diffusa a tutte le vie aeree. Si ritiene al riguardo che le citochine, le chemochine e altri fattori chemotattici siano rilasciati nella circolazione durante la reazione allergica d'organo e possano di conseguenza indurre la differenziazione midollare di progenitori di eosinofili/basofili (*homing*). Queste cellule sono in grado di migrare in altri organi e di sostenere in tal modo un'infiammazione diffusa (*cross talk* infiammatorio) (9). Alcuni dati indicano che le vie aeree inferiori degli allergici sono capaci di produrre una risposta infiammatoria IgE mediata indipendentemente dalla presenza di asma. Infatti tipiche alterazioni infiammatorie (infiltrato eosinofilo, ispessimento della membrana basale, etc.) possono essere riscontrate nei bronchi di pazienti con rinite allergica isolata, sia in condizioni basali (14, 15), sia dopo esposizione naturale a pollini (16), sia dopo *challenge* bronchiale specifico (17).

Nonostante la presenza di evidenti analogie tra vie aeree superiori e inferiori, esistono importanti differenze tra i due distretti, in particolare

per quanto riguarda l'interessamento della mucosa e l'intensità della reazione infiammatoria eosinofila. Nei rinitici l'epitelio della mucosa nasale è integro e manca l'ispessimento della membrana basale, negli asmatici l'epitelio bronchiale è fragile e vi è presenza di collagene subepiteliale (18). Questo particolare aspetto potrebbe essere attribuito all'aumentata resistenza dell'epitelio nasale agli insulti ambientali, alla sua migliore capacità rigenerativa e alla resistenza alle metalloproteasi (19).

3. La rinite rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma

Numerosi dati supportano il concetto che la rinite allergica rappresenta un importante fattore di rischio per asma e va pertanto considerata un criterio maggiore di predittività per lo sviluppo della malattia (20). Il Children's Respiratory Study ha dimostrato che la presenza di rinite allergica nella prima infanzia raddoppia il rischio di sviluppare asma in età adolescenziale (21). In un recente studio epidemiologico è stata riscontrata una significativa associazione tra rinite allergica e *wheezing* persistente (OR= 10) (22). L'alto rischio di asma rilevato in bambini con rinite è stato confermato in osservazioni longitudinali nella popolazione adulta (6, 23, 24). Diversi studi hanno evidenziato che il rischio di sviluppare asma nei pazienti con rinite è indipendente dalla presenza di atopìa. Nell'European Community Respiratory Health Survey il rischio di associazione tra rinite e asma è risultato pari a 8 tra gli atopici e a 11 tra i non atopici (25). L'elevata associazione di asma con la rinite allergica (OR= 5,7) e con quella non allergica (OR= 3,5) negli adulti è stata recentemente confermata da altri autori (26). Nella coorte di Tucson il rischio di asma è risultato 3 volte superiore rispetto alla popolazione generale, sia negli atopici che nei non atopici. Il rischio aumenta oltre 5 volte in presenza di elevati valori di IgE totali ed è massimo in presenza di rinite grave e di sinusite (27). Non è ancora chiaro se la rinite allergica rappresenti la prima manifestazione di una malattia che successivamente evolverà verso l'asma, oppure se l'interessamento nasale costituisca un fattore causale per questa malattia. Poiché non tutti i soggetti con rinite sviluppano asma, è ragionevole ipotizzare che fattori addizionali possano avere un'importanza determinante per favorire l'evoluzione da rinite ad asma (20).

4. Il trattamento della rinite migliora il controllo dell'asma

Diversi studi hanno valutato l'effetto sulle vie aeree inferiori di terapie rivolte principalmente al controllo dei sintomi nasali. La somministrazione di steroidi nasali in pazienti con rinite allergica ed asma non solo permette di tenere a bada i sintomi rinitici, ma riduce quelli asmatici, migliora la funzionalità polmonare, riduce l'iperreattività bronchiale (28) e limita il ricorso a visite urgenti per asma (29). Inoltre gli steroidi nasali prevengono l'aumento dell'iperreattività bronchiale durante la stagione pollinica nei pazienti con rinite stagionale ed asma (30). L'azione favorevole degli steroidi nasali sulle vie aeree inferiori è, entro certi limiti, dose-dipendente (31) e, poiché solo un'esigua percentuale di farmaco si deposita a livello polmonare, è verosimilmente da attribuire al miglioramento della respirazione nasale (32). Gli antistaminici possono indurre modesti benefici sui sintomi asmatici nei soggetti con concomitante rinite allergica (33, 34).

Rinite, flogosi e iperreattività bronchiale

L'iperreattività bronchiale aspecifica (AHR), intesa come abnorme capacità di risposta delle vie aeree ad uno stimolo broncocostrittore, è una caratteristica patognomonica dell'asma (35). Nella popolazione generale l'AHR è significativamente correlata alla presenza di sintomi respiratori e all'atopia (36, 37). Il fenomeno è riscontrabile in circa il 40% dei soggetti con rinite allergica (38). L'entità dell'AHR nei rinitici è comunque inferiore rispetto a quella degli asmatici ed è più accentuata nelle riniti persistenti rispetto alle stagionali (39). Nei pazienti con pollinosi il grado dell'AHR aumenta però in maniera consistente durante (40) e subito dopo (41) il periodo stagionale.

Una discreta percentuale (variabile da 8% a 33%) di bambini senza alcuna storia di sintomi respiratori presenta AHR (42). La presenza di AHR asintomatica è considerata un importante pre-requisito per lo sviluppo di asma. Infatti, il 14-58% di questi bambini sviluppa la malattia entro pochi anni (43, 44) e la maggior parte ha una storia familiare o personale di atopia (45). L'AHR asintomatica appare correlata con la diatesi allergica, come evidenziata da alti livelli di IgE sieriche, anche in bambini con anamnesi negativa per atopia (46). Mentre l'eosinofilia periferica è associata alla AHR

sia negli individui asintomatici che in quelli con asma, la positività dei test cutanei allergici si correla con l'AHR solo negli asmatici (47). Non solo è possibile che pazienti rinitici sviluppino AHR ed asma, ma alcuni asmatici possono diventare asintomatici nel tempo o addirittura mostrare una normalizzazione dell'AHR (48).

Anche se sull'argomento non esiste un consenso unanime (49), l'AHR è considerata un'importante conseguenza della flogosi bronchiale e del conseguente processo di rimodellamento (50). L'entità della AHR appare infatti correlata con l'infiltrazione di cellule flogistiche nella mucosa bronchiale e con le alterazioni strutturali della stessa, quali la deposizione di collagene subepiteliale e di proteoglicani (51). Alla luce delle precedenti considerazioni, la minore prevalenza e il minor grado di AHR nei rinitici rispetto agli asmatici potrebbero essere giustificati dalla ridotta entità della flogosi bronchiale in questi soggetti. Lo sviluppo di flogosi bronchiale sembra quindi rappresentare il *primum movens* del processo che porta all'AHR. In alcuni individui tale processo può essere reversibile, ma in altri si automantiene nel tempo e lo sviluppo di asma sintomatico può rappresentarne l'esito finale (38).

L'associazione rinite-asma nei soggetti allergici è stata recentemente descritta come una sindrome con caratteristiche e gravità diverse nei singoli individui (sindrome allergica respiratoria cronica) (9). Nel livello di gravità inferiore possono essere posizionati soggetti con sintomi nasali isolati, mentre con l'aumento della gravità la rinite si associa ad iperreattività bronchiale. Nei casi più gravi rinite ed asma coesistono ed evolvono parallelamente.

Nell'ambito della sindrome allergica respiratoria cronica non è ancora chiaro il ruolo dei fattori che possono condizionarne la gravità. Rispetto alla rinite, l'asma è associato ad un aumentato livello delle IgE e ad una maggiore sensibilizzazione allergica (52, 53). È inoltre possibile che un ruolo importante sia svolto dall'efficienza dei meccanismi preposti alla riparazione tissutale, dalle differenze anatomiche (che possono influenzare le modalità di deposizione degli allergeni nella mucosa respiratoria) e da fattori genetici. L'evidenza che la rinite costituisce un fattore di rischio per asma anche in soggetti non allergici ed i dati provenienti da studi morfo-funzionali sulle vie aeree hanno indotto a proporre differenti meccanismi patogenetici

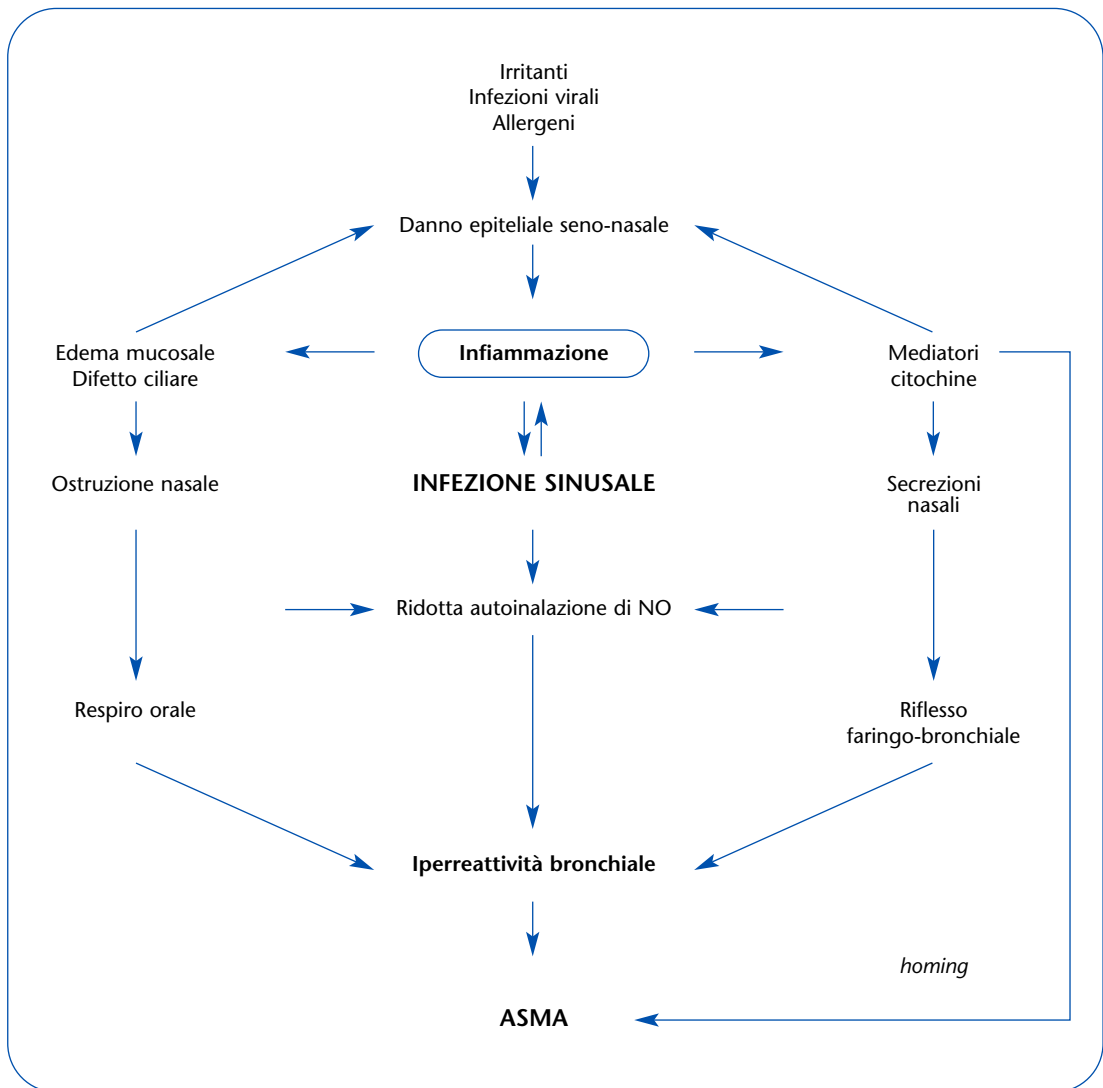


Figura 1 Modificata da de Benedictis FM, (54).

(Figura 1). Oltre agli allergeni, irritanti ambientali o agenti infettivi possono danneggiare le prime vie aeree avviando la flogosi. Le cellule epiteliali rilasciano citochine e chemochine in grado a loro volta di attrarre gli eosinofili, determinando un ciclo di eventi che consente il mantenimento e la progressione dell'infiammazione. Il processo flogistico provoca aumento delle secrezioni, edema

della mucosa ed alterazione del movimento ciliare, fattori in grado di favorire in vario modo l'infezione rinosinusale. L'attivazione del riflesso faringo-bronchiale da parte delle secrezioni, la respirazione orale secondaria all'ostruzione nasale e la ridotta autoinalazione di ossido nitrico possono costituire elementi determinanti per lo sviluppo di iperreattività bronchiale e di asma (54).

Bibliografia

1. Darenberg C. *Ouvres anatomiques, physiologiques et medicales de Galien*. Paris: Bailliere 1854, vol 1.
2. de Benedictis FM, Santucci A, Forenza S. *United Airway Disease*. *Rivista Italiana Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2000; 14: 42-47.
3. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. *Links between rhinitis and asthma*. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
4. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-334.
5. Masuda S, Fuijsawa T, Katsumata H, et al. *Nasal symptoms in children with bronchial asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S138.
6. Linneberg A, Nielsen N, Frolund L, et al. *The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study*. *Allergy* 2002; 57: 1048-1052.
7. Lunblad L. *Allergic rhinitis and allergic asthma: a uniform airway disease?* *Allergy* 2002; 57: 969-971.
8. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, et al. *Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis*. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 663-669.
9. Togias A. *Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1171-1183.
10. Bergmann R, Bergmann K, Lau-Schanderdorf S, Whan U. *Atopic diseases in infancy. The German Multicenter Allergy Study (MAS-90)*. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 19-25.
11. Bousquet J, Jeffrey PK, Busse WW, et al. *Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
12. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. *Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cells and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 858-865.
13. Braunstahl GJ, Overbeek S, Kleinjan A, et al. *Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 469-476.
14. Djukanovic R, Lai CK, Wilson JW, et al. *Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls*. *Eur Respir J* 1992; 5: 538-544.
15. Chakir J, Laviolette M, Boutet M, et al. *Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis*. *Lab Invest* 1996; 75: 735-744.
16. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, et al. *Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure*. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 904-910.
17. Shaker JR, O'Connor JJ, Pollice M, et al. *Pulmonary inflammation after segmental ragweed challenge in allergic asthmatic and nonasthmatic subjects*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1189-1197.
18. Chanez P, Vignola A, Vic P, et al. *Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 588-595.
19. Shaida A, Kenyon G, Devalia J, et al. *Matrix metalloproteinases and their inhibitors in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 791-796.
20. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
21. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. *Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood*. *Pediatrics* 1994; 94: 895-901.
22. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et al. *Risk factors for early, persistent and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1617-1622.
23. Settipane RJ, Hargy GW, Settipane GA. *Long term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23 year follow up study of college students*. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-25.
24. Danielsson J, Jessen M. *The natural course of allergic rhinitis during 12 years of follow-up*. *Allergy* 1997; 52: 331-334.

- 25.** Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. *Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey.* J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 301-304.
- 26.** Plaschke PP, Janson C, Norrman E, et al. *Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 920-924.
- 27.** Guerra S, Sherril DL, Martinez FD, et al. *Rhinitis is an independent risk factor for adult-onset asthma.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 419-425.
- 28.** Mygind N, Dahl R, Nielsen LP. *Effect of nasal inflammation and of intranasal anti-inflammatory treatment on bronchial asthma.* Respir Med 1998; 92: 547-549.
- 29.** Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. *Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 636-642.
- 30.** Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, et al. *Once daily intranasal fluticasone propionate reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial hyperresponsiveness during the pollen season in allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 274-282.
- 31.** Pelucchi A, Chiapparino A, Mastropasqua B, et al. *Effect of intranasal azelastine and beclomethasone dipropionate on nasal symptoms, nasal cytology, and bronchial responsiveness to methacholine in allergic rhinitis in response to grass pollens.* J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 515-523.
- 32.** Watson WT, Becker AB, Simons FE. *Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness.* J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 97-101.
- 33.** Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, et al. *Cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial.* J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 923-932.
- 34.** Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE, and the desloratadine Study Group. *Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 485-491.
- 35.** Boulet LP. *Asymptomatic airway hyperresponsiveness. A curiosity or an opportunity to prevent asthma?* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 371-378.
- 36.** Cockcroft DW, Murdock KJ, Bercheid BA. *Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population.* Ann Allergy 1984; 54: 26-29.
- 37.** Burney PG, Britton Jr, Chinn S, et al. *Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study.* Thorax 1987; 42: 38-44.
- 38.** Braman SS, Burrows AA, De Cotiis BA, et al. *Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis: a risk factor of asthma.* Chest 1987; 91: 671-674.
- 39.** Townely RG, Ryo Y, Kolotkin B, Kang B. *Bronchial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects.* J Allergy Clin Immunol 1975; 56: 429-442.
- 40.** Sotomayor H, Badier M, Vervolet D, Oherek J. *Seasonal increase of carbachol responsiveness in patients allergic to grass pollen. Reversal by corticosteroids.* Am Rev Respir Dis 1984; 130: 56-58.
- 41.** Boulet LP, Morin D, Milot J, Turcotte H. *Bronchial responsiveness increases after seasonal antigen exposure in non-asthmatic subjects with pollen-induced rhinitis.* Ann Allergy 1989; 63: 114-119.
- 42.** Jansen DF, Timens W, Kraan J, et al. *(A) Symptomatic bronchial hyperresponsiveness and asthma.* Respir Med 1997; 91: 121-134.
- 43.** Laprise C, Boulet LP. *Asymptomatic airway hyperresponsiveness: a three year follow-up.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 403-409.
- 44.** Jones A. *Asymptomatic bronchial hyperreactivity and the development of asthma and other respiratory tract illnesses in children.* Thorax 1994; 49: 757-761.
- 45.** Ulrik CS, Backer V. *Increased bronchial responsiveness to exercise as a risk factor for symptomatic asthma: findings from a longitudinal population study of children and adolescents.* Eur Respir J 1996; 9: 1696-1700.
- 46.** Sears MR, Burrows B, Flannery EM, et al. *Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children.* N Engl J Med 1991; 325: 1067-1071.

- 47.** Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, et al. *The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 924-931.
- 48.** Warke TJ, Fich PS, Brown V, et al. *Outgrown asthma does not mean no airways inflammation.* Eur Respir J 2002; 19: 284-287.
- 49.** Crimi E, Spanevello A, Neri M, et al. *Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 4-9.
- 50.** Boulet LP, Chakir J, Dube J, et al. *Airway inflammation and structural changes in airway hyperresponsiveness and asthma: an overview.* Can Respir J 1998; 5: 16-21.
- 51.** Huang G, Olivenstein R, Taha R, et al. *Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 725-729.
- 52.** Burrows B, Martinez F, Halonen M, et al. *Association of asthma with serum IgE levels and skin tests reactivity to allergens.* N Engl J Med 1989; 320: 271-277.
- 53.** Magnan A, Fourre-Julian C, Julian H, et al. *Rhinitis alone or rhinitis plus asthma: what makes the difference?* Eur Respir J 1998; 12: 1073-1078.
- 54.** de Benedictis FM, Miraglia del Giudice M Jr, Severini S, Bonifazi F. *Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease.* Pediatric Respiratory Reviews 2001; 2: 358-364.

Giovanni Battista Pajno*, Gian Luigi Marseglia**, Silvia Caimmi**, Salvatore Barberi**, Antonio Ricci**, Daniela Vita*, Lucia Caminiti*, Ignazio Barberi*, Giovanni Barberio*

* Dipartimento di Pediatria - U.O. di Allergologia Pediatrica, Università di Messina; ** Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università di Pavia

Gestione integrata della rinite allergica e dell'asma del bambino

Integrated management of childhood allergic rhinitis and asthma

Parole chiave: allergia, rinite, asma, terapie

Key words: allergy, rhinitis, asthma, therapies

Riassunto. In un lontano passato, Ippocrate intuì i legami tra la rinite allergica e l'asma bronchiale.

Ai nostri giorni la rinite rappresenta una malattia diffusa in tutto il mondo che interferisce in maniera importante con la vita personale e sociale dei bambini affetti da questa patologia.

Pertanto, le Linee Guida di trattamento devono essere adeguate per il controllo della rinite e facilitare anche il trattamento di patologie associate come la congiuntivite e l'asma.

Farmaci con confermata efficacia come antistaminici e corticosteroidi inalatori sono stati utilizzati per il trattamento dei bambini con rinite allergica intermittente e persistente.

I pazienti dovrebbero essere trattati in maniera graduale, utilizzando i farmaci più potenti in bambini con sintomatologia severa. In questo campo l'immunoterapia allergene specifica (ITS) rappresenta un passo importante verso un efficace trattamento dei pazienti con malattie respiratorie allergiche.

Nuove terapie come l'immunoterapia aspecifica (anticorpi Anti-IgE) che agiscono impedendo l'inizio della reazione immuno-allergica potranno rappresentare in futuro un'opzione promettente per il trattamento di queste condizioni patologiche.

Summary. *Already ages ago, Hippocrates had supposed the links between rhinitis and asthma. Nowadays allergic rhinitis is a world-wide health problem which can greatly interfere with personal and social life of children affected.*

Hence, guide-lines are required to facilitate and standardize the therapy required to control rhinitis and associated disorders such as conjunctivitis and asthma.

Drugs with confirmed efficacy (antihistamines, topical steroids) have been used to treat patients with intermittent or persistent allergic rhinitis.

Patients should be treated with a stepwise approach, using an increasingly powerful therapy for symptoms of increasing severity.

In this field allergen immunotherapy (SIT) represents a great step forward towards an adequate treatment of patients with allergic respiratory diseases.

New therapies, that act early in the allergic cascade, such as Anti-IgE, may provide a promising option for future treatment of these conditions.

Accettata per la pubblicazione il 27 febbraio 2004.

Corrispondenza: Dott. Giovanni Battista Pajno, Dipartimento di Pediatria - U.O. di Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Via Consolare Valeria - Gazzi 98 | 24 Messina; e-mail: Giovanni.Pajno@unime.it

Introduzione

L'osservazione clinica circa l'esistenza di "strette interazioni" tra le vie aeree superiori ed inferiori risale ai primordi della Medicina. Basti pensare, a questo proposito, che Ippocrate, il padre della Medicina moderna, riteneva che le crisi d'asma fossero la conseguenza dell'ostruzione dei bronchi da parte di secrezioni dense e vischiose che si formavano all'interno del cervello e da qui colavano nelle vie aeree inferiori ingolfandole, passando attraverso il naso (1).

Pur essendo l'ipotesi patogenetica di Ippocrate certamente fantasiosa, non c'è dubbio che lo spirito di osservazione acuto e puntuale di questo grande clinico trovi oggi giustificazione nel ruolo chiave che riveste l'immuno-flogosi nel determinismo fisiopatologico della patologia allergica.

Le conoscenze sempre più analitiche dei meccanismi dell'infiammazione allergica del tratto respiratorio (presentazione dell'antigene, fenotipi linfocitari, citochine e chemochine, molecole di adesione,

mediatori flogogeni) hanno infatti permesso di chiarire che il legame fra rinite ed asma è sostanzialmente riconducibile ad un comune denominatore del tutto indipendente dall'organo bersaglio identificabile appunto nella immuno-flogosi (2).

In quest'ottica si è andato progressivamente affermando il concetto che la rinite allergica e l'asma siano da considerare l'espressione di un identico processo patologico di natura infiammatoria che si estrinseca in distretti differenti dell'apparato respiratorio; questo insieme di osservazioni ha condotto a coniare alcune efficaci definizioni operative come *Rino-bronchite allergica*, *United Airways Disease*, *One Airway, One Disease* (2-5).

Tuttavia se è vero che l'immuno-flogosi costituisce il "legante" fra le alte e le basse vie aeree, è anche vero che il fine meccanismo biologico di "comunicazione" fra rinite e asma e più ampiamente fra naso e bronchi non è ancora perfettamente chiarito. Tuttavia si ritiene con grande verosimiglianza che siano in gioco più fattori patogenetici coinvolti singolarmente o in associazione fra loro (1-5).

Diversi studi sperimentali hanno infatti consentito di evidenziare molteplici modalità di "comunicazione" così sintetizzabili:

- stimolazione delle terminazioni neurosensoriali delle vie aeree superiori, che nella rinite allergica sono caratterizzate da iperresponsività a stimoli di

varia natura, e successiva induzione di riflessi nervosi con effetto broncospastico;

- coinvolgimento a cascata della mucosa respiratoria nel suo insieme in seguito allo stimolo iniziale allergene-mucosa nasale;

- induzione di iperreattività bronchiale e/o broncospasmo da parte dell'aria inspirata che giunge alle vie inferiori saltando il condizionamento da parte della mucosa nasale per esclusione del naso ostruito dalla dinamica respiratoria;

- rilascio nel corso della flogosi nasale di mediatori che agiscono anche a livello della mucosa delle vie distali con meccanismo sia diretto, per contiguità, sia indiretto attraverso il richiamo per via ematica verso la mucosa bronchiale di cellule e mediatori flogistici.

I dati basati solo su solide evidenze scientifiche relative ai rapporti fra rinite e asma sono stati recentemente rivisitati in modo analitico e puntuale da un Comitato internazionale di Esperti e pubblicati in un documento redatto sotto l'egida dell'O.M.S chiamato con l'acronimo A.R.I.A. (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) (6).

Nel documento A.R.I.A., è stata eseguita una revisione critica della letteratura più accreditata non solo relativa alla clinica, eziologia, fisiopatologia e terapia della rinite allergica, di cui peraltro è stata proposta una nuova classificazione che riportiamo in *figura 1*, ma anche la revisione delle evidenze

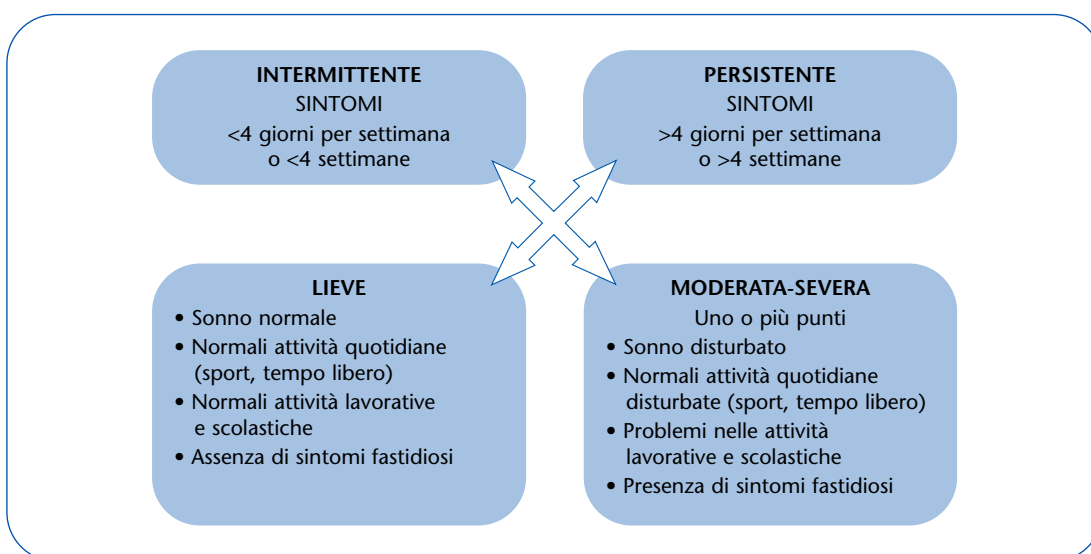


Figura 1 Classificazione della rinite allergica. Secondo il documento A.R.I.A. la rinite allergica viene suddivisa in una forma intermittente e una forma persistente a loro volta distinguibili, in analogia con la classificazione dell'asma bronchiale, in una forma lieve e una moderata-severa; in questa classificazione viene anche tenuto conto dell'aspetto relativo alla qualità di vita del paziente prendendo quindi in considerazione eventuali ripercussioni della sintomatologia rinitica sull'attività scolastica, lavorativa e ludica del soggetto. A.R.I.A., Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma initiative 2001.

della letteratura relative all'importanza di un approccio terapeutico integrato di queste due patologie.

Approccio terapeutico integrato al binomio rinite-asma

La terapia farmacologica

Il concetto della visione unitaria delle alte e basse vie aeree non ha solo una valenza accademica, ma sottende notevoli risvolti di carattere pratico nell'ottica di un approccio terapeutico integrato alle due patologie. A supporto delle osservazioni clinico-epidemiologiche e sperimentali relative allo stretto rapporto patogenetico fra le alte e le basse vie aeree numerosi studi clinici hanno infatti dimostrato che in soggetti con rinite allergica il trattamento corretto e adeguato della rinite è in grado di migliorare non solo la funzione nasale, ma di condizionare in positivo anche l'iperreattività bronchiale e i sintomi asmatici e secondo alcune evidenze di prevenire lo sviluppo di asma.

Le misure da attuare per la cura del bambino con rinite allergica sono diverse e si basano principalmente sulla prevenzione ambientale, nell'obiettivo di evitare per quanto possibile il contatto della mucosa nasale con l'allergene o gli allergeni in causa e con eventuali fattori irritanti aspecifici, sull'impostazione di una corretta ed adeguata terapia farmacologica e quando indicato sull'immunoterapia specifica. Tali misure vanno adattate ed integrate fra di loro, caso per caso, sulla base dell'età del bambino, degli allergeni in causa, dell'espressività temporale e della gravità delle manifestazioni cliniche.

Dato che il controllo della flogosi è l'obiettivo primario del trattamento sia della rinite allergica sia dell'asma, tre sono le classi di farmaci che possono razionalmente trovare un impiego nella gestione integrata di entrambe le patologie: gli antistaminici, i corticosteroidi e gli antileucotrieni.

L'istamina è uno dei principali mediatori implicati nella genesi dell'infiammazione allergica. L'impiego degli antistaminici nei soggetti affetti da rinite allergica è efficace nel controllare sintomi mediati principalmente dall'azione dell'istamina e cioè il prurito, la lacrimazione e la rinorrea, mentre è scarso l'effetto sulla componente ostruttiva, appannaggio invece del trattamento con steroidi topici (6).

Numerose evidenze sperimentali hanno documentato che alcuni antistaminici di nuova generazione (e dimostratamente cetirizina, levocetirizina,

loratadina, desloratadina) svolgono, oltre all'azione antistaminica, una marcata attività "anti-allergica-antinfiammatoria" (6-16). Tali molecole sono infatti in grado di interferire a diversi livelli con la cascata della flogosi allergica riducendo l'infiltrato infiammatorio eosinofilo nella mucosa, la dismissione di citochine infiammatorie e l'espressione di molecole di adesione leucocitaria, in particolare dell'ICAM-1. La molecola ICAM-1 costituisce il ligando per i recettori linfocitari LFA-1 e Mac-1 e la riduzione della sua espressione partecipa di conseguenza a quella dell'infiltrato infiammatorio leucocitario a livello mucosale. A questa attività antinfiammatoria dei nuovi antistaminici è da ascrivere verosimilmente la loro efficacia come supporto nel trattamento dell'asma.

Alcuni lavori sottolineano a questo proposito l'effetto positivo di cetirizina in soggetti con rinite e asma nel ridurre i sintomi asmatici e nel consentire una riduzione significativa di β_2 -stimolanti, esercitando quindi un effetto additivo ai farmaci anti-asmatici (17). In uno studio condotto in soggetti affetti da rinite stagionale e asma moderato la terapia con loratadina più pseudoefedrina ha dimostrato un miglioramento significativo sui sintomi asmatici, e riduzione dell'uso di farmaci anti-asmatici in particolare di β_2 -stimolanti a breve durata d'azione (18); dati del tutto sovrapponibili sono stati recentemente ottenuti con l'impiego di desloratadina (19).

La stretta connessione esistente tra rinite, infezioni virali delle vie superiori e asma, particolarmente evidente nei bambini, viene ascritta in gran parte alla sovra-espressione a livello mucosale della molecola ICAM-1 che si osserva nei soggetti con rinite allergica. Tale molecola oltre che il veicolo di cellule infiammatorie dal sangue verso la mucosa, costituisce anche, a livello epiteliale, uno dei principali recettori dei Rhinovirus e ciò giustifica pertanto la maggiore suscettibilità alle infezioni virali osservabile nei soggetti allergici non adeguatamente curati. In due recenti studi è stato confermato che il trattamento continuativo e prolungato con antistaminici è in grado non solo di controllare i sintomi nasali, ma anche di ridurre l'incidenza di riesacerbazioni asmatiche (20) e il consumo di farmaci anti-asmatici (21).

I corticosteroidi topici nasali sono i farmaci antinfiammatori più potenti essendo in grado di interferire a diversi livelli nell'ambito della complessa e articolata risposta infiammatoria allergica. La marcata riduzione della flogosi indotta dai corticosteroidi

topici nasali si riflette direttamente, da un punto di vista clinico, sull'ostruzione nasale che è sostenuta e amplificata dalla flogosi stessa; indirettamente, tuttavia, gli steroidi presentano anche una discreta efficacia sui sintomi essudativi: rinorrea, prurito e starnuti. Sono quindi gli unici farmaci che consentono il controllo della sintomatologia rinitica *in toto*.

La remora circa l'uso prolungato di questi farmaci nel trattamento della rinite allergica per il potenziale rischio di effetti collaterali sistemici e in particolare ritardo della crescita e soppressione dell'asse ipofisi-ipotalamo-surrene, è stata in gran parte ridimensionata da studi clinici e sperimentali che ne hanno dimostrato una buona tollerabilità, anche in età pediatrica. Alle dosi raccomandate nessuna delle molecole attualmente disponibili in commercio si è dimostrata in grado di determinare modificazioni sostanziali dell'asse ipotalamo-ipofisario (6, 22).

Diversi studi hanno dimostrato che la somministrazione di steroidi intranasali nei pazienti con rinite allergica e asma non solo è efficace nel controllare i sintomi nasali, ma migliora anche quelli asmatici, i test di funzionalità respiratoria e l'iperreattività bronchiale indotta dallo sforzo (23). Ad esempio uno studio condotto su pazienti con rinite allergica stagionale ha dimostrato che la somministrazione di fluticasone propionato per via intranasale attenua significativamente l'aumento della reattività bronchiale alla metacolina che si manifesta nella stagione di esposizione ai pollini (24). In particolare, nel gruppo placebo l'esposizione ai pollini stagionali provoca un'importante diminuzione della quantità di metacolina necessaria per indurre broncocostrizione, mentre nel gruppo trattato con fluticasone propionato per via intranasale i valori di base della metacolina non sono significativamente modificati rispetto ai valori misurati prima dell'esposizione ai pollini. Dati del tutto sovrapponibili circa la riduzione della sensibilità alla metacolina sono stati ottenuti anche con l'uso di beclometasone intranasale (25). Un'ulteriore prova di come il trattamento delle alte vie possa influenzare la funzione delle basse vie aeree emerge da uno studio di Watson (26); lo studio è stato condotto in doppio cieco con placebo in pazienti pediatriche utilizzando beclometasone per 4 settimane; dopo le 4 settimane di terapia si è osservato, oltre al miglioramento della sintomatologia rinitica, anche un parallelo e significativo miglioramento della reattività bronchiale. In uno studio di Reed non viene dimostrato alcun

effetto sulla reattività bronchiale in seguito al trattamento con placebo o cromoni, mentre la flunisolide e il beclometasone somministrate per via nasale hanno dimostrato un effetto significativamente positivo sulla funzionalità respiratoria (27). Recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo condotto su una vasta coorte di pazienti che ha dimostrato che in soggetti affetti da asma e rinite il trattamento della rinite con mometasone furoato riduce in modo significativo il numero di accessi ospedalieri e il numero di visite per asma (28).

Gli antileucotrieni costituiscono un altro presidio terapeutico di grande interesse nella gestione della flogosi naso-bronchiale.

I leucotrieni vengono prodotti a partire dalla catena metabolica dell'acido arachidonico attraverso l'azione dell'enzima 5-lipoossigenasi e sono presenti nelle secrezioni sia del naso sia dei bronchi. In particolare i cisteinil-leucotrieni si legano ad uno specifico recettore e causano a livello della mucosa nasale e bronchiale una serie di eventi tipici della reazione infiammatoria: aumento della permeabilità vascolare, edema mucoso, incremento della produzione di muco, azione chemo-attraente per eosinofili e neutrofilii e, a livello bronchiale, spasmo della muscolatura liscia. L'antagonismo al loro recettore mediante molecole che competono con i cisteinil-leucotrieni a livello recettoriale è attualmente accettato come modalità terapeutica nel trattamento dell'asma e il loro impiego è codificato nelle principali Linee Guida internazionali per il trattamento di questa patologia. Basandosi su queste premesse biologiche e soprattutto sull'evidenza sperimentale di un ruolo flogogeno dei leucotrieni anche a livello nasale, gli anti-leucotrieni sono stati proposti come terapia di associazione con antistaminici e/o steroidi topici anche per il trattamento della rinite allergica in particolare nelle forme con asma concomitante (6); attualmente tale indicazione, approvata dalla FDA (Food and Drug Administration), è in fase di approvazione anche dall'EMA (European Agency for the Evaluation of Medical Products) (6-29).

La terapia immunologica

L'immunoterapia allergene specifica

Le indicazioni dell'ITS per il trattamento dell'asma allergico e della rinite allergica sono state in passato considerate separatamente (30).

Questa separazione ha provocato l'insorgenza di numerosi problemi per il trattamento dei pazienti allergici (31, 32), probabilmente perché l'allergia IgE mediata non è stata considerata una patologia che interessa contemporaneamente più organi ed apparati (33).

È quindi importante considerare l'ITS come un trattamento basato sulla sensibilizzazione allergica "in sé" piuttosto che sull'espressione clinica dell'allergene in quanto molti pazienti presentano nel decorso della loro vita la Dermatite Atopica, l'Asma Bronchiale, la Rinite Allergica contemporaneamente o in successione.

Pertanto, è veramente giunto il momento di "Pensare Globalmente per Agire Globalmente".

Uno studio multicentrico nord-europeo ha verificato la possibilità di prevenire l'asma in bambini (6-14 anni) affetti da rinite allergica causata dai pollini di Graminacee e Betulla.

Dopo 3 anni di immunoterapia 19 bambini dei 79 trattati con l'immunoterapia hanno sviluppato asma in confronto a 32 dei 72 del gruppo di controllo.

Questi risultati suggeriscono che l'immunoterapia può essere utilizzata come intervento terapeutico precoce per il trattamento delle malattie respiratorie allergiche (34).

Tuttavia rimane da verificare se l'ITS ritarda, in bambini affetti da rinite, la comparsa dell'asma bronchiale o la previene completamente.

La questione dell'intervento terapeutico precoce è, riguardo la progressione delle allergopatie respiratorie, di importanza centrale.

Eng ha evidenziato l'efficacia dell'ITS in bambini allergici ai pollini di Graminacee affetti da rinocongiuntivite allergica e asma stagionale (35).

L'immunoterapia è risultata efficace nel migliorare i sintomi nasali e nel ridurre la frequenza del broncospasmo.

Dopo 6 anni dalla sospensione del trattamento è stata verificata l'efficacia a lungo termine sui sintomi, rinite, congiuntivite, asma e sul decorso dell'asma stagionale: 46 bambini su un totale di 69 (67%) del gruppo trattato con vaccino antiallergico ha presentato la remissione dell'asma; solo 10 bambini su un totale di 80 (13%) del gruppo di controllo ha presentato un andamento simile al gruppo trattato con ITS.

Negli ultimi anni sono state proposte vie alternative di somministrazione dell'ITS per migliorare la tollerabilità e l'adesione al trattamento (36). Il vaccino somministrato per via sublinguale (SLIT)

è attualmente molto utilizzato per il trattamento delle allergopatie respiratorie in tutta l'Europa (37). Recentemente il vaccino SLIT è risultato efficace anche a lungo termine, dopo la sospensione, evidenziando così un profilo terapeutico molto simile al vaccino sottocutaneo SCIT.

Dopo 10 anni di osservazione (5 anni di vaccinazione più 5 anni di *follow-up*) il gruppo di bambini che aveva praticato l'immunoterapia per via sublinguale - SLIT (Acari della Polvere di Casa), presentava meno sintomi asmatici ed utilizzava meno farmaci rispetto al gruppo di controllo (38).

L'immunizzazione passiva: Gli anticorpi Anti-IgE

Dal Luglio 2003 la FDA americana ha permesso la commercializzazione negli Stati Uniti degli anticorpi Anti-IgE (Omalizumab), per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave, della rinite allergica grave e delle forme gravi di allergia alimentare. L'utilizzo dell'Omalizumab è stato concesso momentaneamente solo per i pazienti di età superiore a 12 anni.

Tuttavia, due trial sono stati portati a termine in età pediatrica (39, 40) evidenziando l'efficacia del trattamento durante il periodo di somministrazione degli anticorpi Anti-IgE, in bambini asmatici ed in altri con rinite.

Inoltre l'immunizzazione passiva con anticorpi Anti-IgE è stata associata con l'immunizzazione attiva - immunoterapia allergene specifica, aumentando l'efficacia di quest'ultima per il trattamento di bambini affetti da rinite allergica causata dai pollini di Graminacee e di Betulla (41).

Studi sono in corso per accertare l'efficacia degli anticorpi Anti-IgE nei bambini affetti da allergia respiratoria e cutanea per evidenziare se possono ridurre il rischio nei pazienti trattati di sviluppare asma.

Nonostante questo approccio terapeutico rappresenti una vera e propria immunizzazione passiva e pertanto per forza di cose temporanea, la sua efficacia nel ridurre le IgE circolanti totali e specifiche, ne fanno un trattamento vantaggioso per il controllo delle malattie allergiche.

Conclusioni

La rinite allergica dovrebbe essere curata come "una parte" dell'infiammazione allergica sistemica, verificando sempre la possibilità di una comorbilità con altre patologie soprattutto con la congiuntivite, la sinusite, l'otite media, l'asma bronchiale.

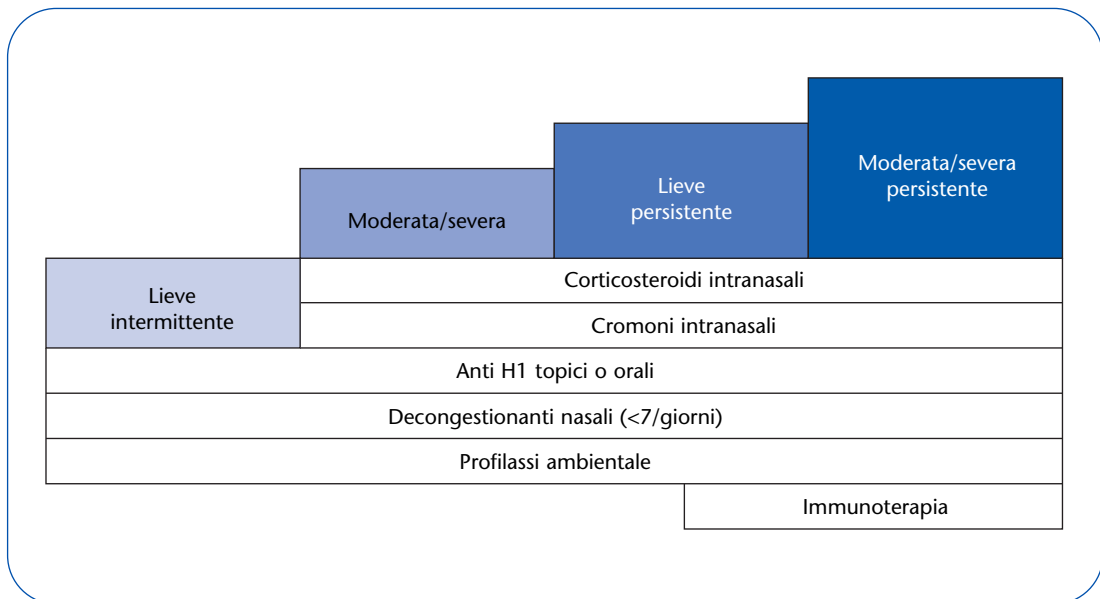


Figura 2 Terapia della rinite allergica. Modificato da Bousquet J et al. Clin Exp Allergy 2002; 2: 38-43.

Tutto ciò ha importanti implicazioni per la valutazione ed il trattamento dei bambini con rinite allergica. Un'adeguata terapia della rinite (Figura 2) può avere importanti conseguenze in termini di riduzione della prevalenza e della severità dell'asma. I dati disponibili in letteratura evidenziano come i corticosteroidi nasali, gli antistaminici e l'immunoterapia allergene specifica (Terapia integrata) sono utili per il trattamento della rinite allergica

“in sé” e rappresentano un'importante componente di un trattamento efficace delle altre condizioni patologiche che coesistono e/o complicano la rinite.

Nuove terapie come gli antileucotrieni e soprattutto l'immunoterapia aspecifica con anticorpi Anti-IgE potranno rappresentare un'opzione promettente per una sempre più efficace terapia di queste condizioni patologiche.

Bibliografia

1. D'Amato G. *The links between allergic asthma and rhinitis*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 471-474.
2. Vignola AM, Bousquet J. *Rhinitis and asthma: a continuum of disease?* *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 674-677.
3. Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. *Relationships between rhinitis and asthma*. *Allergy* 1998; 42: 833-839.
4. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. *Links between Rhinitis and asthma*. *Allergy* 2003; 58: 691-706.
5. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. *United airways disease: therapeutic implications*. *Thorax* 2000; 55: s26-27.
6. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-334.
7. The International Study of asthma and allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1988; 351: 1225-1232.
8. Liuneberg A, Nielsen N, Frolund L, et al. *The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study*. *The Copenhagen Allergy Study* 2002; 57: 1048-1052.
9. Simons FE. *Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 534-540.
10. Kapsali T, Horowitz E, Diemer F, Togias A. *Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics*. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S138.
11. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R. *Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subject*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-304.
12. Huse DM, Hartz SC, Russel MW, et al. *Allergic rhinitis may worsen asthma symptoms in children: The international asthma outcomes registry*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A860.
13. Busse W. *Epidemiology of rhinitis and asthma*. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 284-285.
14. Verdiani P, Di Carlo S, Baronti A. *Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperactivity between seasonal and perennial rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 576-582.
15. Busse WW. *The role of respiratory infections in airway hyperresponsiveness and asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: S77-79.
16. *Requirements for medications commonly used in the treatment of allergic rhinitis*. *Allergy* 2003; 58: 192-197.
17. Grant JA, Nicodemus CF, Findaly SR. *Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma prospective, randomized controlled trial*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 923-932.
18. Corren J, Harris AG, Aronson D, et al. *Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 100: 781-788.
19. Baena-Cagnani C. *Desloratadine improved asthma symptoms and reduced bronchodilator use in 2 studies of patients with asthma and SAR*. *American College of Allergy Asthma Immunology Seattle*. November 2000.
20. Ciprandi G, Tosca MA, Passalacqua G, Canonica GW. *Long term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and supplemental medication use in children with mite allergy*. *ANN Allergy Asthma Immunol* 2000.
21. Ciprandi G, Ricca V, Tosca MA. *Continuous anti-histamine treatment controls allergic inflammation and reduces respiratory morbidity in children with mite allergy*. *Allergy* 1999; 54: 358-365.
22. Boner AL. *Effects of intranasal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S32-39.
23. Scadding GK. *Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 108: S59-64.
24. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, et al. *Once daily intranasal fluticasone reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis*. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 274-282.
25. Corren J, Adinoff AD, Buckmeier AD, Irvin CG. *Nasal beclometasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 274-282.

- 26.** Watson WY, Becker AB, Simons FER. *Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness.* J Allergy Clin Immunol 1993; 91: 97-101.
- 27.** Reed CE, Marcoux JP, Wesh PW. *Effect of topical nasal treatment on asthma symptoms.* J Allergy Clin Immunol 1988; 81: 1042-1047.
- 28.** Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. *Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma.* J Allergy Clin Immunol 2002; 108: 636-642.
- 29.** Bousquet J, Lund VJ, van Cauwenberge P, et al. *Implementation of guidelines for seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial.* Allergy 2003; 58: 733-741.
- 30.** Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO Position Paper.* Allergy 1998; 53: 1-42.
- 31.** Norman PS. *Is there a role for immunotherapy in the treatment of asthma? Yes.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1225-1226.
- 32.** Barnes P. *Is there a role for immunotherapy in the treatment for asthma? No.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1227-1228.
- 33.** Bousquet J, Demoly P, Michel FB. *Specific immunotherapy in rhinitis and asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87 (Suppl 1): 38-42.
- 34.** Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT Study).* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 251-256.
- 35.** Eng PA, Reinhold M, Gnehm HP. *Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children.* Allergy 2002; 57: 306-312.
- 36.** Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. *Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study.* Allergy 2000; 55: 842-849.
- 37.** Canonica GW, Passalacqua G. *Noninjection routes for immunotherapy.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 437-448.
- 38.** Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 206-210.
- 39.** Berger W, Gupta N, McAlary 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.
- 40.** Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, et al. *The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2002; 110: 728-735.
- 41.** Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, et al. *Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis.* J Allergy Clin

Storia naturale dell'asma infantile

Natural history of childhood asthma

Parole chiave: asma dall'infanzia all'età adulta

Key words: *asthma from childhood to adulthood*

Riassunto. Gli studi sulla storia naturale dell'asma sono rappresentati da analisi di coorti longitudinali che rivalutano periodicamente i pazienti dalla nascita all'età adulta. Pochi in realtà sono tali studi e la causa del loro basso numero è legata alla tipologia dell'analisi che richiede un'organizzazione complessa e costi elevati. Dagli studi eseguiti emerge che la malattia inizia nell'infanzia e si protrae nell'età adulta in una percentuale di casi elevata, che l'atopia è un fattore di rischio di proseguimento dei sintomi nell'età adulta, che il tabagismo attivo favorisce la ricomparsa dei sintomi della malattia e che la persistenza dei sintomi nel bambino e durante l'adolescenza aumenta il rischio di persistenza della malattia nell'età adulta. Altri studi in futuro sono necessari per valutare l'effetto della terapia eseguita nell'infanzia sul divenire della malattia in età adulta.

Summary. *Studies on natural history of asthma are made with longitudinal cohorts. During these studies the subjects are evaluated periodically which results in very high costs thus reducing the number of papers published. From the few studies performed on asthma it has emerged that asthma starts in childhood and has a relapsing course in most subjects. The persistence of symptoms in adulthood appears strongly associated with atopy in childhood, active cigarette smoking and female gender. More longitudinal studies are needed to evaluate the effect of international guidelines of diagnosis and therapy on the persistence of symptoms from childhood to adulthood.*

Accettata per la pubblicazione il 27 febbraio 2004.

Corrispondenza: Prof. Angelo Barbato, Dipartimento di Pediatria - Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Introduzione

L'approccio epidemiologico delle malattie croniche è indispensabile per cercare di capire la loro origine, la storia naturale e i fattori associati di rischio, per valutare anche i benefici di un'azione terapeutica collettiva.

Numerosi studi epidemiologici sull'asma e l'allergia sono stati fatti in questi ultimi anni sia nell'adulto sia nel bambino. La maggior parte di questi lavori è fondata su studi trasversali che fotografano una popolazione in un certo momento e questi studi permettono di valutare la presenza di sintomi, le caratteristiche demografiche, immunologiche e funzionali dei soggetti malati in confronto con i sani.

Pochissimi sono invece gli studi che hanno permesso di avere un riflesso dinamico sulle malattie

respiratorie, tenendo conto della loro evoluzione nel tempo e in particolare prendendo in considerazione i primi anni di vita, che verosimilmente condizionano poi il futuro delle malattie respiratorie. Solo gli studi longitudinali sono suscettibili di riflettere la storia naturale dell'asma e di identificare i fattori che ne determinano l'evoluzione. Gli studi di coorte longitudinale sono i più difficili e i più costosi quando sono realmente prospettici. Necessitano infatti la selezione di grandi campioni di popolazione, la raccolta di tutti i dati di interesse dalla partenza della coorte e successivamente in modo regolare e ripetuto nel tempo. I loro risultati sono tanto più interessanti quanto più lunga è la durata dello studio.

Ci sono ovviamente alcune difficoltà da superare: l'analisi deve essere continuata nel tempo, anche

se alcuni soggetti sono perduti di vista o hanno abbandonato la zona geografica di partenza. In certi casi è anche possibile che il rischio studiato si modifichi nel tempo, o che i soggetti sorvegliati cambino il loro comportamento adeguandosi a ciò che è oggetto dello studio.

In caso di asma si può obiettare che il trattamento subito in giovane età modifichi il divenire della malattia, e che esso non sia confrontabile con quello riferito da coorti di soggetti presi in carico prima dell'arrivo delle Linee Guida internazionali di diagnosi e terapia.

Coorti respiratorie

Per le difficoltà descritte, pochi sono gli studi di coorte esistenti e rari quelli specificamente fatti per valutare l'asma.

I principali studi di coorte analizzano i fattori di rischio respiratorio dal lattante all'età adulta e sono riportati in *tabella 1*.

La coorte inglese del 1958

Inizialmente costituita a livello nazionale per studiare la mortalità e la morbilità perinatali, la coorte è iniziata nel 1958 e comprende un gran numero di soggetti seguiti a lungo e con spirometrie ripetute (1). Al di fuori dei dati perinatali, poche informazioni si hanno per il periodo da 0-6 anni. I

soggetti nati tra il 3 e 9 marzo 1958 sono stati l'oggetto di un questionario compilato dai genitori e sono stati esaminati all'età di 7, 11, 16, 23 e 33 anni. Il primo rapporto di questa coorte arrivata all'età adulta è stato fatto quando i soggetti avevano raggiunto i 23 anni di età (2) e mette in evidenza un legame tra malattie respiratorie infantili e sintomi rilevati nell'età adulta. All'età di 33 anni questa coorte è stata oggetto di un'analisi dettagliata (1). Questa conferma la nozione che una gran percentuale di soggetti che hanno asma all'età di 6-7 anni mantiene respiro sibilante anche nell'età adulta, mentre in altri casi i sintomi scompaiono. Il tabagismo e l'atopia sembrano essere i due fattori di rischio in grado di rendere perenni i sintomi o di favorirne la ricomparsa. La storia naturale di questa coorte mostra una minoranza di asmatici persistenti (5%) senza remissione dei sintomi dall'infanzia all'età adulta, un terzo di remissioni complete a 33 anni di età, ma una maggioranza di casi (60%) in cui l'asma persiste al di là dell'infanzia o ricompare a un dato momento della vita adulta. Sul piano funzionale lo studio di un campione di questa coorte ha mostrato un legame tra l'ostruzione bronchiale nell'età adulta e il reperto di respiro sibilante nell'infanzia, e ancor più se esso persisteva fino all'adolescenza (3).

Per quanto riguarda altri fattori di rischio, lo studio della sensibilizzazione ai pneumoallergeni ha

Tabella 1 Principali studi di coorte che analizzano i fattori di rischio respiratorio dall'infanzia all'età adulta. *Coorte di pazienti asmatici selezionati non rappresentativi della popolazione generale.

Sede	Anno d'inizio	Età d'inizio	Numero di soggetti all'inizio dello studio	Età adulti	Numero adulti	Bibliografia
UK	1958	Nascita	17.414	23 33	14.571 5.801	2 1
Melbourne	1964	7 anni	401	28 35	323 327	5 8
Groningen* (Olanda)	1966-1969	5-14 anni	119	32-42	101	15
Tasmanie	1968	7 anni	8.683	29-32	1.723	11
Groningen* (Olanda)	1972-1976	8-12 anni	406	20-29	285	16
Poole (UK)	1976-1977	Nascita	100	22	63	14
Belmont (Australia)	1982	8-10 anni	718	23-27	498	12
Dunedin (Nuova Zelanda)	1972-1973	Nascita	613	26	613	17

confermato la nozione che l'atopia è più frequente nelle famiglie poco numerose o presso i primogeniti (4).

La coorte australiana del 1964

La coorte di Melbourne inizia nel 1964 ed è meno numerosa di quella inglese (5). Inizia con una popolazione di 7 anni che è riesaminata all'età di 21, 28, 35 e 42 anni (6-9). I risultati iniziali di questa coorte erano analoghi a quelli della coorte britannica del 1958: la comparsa di respiro sibilante nei primi anni di vita ha conseguenze nell'età adulta in termini di sintomi e anche di funzionalità respiratoria. Anche se gli autori constatano una diminuzione e a volte la scomparsa dei sintomi con l'adolescenza, molti dei pazienti hanno una recidiva di broncospasmo. Meno del 20% dei soggetti con respiro sibilante nell'infanzia vedono la completa scomparsa dei sintomi all'adolescenza; il 45% dei soggetti, che hanno avuto un miglioramento notevole dell'asma con l'adolescenza, hanno nell'età adulta qualche episodio di broncospasmo. Sul piano funzionale i soggetti, che hanno avuto più episodi nell'infanzia, hanno un maggior declino della funzionalità respiratoria e questo indipendentemente dalla reattività bronchiale misurata nell'età adulta (10). Questa tendenza è confermata all'età di 28, 35 e 42 anni con la nozione che il respiro sibilante diventa perenne quando è presente nell'adolescenza, mantenendo la gravità o meno nel tempo (7-9); così dal 50 all'80% dei soggetti che hanno episodi di respiro sibilante grave durante l'infanzia, ne mantengono la caratteristica all'età di 35 anni. La stessa constatazione era fatta per soggetti con sintomi lievi (9). Nelle situazioni di gravità intermedia è, in compenso, più frequente osservare delle fluttuazioni nel tempo, sia di un miglioramento sia di un peggioramento.

Le altre coorti

La coorte di Tasmania costituisce anch'essa uno dei grandi studi prospettici condotti dall'infanzia all'età adulta (11). Iniziata nel 1968 nei bambini in età scolare in Tasmania, nati nel 1961, essa ha permesso di seguire una popolazione di oltre 8.000 soggetti, tra questi un campione di 2000 individui è stato analizzato nel 1991 per confrontare il divenire degli asmatici rispetto ai non asmatici. Anche in questa coorte, come nelle precedenti, è emerso che la nozione di asma nell'infanzia è un fattore predittivo di asma nell'età adulta; altri fattori di

rischio emersi sono il sesso femminile e l'asma tra i parenti. Questa informazione dell'influenza degli antecedenti familiari e del sesso, sul divenire della malattia, è ritrovata anche in un'altra coorte australiana in cui si riporta come l'asma tra i parenti è un fattore di rischio di ricomparsa del respiro sibilante nell'età adulta, e in cui il sesso femminile è un fattore di rischio per lo sviluppo della iperreattività bronchiale, mentre il sesso maschile favorirebbe la comparsa tardiva dell'atopia (12). L'interpretazione di questi risultati appare difficile, perché alcune di tali coorti non sono partite dalla nascita in termini di analisi dei fattori di rischio. Una coorte fatta nel Regno Unito su un piccolo numero di soggetti ha fornito qualche ulteriore informazione sull'influenza dei primi anni di vita sul divenire della malattia (13, 14). La sensibilizzazione agli allergeni alimentari è apparso un fattore predittivo di atopia di cui sappiamo la stretta connessione con la comparsa di asma. La persistenza dei sintomi oltre i 5 anni era strettamente correlata con lo sviluppo di atopia e di iperreattività bronchiale nell'età adulta, mentre la scomparsa dei sintomi di broncospasmo prima dei 5 anni è apparso come un fattore predittivo di assenza di asma.

Pochi studi infine hanno valutato l'effetto della terapia antiasmatica sul divenire della malattia. Una coorte olandese ha seguito una popolazione di 119 bambini asmatici dall'età di 5-14 anni per un periodo sufficientemente prolungato, e cioè fino a 42 anni (15). In questa coorte un minore declino del FEV₁ all'età di 22 e 32 anni è stato osservato per i pazienti asmatici che facevano uso di corticosteroidi inalati e che non fumavano.

Un'altra pubblicazione che utilizzava una parte di questa coorte, ma costituita da 406 bambini seguiti dall'età di 8-12 anni fino all'età adulta, per un intervallo medio di 14,8 anni, dimostrava come il sesso femminile e il grado di reattività bronchiale nell'età giovanile fossero importanti fattori predittivi del grado di iperreattività bronchiale nell'adulto (16).

Un recente studio fatto in Nuova Zelanda su soggetti asmatici seguiti dalla nascita fino ai 26 anni di età ha dimostrato che il 51,4% dei 613 soggetti, che avevano completato lo studio, aveva riferito respiro sibilante a uno o più controlli. Il 14,5% aveva avuto persistenza di respiro sibilante dall'infanzia all'età adulta; il 27,4% aveva avuto una remissione completa; mentre il 12,4% aveva avuto ricadute

fino all'età di 26 anni. Fattori di rischio per la persistenza del respiro sibilante e le ricadute erano risultati in questo studio l'allergia agli acari, l'iperreattività bronchiale, il sesso femminile e il fumo di sigarette. Più precoce era l'età di insorgenza dei sintomi, maggiore appariva il rischio di ricidive, mentre la funzionalità respiratoria risultava consistentemente più bassa nei soggetti con respiro sibilante persistente.

Anche questi dati suggeriscono che l'evoluzione dell'asma nell'età adulta è fortemente determinata da fattori che ne influenzano l'insorgenza e l'evoluzione nell'età infantile (17).

Considerazioni su questi studi

La prima considerazione apparentemente banale è che la patologia respiratoria dell'età infantile ha delle ripercussioni nell'età adulta. Questo è particolarmente vero per le situazioni estreme in cui si è rilevato che i pazienti più gravi nell'età infantile continuano ad essere sintomatici nell'età adulta, mentre quelli con sintomi più leggeri vedono scomparire la malattia. La situazione intermedia è più difficile da capire perché è suscettibile di modificazioni nel tempo anche in considerazione della terapia eseguita.

Uno dei vantaggi delle coorti è di permetterci una valutazione a lungo termine, da cui appare evidente che, anche se esiste una tendenza al miglioramento dell'asma durante l'adolescenza, la sua

tendenza alla ricidiva nel tempo è frequente. Questo ci invita alla prudenza nel tranquillizzare i genitori sull'evoluzione futura della malattia per non indurli a sottovalutare i sintomi che poi ricompaiono nell'età adulta. L'insegnamento che possiamo trarre da queste coorti è quello di stimolare ad un'attenta valutazione del periodo cerniera rappresentato dall'adolescenza e a una rivalutazione clinica dell'iperreattività bronchiale nell'età adulta per i soggetti che erano sintomatici da bambini.

Infine alcune considerazioni vanno fatte sui fattori di persistenza della malattia:

- l'atopia è un fattore di rischio di proseguimento dei sintomi nell'età adulta;
- il tabagismo attivo e il sesso femminile favoriscono la ricomparsa dei sintomi della malattia;
- il perdurare dei sintomi nel bambino e durante l'adolescenza aumenta il rischio di persistenza della malattia nell'età adulta.

Quindi, già dall'età infantile dovrebbero essere programmate delle misure di prevenzione dell'evoluzione dell'asma all'età adulta, come il controllo dell'atopia e del tabagismo attivo e passivo. Resta da valutare nel tempo se le strategie terapeutiche attuali promosse con le varie Linee Guida internazionali saranno in grado di migliorare nel tempo la funzione respiratoria di questi pazienti. Studi futuri su altre coorti sono quindi necessari per valutare anche questo aspetto del problema.

Bibliografia

1. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. *Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort.* BMJ 1996; 312: 1195-1209.
2. Strachan DP, Anderson HR, Bland JM, Peckham C. *Asthma as a link between chest illness in childhood and chronic cough and phlegm in young adults.* Br Med J 1988; 296: 890-893.
3. Strachan DP, Griffiths JM, Johnston ID, Anderson HR. *Ventilatory function in British adults after asthma or wheezing illness at ages 0-35.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1629-1635.
4. Strachan DP, Johnston ID, Johnston ID, Anderson HR. *Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults.* J Allergy Clin Immunol 1997; 99: 6-12.
5. Kelly WJ, Hudson I, Phelan PD, et al. *Childhood asthma in adult life: a further study at 28 years of age.* Br Med J 1987; 294: 1059-1062.
6. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. *The natural history of childhood asthma to adult life.* Br Med J 1980; 280: 1397-1400.
7. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. *Outcome of childhood asthma in mid-adult life.* BMJ 1994; 309: 95-96.
8. Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, et al. *Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2177-2181.
9. Horak E, Lanigan A, Roberts M, et al. *Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42.* BMJ 2003; 326: 422-423.
10. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, et al. *Childhood asthma and adult lung function.* Am Rev Respir Dis 1988; 138: 26-30.
11. Jenkis MA, Hopper JL, Bowes G, et al. *Factors in asthma as predictor of asthma in adult life.* Br Med J 1994; 309: 90-93.
12. Xuan W, Marks GB, Toelle BG, et al. *Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness.* Thorax 2002; 57: 104-109.
13. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. *Natural history of asthma in childhood-a birth cohort study.* Arch Dis Child 1991; 66: 1050-1053.
14. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. *A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 176-180.
15. Grol MH, Gerritsen J, Vonk JM, et al. *Risk factors for growth and decline of lung function in asthmatic individuals up to age 42 years. A 30-year follow-up study.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1830-1837.
16. Roorda RJ, Gerritsen J, van Aalderen WM, et al. *Follow-up of asthma from childhood to adulthood: influence of potential childhood risk factors on the outcome of pulmonary function and bronchial responsiveness in adulthood.* J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 575-584.
17. Sears MR, Greene JM, Wiecek EM, et al. *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood.* N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.

Daniela Vita, Carlo Capristo*, Lucia Caminiti, Giuseppina Di Dio, Franz Barberio, Giovanni Battista Pajno

Dipartimento di Pediatria - U.O. di Allergologia Pediatrica, Università di Messina; * Dipartimento di Pediatria, Università di Napoli

Associazione (comorbidità) tra dermatite atopica ed asma bronchiale

Comorbidity of atopic dermatitis and bronchial asthma

Parole chiave: Dermatite Atopica (DA), Asma Bronchiale (AB), comorbidità, sensibilizzazione epicutanea

Key words: Atopic Dermatitis (AD), Bronchial Asthma (BA), comorbidity, epicutaneous sensitization

Riassunto. La dermatite atopica è una delle più comuni malattie della cute osservate nei bambini.

Essa precede solitamente lo sviluppo dell'asma bronchiale e della rinite e può essere considerata come una vera e propria "porta di entrata" per lo sviluppo delle altre malattie allergiche.

Molti studi longitudinali hanno confermato che la dermatite atopica predispone i bambini allo sviluppo dell'asma bronchiale allergico. Inoltre, la sensibilizzazione per via cutanea con allergeni è in grado di aumentare la reattività bronchiale e di provocare una risposta immunitaria sistemica.

Questi dati suggeriscono che una comorbidità tra dermatite atopica e asma bronchiale può essere riscontrata nella pratica clinica. Entrambe le malattie sono caratterizzate da un aumento dei T linfociti, degli eosinofili e delle IgE circolanti.

Per tale motivo un efficace trattamento della DA potrebbe prevenire lo sviluppo successivo delle malattie respiratorie allergiche o almeno ridurre la severità dell'asma.

Summary. Atopic Dermatitis (AD) is one of the most common skin disorders seen in infants and children.

It is often the first manifestation preceding appearance of asthma and rhinitis and is an "entry point" for subsequent systemic allergic diseases.

Several longitudinal studies suggest that AD predisposes to the development of allergic asthma.

Moreover the epicutaneous sensitization with allergens predisposes to airway hyperreactivity and promotes a systemic immunological response.

These data suggest a "comorbidity" between atopic dermatitis and asthma on the clinical practice, which both show an increase of T lymphocytes, eosinophils and IgE antibodies.

An effective management of AD could prevent the development of respiratory allergy or at least reduce the severity of asthma.

Accettata per la pubblicazione il 27 febbraio 2004.

Corrispondenza: Dott. Giovanni Battista Pajno, Dipartimento di Pediatria - U.O. di Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario, Via Consolare Valeria - Gazzi 98124 Messina; e-mail: Giovanni.Pajno@unime.it

Introduzione

La Dermatite Atopica (DA) è una delle più comuni malattie della cute osservata nei bambini; compare prima dei sei mesi di vita nel 45% dei casi e prima dell'età di un anno nel 60% dei casi. In una percentuale compresa tra 80-85% la dermatite atopica compare prima dei 5 anni di vita (1).

La prevalenza della dermatite atopica nella popolazione infantile europea (2) ed in quella italiana (3) è rispettivamente del 15,2 e 15,6%. Queste percentuali sono molto simili a quelle riscontrate (17,4%) negli USA (4).

Generalmente la DA è la prima malattia allergica a comparire in età pediatrica (Figura 1).

I sintomi clinici della DA precedono, solitamente, lo sviluppo dell'Asma Bronchiale (AB) e della rinite allergica; essa può essere considerata come una vera e propria "porta di entrata" per lo sviluppo di altre malattie allergiche.

Molti studi prospettici hanno confermato lo stretto rapporto tra DA e malattie respiratorie allergiche (5-7). Inoltre, la sensibilizzazione che avviene attraverso la cute può indurre una risposta allergica locale ed anche sistemica (8).

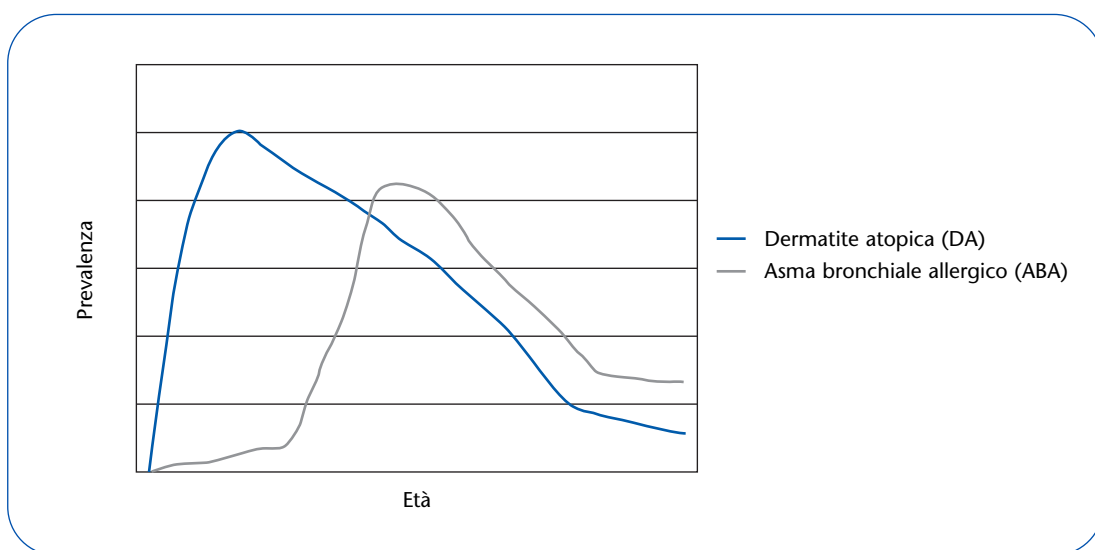


Figura 1 Prevalenza della dermatite atopica (DA) e dell'asma bronchiale. La DA è molto frequente nei primi 5 anni di vita. L'asma bronchiale allergico aumenta nelle epoche successive della vita con lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni allergiche.

La dermatite atopica predispone allo sviluppo dell'asma bronchiale

Fino all'80% dei bambini con DA può presentare asma e/o rinite allergica (9).

Sebbene ciò non significhi necessariamente che c'è un rapporto causa-effetto tra le due patologie, alcuni hanno evidenziato che la severità della DA può influenzare il decorso dell'asma bronchiale. Infatti, in un gruppo di più di 500 pazienti affetti da asma bronchiale allergico con o senza dermatite atopica è stato dimostrato che il 12% dei pazienti nei quali coesistevano le due patologie (DA ed AB) presentavano un'asma bronchiale molto severa. Invece, l'assenza di dermatite atopica era associata con una minore severità dell'asma (10).

La diretta influenza della dermatite atopica sull'asma bronchiale è stata riscontrata da Brinkman (11) il quale ha evidenziato che i pazienti con DA severa e AB lieve sviluppano una reazione allergica precoce e tardiva maggiore rispetto ad altri pazienti asmatici dopo un test di broncoprovocazione specifico con acari della polvere di casa.

Per quanto riguarda più specificatamente la cosiddetta "marcia allergica" Rhodes ha studiato 100 bambini di famiglie allergiche britanniche per un periodo di 22 anni. La prevalenza di DA ha raggiunto il 20% durante il primo anno di vita ed è diminuita approssimativamente al 5% alla fine dello studio. Nel frattempo, la prevalenza di wheezing e/o asma è passata dal 5% (al primo anno di vita)

fino al 40% nei 60 pazienti che dopo 22 anni di studio hanno concluso il *follow-up*.

Inoltre, la sensibilizzazione ad allergeni inalanti e/o a trofoallergeni, aumentava fino a raggiungere un picco del 56% alla fine del periodo dello studio (12).

Un secondo trial longitudinale (13) durato otto anni ha esaminato una coorte di 94 bambini con DA. Alla fine del lungo *follow-up* la dermatite atopica era migliorata in 84 dei 92 bambini.

Il 43% dei pazienti aveva sviluppato nel frattempo asma. Di questi il 70% aveva una DA severa ed il 30% una DA lieve (Figura 2).

L'ampio studio MAS (German Multicenter Atopy Study) ha valutato l'andamento di 1.314 bambini per un periodo di 7 anni (14).

Questi Autori hanno evidenziato lo stretto rapporto tra l'insorgenza dell'allergia per inalanti e la comparsa di DA.

Inoltre, il 50% dei bambini con comparsa precoce di DA ed una storia familiare positiva per malattie allergiche presentava asma, a confronto con il 12% di pazienti senza DA o una storia familiare negativa per allergia.

Lo studio MAS ha, pertanto, evidenziato ulteriormente la relazione tra DA, precoce sensibilizzazione allergica e successivo sviluppo di asma.

Lo studio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Children) ha esaminato la prevalenza della DA, della rinite allergica e dell'asma nei

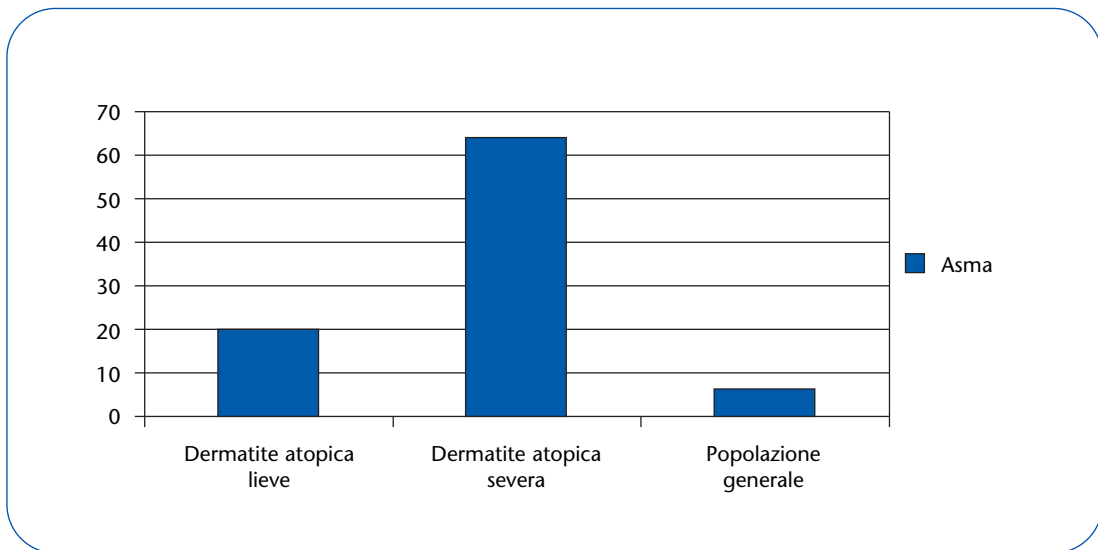


Figura 2 Percentuali di pazienti a rischio di sviluppare asma. All'età di 8 anni il rischio di sviluppare asma bronchiale aumenta in relazione alla severità della dermatite atopica.

cinque continenti per mezzo di un questionario validate mostrando una stretta correlazione in America del Nord, Europa, Australia tra la prevalenza della DA, dell'asma bronchiale e della rinite allergica (15).

La sensibilizzazione per via cutanea e l'induzione della risposta allergica sistemica

La possibilità che la sensibilizzazione allergica per via cutanea possa evocare una risposta allergica sistemica mediata dai linfociti Th2 e possa provocare un aumento della reattività bronchiale è stata evidenziata nell'uomo e negli animali da esperimento.

Dohi (16) ha evidenziato che i pazienti con dermatite atopica allergici agli acari *Dermatophagoides Pteronissynus* e *Farinae* presentavano una risposta positiva ai test di reattività bronchiale specifico con acari della polvere ed aspecifico con metacolina rispettivamente; mostrando così una risposta simile a quella dei pazienti asmatici.

Lack (17) ha dimostrato che l'allergia alle arachidi può insorgere anche dopo applicazione dell'allergene sulla cute.

La più convincente evidenza che la sensibilizzazione epicutanea può provocare una risposta allergica sistemica rilevata soprattutto a carico delle vie aeree, proviene da alcuni studi su modelli animali (18-20).

L'applicazione sulla cute di ovoalbumina con la tecnica del *patch-test* è in grado di indurre dermatite nei topi da esperimento i quali evidenziavano anche un aumento degli eosinofili nel liquido di Lavaggio Bronco Alveolare (BAL) ed una maggiore reattività bronchiale alla metacolina, confermando così lo stretto rapporto tra sensibilizzazione epicutanea e comparsa di asma bronchiale allergico.

Inoltre, nei pazienti affetti da dermatite atopica, la sensibilizzazione locale e l'induzione dei Th2 linfociti può provocare effetti sistemici.

L'epidermide dei pazienti con DA possiede un grande numero di cellule di Langerhans (LC) e di cellule epidermiche dendritiche infiammatorie (IDEC). Queste cellule presentano recettori (FCεRI) ad alta affinità per le IgE che sono in grado di provocare la cronicizzazione dell'eczema.

Le cellule LC e le IDEC sono in grado anche di migrare nei linfonodi e quindi di stimolare le cellule T indifferenziate verso un'espressione Th2.

Successivamente le cellule Th2 attraverso il sistema circolatorio migrano negli organi bersaglio: naso e polmone ed innescano la risposta infiammatoria umorale e cellulare (Figura 3).

Conclusioni

È possibile che la sensibilizzazione allergica nei pazienti con dermatite atopica provochi una risposta allergica sistemica, quindi una comorbidità tra

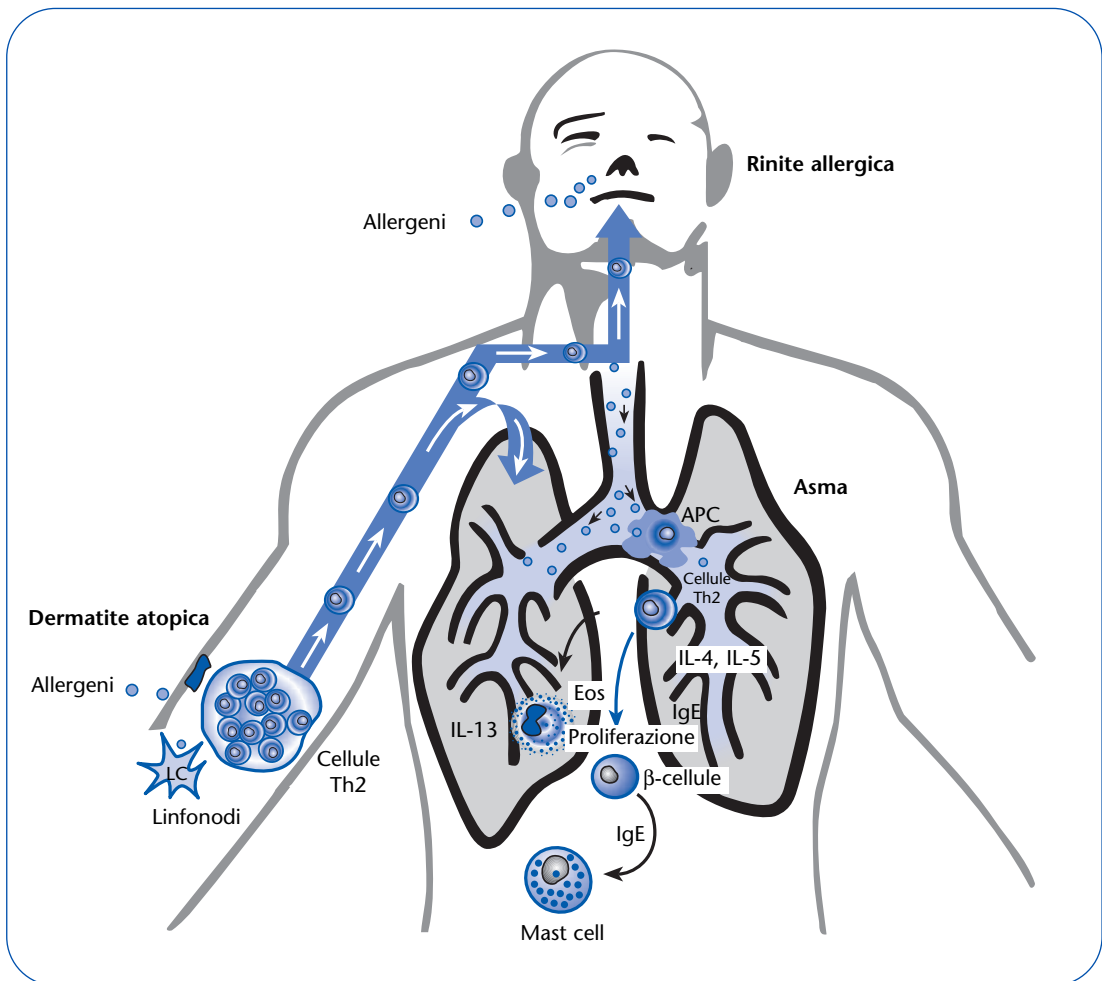


Figura 3 La sensibilizzazione cutanea avvenuta dopo esposizione allergenica può indurre una risposta immunologica sistemica. Gli allergeni sono riconosciuti dai recettori FcεR1 sulle cellule presentanti l'antigene della cute (Cellule de Langerhans - LC) e successivamente migrano nei linfonodi, dove inducono una risposta mediata dai linfociti Th2. Questi a loro volta raggiungono, attraverso il sistema circolatorio, la mucosa bronchiale e la mucosa nasale, dove aumenta la produzione di citochine pro-infiammatorie: IL-4, IL-5, IL-13. Inoltre, i linfociti Th2 ormai attivati sono in grado di interagire con gli allergeni inalati attraverso le vie aeree. Questa interazione induce l'attivazione delle cellule epiteliali, degli eosinofili, dei mastociti e l'aumento della produzione di IgE. Modificato da (7).

DA e asma bronchiale può essere riscontrata nella pratica clinica.

Entrambe le malattie sono associate con un incremento dei T linfociti, degli eosinofili e delle IgE circolanti.

La sensibilizzazione allergica per via cutanea seguita da un aumento della risposta immunitaria sistemica

mediata Th2 linfociti ed un aumento della reattività bronchiale dimostrano che molti bambini con DA possono sviluppare sintomi allergici a carico dell'apparato respiratorio.

Inoltre un efficace trattamento della dermatite atopica potrebbe prevenire lo sviluppo delle allergopatie respiratorie o almeno ridurre la loro severità.

Bibliografia

1. Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. *The prevalence of childhood atopic eczema in a general population.* J Am Acad Dermatol 1994; 30: 35-39.
2. Schultz Larsen F, Diepgen T, Svensson A. *The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study.* J Am Acad Dermatol 1996; 34: 760-764.
3. Girolomoni G, Abeni D, Masini C, et al. *The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren.* Allergy 2003; 58: 420-425.
4. Laughter D, Istvan JA, Tofte SJ, Hanifin JM. *The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren.* J Am Acad Dermatol 2000; 43: 649-655.
5. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, et al. *Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment.* Pediatrics 2003; 111: 608-616.
6. Williams HC, Strachan DP. *The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study.* Br J Dermatol 1998; 139: 834-839.
7. Spergel JM, Paller AS. *Atopic dermatitis and the atopic march.* J Allergy Clin Immunol 2003; 112: S118-127.
8. Beck LA, Leung DY. *Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses.* J Allergy Clin Immunol 2000; 106: S258-263.
9. Leung DY. *Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention.* J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 860-876.
10. Buffum WP, Settipane GA. *Prognosis of asthma in childhood.* Am J Dis Child 1966; 112: 214-217.
11. Brinkman L, Raaijmakers JA, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. *Bronchial and skin reactivity in asthmatic patients with and without atopic dermatitis.* Eur Respir J 1997; 10: 1033-1040.
12. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. *A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 176-180.
13. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. *Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age.* Allergy 2000; 55: 240-245.
14. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, et al. *Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life.* J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 1173-1179.
15. Anonymous. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC-The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee.* Lancet 1998; 351: 1225-1232.
16. Dohi M, Okudaira H, Sugiyama H, et al. *Bronchial responsiveness to mite allergen in atopic dermatitis without asthma.* Int Arch Allergy Appl Immunol 1990; 92: 138-142.
17. Lack G, Fox D, Northstone K, et al. *Longitudinal study of parents and children Study Team. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood.* N Engl J Med 2003; 348: 977-985.
18. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al. *Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice.* J Clin Invest 1998; 101: 1614-1622.
19. Woodward AL, Spergel JM, Alenius H, et al. *An obligate role for T-cell receptor alphabeta+ T cells but not T-cell receptor gammadelta+ T cells, B cells, or CD40/CD40L interactions in a mouse model of atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 359-366.
20. Kondo H, Ichikawa Y, Imokawa G. *Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response.* Eur J Immunol 1998; 28: 769-779.

Augusta Battistini*, Giovanna Pisi**, Ermanno Bacchini***, Caterina Caminiti****, Giulio Attanasi**, Maria Candida Tripodi*, Roberta Marvasi*

* Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Università degli Studi di Parma; ** Unità Operativa Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma; *** Unità Operativa Scienze Radiologiche, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma; **** Unità di Staff - Epidemiologia e Analisi ospedaliera, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma

Il bambino ricoverato in ospedale per polmonite acquisita in comunità: problemi diagnostici e terapeutici

Diagnostic and therapeutic problems in children admitted to hospital with community acquired pneumonia

Parole chiave: protocollo diagnostico terapeutico (PDT), polmonite acquisita in comunità, diagnosi radiologica, broncodilatatori, antibiotici, steroidi

Key words: *diagnostic and therapeutic protocol (DTP), community acquired pneumonia, radiological diagnosis, bronchodilators, antibiotics, steroids*

Riassunto. *Scopo* della ricerca è stato valutare i risultati di un percorso diagnostico-terapeutico (PDT) in bambini con polmonite acquisita in comunità, documentata radiologicamente.

La casistica è composta da 101 bambini ricoverati prima dell'applicazione del PDT e da 55 ricoverati durante l'applicazione del PDT. Il PDT si è basato sulle Linee Guida internazionali.

Risultati e discussione. Il risultato più inaspettato è l'uso di broncodilatatori per via inalatoria nella quasi totalità dei pazienti (>90%) sia prima che dopo l'applicazione del PDT.

Questo riscontro se da un lato contrasta con le Linee Guida, che neppure accennano a tale terapia, dall'altra trova sostegno nel fatto che secondo la letteratura il 50% dei bambini con polmonite ha una broncoostruzione. Questa a sua volta può portare ad immagini radiologiche simili a quelle della polmonite e quindi ad errori diagnostici che possono essere evitati utilizzando quando necessario i broncodilatatori in modo ottimale.

Summary. *This study verifies the applicability and evaluates the results of a Diagnostic and Therapeutic Protocol (DTP) in children with community acquired pneumonia.*

Methods. *The study included children admitted to hospital with radiological diagnosis for pneumonia, 101 children before the application of DTP and 55 during the DTP.*

The DTP was based on the international guidelines.

Results and discussion. *The most unexpected result was the broad use of inhaled bronchodilators among patients (>90%), both before and after the application of the DTP.*

If on one hand this procedure is in contrast with the guidelines, (which do not even mention such therapy), on the other, the procedure is supported by literature documenting that up to 50% of children with pneumonia have a bronchial constriction.

Pneumonia and bronchial obstruction have a common constitutional anatomical and functional predisposition and share many common radiological findings. Hence, an adequate treatment of airway obstruction could avoid erroneous diagnoses, limiting the request for chest X-ray to those patients with real suspect of pneumonia.

Accettata per la pubblicazione il 1 marzo 2004.

Corrispondenza: Prof.ssa Augusta Battistini, Centro di Fisiopatologia Respiratoria Infantile - Università degli Studi di Parma, Via Gramsci 14, 43100 Parma; e-mail: abattist@unipr.it

Introduzione

Il tentativo di attenersi ad una medicina basata sull'evidenza ha portato e continua a portare modificazioni nell'approccio diagnostico-terapeutico di quasi tutte le malattie soprattutto di quelle di più

frequente riscontro. In contemporanea la disponibilità di Linee Guida specifiche per i diversi quadri morbosi dovrebbe facilitare al massimo il lavoro quotidiano del pediatra. In realtà però le cose non sono sempre così lineari, in primo luogo perché le

Linee Guida hanno una vita media di 3 anni e quindi vi sono dei tempi morti in cui il provvedimento suggerito può essere già stato superato. Inoltre esse possono già in partenza presentare più di un punto debole, cosa che si è verificata anche recentemente e in maniera eclatante per Linee Guida dell'asma sia quelle inglesi che quelle internazionali (1).

Da queste premesse nasce la necessità di verificare sul campo l'approccio alla polmonite del bambino e cioè ad un quadro morboso che nei paesi industrializzati colpisce già entro i primi 3 anni di vita il 7,4% dei bambini (2) e che quindi rappresenta una delle più frequenti e impegnative patologie respiratorie acute in età pediatrica.

Scopi principali della ricerca sono stati:

1. stabilire se e quanto l'applicazione di un percorso diagnostico terapeutico (PDT) basato sulle Linee Guida riesca a migliorare l'approccio al bambino con polmonite acquisita in comunità e ricoverato in ambiente ospedaliero;
2. verificare se nel passaggio dalla teoria delle Linee Guida alla loro pratica applicazione emergono scollature e quindi eventuali suggerimenti per ulteriormente migliorare l'approccio a questa patologia.

Casistica e metodica

La popolazione è composta da pazienti ricoverati presso l'Unità Operativa di Clinica e Divisione Pediatrica di Parma con diagnosi radiologica di polmonite. Un primo gruppo è costituito da 101 bambini (età mediana: 4 anni) ricoverati nel primo semestre del 2001 e cioè prima dell'applicazione del percorso diagnostico terapeutico (PDT). Un secondo gruppo è composto da 55 bambini (età mediana: 2 anni) ricoverati nel primo trimestre del 2003 e cioè durante l'applicazione del PDT. Il PDT è basato sostanzialmente sulle Linee Guida canadesi (3) e ha avuto come scopi principali limitare i ricoveri ai casi più gravi e codificare la terapia antibiotica. Esso rientra nell'ambito di un progetto di ricerca finanziato dal Ministero della Sanità.

Per quanto riguarda i criteri di ospedalizzazione essi sono stati (3):

1. età <12 mesi
2. presenza di tachidispnea
3. necessità di ossigenoterapia ($SpO_2 <95\%$) o cianosi
4. vomiti / disidratazione

5. aumento azotemia o creatininemia
6. stazionarietà / peggioramento del quadro clinico senza risposta alla terapia antibiotica già in atto
7. polmoniti ricorrenti
8. scarsa aderenza terapeutica
9. problemi socio-economici / condizioni ambientali sfavorevoli (fumo passivo, inquinamento, sovraffollamento).

Altri criteri di ospedalizzazione che però non riguardano la nostra casistica sono soggetti immunocompromessi o con patologie croniche gravi come nefropatie, diabete, cardiopatie, fibrosi cistica.

La terapia antibiotica prevedeva come prima scelta amoxicillina-clavulanico sotto i 5 anni e macrolide per i bambini sopra i 5 anni; nei casi più gravi il farmaco di scelta era una cefalosporina di III generazione, associata in casi selezionati a teicoplanina o aminoglicoside.

Dalle cartelle cliniche per quanto riguarda i primi 101 bambini e dal modulo raccolta dati del PDT per gli altri 55 bambini, sono stati raccolti i seguenti reperti:

1. reperti clinici (anamnestici e obiettivi);
2. risultati della pulsoossimetria e della conta leucocitaria;
3. referto della rx eseguita all'ingresso;
4. terapia eseguita.

La valutazione di eventuali modificazioni significative verificatesi grazie all'applicazione del PDT è stata eseguita mediante l'analisi del χ^2 .

Risultati

Prima dell'applicazione del PDT è assai modesta la percentuale di pazienti che presentano segni clinici qualificanti la polmonite, come dispnea, polipnea e reperti ascoltatori, quali crepitii e/o soffio bronchiale e/o riduzione localizzata del murmure vescicolare (Tabella 1). In seguito questa anomalia si corregge e in particolare per la dispnea e la polipnea l'aumento non solo è significativo all'indagine statistica, ma è anche quantitativamente tanto importante da assumere valore sul piano clinico. In parallelo, durante l'applicazione del PDT, aumenta anche la percentuale dei pazienti con alterazioni della conta leucocitaria, di quelli ipossici (Tabella 2) e di quelli con reperti radiologici più sicuri sul piano diagnostico, come quello di polmonite lobare (Tabella 3).

Sul piano terapeutico netta è la modificazione della terapia antibiotica a favore di una monoterapia

Tabella 1 In grassetto la percentuale di pazienti che presentano il singolo reperto, fra parentesi il numero assoluto dei reperti positivi/il numero di reperti disponibili. La differenza fra il primo gruppo (prima dell'applicazione del PDT) e il secondo gruppo (durante l'applicazione del PDT) è stata valutata a livello statistico con il test del χ^2 . * crepitii, soffio bronchiale, riduzione localizzata del murmure vescicolare.

Reperti clinici			
	Prima PDT I° gruppo	Durante PDT II° gruppo	Significatività
Febbre	93% (94/101)	80% (44/55)	p <0,01
Tosse	84% (85/101)	82% (45/55)	n.s.
Dispnea	11% (10/98)	33% (18/55)	p <0,001
Polipnea	16% (11/66)	33% (18/55)	p <0,04
Reperti ascoltatori di polmonite *	42% (41/97)	57% (30/53)	n.s.

Tabella 2 Vedi didascalia della tabella 1.

Indagini strumentali			
	Prima PDT I° gruppo	Durante PDT II° gruppo	Significatività
Alterazione della conta leucocitaria	22% (21/94)	55% (29/53)	p <0,001
Saturazione Hb-O ₂ (<95%)	16% (12/73)	40% (17/42)	p <0,005

Tabella 3 Percentuale di pazienti che presentano quel determinato reperto radiologico. La differenza fra il primo gruppo (prima dell'applicazione del PDT) e il secondo gruppo (durante l'applicazione del PDT) è stata valutata a livello statistico con il test del χ^2 .

Reperti radiologici			
	Prima PDT I° gruppo	Durante PDT II° gruppo	Significatività
Totale pazienti	85	55	
Focolaio	86%	65%	p <0,004
Polmonite lobare	7%	22%	p <0,02

con β -lattamici e quindi a scapito della associazione β -lattamico-aminoglicoside (Tabella 4).

Globalmente i risultati dimostrano quindi un successo dell'applicazione del PDT in termini sia di una migliore selezione dei pazienti da ospedalizzare sia di una più adeguata e contenuta terapia antibiotica.

Nelle tabelle 5 e 6 sono riportati i risultati di approcci terapeutici che pur non essendo stati considerati nella preparazione del PDT hanno dimostrato un comportamento interessante

soprattutto per quanto riguarda il loro insospettato, frequente utilizzo: ci riferiamo in particolare alla elevata percentuale di pazienti sottoposti ad O₂ terapia in assenza di una ipossia documentata strumentalmente e ad idratazione per via venosa in assenza di importanti segni clinici di disidratazione. Ma ancor più inaspettato è l'utilizzo di un broncodilatatore nella quasi totalità dei pazienti cui si associa un elevato impiego di steroidi *per os* che aumenta ulteriormente durante l'applicazione del PDT (Tabella 6).

Tabella 4 Percentuale di pazienti sottoposti alle tre diverse terapie antibiotiche. La differenza fra il primo gruppo (prima dell'applicazione del PDT) e il secondo gruppo (durante l'applicazione del PDT) è stata valutata a livello statistico con il test del χ^2 .

Terapia antibiotica			
	Prima PDT <i>I° gruppo</i>	Durante PDT <i>II° gruppo</i>	Significatività
Totale pazienti	94	55	
Aminoglicoside + β -lattamico	37%	14%	p <0,003
β -lattamico	39%	67%	p <0,0003
Macrolide + β -lattamico	23%	18%	n.s.

Tabella 5 Vedi didascalia della tabella 1.

Terapia collaterale			
	Prima PDT <i>I° gruppo</i>	Durante PDT <i>II° gruppo</i>	Significatività
O ₂ terapia	18% (17/94)	51% (28/55)	p <0,001
Soggetti non ipossici sottoposti a O ₂ terapia	30% (5/17)	40% (11/28)	n.s.
Idratazione e.v.	41% (39/94)	38% (21/55)	n.s.
Soggetti non disidratati sottoposti a idratazione e.v.	67% (26/39)	42% (9/21)	n.s.

Tabella 6 Vedi didascalia della tabella 1.

Terapia della flogosi bronchiale ostruttiva			
	Prima PDT <i>I° gruppo</i>	Durante PDT <i>II° gruppo</i>	Significatività
β_2 -stimolanti	95% (90/95)	93% (51/55)	n.s.
Steroidi per os	13% (13/96)	31% (17/55)	p <0,01

Discussione

Che lo scopo dell'applicazione del PDT e cioè quello di selezionare pazienti con un quadro clinico più grave sia stato raggiunto è documentato dalla maggiore percentuale di pazienti con segni e sintomi di polmonite ed è confermato dall'osservazione che in contemporanea aumentano anche i pazienti con segni di compromissione dello stato generale (vedi pazienti con alterazioni della formula leucocitaria) e dell'impegno polmonare (vedi pazienti ipossiemici). Ma i risultati oltre a dimostrare che è possibile selezionare pazienti con quadro clinico più grave e ottimizzare la terapia antibiotica offrono tre importanti spunti di discussione riguardanti rispettivamente:

- i rapporti fra quadro clinico e diagnosi radiologica;
- aspetti peculiari della terapia antibiotica e delle terapie collaterali;
- l'influenza della flogosi bronchiale ostruttiva sulla diagnosi radiologica di polmonite.

Rapporti fra quadro clinico e diagnosi radiologica

Un primo dato che stupisce è come, anche durante l'applicazione del protocollo e cioè dopo l'introduzione di un modulo che facilita una raccolta ottimale dei reperti anamnestici e obiettivi, persista molto alta la percentuale di pazienti che pur con documentata polmonite alla rx non presentano polipnea (67%), dispnea (67%) o segni auscultatori di polmonite (43%). Una prima ipotesi

è che la mancanza di un reperto clinico sia dovuto ad un precedente trattamento antibiotico che in realtà è stato eseguito in un'alta percentuale dei nostri pazienti (42%). Se così fosse dovrebbero però mancare anche altri reperti a favore di un processo infettivo ancora in atto, come la tosse e la febbre, mentre queste erano presenti nella quasi totalità dei pazienti (rispettivamente 82% e 80%).

Una seconda possibilità è che si sia ridotta l'abilità ascoltoria del medico: a favore di questa ipotesi sta una recente ricerca di Mangione e Coll. (4) dalla quale emerge che il soffio bronchiale e i crepitii sono percepiti e individuati solo dal 60% e rispettivamente 25% dei medici ospedalieri.

D'altra parte in linea con la nostra osservazione stanno anche i dati della letteratura a proposito della sensibilità dei reperti obiettivi nei confronti di una rx presa come gold standard nella diagnosi di polmonite. In particolare, secondo una review della letteratura la sensibilità della tachipnea è compresa fra il 50 e l'80%, quella dei "rantoli" fra 36-62% e quella dei rientramenti inspiratori fra 9 e 46% (5). Il che vuol dire che assumendo la sensibilità più bassa esiste un 50% di pazienti con polmonite senza polipnea, un 64% di pazienti senza reperto ascoltorio di rumori aggiunti, e un 91% di pazienti senza rientramenti, segno quest'ultimo ritenuto fondamentale nel valutare la gravità della polmonite (6).

Accanirsi nel voler trovare nella sola semiologia le cause della discordanza fra clinica e radiologia può però essere limitativo, in quanto anche quest'ultima indagine presenta delle problematiche interpretative. A questo proposito basti ricordare le conclusioni di una review della Cochrane sulla rx del torace nelle infezioni respiratorie acute del bambino secondo le quali *"la diagnosi radiologica di polmonite è incerta perché non ci sono standard di riferimento"* (7). Se si accetta, quindi, che la rx non sia infallibile e quindi non sia il gold standard attorno a cui tutto ruota, si deve anche accettare l'ipotesi che, in una parte dei nostri pazienti, la diagnosi radiologica di polmonite fosse errata e quindi che essi fossero affetti da una semplice bronchite o asma. A favore di questa possibilità sta l'osservazione che, anche durante l'applicazione del PDT e cioè in condizioni ottimali, la maggioranza dei pazienti senza segni ascoltorici di polmonite presentava invece segni di flogosi bronchiale; per non parlare della quasi totalità di pazienti trattati con

broncodilatatori e quindi con probabili segni di flogosi bronchiale ostruttiva.

Ad ulteriore sostegno dell'ipotesi, che sia stato il radiologo ad errare per eccesso nella diagnosi di polmonite, stanno anche i risultati dell'indagine strumentale che non sono certo a favore di un'importante compromissione sia polmonare che generale, quale in genere si ritrovano nella polmonite. Per quanto riguarda il primo aspetto, solo il 40% dei pazienti presenta valori di saturazione di O₂ inferiore al 95%, percentuale che si ridurrebbe ulteriormente al 36% se si adottasse il nuovo limite dell'ipossia e cioè una saturazione di emoglobina inferiore al 93% (6). Per quanto riguarda invece una compromissione generale, non solo mancano i segni clinici (vedi disidratazione presente solo nel 22% dei pazienti), ma anche la modificazione della crasi ematica tanto che solo il 55% dei pazienti presenta un'alterazione del numero dei leucociti a livello del sangue periferico.

Che l'indagine radiologica non possa rappresentare il gold standard nella diagnosi di polmonite è documentato dall'osservazione che, non solo diversi radiologi non concordano sull'interpretazione della stessa lastra, ma che anche lo stesso radiologo non conferma il suo precedente referto. In particolare, quest'ultima evenienza, è stata documentata in una ricerca che ha coinvolto radiologi del Sick Children Hospital di Toronto (8), uno dei più prestigiosi ospedali nord americani e dalla quale è emerso che facendo riesaminare le stesse lastre a distanza di due settimane agli stessi radiologi, uno di essi concorda sulla precedente diagnosi di polmonite 10 volte su 10, ma il secondo solo 8 volte su 10 per arrivare al terzo radiologo che concorda sulla precedente diagnosi solo 7 volte su 10.

La nostra ricerca non solo conferma le difficoltà diagnostiche della polmonite e i difficili rapporti fra clinica e radiologia, ma stressa, se ce ne fosse bisogno, la necessità di limitare la richiesta di rx del torace ai casi in cui è più stringente il sospetto di polmonite e questo per ridurre quella zavorra che finisce per amplificare l'errore insito in questo esame.

Questa affermazione è, d'altra parte, in pieno accordo con le recenti Linee Guida inglesi (6), nelle quali si afferma con un grado di evidenza di tipo A che *"non si dovrebbe eseguire una rx di routine nelle infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI) di modesta entità e senza complicanze"*.

Ricordiamo che si considera affetto da LRTI il bambino che presenta polipnea, rientramenti inspiratori, febbre $>38,5^{\circ}$, tosse e sibili, questi ultimi frequenti soprattutto nelle forme virali e da *Mycoplasma*.

Aspetti peculiari della terapia antibiotica e delle terapie collaterali

Estremamente positiva è la netta riduzione dei pazienti trattati con l'associazione β -lattamico più aminoglicoside, in quanto questi ultimi antibiotici sono giustificati solo in presenza di sospetta infezione da batteri enterici Gram negativi, mentre dalla nostra casistica erano stati esclusi i neonati, gli unici in cui è a priori sospettabile una tale componente infettiva.

Un'altra giustificazione all'impiego degli aminoglicosidi potrebbe essere la loro, anche se non sufficientemente documentata, prerogativa di potenziare l'effetto del β -lattamico nei confronti degli stafilococchi (9). Questa giustificazione non regge però se si considera che un'infezione stafilococcica è soprattutto sospettabile nei primi 3 mesi di vita, mentre uno solo dei nostri pazienti rientra in questa categoria.

Il fatto che il macrolide sia sempre stato associato con un β -lattamico è solo in apparente contrasto con la letteratura internazionale che suggerisce l'uso del solo macrolide nel bambino in età scolare e cioè quando è più frequente la polmonite da *Mycoplasma pneumoniae* (10, 11). In Italia, infatti, contrariamente agli altri paesi dove non esistono problemi di resistenza ai macrolidi da parte dei Gram positivi, l'uso eccessivo di questi antibiotici ha fatto sì che essi risultino inefficaci nel 40% dei ceppi di pneumococco (12). Ne deriva che, una monoterapia con macrolidi, avrebbe rischiato di lasciar scoperta un'alta percentuale di polmoniti da pneumococco che è pur sempre l'agente eziologico più frequente di questa malattia.

Per quanto riguarda l' O_2 terapia, se è giustificato l'aumento nella percentuale di pazienti trattati durante l'applicazione del PDT in quanto presentavano una più grave compromissione polmonare, non è giustificata la persistente elevata percentuale di pazienti che pur non essendo ipossici sono sottoposti a questo trattamento. Questo atteggiamento va corretto non solo e non tanto per gli effetti collaterali diretti, in realtà trascurabili, dell' O_2 terapia, ma perché questo appesantisce il lavoro infermieristico e soprattutto immobilizza il

paziente con i conseguenti aspetti negativi non solo sul piano psicologico, ma anche sulla *clearance* del muco bronchiale.

Da evitare, benché il problema si riduca durante l'applicazione del PDT, è anche la terapia idratante per via venosa in pazienti senza segni clinici importanti che la giustifichino. Questo intervento, oltre alle problematiche legate al sovraccarico di lavoro assistenziale e all'immobilizzazione del paziente può, riducendo la sete, limitare l'apporto calorico e nelle forme più gravi di polmonite una iperidratazione può accentuare una possibile stasi polmonare.

Rapporti fra polmonite e flogosi bronchiale ostruttiva

Che il frequentissimo impiego di β_2 -stimolanti per via inalatoria non sia dovuto solo alla considerazione che un aerosol "non fa mai male", ma sia bensì dovuto in buona parte al tentativo di trattare una reale flogosi bronchiale ostruttiva è dimostrato dall'associazione con steroidi per via sistemica che aumenta in maniera significativa nelle forme di polmonite più gravi e cioè quelle osservate durante l'applicazione del protocollo, arrivando in queste ad interessare un terzo dei pazienti. Se da un lato un uso così diffuso del broncodilatatore è sconcertante, dato che di esso non si fa alcun cenno neppure nelle più recenti Linee Guida inglesi (6), dall'altro, l'impiego di tali farmaci nella polmonite, è avallato da almeno tre dati di fatto:

- a.** più del 50% dei bambini con polmonite ha sibili (da un 37% delle polmoniti da pneumococco ad un 67% nelle polmoniti virali) (13). Se a questo si aggiunge che il sibilo è solo uno dei segni di broncoostruzione e che questa può evidenziarsi con una semplice riduzione del murmure vescicolare si capisce come la flogosi bronchiale ostruttiva sia probabilmente ancor più frequente di quel 37-67% sopra riportato;
- b.** una storia pregressa di sibili è, indipendentemente dall'età, un fattore di rischio per ammalarsi di polmonite (14);
- c.** un asma è alla base della stragrande maggioranza delle polmoniti ricorrenti, in particolare il reperto di sibili si riscontra nell'80% dei bambini con tale patologia (15).

Documentato che, alla polmonite si associa molto spesso una flogosi bronchiale ostruttiva, resta da stabilire come quest'ultima incida sulla diagnosi radiologica di polmonite che, come già accennato nella prima parte della discussione, è tutt'altro che

Tabella 7 Aspetti radiologici delle più frequenti flogosi broncopolmonari.

	Patologia		
	Vie aeree		Alveolare
	<i>Ispessimento peribronchiale Peribronchite</i>	<i>Opacità parailari</i>	<i>Opacità parenchimali</i>
Polmonite virale	Presente	Presente	Nel 50% dei casi aree sparse di opacizzazione Rare consolidazioni lobari o segmentali
Asma acuto	Minore	Modesto	Opacità nel 21% dei pazienti e atelettasia nel 30%
Bronchite	Moderato-marcato	Presenti	-----

semplice. Come schematizzato nella *tabella 7*, i reperti radiologici di flogosi bronchiale e cioè sia l'ispessimento peribronchiale che le opacità perilari, pur essendo segno di interessamento delle vie aeree, sono presenti anche nelle polmoniti, in particolare, virali (16). Se a questo si aggiunge che, a loro volta, i reperti tipici della polmonite e cioè le opacizzazioni e le consolidazioni lobari o segmentali possono non solo mancare nelle polmoniti, ma essere spesso presenti nell'asma acuto, sotto forma di opacità parenchimali (nel 20% dei pazienti) e di atelettasia (nel 30% dei pazienti), si capiscono le difficoltà nella diagnostica radiologica differenziale fra flogosi bronchiale e polmonite (16).

Questo, in un certo senso, giustifica come, anche in ambienti pediatrici di alto prestigio, i radiologi non concordino nell'interpretare le opacità lineari parailari come segno di interessamento delle vie aeree e come poi questi stessi radiologi spesso non concordino sulla presenza o meno di una polmonite in quella determinata rx (8).

A rendere più frequenti gli eventuali errori, nella diagnosi radiologica differenziale fra polmonite e flogosi bronchiali ostruttive, ci si è messo anche l'enorme aumento che ha avuto questa patologia negli ultimi decenni tanto che oggi il 7-10% della popolazione infantile soffre di asma e il 50% dei bambini presenta nei primi 6 anni di vita almeno un episodio broncoostruttivo (17).

Da quanto finora detto nasce la necessità di ricercare in ogni paziente con sospetta polmonite (febbre, tachicardia, polipnea, dispnea) tutti i segni obiettivi di flogosi bronchiale ostruttiva e cioè non

solo i sibili, ma anche la riduzione, in genere diffusa, del murmure vescicolare e l'espriro prolungato. In caso di positività si aprono due strade o che si tratti solo di asma oppure che ad essa sia associata una polmonite (*Figura 1*). Nel primo caso, è molto probabile che il broncodilatatore, per via inalatoria a dosi ottimali e correttamente eseguito faccia recedere immediatamente anche quelli che sono considerati reperti qualificanti la polmonite, come dispnea e polipnea: in questo modo ci si allontana dal sospetto di polmonite e si evita una rx che potrebbe essere più fuorviante che utile.

Nel caso, invece, che la risposta non sia subito risolutiva, si potrà insistere con il criterio *ex iuvantibus* per 24 ore tenendo però sempre presente la possibilità di una reale associazione asma-polmonite. In base alla ben nota ricerca prospettica dell'Università di Tucson (2), l'eventualità di questa associazione sarebbe in un certo senso già predefinita, in quanto i bambini che hanno una polmonite nei primi 3 anni di vita non solo presentano una alterata funzionalità respiratoria già nel primo anno di vita, ma arrivati a 6-11 anni hanno anche una riduzione dei flussi espiratori che risponde, anche se parzialmente, al broncodilatatore. Secondo gli Autori sia l'asma che le polmoniti sarebbero favorite da precedenti e comuni alterazioni nella regolazione del tono delle vie aeree e nella struttura del polmone sia a livello del parenchima che delle vie aeree.

Di fronte al sospetto di una polmonite associata ad un asma sarà comunque giustificata la richiesta di una rx del torace segnalando però sempre al

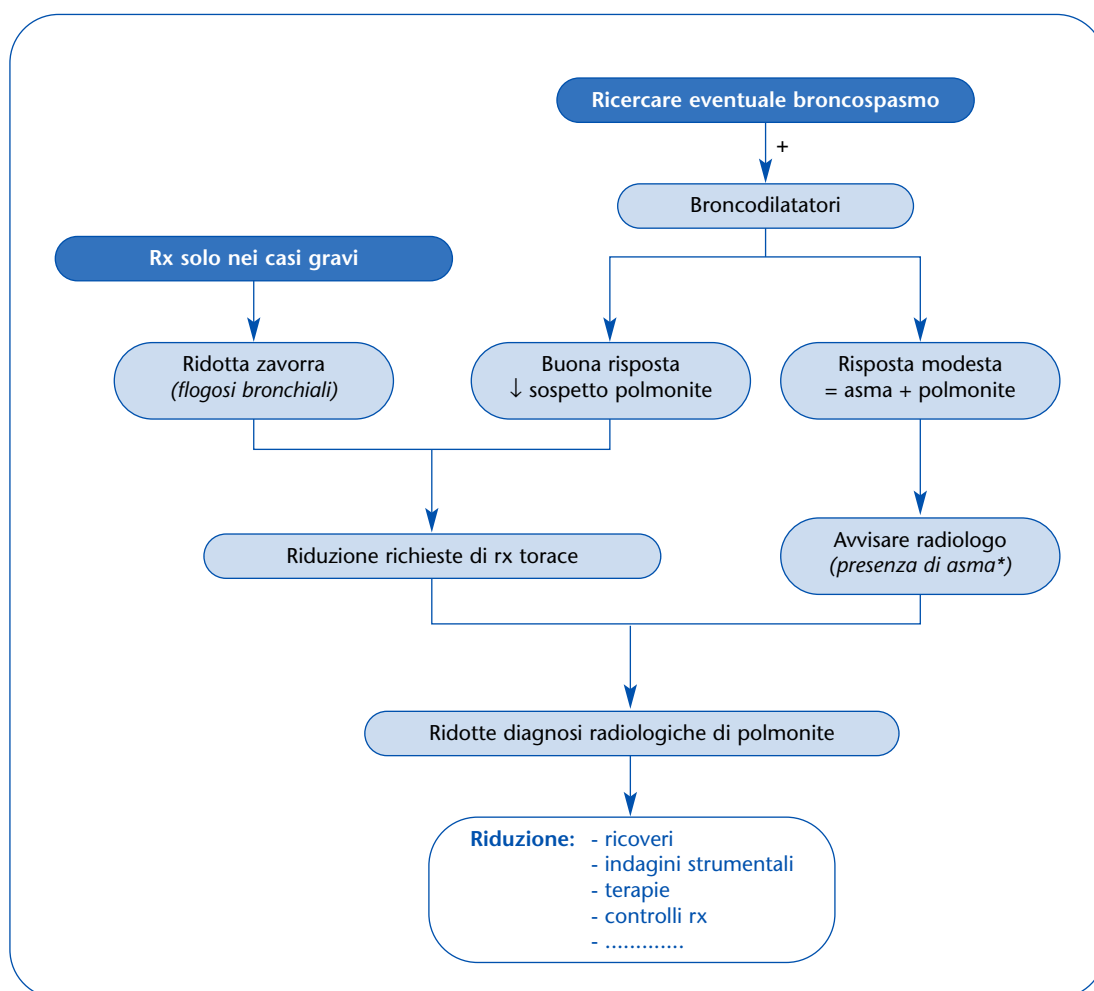


Figura 1 Iter clinico per facilitare la diagnosi radiologica di polmonite e conseguenti vantaggi (vedi testo).
* nel bambino asmatico quasi tutte le opacità parenchimali sono atelettasie piuttosto che polmoniti (16).

radiologo la coesistenza di un episodio broncoostruttivo in atto: questo lo indurrà ad interpretare con cautela la radiografia in quanto "nel bambino asmatico quasi tutte le opacità parenchimali rappresentano atelettasie piuttosto che polmoniti" (16).

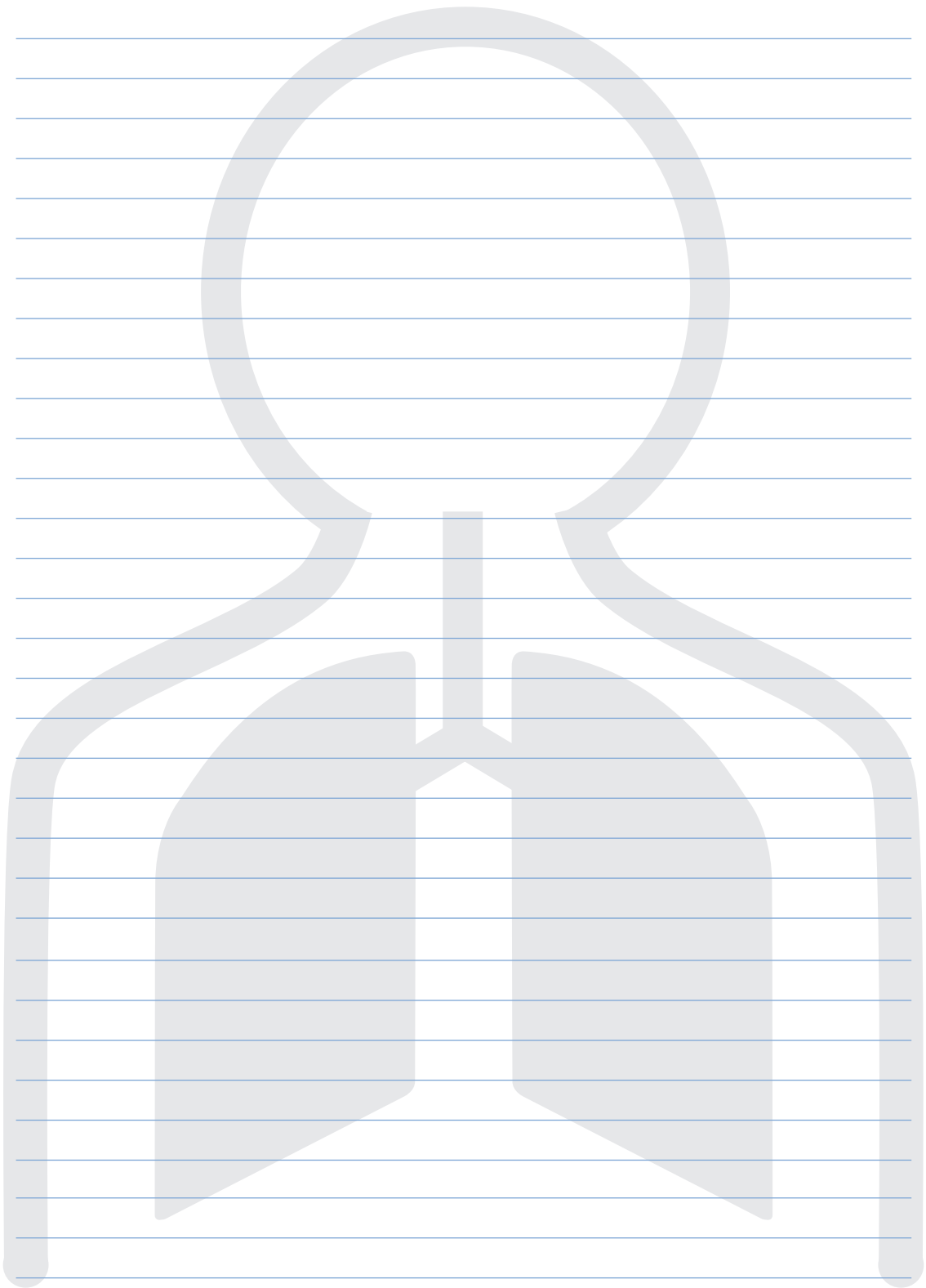
In conclusione la nostra ricerca dimostra non solo che si può ancora perfezionare l'approccio terapeutico della polmonite, ma che è soprattutto necessario migliorare l'aspetto diagnostico facilitando

il lavoro del radiologo. Questo si realizza in due modi (Figura 1):

1. selezionando quei pazienti che realmente necessitano di una rx del torace e cioè quelli con sostanziali reperti a favore di una polmonite e quelli in cui i segni obiettivi e in particolare dispnea e polipnea persistono dopo β_2 -stimolanti;
2. avvisando il radiologo che il soggetto con sospetta polmonite ha una broncoostruzione in atto e che quindi l'eventuale opacità parenchimale andrà valutata con particolare attenzione.

Bibliografia

1. Battistini A, Marvasi R. *La gestione dell'asma persistente: linee guida - novità scientifiche*. Atti 7° Congresso Nazionale - Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili SIMRI - CD-ROM, Roma, giugno 2003.
2. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, et al. *Association of radiologically ascertained pneumonia before age 3yr with asthmalike symptoms and pulmonary function during childhood. A prospective study*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1891-1897.
3. Jadavji T, Law B, Lebel MH, et al. *A practical guide for the diagnosis and treatment of pediatric pneumonia*. *CMAJ* 1997; 156: S703-S711.
4. Mangione S, Nieman LZ. *Pulmonary auscultatory skills during training in internal medicine and family practice*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1119-1124.
5. Laupland KB, Davies HD. *Polmonite e bronchiolite*. In: "Pediatria basata sull'evidenza". Edizione italiana Boscherini 2002; 155-175.
6. *BTS Guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood*. *Thorax* 2002; 57 (Suppl. 1): i1-i24.
7. Swingler GH, Zwarenstein M. *Chest radiograph in acute respiratory infections in children* (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd.
8. Davies HD, Wang EEL, Manson D, et al. *Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children*. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 600-604.
9. Chambers HF, Sande MA. *Aminoglicosidi*. In: "Le basi farmacologiche della terapia". Milano: Ed. Sirtori e Covoni 1997; 1075-1092.
10. Wang EEL, Long SS. *Acute uncomplicated pneumonia*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). "Principles and practice of pediatric infectious diseases". New York: Churchill Livingstone 1997; 250-257.
11. Schutze GE, Jacobs RF. *Management of community-acquired bacterial pneumonia in hospitalized children*. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 160-164.
12. Principi N. *Diagnosi e trattamento della polmonite in pediatria*. *Trends Med* 2003; 3: 83-94.
13. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A, et al. *Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children*. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98-104.
14. Clark CE, Coote JM, Silver DA, Halpin DM. *Asthma after childhood pneumonia: six year follow up study*. *BMJ* 2000; 320: 1514-1516.
15. Heffelfinger JD, Davis TE, Gebrian B, et al. *Evaluation of children with recurrent pneumonia diagnosed by World Health Organization criteria*. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 21: 108-112.
16. Hedlund GL, Griscom NT, Cleveland RH, Kirks DR. *Respiratory system*. In: "Practical Pediatric Imaging". Philadelphia: Ed. Kirks DR 1998; 719-738.
17. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. for The Group Health Medical Associates. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.



Congressi

Congresses

APRILE 2004

4° Congresso Nazionale Società Italiana di Infettivologia Pediatrica

Roma I - 3 aprile 2004

Segreteria scientifica:

Guido Castelli Gattinara - Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù"

Tel. 06.68592190 - Fax 06.68592508

Segreteria organizzativa:

MCA Events S.r.L.

Tel. 02.34934404 - Fax 02.34934397

Conoscere l'asma 3

Capracotta (IS) 3 aprile 2004

Segreteria scientifica e organizzativa:

Italo Marinelli, Paola Picone - U.O. Pediatria, Ospedale "Cardarelli" - Campobasso

Tel. 0974.409396

E-mail: itamarin@tin.it

Pneumologia nell'Infanzia, Scolarità, Adolescenza 2004

Tirrenia (PI) 16 - 17 aprile 2004

Segreteria scientifica:

Giuseppe Saggese, Mauro Baldini, Stefano Geraci, Donatella Gazzarrini, Pasquale Migliaccio, Azienda Ospedaliera Pisana - U.O. Pediatria II

Tel. 050.992635 - 2441 - Fax 050.888622

Segreteria organizzativa:

Idea Congress

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

IV Convegno Nazionale di Farmacoterapia Pediatrica

Caserta (CE) 16 - 18 aprile 2004

Segreteria scientifica:

Armido Rubino, Francesco Tancredi, Giuseppe Saggese, Nicola Principi, Adriana Ceci, Giuseppe Di Mauro

Tel. 081.8901487 - Cell. 330707722

E-mail: caserta@fimp.org

Segreteria organizzativa:

Idea Congress

Tel. 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

9th International Symposium on Immunological, Chemical and Clinical Problems of Food Allergy

Budapest (Ungheria) 18 - 24 aprile

Segreteria organizzativa:

Prime Congress di Mago Merlino S.r.L.

Tel 0536.811651 - Fax 0536.811652

E-mail: prime@primecongress.it

Congresso Pediatrico del Mediterraneo 2004: Egitto

Marsa Halam (Egitto) 18 - 25 aprile

Segreteria organizzativa:

Italturist di Oroviaggi S.r.l.

Tel. 06.47823113 - Fax 06.47822218

E-mail: pediatriegitto@yahoo.it

MAGGIO 2004

VII Convegno Nazionale - Dermatologia per il Pediatra

Riccione (RN) 14 - 15 maggio 2004

Segreteria scientifica:

Fabio Arcangeli, Marialisa Feliciangeli, Mirco Pierleoni, Sandra Schianchi, U.O. di Dermatologia, Ospedale "M. Bufalini"

Tel. 0547.352725 - Fax 0547.352719

E-mail: fabio.arcangeli4@tin.it

Segreteria organizzativa:

Idea Congress

Tel 06.36381573 - Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

100th International Conference ATS 2004

Orlando (Florida) 21 - 26 maggio 2004

Segreteria scientifica:

American Thoracic Society

Tel. 212.315.8658 - Fax 212.315.8653

E-mail: ats2004@thoracic.org

12° Congresso Nazionale Gruppo di Studio Pediatria Ospedaliera - SIP

Riccione (RN) 27 - 29 maggio 2004

Segreteria organizzativa:

M.C. Meeting & Convention

Tel. 0425.423782 - Fax 0425.424255

E-mail: mc.mail@libero.it

GIUGNO 2004

La fisioterapia respiratoria disostruente nell'infanzia

Salerno 3 - 6 giugno 2004

Segreteria scientifica e organizzativa:

ARIR Aggiornamento S.r.L.

Tel. 02.89053524 - Fax 02.45708239

E-mail: segreteria@arirassociazione.org

8° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (S.I.M.R.I.)

Ancona 9 - 12 giugno 2004

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR - AIM GROUP

Tel. 055.2480202 - Fax 055.2480246

E-mail: simriancona@aimgroup.it

Per il programma (preliminare) si vedano le pagine seguenti.

XXIII EAACI Congress

"Young investigators at the frontiers of allergy"

Amsterdam (Olanda) 12 - 16 giugno 2004

Segreteria scientifica:

Department of Allergy

Erasmus MC

Tel. +31.10.463.39.81 - Fax +31.10.463.40.81

E-mail: h.degroot@erasmusmc.nl

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +46.8.459.66.00 - Fax +46.8.661.91.25

E-mail: eaaci2004@congrex.se

www.congrex.com/eaaci2004

Congresso Internazionale di Neonatologia "Argomenti di Neonatologia"

Santa Maria Capua Vetere (CE) 23 - 26 giugno 2004

Segreteria scientifica e organizzativa:

ASL CE2 - P.O. Melorio - S. Maria C.V.

E-mail: antlepor@tin.it.

LUGLIO 2004

International Pediatric Respiratory, Allergy and Immunology Congress 2004

Hong Kong (Cina) 10 - 13 luglio 2004

Segreteria organizzativa:

Congress Secretariat

Meeting Planners International (HK) Ltd.

Tel. 852.2509.3430 - Fax 852.2667.6927

E-mail: ipraic@mphk.com

www.ipraic.org

SETTEMBRE 2004

European Respiratory Annual Society Congress

Glasgow (Scozia) 4 - 8 settembre 2004

Segreteria scientifica:

European Respiratory Society (ERS)

Erasmus MC

Tel. +44.141.248.3000

www.secc.co.uk

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +46.8.459.66.00 - Fax +46.8.661.91.25

E-mail: ers2004@congrex.se

www.ersnet.org

OTTOBRE 2004

5° Congresso Nazionale di Pneumologia

Milano 6 - 9 ottobre 2004

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR S.r.l. (sede di Milano)

Tel. 02.56601 - Fax 02.56609045

E-mail: uip2004@aimgroup.it

www.aimgroup.it/uip2004

Il Corso teorico-pratico di endoscopia delle vie aeree in età pediatrica

Viterbo 18 - 20 ottobre 2004

Segreteria organizzativa:

Julia Caresta - IL LEONE

Tel. e Fax. 0761.327730

Per il programma si veda la pagina 62.

GIUGNO 2005

19° World Allergy Congress

Monaco (Germania) 26 giugno - 1 luglio 2005

Segreteria scientifica:

Johannes Ring

Department Dermatology and Allergy Biederstein

Technical University Munich

Tel. +49.(0)89.4140.3205 - Fax +49.(0)89.4140.3173

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +49.(0)89.5482340 - Fax +49.(0)89.54823444

E-mail: wac2005@i-plan.de

www.congrex.com/wac2005

Ancona 9-12 Giugno 2004

S.I.M.R.I.

8° Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

PROGRAMMA PRELIMINARE

MERCOLEDÌ 9 GIUGNO

• Postgraduate courses (10.30 - 17.00)

1. *Aspetti infermieristici nella patologia respiratoria infantile* (14.30 - 17.30)

(coord. M. Carotti) (E. Brizioli, L. Morbidoni, D. Bastianello, M. Bergamin, A. Cesaretti, P. Farina, S. Omenetti, S. Sebastianelli, A. Viglino, S. Zuffo)

2. *Diagnostica per immagini delle malattie respiratorie* (coord. G. Fabrizzi) (C. De Filippi)

3. *Tecniche diagnostiche delle vie aeree superiori* (coord. G. Marseglia) (A. Armenio, F. Decimo, G. Leo, F. Pagella)

4. *Qualità della comunicazione scientifica*

(coord. D. Peroni) (E. Lombardi, L. Pescollderungg, S. Tripodi, S. Zanconato)

• 18.00 Cerimonia inaugurale

Lettura. *Asma: una storia* (F.M. de Benedictis)

• 19.30 Cocktail di benvenuto

GIOVEDÌ 10 GIUGNO

• 8.30-10.30 Le varie facce dell'asma

- L'asma lieve (E. Baraldi)

- Severe asthma: is the analysis of phenotypes useful? (A. Bush)

- Tosse e asma: a che punto siamo (F. Ricciardolo)

- Terapia dell'asma: motivazioni delle scelte (A. Boner)

• 10.30-11.00 Coffe break

• 11.00-13.00 Patologia polmonare cronica

- Le complicanze respiratorie croniche della prematurità (V. Carnielli)

- Complicanze a distanza della patologia ostruttiva nel sonno (M.P. Villa)

- Gli infiltrati polmonari cronici e ricorrenti (A. Barbato)

- Non invasive ventilation in infants and children (B. Fauroux)

• 13.15-14.00 I sintomi ... a tavola con l'esperto

- Stridore e wheezing (L. De Seta - N. Forenza)

- Le apnee (E. Battistini - S. Leonardi)

- Il dolore toracico (S. Guarnaccia - F. Santamaria)

• 14.30-16.30 Origine ed evoluzione dell'asma

- Virus respiratorio sinciziale e asma (M. Baldini)

- Virus nuovi o emergenti nella patologia respiratoria del bambino (M. Pifferi)

- Fattori predittivi dell'asma (A. Fiocchi)

- Influenza del trattamento sulla storia naturale dell'asma (M. Miraglia Del Giudice)

• 14.30-16.30 Novità in infettivologia respiratoria

- Tecniche di diagnostica molecolare: cosa bisogna conoscere (R. Mattina)

- Fibrosi cistica: problemi emergenti nelle infezioni (G. Taccetti)

- Tubercolosi in Italia: i problemi oggi (U. Pelosi)

- Le infezioni da pneumococco: come prevenire, come trattare (M. de Martino)

• 16.30-17.00 Coffe break

• 17.00-18.30 Gruppi di Studio

- Allergologia (G. Pajno)

- Disturbi respiratori del sonno (L. Brunetti)

- Educazione (L. Indinnimeo)

- Endoscopia bronchiale e delle emergenze respiratorie (F. Midulla)

- Fisiopatologia respiratoria (M. Verini)

- Riabilitazione respiratoria (G. Tancredi)

VENERDÌ 11 GIUGNO

• 8.30-9.50 Grand round: casi clinici interattivi

- Caso 1 (F. Bernardi)

- Caso 2 (A. Vierucci)

- Caso 3 (A. Capristo)
- Caso 4 (G. Barberio)

- **10.00-10.30 Lettura: The Tucson studies: what did we learnt? (F. Martinez)**

- **10.30-11.00 Coffe break**

- **11.00-13.00 La patologia pleuro-polmonare**

- Fisiopatologia della pleura (R. Cutrera)
- I versamenti pleurici complicati (R. Gagliardini)
- Il pneumotorace (L. Mappa)
- Il ruolo e i problemi del chirurgo (V. Jasonni)

- **13.15-14.00 Le tecniche diagnostiche ... a tavola con l'esperto**

- Riscoprire l'anamnesi e l'esame fisico (F. Macrì - N. Oggiano)
- I test di provocazione bronchiale (M. Canciani - A. Turchetta)
- Le tecniche allergologiche (F. Cardinale - F. Franceschini)

- **14.30-16.30 Allergia e patologia respiratoria**

- L'epidemiologia come strumento per capire le malattie respiratorie (R. Ronchetti)
- Ruolo dell'ambiente: lo studio SIDRIA (F. Rusconi)
- Ruolo dei micofiti (F. Bonifazi)
- Ruolo degli alimenti (L. Terracciano)

- **14.30-16.30 Nuovi farmaci e nuove indicazioni farmacologiche**

- The new anti-histamines (C. Naspitz)
- Apoptosi nell'infiammazione allergica e farmaci (F. Spinozzi)
- Effetti antinfiammatori degli antibiotici: benefici inattesi dei macrolidi (P. Tarsia)
- I problemi della terapia: tolleranza, tachifilassi, resistenza (A. Farolfi)

- **16.30-17.00 Coffe break**

- **17.00-18.00 Assemblea generale**

SABATO 12 GIUGNO

- **8.30-10.30 Il bambino, l'adolescente e lo sport**

- Il programma europeo dell'educazione attraverso lo sport (M.A. Franchi)
- La valutazione strumentale per l'avviamento allo sport (G. Tancredi)
- Il problema del doping (L. Capra)
- Gli aspetti educativi: ruolo della famiglia e della scuola (P. Koch)

- **8.30- 10.30 Problemi, dubbi, controversie**

- Asma acuto: l'interfaccia territorio-ospedale (L. Da Dalt - A. De Marchi)
- Quando e come monitorare la flogosi (G. Piacentini)
- Quando iniziare e quando sospendere i farmaci antiasmatici (G. Longo)
- Immunoterapia specifica: se, quando e quale (E. Novembre)

- **10.30-11.00 Coffe break**

- **11.00-13.00 La broncopneumopatia cronica ostruttiva: dal bambino all'adulto?**

- Fattori di rischio ambientale per il bambino e il giovane adulto (G. Viegi)
- Asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva: analogie e differenze (L. Fabbri)
- Immunodeficienze minori ed infezioni ricorrenti delle vie aeree (C. Azzari)
- Esiste la broncopneumopatia cronica ostruttiva in età pediatrica? (G. Rossi)

- **13.00 Conclusioni (F.M. de Benedictis)**

COMITATO ORGANIZZATORE:

Dipartimento di Medicina Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

Stefano Bruni, Fabrizio Franceschini, Rolando Gagliardini, Nicola Oggiano, Luigi Pietroni
 Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi"
 Tel. 071.5962234
 Fax 071.5962234
 E-mail pediatria@ao-salesi.marche.it

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:

AISC & MGR - AIM Group
 Tel. 055.2480202
 Fax 055.2480246
 E-mail simriancona@aimgroup.it
<http://www.aimgroup.it>

SEDE DEL CONGRESSO

Teatro della Muse
 Piazza della Repubblica
 60100 Ancona
 Tel. 071.52525
 E-mail info@teatrodellemuse.org
<http://www.teatrodellemuse.org>

Istituto Zooprofilattico - Viterbo, 18-20 Ottobre 2004

II Corso Teorico-Pratico di Endoscopia delle Vie Aeree in Età Pediatrica



Università degli Studi "La Sapienza" di Roma - Azienda Policlinico "Umberto I"



Società Italiana di Neonatologia

Gruppo di studio di Pneumologia Neonatale



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Gruppo di studio di Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

DIRETTORI DEL CORSO

Dott. Fabio Midulla

Istituto di Clinica Pediatrica - DEA Pediatrico -
Università "La Sapienza" di Roma; Tel. 06.49979332
- 06.49977413; E-mail: midulla@uniroma.it

Prof. Corrado Moretti

Istituto di Clinica Pediatrica - DEA Pediatrico -
Università "La Sapienza" di Roma; Tel. 06.49979382
- 06.49977413; E-mail: corrado.moretti1@tin.it

DESCRIZIONE DEL CORSO

- Brushing, biopsia della mucosa e biopsia trans-bronchiale.
- Estrazione di corpi estranei inalati.
- Tecniche chirurgiche nelle patologie delle alte e delle basse vie aeree.
- La fibrobroncoscopia in Terapia Intensiva Neonatale.

Il corso è rivolto ad operatori sanitari che vogliono imparare o migliorare la tecnica dell'endoscopia delle vie aeree nei neonati, nei lattanti e nei bambini.

- I partecipanti avranno l'opportunità di imparare la fibrobroncoscopia, il lavaggio broncoalveolare, il brushing dell'epitelio bronchiale e la biopsia bronchiale su animali (maialini).
- Il corso prevede lezioni teoriche e sessioni video di casi clinici (mattina), lezioni pratiche su animali e manichini (pomeriggio) e valutazione finale con quiz.

PARTE TEORICA

- Come organizzare una stanza per la broncoscopia.
- Broncoscopi flessibili e rigidi.
- Cura e pulizia dei broncoscopi.
- Indicazioni e controindicazioni alla broncoscopia pediatrica.

- Nozioni sullo sviluppo del polmone.
- Anatomia normale e patologica delle alte vie aeree.
- Anatomia normale e patologica delle basse vie aeree.
- Anestesia e sedazione per la fibrobroncoscopia.
- Monitoraggio ed effetti collaterali della broncoscopia.
- Lavaggio broncoalveolare (tecnica, indicazioni e risultati).

PARTE PRATICA

Esercitazioni dei partecipanti su animali (maialini) e manichini relativamente a: studio delle vie aeree mediante endoscopi flessibili (2,2 mm, 2,8 mm, 3,5 mm, 4,9 mm), lavaggio broncoalveolare, biopsia bronchiale e brushing bronchiale.

Sessioni video

- Presentazione di particolari casi clinici.

- Il numero dei partecipanti al corso è limitato a 15.
- Costo dell'iscrizione al corso: 800 Euro.

DOCENTI DEL CORSO:

A. Barbato (Padova); A. Casalini (Parma); F.M. de Benedictis (Ancona); A. De Cristofano (Roma); N. Forenza (Perugia); G. Marsiglia (Pavia); F. Midulla (Roma); L. Mirabile (Bergamo); C. Moretti (Roma); F. Pagella (Pavia); M. Passariello (Roma); O. Sacco (Genova).

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA:

Julia Caresta - IL LEONE
Tel. e Fax 0761.327730
E-mail info@illeone.it



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, in inglese;
- 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, Dickinson 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.

Riassunto e summary insieme non devono superare le 2.500 battute spazi inclusi.

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato

Dipartimento di Pediatria

Università di Padova

Via Giustiniani 3

35128 Padova

barbato@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:

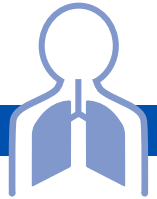
Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

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

Primula Multimedia S.r.l.

Via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, presa visione delle norme statutarie della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili, che si impegna a rispettare e a far rispettare, chiede di essere ammesso quale socio ordinario.

DATI PERSONALI

Cognome e 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 _____

DESIDERO, INOLTRE, ESSERE ISCRITTO AI SEGUENTI (MASSIMO 2) GRUPPI DI LAVORO:

Allergologia

Disturbi respiratori nel sonno

Educazione

Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

Fisiopatologia respiratoria

Riabilitazione respiratoria

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili a pubblicare i dati anagrafici sopra indicati nell'Annuario SIMRI

Data _____

Firma del Richiedente _____

Quota sociale: € 30,00. Pagamento da effettuarsi su c/c postale n. 45109006 intestato a Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.
Causale versamento: quota SIMRI.

Compilare in stampatello e spedire allegando la copia del versamento a
Rag. Mario Ciocca - Casella Postale 7039 - 00100 Roma Nomentano.

**Per informazioni telefonare a: Rag. Mario Ciocca - Tel. 06.4403900 - Fax 06.44250889
e-mail fn41840@flashnet.it**