



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 5, n. 18

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

Novità su asma e bronchiolite

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Il ruolo dell'ambiente nelle malattie <
respiratorie del bambino

La bronchiolite <

Quando non era asma <

Rapporti tra l'asma del bambino <
e l'asma dell'adulto

Immunoterapia sublinguale: <
dal meccanismo d'azione
alle evidenze cliniche

Editoriale	1
<i>View point</i>	
Il ruolo dell'ambiente nelle malattie respiratorie del bambino	2
<i>Environment and respiratory diseases in children</i>	
<i>S. Leonardi, N. Rotolo, G. Marchese, M. La Rosa</i>	
La bronchiolite	9
<i>Bronchiolitis</i>	
<i>F. Sessini, M. Copula, G. Carta, G. B. Corona, G. Carboni, A. Corrias</i>	
Quando non era asma	20
<i>When it wasn't asthma</i>	
<i>R. Startari, B. Tagliaferro, P. Ciriaco, M. De Santi, L. Terracciano, M. Ophorst, T. Sarraud</i>	
Rapporti tra l'asma del bambino e l'asma dell'adulto	26
<i>Relationships between asthma in children and adults</i>	
<i>L. Boselli, G. Fenu, S. Geraci, G. Paci, M. Baldini</i>	
Immunoterapia sublinguale: dal meccanismo d'azione alle evidenze cliniche	33
<i>Sublingual immunotherapy: from mechanisms of action to clinical evidence</i>	
<i>F. Frati, L. Sensi, G. Di Cara, C. Incorvaia, F. Marcucci</i>	
Lettera al direttore	37
<i>Letter to editor</i>	
<i>J. de Blic</i>	
Congressi	39
<i>Congresses</i>	
III Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica	40
Progetto per stage di ricerca "Maurizio Miraglia del Giudice" 2005-2006	41
Articoli del prossimo numero	43
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatrica

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

Volume 5, n. 18 - Giugno 2005

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

Direttore scientifico

Barbato Angelo (Padova)

Codirettore scientifico

Baldini Giuliano (Pisa)

Segreteria scientifica

Panizzolo Cristina (Padova)

Comitato editoriale

Bernardi Filippo (Bologna)
de Benedictis Fernando Maria (Ancona)
Fiocchi Alessandro (Milano)
Pelosi Umberto (Cagliari)
Rossi Giovanni (Genova)
Rusconi Franca (Firenze)
Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Pajno Giovanni (Messina)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. Indinnimeo Luciana (Roma)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Direttore responsabile

Barbato Angelo (Padova)

© Copyright 2005 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
www.primulaedizioni.it

Redazione

Minuti Angela

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Cari Colleghi,

il numero 18 della Rivista è l'ultimo da me diretto. Con la presa in carico della Presidenza della SIMRI ho infatti dato le dimissioni da Direttore della Rivista.

Con il mio gruppo abbiamo cercato per il passato di dare rilevanza scientifica nazionale alla Pneumologia Pediatrica e dai buoni risultati ottenuti ci sembra di aver raggiunto questo obiettivo.

Di questo dobbiamo ringraziare i precedenti Presidenti e tutti i membri della Società che hanno contribuito con i loro articoli a sostenere la Pneumologia Pediatrica, a tenerne elevata la valenza scientifica e a renderla un veicolo di aggiornamento per tutti i pediatri.

I molti articoli di revisione della letteratura sui singoli argomenti trattati hanno costituito finora la parte preponderante della Rivista. In futuro mi auguro che aumenti il numero degli articoli originali preparati dai nostri Soci, che possano così trovare anche nella Rivista un giornale dove pubblicare i risultati delle loro ricerche. Questo contributo è necessario per portare la Rivista verso una quotazione internazionale da parte dell'ISI-Thompson.

Un ringraziamento anche all'Editore e ai suoi Collaboratori che hanno avuto pazienza nei miei confronti per le frequenti correzioni o modifiche editoriali cui li ho obbligati, e infine un augurio al mio successore alla direzione del giornale, Dott. Eugenio Baraldi e alla sua équipe, per un proficuo periodo di lavoro.

Angelo Barbato

e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Salvatore Leonardi, Novella Rotolo, Giuseppe Marchese, Mario La Rosa

U.O. Broncopneumologia Allergologia e Fibrosi Cistica, Dipartimento di Pediatria, Università di Catania

Il ruolo dell'ambiente nelle malattie respiratorie del bambino

Environment and respiratory diseases in children

Parole chiave: malattie respiratorie, allergia, ambiente

Key words: *respiratory diseases, allergy, environment*

Riassunto. L'aumentata prevalenza delle malattie respiratorie allergiche osservata negli ultimi decenni trova una presumibile spiegazione nei cambiamenti dell'ambiente e dello stile di vita che favoriscono una ritardata maturazione della funzione Th1 nell'infanzia.

Summary. *Raised prevalence of allergic respiratory diseases observed in last decades seems to be associated to changes of environment and lifestyle, which favour a delayed acquisition of Th1 function in childhood.*

Accettato per la pubblicazione il 10 maggio 2005.

Corrispondenza: Dott. Salvatore Leonardi, U.O. Broncopneumologia Allergologia e Fibrosi Clinica, Dipartimento di Pediatria, Università di Catania, 95123 Catania; e-mail: leonardi@unict.it

Introduzione

Se fino al secolo scorso le malattie atopiche erano quasi una curiosità oggi rappresentano una realtà clinica in continuo aumento. Gli studi effettuati negli ultimi anni hanno permesso di fare un passo avanti nella conoscenza delle modificazioni immunologiche che possono verificarsi sia in epoca prenatale che in quella postnatale in relazione a diversi fattori ambientali, confermando il ruolo fondamentale che queste modificazioni hanno nell'eziopatogenesi delle malattie allergiche.

Il fumo passivo ed in seguito altri fattori di inquinamento hanno dimostrato di essere in grado di dare l'avvio o di peggiorare il quadro clinico, non giustificando tuttavia l'aumentata frequenza di tale fenomeno. L'osservazione dello stile di vita e delle condizioni socio-economiche delle famiglie, l'insorgenza di infezioni nei primi anni di vita e la qualità della dieta sembrano fornire una chiave di lettura più razionale.

Il paradigma Th1/Th2

L'identificazione in animali da esperimento di due sottotipi di linfociti T helper (Th1, Th2) derivanti dallo stesso precursore (Th0) ha permesso di migliorare la conoscenza del sistema immunitario umano in situazioni differenti e di dimostrare, quindi, che questi due subsets di T linfociti sono responsabili di risposte immunitarie e di malattie differenti (1).

Si ritiene oggi che il processo di differenziazione linfocitaria una volta iniziato tenderà ad essere progressivamente polarizzato nella stessa direzione determinando un'amplificazione di quel subset. Il giusto equilibrio tra i due sottotipi Th1 e Th2 rappresenta quindi un punto cruciale per la prevenzione di alcune malattie, quali quelle allergiche e quelle autoimmuni (2-4).

Esistono evidenze sempre più rilevanti che uno sbilanciamento della risposta T helper ai comuni antigeni ambientali in soggetti geneticamente predisposti giochi un ruolo determinante nella patogenesi delle malattie atopiche.

L'importanza delle cellule Th2 nella patogenesi dell'asma bronchiale è stata sperimentata nel modello murino in cui la deplezione dei CD4 prima della sensibilizzazione allergenica preveniva la risposta infiammatoria e l'iperreattività bronchiale, così come il trasferimento successivo di cellule naive nell'animale depleto ripristinava le reazioni inibite (5, 6).

Inoltre, il trattamento della cavia con interferon-gamma (IFN- γ) o con fattori stimolanti la risposta Th1 come la vaccinazione con Bacillus Calmette-Guerin (BCG) o sequenze di DNA immunostimolante, prima della sensibilizzazione primaria o secondaria, preveniva la reazione infiammatoria e l'iperreattività bronchiale (7-9).

La maturazione postnatale del sistema immune è quindi caratterizzata dallo sviluppo di un sistema Th1/Th2 bilanciato. L'efficienza e la dinamica di questo processo sono geneticamente determinate fino ad un certo punto ma, come già detto, sembrano essere modificate in maniera rilevante dall'ambiente.

Sebbene questa premessa sul ruolo dei linfociti Th1/Th2 possa sembrare riduttiva ci permette, comunque, di evidenziare l'importanza della ricerca di tutti quei fattori che possono promuovere o meno lo sviluppo di un fenotipo atopico.

Sembra infatti ormai chiaro che la combinazione di fattori genetici ed ambientali, intervenendo precocemente nella vita del neonato, possono creare quelle modificazioni immunologiche che

assieme ad altri fattori ambientali interverranno come trigger dello sviluppo di malattie allergiche (Figura 1).

Immunità fetale

È noto che le cellule mononucleate di sangue cordonale sono in grado di proliferare se messe a contatto con allergeni specifici e la risposta sembra orientata verso un fenotipo Th2, dimostrando quindi l'esistenza di un "priming" linfocitario già alla nascita.

Il sistema linfocitario del neonato è deviato verso il fenotipo Th2 essenzialmente per due motivi (10):

1. l'unità feto-placentare produce soprattutto citochine di tipo Th2 come IL-4, IL-5, IL-13, ma in particolare quantità ridotte di IFN- γ , sopprimendo quindi la risposta cellulo-mediata, per mantenere una condizione di immunotolleranza nei confronti del feto;

2. il feto durante la vita intrauterina venendo a contatto con gli allergeni può montare una risposta specifica contro di essi attraverso le cellule naive e quindi inizia a strutturare quelle modificazioni della risposta immunitaria che potrebbero indirizzarlo nella vita postnatale verso l'atopia.

Tuttavia tale condizione immunologica non è predittiva di un successivo sviluppo di malattie allergiche.

Sembra infatti che durante lo sviluppo il sistema immunitario del bambino non atopico devierà verso una risposta Th1 (11) tanto che all'età di 5

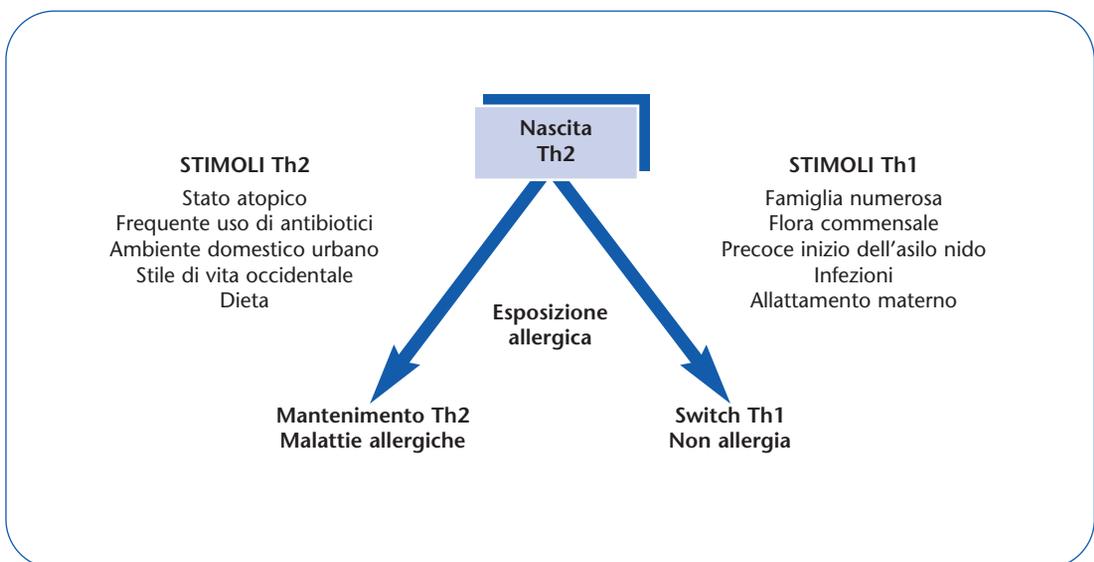


Figura 1 Fattori protettivi e fattori di rischio per la comparsa di malattie allergiche respiratorie.

anni il 60-70% di questi bambini ha soppresso/deleto la propria reattività agli allergeni alimentari e presenta nei confronti degli allergeni inalanti una modesta risposta Th1 mentre nel bambino potenzialmente atopico c'è un ulteriore incremento della risposta Th2 grazie all'intervento di molteplici fattori (effetto *booster*).

In altre parole, nei futuri soggetti atopici il processo di deviazione immunologica non avviene o avviene molto più lentamente come se fossero geneticamente meno capaci di rispondere agli stimoli ambientali e tale discrepanza sembra essere correlata ad una ridotta capacità di produrre IFN- γ (12). Quindi, il mantenimento di un assetto citochinico di tipo Th2 sarebbe dovuto alla presenza di agenti stimolanti e/o alla carenza di stimoli in grado di deviare il sistema immunitario verso la produzione di citochine di tipo Th1.

L'equilibrio tra le 2 popolazioni linfocitarie si determina molto precocemente e vi concorrono la struttura dell'allergene stesso, lo stato funzionale delle antigen presenting cells (APC), l'intensità dell'attivazione T cellulare, l'attività paracrina di IL-12 e IL-4 ed i segnali costimolatori delle molecole di adesione.

I meccanismi che favoriscono la "deviazione immunologica" non sono ancora ben noti, sebbene sembra certo il ruolo giocato dalle APC ed in particolare delle cellule dendritiche che produrrebbero citochine come IL-12 che agisce sui linfociti T, favorendo la loro differenziazione verso un fenotipo Th1, sia sulle cellule NK stimolando la produzione di IFN- γ (13). È stato dimostrato che le APC come le cellule dendritiche sono immature alla nascita e, quindi, hanno minori capacità di produrre IFN- γ e citochine specifiche della risposta Th1 (14).

La maturazione delle APC ed in particolare delle cellule dendritiche nella prima infanzia riveste, pertanto, una grande importanza per un corretto equilibrio dell'assetto immunitario.

I meccanismi con cui avviene la maturazione delle APC sono molteplici; fra questi un ruolo importante è attribuito agli agenti batterici (15).

È stato infatti osservato che i lipopolisaccaridi di superficie (LPS) della parete cellulare sia dei Gram positivi che dei Gram negativi e il lipopolisaccaride arabinofuranosilterminale che è un componente dei micobatteri sono in grado di stimolare la secrezione di IL-12 da parte delle APC e dei linfociti B.

Va comunque sottolineato che anche influenze genetiche possono condizionare la risposta a stimoli batterici e di conseguenza la maturazione del sistema Th1 o Th2.

Infatti, l'interazione fra APC e LPS è mediata dal recettore CD14 (16) il cui gene è localizzato sul cromosoma 5 adiacente al *cluster* delle citochine Th2. Il livello di IgE, l'iperreattività bronchiale ed il livello degli eosinofili circolanti mostrano così un *linkage* genetico con precisi siti nel braccio corto del cromosoma 5 laddove è presente il *locus* genico di CD14 e di altri geni potenzialmente correlati con l'asma.

L'ipotesi igienista

Alla luce di quanto detto sulla maturazione del sistema immunitario, appare chiaro che oggi vadano cercati i fattori che possono intervenire precocemente nel promuovere la deviazione Th2→Th1 (17).

È evidente che il notevole aumento di incidenza delle malattie allergiche verificatosi negli ultimi decenni è probabilmente correlato a cambiamenti ambientali e dello stile di vita (18) (*Tabella 1*) piuttosto che al cambiamento dell'assetto genetico della popolazione mondiale.

Numerosi dati epidemiologici evidenziano che le malattie allergiche non si distribuiscono uniformemente nella popolazione. Nei paesi occidentali ci sono più atopici nelle città rispetto ai centri

Tabella 1 Cambiamenti dello stile di vita e dell'ambiente nei paesi industrializzati.

Urbanizzazione: cambiamenti sostanziali nelle abitudini di vita, esposizione all'inquinamento atmosferico

Dieta: più ampia varietà di cibi, presenza di additivi, alimenti conservati con processi chimici, flora intestinale alterata

Costruzioni: metodi di costruzione diversi con maggiore isolamento ambientale e uso di nuovi materiali

Case: spazi più grandi, uso di componenti chimici, aumento dell'umidità interna nei climi freddi e temperati

Stile di vita: più tempo trascorso in casa, maggior frequenza di viaggi e di esposizione a nuovi allergeni ambientali

rurali ma, soprattutto, tra le famiglie ricche, con un livello culturale più elevato e con pochi figli.

Una privazione di impulsi ambientali di vario tipo (microbici e non) (19, 20), quale si osserva nelle moderne nazioni occidentali in virtù dello stile di vita eccessivamente igienico, porterà ad un inadeguato "priming" delle cellule Th1 e, quindi, ad un disequilibrio tra le citochine.

Da questa considerazione scaturisce un quesito molto importante: quali agenti microbici potrebbero avere un ruolo "nell'insegnare" al sistema immunitario a non essere allergico?

Il primo importante lavoro a sostegno di questa ipotesi venne prodotto da David Strachan nel 1989 (18) che osservò in un'ampia coorte britannica una relazione inversa tra numero di fratelli, ordine di genitura e febbre da fieno. Egli avanzò la tesi che bambini nati in famiglie numerose, avendo un rischio più alto di infezioni per contagio diretto, venissero in qualche modo protetti dalle malattie allergiche.

Diversi altri lavori misero in evidenza che l'aumentata prevalenza di malattie atopiche nel bambino era associata all'uso di vaccini, ai cambiamenti dello stile di vita ed in particolare delle abitudini alimentari e delle migliorate misure igienico-sanitarie.

A. Microflora intestinale

In tal senso un ruolo di primaria importanza è stato attribuito alla microflora intestinale; è infatti difficile indurre la tolleranza immunologica negli animali *germ-free* che mancano di una flora intestinale normale (21). Secondo alcuni autori, lo stile di vita eccessivamente igienico nelle moderne nazioni occidentali ha alterato il normale quadro di colonizzazione intestinale nell'infanzia con conseguente ridotta tolleranza verso antigeni innocui, come le proteine alimentari e gli allergeni inalatori.

La microflora gastrointestinale promuove processi potenzialmente antiallergici quali la stimolazione dell'immunità T helper 1 (22), la generazione di TGF- β (21), l'induzione della tolleranza orale (21) e la produzione di IgA.

È stato documentato che la somministrazione di LPS batterico, che normalmente si trova nei batteri Gram negativi quali *Escherichia coli* ed in altri gruppi appartenenti alla famiglia degli "enterobatteri", lattobacilli e stafilococchi, insieme con antigeni alimentari aumenta la tolleranza agli allergeni alimentari.

Si ritiene che nei paesi occidentali la diminuita colonizzazione da parte delle enterobacteriacee

dell'intestino dei neonati e dei lattanti se da un lato abbassa il rischio di infezioni dall'altro riduce la possibilità che il neonato abbia una colonizzazione intestinale da parte di una microflora normale (23, 24). Infatti gli enterobatteri hanno difficoltà a crescere in un ambiente altamente igienico. I bambini occidentali sono colonizzati infatti da altri batteri, quali lo *Staphylococcus aureus* e lo streptococco, che normalmente colonizzano la pelle ed il naso ed i clostridi, tutti germi in grado di resistere alle misure igieniche. Dal momento che i microbi commensali gastrointestinali rappresentano i più precoci e potenti fattori per lo sviluppo del tessuto linfoide intestinale (22), la microflora intestinale potrebbe rappresentare il principale regolatore postnatale del sistema linfocitario del feto e del neonato, che come abbiamo già detto, è fisiologicamente deviato verso il fenotipo Th2. A questo proposito, Bjorksten (25) sostiene che differenti flore intestinali possano educare il sistema immunitario del bambino esercitando una pressione continua e persistente, a differenza di quello che può osservarsi con uno o più episodi infettivi.

B. Probiotici

Una conferma indiretta di tale affermazione viene dall'uso terapeutico dei probiotici, quali il *Lactobacillus acidophilus* e bifidobacteria.

Un recente lavoro ha dimostrato che utilizzando probiotici su madri atopiche a partire da due settimane prima del parto e sui neonati a rischio dalla nascita fino a 6 mesi di vita, si aveva una riduzione di quasi il 50% d'incidenza di eczema atopico nei soggetti trattati con probiotici rispetto a quelli non trattati (26).

L'esatto meccanismo con il quale i probiotici possono influenzare la malattia atopica rimane speculativo anche se esiste un'evidenza crescente che specifici input della flora intestinale sul sistema immune nascente abbiano un ruolo essenziale nel favorire la tolleranza immunitaria delle mucose.

Un recente studio sul topo ha confermato il ruolo della normale flora intestinale sulla generazione di linfociti regolatori che mantengono la tolleranza orale, attraverso l'induzione della produzione della PGE2 macrofagica (via IL-10 ed TGF- β).

Questa ipotesi trova ulteriore conferma da studi recenti condotti su bambini di comunità svedese che, adottando uno stile di vita in cui viene limitato l'uso di antibiotici, le vaccinazioni facoltative ed in cui si usano nella dieta lattobacilli vivi, presentano una minore incidenza di malattie allergiche (27).

Altri studi effettuati in gruppi di giovani adolescenti selezionati per essere nati e cresciuti in un ambiente rurale hanno dimostrato che, coloro i quali hanno vissuto stabilmente in un ambiente rurale mostrano una ridotta incidenza di asma ed atopia rispetto al gruppo di controllo, non correlati al fattore fumo o alle dimensioni della famiglia. Tali risultati hanno indotti gli studiosi ad ipotizzare che le maggiori concentrazioni batteriche presenti nell'ambiente rurale possano rappresentare paradossalmente un fattore protettivo verso le malattie allergiche.

C. Infezioni

Il presupposto dell'ipotesi igienista è che le infezioni precoci, stimolando la produzione di IFN- γ ed IL-12 possano determinare la deviazione del sistema Th2 verso il sistema Th1.

L'osservazione negli ultimi decenni di una drastica riduzione di molte infezioni tipiche dell'età pediatrica, grazie all'uso di vaccinazioni ed antibiotici, sembra quindi contribuire all'aumento delle malattie allergiche.

Una conferma di tale ipotesi viene oltre che dai lavori già ricordati anche dai risultati di altri lavori che dimostrano chiaramente come l'ingresso precoce in una nursery ha un rapporto inverso con la comparsa di atopia (28) e tale riscontro è particolarmente significativo se il bambino non ha fratelli mentre perde di significatività se vive in una famiglia numerosa (29-31).

Un importante lavoro di Shirakawa ha dimostrato una relazione inversa tra risposta alla tubercolina e le malattie atopiche, per cui il decremento di infezione da TBC potrebbe giustificare l'incremento delle malattie allergiche (32).

Lo stesso tipo di risultato si è osservato con l'infezione da virus del morbillo. Infatti, un primo importante lavoro del gruppo di Shaeen, aveva dimostrato che l'infezione da virus del morbillo in bambini africani aveva un effetto protettivo sulle malattie atopiche (33). Tale risultato concordava con gli studi nei bambini delle scuole steineriane (27, 34). In realtà a fronte di questi risultati esistono altre segnalazioni che sembrano in qualche modo sconfiggere questi dati. In primo luogo, la vaccinazione anti-tubercolare in soggetti con familiarità per malattie allergiche non sembra avere un effetto

protettivo sullo sviluppo di malattie atopiche prima dell'età scolare (32). Inoltre un'indagine trasversale svolta in una popolazione finlandese ha riscontrato una maggiore associazione tra bambini che hanno contratto il morbillo e malattie allergiche e tale correlazione risulterebbe presente sia in soggetti che vivono in ambiente urbano che rurale (35). Sembra dimostrato che il bambino con *wheezing* da virus respiratorio sinciziale (VRS) abbia un rischio più alto di sviluppare altri episodi di *wheezing* ed in seguito di asma, sebbene rimanga ancora controverso l'esatto ruolo del VRS (36, 37). Anche l'immunizzazione precoce contro la pertosse sembra rappresentare un fattore di rischio in tal senso (38, 39).

Probabilmente non è tanto la singola infezione da virus del morbillo o da altri patogeni a determinare la minore incidenza di malattia allergica nei bambini africani, quanto il numero totale di infezioni e ciò, probabilmente, correla come in altri studi, con le dimensioni del nucleo familiare (34).

A questo proposito, occorre ricordare come nella popolazione africana che è pesantemente esposta alle infezioni trasmesse per via oro-fecale, la probabilità di sviluppare malattie allergiche respiratorie è nettamente più bassa rispetto alla popolazione occidentale. Il gruppo di Matricardi (40, 41) ha postulato che la sede nella quale ha luogo o meno la deviazione immunitaria è il tessuto linfoide dell'intestino. Tale conclusione è concorde con quanto si è osservato nell'animale da esperimento nel quale a seconda del tipo di flora intestinale si osserva una differenziazione preferenziale dei linfociti T helper verso un sottotipo Th1 o verso un sottotipo Th2.

Conclusioni

Il tempo di esposizione rappresenta un momento importante dal momento che parecchi studi indicano l'età compresa fra 1 e 3 anni come la "window opportunity" per un corretto sviluppo del sistema immune (15). Probabilmente l'interazione fra il momento temporale in cui avviene l'infezione, il tipo di microbo responsabile e la localizzazione d'organo rappresenta la chiave per ridurre l'incidenza delle malattie respiratorie allergiche.

Bibliografia

1. Romagnani S. *The Th1/Th2 paradigm*. Immunol Today 1997; 18: 263-266.
2. Douek IF, Leech NJ, Gillmor HA, et al. *Children with type-1 diabetes and their unaffected siblings have fewer symptoms of asthma*. Lancet 1999; 353: 1850.
3. Allanore Y, Hilliquin P, Coste J, et al. *Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis*. Lancet 1998; 351: 497.
4. Del Prete G. *Human Th1 and Th2 lymphocytes: their role in the pathophysiology of atopy*. Allergy 1992; 47: 450-455.
5. Gavett SH, Chen X, Finkelman F, Wills-Karp M. *Depletion of murine CD4+ T lymphocytes prevents antigen-induced airway hyperreactivity and pulmonary eosinophilia*. Am J Respir Cell Mol Biol 1994; 10: 587-593.
6. Hamelmann E, Oshiba A, Paluh J, et al. *Requirement for CD8+ T cells in the development of airway hyperresponsiveness in a murine model of airway sensitization*. J Exp Med 1996; 183: 1719-1729.
7. Lack G, Renz H, Saloga J, et al. *Nebulized but not parenteral IFN-gamma decreases IgE production and normalizes airways function in a murine model of allergen sensitization*. J Immunol 1994; 152: 2546-2554.
8. Erb KJ, Holloway JW, Sobeck A, et al. *Infection of mice with Mycobacterium bovis-Bacillus Calmette-Guerin (BCG) suppresses allergen-induced airway eosinophilia*. J Exp Med 1998; 187: 561-569.
9. Broide D, Schwarze J, Tighe H, et al. *Immunostimulatory DNA sequences inhibit IL-5, eosinophilic inflammation, and airway hyperresponsiveness in mice*. J Immunol 1998; 161: 7054-7062.
10. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, et al. *Transplacental priming of the immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th2 cytokine profile*. J Immunol 1998; 160: 4730-4737.
11. Holt PG, Jones CA. *The development of the immune system during pregnancy and early life*. Allergy 2000; 55: 688-697.
12. Prescott SL, Macaubas C, Smallacombe T, et al. *Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children*. Lancet 1999; 353: 196-200.
13. Martinez F. *Maturation of immune response at the beginning of asthma*. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 355-361.
14. Lee SM, Suen Y, Chang L, et al. *Decreased interleukin-12 (IL-12) from activated cord versus adult peripheral blood mononuclear cells and upregulation of interferon-gamma, natural killer, and lymphokine-activated killer activity by IL-12 in cord blood mononuclear cells*. Blood 1996; 88: 945-954.
15. Holt PG, Sly PD, Bjorksten B. *Atopic versus infectious disease in childhood. A question of balance?* Pediatr Allergy Immunol 1997; 8: 53-58.
16. Ulevitch RJ, Tobias PS. *Receptor-dependent mechanisms of cell stimulation by bacterial endotoxin*. Ann Rev Immunol 1995; 13: 437-457.
17. von Mutius E. *The environmental predictors of allergic disease*. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 9-19.
18. Strachan DP. *Hay fever, hygiene, and household size*. BMJ 1989; 299: 1259-1260.
19. Rook GAW, Stanford JL. *Give us this day our daily germs*. Immunol Today 1998; 19: 113-117.
20. Romagnani S. *Regulation of the development of type 2 T-helper cells in allergy*. Curr Opin Immunol 1994; 6: 838-846.
21. Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, et al. *The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction*. J Immunol 1997; 159: 1739-1745.
22. Martinez FD, Holt PG. *Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma*. Lancet 1999; 354: 12-15.
23. Sepp E, Julge K, Vasar M, et al. *Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants*. Acta Paediatr 1997; 86: 956-961.
24. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. *Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing*. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 129-134.

- 25.** Bjorksten B, Nasber P, Sepp E, Ikelsaar M. *The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2 years old children.* Clin Exp Allergy 1999; 29: 342-346.
- 26.** Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. *Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo- controlled trial.* Lancet 2001; 357: 1076-1079.
- 27.** Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. *Atopy in children of families with anthroposophic lifestyle.* Lancet 1999; 353: 1485-1488.
- 28.** Kramer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. *Age of entry to day nursery and allergy in later childhood.* Lancet 1999; 353: 450-454.
- 29.** von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. *Kin test reactivity and number of siblings.* BMJ 1994; 308: 692-695.
- 30.** Strachan DP. *Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis".* Thorax 2000; 55: S2-S10.
- 31.** Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, et al. *Sibship size, birth order and atopy in 11,371 Italian young men.* J Allergy Clin Immunol 1998; 101: 439-444.
- 32.** Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu SI, et al. *The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders.* Science 1997; 275: 77-79.
- 33.** Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. *Measles and atopy in Guinea-Bissau.* Lancet 1996; 347: 1792-1796.
- 34.** Bodner C, Godden D, Seaton A. *Family size, childhood infections and atopic diseases.* Thorax 1998; 53: 28-32.
- 35.** Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, et al. *Measles history and atopic disease: a population-based cross-sectional study.* JAMA 2000; 283: 343-346.
- 36.** Martinez FD, Stern DA, Wright AL, et al. *Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 915-920.
- 37.** Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. *Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls.* Pediatrics 1995; 95: 500-505.
- 38.** Farooqi IS, Hopkin JM. *Early childhood infection and atopic disorder.* Thorax 1998; 53: 927-932.
- 39.** Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. *Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy?* Epidemiology 1997; 8: 678-680.
- 40.** Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, et al. *Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study.* BMJ 2000; 320: 412-417.
- 41.** Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al. *Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military students with antibodies against hepatitis A virus.* Br Med J 1997; 314: 999-1003.

Francesca Sessini, Maristella Copula, Giuliana Carta, Giovanni Battista Corona, Giovanni Carboni, Adriano Corrias

Servizio di Puericultura, Allergologia Infantile - Università di Cagliari

La bronchiolite

Bronchiolitis

Parole chiave: bronchiolite, patogenesi, terapia

Key words: bronchiolitis, pathogenesis, therapy

Riassunto. Il VRS è il principale responsabile di una sindrome respiratoria delle vie aeree inferiori che colpisce prevalentemente bambini di età inferiore ai 2 anni e costituisce la più frequente causa di ospedalizzazione nel primo anno di vita; può essere, inoltre, responsabile di wheezing ricorrente ed asma all'età di 7 anni.

Il VRS esplica quest'azione attraverso fattori immunologici (IgE specifiche, citochine e produzione di leucotrieni) e non immunologici.

La diagnosi è prevalentemente clinica e può essere confermata da test di immunofluorescenza o immunoenzimatici.

La terapia è tuttora oggetto di controversia, ma le misure di supporto generali costituiscono il cardine fondamentale di questa. Dibattuto è il ruolo dei beta2-stimolanti e degli steroidi.

Per la prevenzione, nei prematuri di alto grado, risultati positivi sono stati ottenuti con l'impiego di un anticorpo monoclonale umanizzato, ottenuto con la tecnica del DNA-ricombinante.

Summary. Respiratory syncytial virus is among the main causes of respiratory syndrome of the lower airways which prevalently affects infants and is the most frequent cause of hospitalization in the first year of life; moreover it can lead to recurrent wheezing and asthma by early childhood.

The RSV acts both through immunological factors (specific IgE, cytokines, and production of leukotriens) and non immunological factors.

The diagnosis is mainly clinical and can be confirmed by immunofluorescence assay or immunoenzymatic assay.

To date, there is still controversy on the therapy to use; in particular there is great debate concerning the role of beta2-stimulants and of steroids.

So far, encouraging results have been obtained through the therapy on preterm neonates who were treated with humanized monoclonal antibody obtained by recombinant DNA.

Accettato per la pubblicazione il 10 maggio 2005.

Corrispondenza: Prof. Adriano Corrias, Servizio di Puericultura, Università di Cagliari, Via Ospedale 119, 09100 Cagliari; e-mail: corriasa@unica.it

Introduzione

Con il termine di bronchiolite, si intende una sindrome respiratoria delle vie aeree inferiori, ad insorgenza acuta, che colpisce prevalentemente bambini di età inferiore a 2 anni, caratterizzata da tachipnea con dispnea, iperinflazione polmonare, reperto ascoltorio di sibili e/o rantoli crepitanti; tali sintomi possono essere preceduti da rinite, tosse stizzosa, febbre. Non tutti gli Autori concordano però nella definizione: gli Autori nordamericani, infatti, identificano il termine di bronchiolite, più genericamente, con un primo episodio di wheezing associato ad un'infezione respiratoria. Da questa disomogeneità nella definizione, origina una profonda controversia nell'atteggiamento

terapeutico e preventivo nei confronti di questa malattia.

Eziologia

L'agente eziologico isolato più frequentemente in bambini ospedalizzati per bronchiolite al di sotto dei 2 anni di età è il virus respiratorio sinciziale (VRS) (1), un paramixovirus scoperto per la prima volta nel 1957 in uno scimpanzé (2), del quale esistono due sottogruppi, A e B; l'infezione da sottogruppo A è la più frequente (3).

I restanti agenti patogeni sono rappresentati dal virus parainfluenza 3, adenovirus, micoplasma, e più raramente da virus influenzali, rhinovirus, para-

mixovirus (4, 5). La trasmissione avviene tramite il contatto con le secrezioni infette e circa il 90% dei bambini ha contratto l'infezione nei primi 2 anni di vita e presenta anticorpi specifici (6), e un'elevata percentuale di essi (10-40%) sviluppa un interessamento delle basse vie aeree, specialmente nell'età compresa tra 1 e 6 mesi (1). L'infezione richiede, in circa l'1% dei casi, il ricovero ospedaliero, costituendo così la causa più frequente di ospedalizzazione nel primo anno di vita. Nella regione Lazio, il tasso di ospedalizzazione nel primo anno di vita, è stimato pari a 16 per mille (7). La gran parte dei bambini affetti, può essere quindi trattata a domicilio e il ricovero va riservato a bambini con $\text{SaO}_2 < 92\%$, cianosi, crisi di apnea o bradicardia, neonati pretermine, situazione socioambientale sfavorevole. La reinfezione è abituale, in quanto la risposta acquisita naturale dell'ospite verso il virus è limitata nel tempo e incompleta, ma con l'infezione primaria il bambino acquisisce comunque una protezione, che gli consente di prevenire nelle reinfezioni, l'instaurarsi di forme gravi.

Il periodo di incubazione è breve: dai 2 ai 5 giorni e il VRS, a differenza di altri virus respiratori, non dà viremia. La malattia è altamente contagiosa; abitualmente nel nostro emisfero le epidemie di bronchiolite durano circa 5 mesi e insorgono tra ottobre e giugno, con picchi tra gennaio e febbraio (8, 9).

Il VRS infesta elettivamente le cellule cilindriche epiteliali del naso e dell'ipofaringe, quindi può, in 2-4 giorni, raggiungere le vie aeree inferiori, dove stimola una vivace reazione infiammatoria a carico dei bronchioli. Può essere presente un edema della parete e accumulo all'interno del lume bronchiolare di muco e detriti cellulari; gli alveoli sono raramente coinvolti.

Patogenesi

Pur non essendo del tutto chiarito il ruolo che gli anticorpi specifici antiVRS rivestono nell'indurre la malattia, è stato dimostrato che la presenza di IgE specifiche per VRS nelle secrezioni nasofaringee dei bambini affetti da bronchiolite, correla con la gravità della malattia e con un possibile sviluppo di sequele respiratorie. Gli anticorpi, acquisiti per via transplacentare, a titolo elevato, sembrano proteggere da forme di bronchiolite severa (10) e d'altro canto il successo ottenuto dalla profilassi passiva sia con immunoglobuline e.v. che

con anticorpi monoclonali, conferma il ruolo protettivo delle immunoglobuline specifiche VRS (11). La risposta primaria all'infezione si sviluppa contro tutte le proteine del virus, ma soltanto le proteine F e G inducono la formazione di anticorpi neutralizzanti protettivi inibendo, gli antiG, la fissazione sui recettori cellulari; gli antiF, la fusione cellulare, la liberazione dei virioni infetti e la diffusione dell'infezione (3). Un vaccino ottenuto negli anni '60 a partire dal virus VRS, inattivato con formalina, provocò nei bambini vaccinati, al secondo contatto con il virus, una gravissima forma di bronchiolite (12, 13), indicando la produzione di una risposta anticorpale evidentemente incompleta e inefficace. Infatti, la protezione immunologica al virus sembra derivare da una sottile e complessa interazione tra risposta umorale e cellulare, potendo la prima proteggere il bambino dall'infezione e la seconda esercitare un'azione di blocco e di contenimento sulla diffusione del virus.

Sono numerosi gli studi a favore dell'esistenza di un'associazione tra bronchiolite da VRS, *wheezing* ricorrente e asma (14-16).

In particolare Sigurs, et al. hanno condotto di recente un importante studio prospettico, in pazienti ospedalizzati per bronchiolite durante il primo anno di vita e in una popolazione di riferimento di bambini, senza storia di infezioni. In questo *follow-up* clinico, durato circa 7 anni, è stata dimostrata chiaramente l'associazione tra bronchiolite da VRS, *wheezing* ricorrente e asma allergico all'età di 7 anni (17).

Svariate analisi mostrano inoltre che la più elevata frequenza di asma si realizza quando sono presenti, come fattori di rischio, sia la familiarità per atopìa, sia la bronchiolite da VRS.

Sono stati effettuati diversi studi volti a capire se il VRS determini in sé uno stadio successivo di malattia o se le condizioni che predispongono alla malattia inducano, secondariamente, la comparsa della patologia ostruttiva bronchiale.

Un'ipotesi considera la possibilità che il VRS induca nei pazienti infettati modificazioni nella risposta immunologica, favorendo una risposta di tipo Th2. Il ruolo delle IgE antiVRS fu messo in evidenza già da tempo, quando Welliver e altri, rinvennero nelle secrezioni nasali di bambini affetti da bronchiolite, la presenza di immunoglobuline IgE, specifiche per il VRS (17). Ciò appariva in contrasto con il fatto che la risposta immune efficace che abitualmente si instaura a seguito di un'infezione da VRS è una risposta mediata dai linfociti Th1. Nelle

forme gravi, in realtà, fattori legati alla costituzione genetica o al virus sembrano determinare un viraggio della risposta linfocitaria verso un profilo Th2 (18). La risposta Th2, induce la produzione di citochine del tipo IL-4, IL-5, IL-11, IL-13 e conduce alla produzione di immunoglobuline IgE. Studi condotti su modelli animali hanno messo in evidenza inoltre la presenza di due tipi di proteine strutturali del VRS, la proteina G e la proteina F, capaci di indurre differenti risposte immunologiche, stimolando la prima risposte di tipo Th2 e la seconda di tipo prevalentemente Th1 (19).

Di recente, è apparso come nella bronchiolite da VRS gli eosinofili, così come la presenza della proteina cationica degli eosinofili, indice della loro attività, correlino con la gravità della bronchiolite e con la possibilità di sviluppare sequele respiratorie (20). Peraltro, ci si chiede se il VRS, non eserciti il proprio effetto solo nei bambini già predisposti a produrre risposte Th2, come sembrano dimostrare gli studi condotti da Blanco-Quiròs, dove solo i bambini con bassi livelli di IL-12 (citochina della risposta Th1) nel sangue cordonale erano quelli in grado di sviluppare poi bronchiolite (21).

Esistono delle supportate evidenze che anche altre citochine, non proprie della risposta Th2, possono essere coinvolte nelle sequele respiratorie della bronchiolite. Cellule produttrici di IFN- γ , infatti, possono contribuire allo *wheezing* indotto da VRS, soprattutto attraverso la produzione di leucotrieni (22). Questi ultimi, rivestono particolare interesse nell'infezione da VRS, a causa della loro ben nota capacità di indurre ostruzione delle vie aeree, e costituiscono il presupposto per interventi terapeutici con agenti che ne bloccano la produzione o l'attività.

Nello studio di Bont, et al., si dimostra come l'IL-10, prodotta in vitro dai monociti del sangue di bambini affetti da bronchiolite, appare presente in concentrazioni più elevate in quei bambini affetti da bronchiolite che secondariamente sviluppavano *wheezing* ricorrente (23).

Anche fattori non immunologici possono rivestire notevole importanza nei meccanismi che conducono alle manifestazioni respiratorie acute e croniche dell'infezione da VRS.

Studi condotti in vitro hanno dimostrato che, durante l'infezione con VRS, viene prodotta da parte delle cellule epiteliali delle vie respiratorie, IL-11, citochina capace di indurre iperreattività bronchiale (24).

Qualche anno fa gli studi condotti da Martinez e altri mostrarono che le dimensioni iniziali delle vie aeree e la funzione polmonare nelle primissime fasi della vita sono fattori che predispongono allo *wheezing* ricorrente in corso di infezioni virali, comprese quelle da VRS (25). Di recente è apparso chiaro, da studi condotti su modelli animali ed umani, che in corso di bronchiolite da VRS, così come in altre infezioni delle basse vie respiratorie, si possono manifestare alterazioni quantitative e qualitative del surfactante. Si ritiene che le proteine plasmatiche accorse nelle vie respiratorie a seguito del processo infiammatorio inducano inibizione o degradazione del surfactante, il che determinerebbe un ulteriore incremento delle resistenze delle vie aeree.

Si ritiene attualmente che meccanismi neuronal e immunologici insieme giochino un ruolo importante nella infezione da VRS e nel determinare la conseguente iperreattività delle vie aeree. Esiste sulla superficie dell'epitelio delle vie respiratorie una fitta rete di fibre nervose sensoriali, la cui stimolazione determina il rilascio di neuropeptidi proinfiammatori, come la sostanza P. Studi condotti su animali hanno messo in evidenza come, durante l'infezione da VRS, vengano stimolati i recettori NK1 per la sostanza P (26), e che anche una sottopopolazione di linfociti T associata al tessuto linfoide bronchiali (BALT) sovraesprima tali recettori. Si creano così i presupposti per l'instaurarsi di un'importante interazione neuroimmunologica, che predispone sia alla flogosi che all'iperreattività (27).

Recentemente si è visto che l'infezione da VRS è associata a marcato incremento di mastcellule nelle vie respiratorie e che il VRS incrementerebbe l'espressione del gene della 5 lipoossigenasi, con transitorio aumento nella produzione di leucotrieni, prodotti verosimilmente dalle mastcellule, attraverso una interazione diretta con le strutture nervose (28). Studi ancora più recenti mostrano come in corso di infezione da VRS si verifichi un marcato incremento sia del Nerve growth factor (NGF) che del suo recettore, il che determinerebbe una sovraespressione del recettore NK1, che media l'effetto infiammatorio della sostanza P e una modificazione, soprattutto quando l'infezione si instaura nelle primissime epoche della vita, sulla distribuzione e reattività dei nervi di senso lungo le vie respiratorie (29).

Fattori di rischio

La giovane età (sotto i 6 mesi) appare correlata sia alla frequenza che alla gravità della malattia, come dimostrano studi recenti (9). Infatti i bronchi del lattante sono di calibro ridotto, instaurandosi anche per lievi ostruzioni incrementi importanti delle resistenze polmonari al flusso respiratorio; tale condizione è aggravata dalla ridotta *compliance* polmonare alla nascita, che induce chiusura delle vie aeree, durante la respirazione a volume corrente (30, 31).

Anche la prematurità e il basso peso alla nascita possono comportare una maggiore tendenza a sviluppare patologia respiratoria nei primi anni di vita (32); così l'esposizione precoce a fattori nocivi, come il fumo di tabacco durante la vita fetale, possono condurre ad alterazioni dello sviluppo e della funzione polmonare (33), oltre che a interferire con lo sviluppo stesso del prodotto del concepimento e con la durata della gravidanza. L'esposizione al fumo di tabacco e in particolare a quello materno può intervenire come fattore di rischio per lo sviluppo di bronchiolite, anche dopo la nascita, così come la frequentazione dell'asilo nido e il sovraffollamento domestico. Una storia familiare per asma è spesso presente nei bambini affetti da bronchiolite, probabilmente in relazione ad una riduzione del calibro delle vie aeree, mentre non è a tutt'oggi chiaramente dimostrato se esista una relazione con una storia familiare per atopia.

Clinica

Il quadro clinico della bronchiolite è caratterizzato inizialmente dai segni di infezione delle alte vie respiratorie a cui circa il 60% dell'infezione primaria da VRS resta confinato (34). In questa fase iniziale, può essere presente febbre di grado basso o moderato. Il coinvolgimento delle basse vie aeree, quando avviene, è spesso rivelato dall'accentuarsi della tosse, dalla comparsa di tachipnea, irritabilità e anoressia. I bambini di età inferiore al mese possono presentare ipotermia (35).

Esiste generalmente una discrepanza tra il quadro radiografico e quello clinico che appare più grave e in circa il 50% dei bambini affetti da bronchiolite l'RX torace è addirittura normale. Un aspetto tipico radiografico è rappresentato dall'iperaereazione con aree multiple di infiltrazione interstiziale, ma non è infrequente il riscontro di un'area di consolidamento che ricorre in circa il 20-30% dei

bambini affetti da bronchiolite (4); reperto, quest'ultimo, che può indicare la presenza di sovrainfezione batterica e giustificare il ricorso alla terapia antibiotica.

L'apnea è la complicazione acuta più importante e interessa circa il 20% dei bambini affetti da bronchiolite (36). È un segno ad insorgenza precoce che si sviluppa nei primi 2-3 giorni di ricovero. Sono a maggior rischio di apnea i bambini di età inferiore alle 44 settimane postconcezionali, i prematuri (sotto 32 settimane), soprattutto quelli con precedente storia di apnea.

Diagnosi

La diagnosi di bronchiolite è una diagnosi essenzialmente clinica. Dati importanti ci sono forniti dall'emogasiometria arteriosa, che ci dà una misura della severità della malattia, potendo documentare un grado variabile di ipossiemia, accompagnata da normo- o ipocapnia. Solo nelle forme molto gravi con alterazione della ventilazione, può essere presente ipercapnia. Questa procedura non viene utilizzata ripetutamente, perché relativamente invasiva; pertanto nel bambino si preferisce utilizzare la determinazione della SaO₂, attraverso la metodica semplice e non invasiva, della pulsossimetria percutanea che consente di monitorizzare continuamente il paziente. L'ipossia è il miglior indice di severità della malattia e correla con l'aggravarsi della tachipnea, mentre lo *wheezing* e le retrazioni correlano scarsamente con l'ipossia (37). Benché la coltura sia considerata il "gold standard" nella diagnosi definitiva della bronchiolite, i test immunologici condotti con immunofluorescenza o con metodica immunoenzimatica sono più rapidi, meno costosi e di più facile esecuzione. I test in commercio ricercano l'Ag VRS nelle cellule epiteliali delle secrezioni nasofaringee, nel lavaggio broncoalveolare e nel tessuto polmonare. L'immunofluorescenza richiede, per la sua esecuzione, 2-6 ore ed è sensibile e specifico al 90%. La tecnica immunoenzimatica richiede circa 30 m' e ha una sensibilità del 85-90%, quando comparate con la coltura virale (38).

Attualmente è possibile, in alcuni laboratori, ricercare il VRS attraverso sistemi di identificazione dell'RNA virale con sonde nucleotidiche.

Si ritiene che, per fare correttamente una diagnosi di bronchiolite, necessitino almeno 2 tecniche, una rapida e l'altra colturale o molecolare, e che

l'esecuzione routinaria di test diagnostici rapidi sull'escreato nasofaringeo non sia raccomandabile in quanto non modificherebbe l'atteggiamento terapeutico, né la durata del ricovero, pur avendo il vantaggio di ridurre l'utilizzo di terapie antibiotiche ingiustificate e di permettere l'individuazione dei pazienti da isolare.

Terapia

Il trattamento della bronchiolite è a tutt'oggi oggetto di numerose controversie. La diversità nell'approccio terapeutico è in parte legato alla difficoltà di definire la malattia e questa disomogeneità nella definizione rende ragione dell'enorme variabilità nella risposta clinica dei piccoli pazienti alle varie proposte terapeutiche. Poiché non esiste, al momento attuale, una terapia sicuramente efficace, le misure di supporto generali restano il cardine nel trattamento della bronchiolite. Nei pazienti ospedalizzati, la SaO₂ dovrebbe essere mantenuta al di sopra di 92-94%, attraverso la somministrazione, quando necessario, di O₂ riscaldato e umidificato. È importante mantenere lo stato di idratazione, anche attraverso la somministrazione parenterale, ed evitare nello stesso tempo di sovraccaricare il bambino di liquidi e nel contempo controllare che non si instauri un'inappropriata secrezione di ADH. La rimozione delle secrezioni dalle cavità nasali e l'aspirazione delle vie respiratorie è un momento fondamentale delle cure di supporto. L'alimentazione, adeguata all'età, sia per apporto calorico che di liquidi, può essere proposta, se tollerata.

Uno degli argomenti più dibattuti a riguardo della terapia della bronchiolite è l'utilizzo routinario dei broncodilatatori nella pratica clinica. Di recente è stato dimostrato in due studi di meta-analisi come questi farmaci inducano nelle prime ore un miglioramento dello score clinico, senza modificare però la necessità di ospedalizzazione in questi pazienti (39, 40). Lo studio di Dobson valuta gli effetti della terapia con broncodilatatori anche a lungo termine, non riscontrandosi anche in questo studio differenze significative nello score clinico, giorni di degenza e variazioni nella SaO₂ nei pazienti trattati con salbutamolo rispetto al gruppo placebo (41). Nonostante la letteratura non porti dati incoraggianti a proposito dell'utilizzo dei broncodilatatori, esistono comunque evidenze che ne dimostrano l'efficacia in pazienti al primo episodio

di *wheezing* in concomitanza di un episodio virale. Pertanto appare giustificato utilizzare il salbutamolo alle dosi di 0,15 mg/kg/dose o epinefrina racemica nebulizzata alla dose 0,1 ml/kg e proseguire la terapia solo quando la rivalutazione attraverso score clinici a distanza di 2-3 ore evidenzia un miglioramento significativo (40-42).

Si ritiene attualmente che il principale evento fisiopatologico che sostiene l'ostruzione bronchiolare nella bronchiolite sia l'edema della parete dei bronchioli. L'utilizzo di un farmaco come l'adrenalina per via inalatoria, che agisce oltre che sui recettori beta-adrenergici anche sugli alfa-adrenergici, appare pertanto razionale come dimostrano diversi studi che ne evidenziano la maggiore efficacia versus placebo, ma anche versus salbutamolo, nelle prime due ore dopo la somministrazione (43, 44). Peraltro in uno studio recente al quarto giorno di trattamento con adrenalina nebulizzata più volte al giorno i pazienti trattati non mostravano significativo miglioramento dello score clinico e riduzione dei giorni di degenza ospedaliera rispetto ai pazienti trattati con salbutamolo. Seppure la maggior parte degli studi non riportino effetti collaterali rilevanti nei pazienti trattati con adrenalina per via aerosolica, pur tuttavia sono descritti in letteratura casi di infarto del miocardio in pazienti trattati con tale terapia (45). Pertanto si ritiene ragionevole limitare l'uso di tale farmaco ai bambini affetti da forme di bronchiolite grave, sfruttandone l'azione anti-edemigena intensa, anche se fugace e proseguendo nell'utilizzo del farmaco solo nelle fasi più acute della malattia.

Anche l'utilizzo dei corticosteroidi nella bronchiolite è oggetto di vivace discussione. È stato dimostrato che gli steroidi utilizzati per via inalatoria non inducono modificazioni né sulla malattia nella fase acuta, né tantomeno si mostrano utili nel prevenire altri episodi di *wheezing*. Molto si è discusso sull'utilizzo degli steroidi per via sistemica e numerosi studi hanno concluso per la loro totale inefficacia (46, 47). Recentemente uno studio di meta-analisi, che includeva però anche lavori condotti su bambini affetti da malattia polmonare preesistenti alla bronchiolite, ha messo in evidenza come il trattamento con steroidi per via sistemica induca un miglioramento più rapido dello stato clinico e una riduzione nella durata dei giorni di ospedalizzazione rispetto al gruppo di bambini trattati con placebo (48).

Il lavoro di Schuh et al. (49) riporta un miglioramento dello score clinico e una ridotta percentuale di ricovero in bambini giunti in Pronto Soccorso con bronchiolite moderata-grave, dopo la somministrazione per via orale di desametasone in singola dose (1 mg/kg) e di salbutamolo per via aerosolica, rispetto al gruppo placebo. Poiché l'infiammazione e l'edema costituiscono una parte integrante della fisiopatologia della bronchiolite, il meccanismo biologico proposto a giustificazione di tale terapia include l'"upregulation" dei beta₂-recettori, la vasocostrizione e il decremento dell'edema. Nello stesso studio però non si sono riscontrate significative differenze nello score clinico tra il gruppo trattato con placebo e quello trattato con desametasone a distanza di 7 giorni dalla prima somministrazione del farmaco. Anche gli steroidi utilizzati per via inalatoria non sembrano mostrare efficacia sull'andamento della malattia, né tanto meno sulla capacità di prevenirne le sequele respiratorie (50, 51).

I leucotrieni sono rilasciati durante l'infezione da VRS e possono contribuire all'infiammazione. Uno studio recente (52) ha ipotizzato che il montelukast alle dosi di 5 mg al giorno per 28 giorni a partire dal 7° giorno di malattia potesse controllare l'iperreattività bronchiale in bambini affetti da bronchiolite da VRS. I bambini trattati, di età compresa tra i 3-36 mesi, ospedalizzati per bronchiolite da VRS apparivano liberi da sintomi per il 22% delle notti e giorni, contro il 4% nei bambini trattati con placebo. La tosse diurna appariva inoltre significativamente ridotta nei pazienti trattati.

Benché la bronchiolite sia una malattia a decorso prevalentemente favorevole, circa il 3% dei bambini ricoverati possono presentare insufficienza respiratoria acuta o ricorrenti crisi di apnea, e richiedere quindi il ricovero in reparti di terapia intensiva, dove possono essere sottoposti ad assistenza ventilatoria (53). In questi casi sia la pressione positiva continua (cPAP) (54) o la ventilazione intermittente con pressione positiva a fine distensione (PEEP), vengono utilizzate con successo nel trattamento di questi bambini.

La ribavirina è un nucleotide sintetico ad azione antivirale sul cui utilizzo nelle forme gravi di bronchiolite erano state inizialmente riposte molte speranze. In seguito, la difficoltà di somministrazione (sedute aerosoliche della durata di anche 20 ore), la tendenza a precipitare nei circuiti dei ventilatori, gli elevati costi, la tossicità ed effetti

collaterali, nonché soprattutto la dubbia efficacia, ne ha ridotto la possibilità di uso a pazienti a rischio elevato come prematuri, bambini affetti da cardiopatia, displasia broncopolmonare (BPD) e immunodeficienza (55).

Altri trattamenti sono stati proposti di recente per le forme severe di bronchiolite. L'osservazione che bambini con bronchiolite da VRS difettino quantitativamente e qualitativamente (riduzione dei livelli di proteina A e di fosfastidilcolina denaturata) in surfactante, con conseguente aumento delle resistenze delle vie aeree, ha condotto a valutare gli effetti del surfactante esogeno su pazienti affetti da bronchiolite grave sottoposti a ventilazione meccanica (56). Tibby e altri hanno dimostrato che la somministrazione di due dosi di surfactante è in grado di prevenire il progressivo peggioramento della funzionalità respiratoria, osservato in bambini ventilati per bronchiolite, con un più rapido miglioramento negli indici sia di ventilazione che di ossigenazione nei bambini trattati rispetto a quelli non trattati (57).

Nei pazienti affetti da bronchiolite con insufficienza respiratoria è stata osservata una particolare densità delle secrezioni respiratorie con conseguente difficoltà nella rimozione di tali secrezioni. Ciò ha condotto, analogamente a quanto avviene nei pazienti con fibrosi cistica, alla somministrazione di DNAsi per via inalatoria in 5 bambini con bronchiolite grave di cui 2 con atelettasia molto estesa e non ventilati e 3 sottoposti a ventilazione meccanica, con rapido miglioramento dei parametri clinici e radiologici (58).

Profilassi attiva e passiva

L'immunità acquisita naturale verso il VRS è sostenuta dalla presenza di anticorpi neutralizzanti rivolti alle proteine strutturali del virus G ed F. Tali anticorpi svolgono una sicura azione protettiva documentata dal fatto che, nel primo mese di vita, l'infezione delle basse vie aeree da VRS è assai infrequente. Peraltro la possibilità di andare incontro a reinfezioni da VRS, anche se in forme meno severe, induce a riflettere sulla transitorietà e sulla parzialità di tale risposta. Infatti in relazione agli studi condotti sui bambini vaccinati negli anni '60 (13), fu visto come, non solo la vaccinazione avesse condotto alla produzione di anticorpi privi di capacità neutralizzante, forse per le modificazioni strutturali indotte dalla inattivazione con formalina, ma

anche come questi bambini presentassero delle alterazioni dell'immunità cellulare (come una predominanza di linfociti TCD4+ specifici e una deplezione di linfociti TCD8+) inducendo a pensare che la risposta al virus sia efficace solo là dove interagiscano entrambe le forme di immunità, umorale e cellulare (59, 60).

Purtroppo, più di 40 anni di ricerche non hanno condotto ancora alla sintesi di un vaccino che sia nel contempo sicuro ed efficace. I vaccini con virus vivi attenuati sono stati oggetto di numerosi studi, ma pur possedendo una documentata immunogenicità, non possiedono caratteristiche di sicurezza tali da poter essere utilizzati nei bambini sotto l'anno di età. Attualmente sono in via di sperimentazione vaccini a subunità virali (antigeni F e G) che hanno il vantaggio di poter essere somministrati per via nasale, fornendo anche un'immunità locale, oltre che sistemica (61). In futuro si potrebbero realizzare, grazie alle tecniche di ingegneria genetica che hanno consentito la realizzazione di una sequenza di DNA virale completa, un vaccino sicuro e altamente immunogeno (62).

La difficoltà a realizzare un vaccino efficace e sicuro verso il VRS rende ragione dei consensi rapidamente ottenuti dalla profilassi passiva di bambini ad alto rischio realizzata sia con immunoglobuline antiVRS neutralizzanti, che con anticorpi monoclonali diretti verso la proteina F del virus. Le immunoglobuline, somministrate mensilmente per via endovenosa a titoli elevati (750 mg/kg) attenuano la severità della malattia, riducendo la percentuale di ricovero nei neonati pretermine affetti o meno da displasia broncopolmonare del 41-57% e la durata della degenza ospedaliera del 53-97% (63). Il loro uso non è approvato nei pazienti cardiopatici per i possibili effetti collaterali causati dall'ipervolemia da eccessivo apporto di liquidi e dall'iperviscosità (64). Più recentemente viene utilizzato il palivizumab, anticorpo monoclonale IgG umanizzato ottenuto con la tecnica del DNA ricombinante e rivolto verso la proteina F del virus respiratorio sinciziale. Tale anticorpo presenta un'attività neutralizzante da 50 a 100 volte superiore a quella delle immunoglobuline endovena; somministrato mensilmente per via intramuscolare alle dosi di 15 mg/kg riduce del 55% e senza effetti collaterali significativi (65), il rischio di ricovero per patologia da VRS in neonati prematuri o affetti da displasia broncopolmonare. La sua sicurezza ed

efficacia, già dimostrata nello studio IMPact condotto in Canada, Stati Uniti e Regno Unito (65), è stata ribadita anche in uno studio multicentrico condotto in Italia. Ha il vantaggio, rispetto alle immunoglobuline endovena, di non costituire un rischio potenziale alla trasmissione di agenti infettivi, la possibilità di essere somministrato ambulatorialmente nelle somministrazioni successive alla prima e la non interferenza con le vaccinazioni obbligatorie e facoltative. Attualmente la Società Italiana di Neonatologia (66), in accordo con le proposte formulate dall'Accademia Americana di Pediatria (67), ha formulato le seguenti raccomandazioni per l'utilizzo della profilassi nei soggetti a rischio di sviluppare forme severe di malattia:

1. altamente raccomandato in soggetti affetti da displasia broncopolmonare in età fino a 24 mesi e in pretermine (età gestazionale <24 settimane) fino a 12 mesi, ma limitatamente al periodo autunno-inverno;
2. raccomandato in pretermine (età gestazionale <28 settimane) fino a 12 mesi in presenza di rischi aggiuntivi (genitori fumatori, ordine di genitura elevato, condizioni socioeconomiche sfavorevoli, familiarità atopica) limitatamente al periodo autunno-inverno.

Possibile impiego su indicazioni cliniche particolari nei prematuri di età gestazionale di 33-35 settimane fino a 6 mesi di età.

La profilassi con palivizumab riveste inoltre un interesse a lungo termine nel prevenire le sequele respiratorie della bronchiolite. Dati ottenuti su modelli animali dimostrano che il palivizumab proteggerebbe le vie respiratorie da una flogosi persistente, virus indotta, quando somministrata prima o nelle fasi iniziali dell'infezione (68).

Conclusioni

In conclusione, la bronchiolite è a tutt'oggi una malattia frequente, sulla cui patogenesi esistono ancora molte incertezze. Recenti evidenze epidemiologiche sostengono il ruolo che un'infezione recente da VRS riveste come importante fattore di rischio per lo sviluppo successivo di asma, ma molti dubbi ancora investono i meccanismi che sottendono alla possibilità di sviluppare tali sequele. Individuare i meccanismi patogenetici specifici può rappresentare la chiave per un approccio preventivo e terapeutico efficace, considerando però che non

sono probabilmente sempre gli stessi i meccanismi patogenetici che sostengono tale patologia e di conseguenza diversa può apparire anche la risposta clinica alle varie proposte terapeutiche. A tutt'oggi quindi, l'atteggiamento terapeutico verso questa malattia rimane fonte di discussione e per nessun farmaco è stata dimostrata una sicura efficacia.

In assenza di efficaci trattamenti per l'infezione da VRS, le cure di supporto appaiono l'unico presidio terapeutico indiscusso. Ma oggi anche la prevenzione è divenuta un'opzione valida contro il virus. La somministrazione di anticorpi monoclonali

contro il VRS nei lattanti ad alto rischio può limitare la severità della malattia in fase acuta ma, nello stesso tempo, sembra proteggere dalle sequele respiratorie associate a tale infezione. Non esistendo peraltro al momento attuale un'omogeneità nella valutazione del rapporto costo-beneficio riguardo l'uso del palivizumab e non essendo esattamente noto il peso dei fattori di rischio nella severità della malattia e nella possibilità di sviluppare sequele respiratorie, anche l'utilizzo corretto di strategie preventive appare di non facile attuazione.

Bibliografia

1. Hall CB, *Respiratory Syncytial Virus a continuing culprit and conundrum*. J Pediatr 1999; 135: 2-7.
2. Chanock RM, Finberg L. *Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA)*. Am J Hyg 1957; 66: 291-297.
3. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. *Respiratory syncytial virus*. In: Fields BN, Knipe DM, Howely PM (eds). "Fields virology". 3 ed. Vol I. Philadelphia: Lippincott-Raven 1996; 1205-1241.
4. Edelson PJ. *Respiratory syncytial virus*. In: World Health Communications Inc. "Pediatric Emergency Casebook". New York 1985; 3: 1-15.
5. Panitch HB, Callahan CW, Schidlow DV. *Bronchiolitis in children*. Clin Chest Med 1993; 14: 715-731.
6. Heilman CA. *Respiratory syncytial and parainfluenza virus*. J Infect Dis 1990; 161: 402-406.
7. Cutrera R, Chiarini Testa MB, Di Marco A, et al. *Ricoveri ospedalieri nella Regione Lazio: necessità di una definizione comune a livello nazionale*. Riv Ital Pediatr 1999; 25: 329-333.
8. Kim HV, Arrobio JO, Brandt CD, et al. *Epidemiology of RSV in Washington, DC. Importance in different respiratory tract disease syndromes and temporal distributions*. Am J Epidemiol 1973; 98: 216-225.
9. Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, et al. *Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalised for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity*. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 458-465.
10. Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, et al. *Risk factors for respiratory syncytial virus-associated lower respiratory illnesses in the first year of life*. Am J Epidemiol 1991; 133: 1135-1151.
11. Welliver RC. *Respiratory syncytial virus immunoglobulin and monoclonal antibodies in the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection*. Semin Perinatol 1998; 22: 87-95.
12. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, et al. *Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population*. Am J Epidemiol 1969; 89: 449-453.
13. Kim HV, Canchola JG, Brandt CD, et al. *Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine*. Am J Epidemiol 1969; 89: 422-434.
14. Long CE, McBride JT, Hall CB. *Sequelae of respiratory syncytial virus infection. A role for intervention studies*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1678-1680.
15. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. *Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1501-1507.

- 16.** Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-545.
- 17.** Welliver RC, Wong DT, Sun M, et al. The development of respiratory syncytial virus-specific IgE and the release of histamine in nasopharyngeal secretions after infection. *N Eng Med* 1981; 305: 841-846.
- 18.** Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J* 2002; 20: 376-382.
- 19.** Alwan WH, Record FM, Openshaw PJ. Phenotypic and functional characterization of T cell lines specific for individual respiratory syncytial virus-proteins. *J Immunol* 1993; 150: 5211-5218.
- 20.** Pifferi M, Ragazzo V, Caramella D, et al. Eosinophil cationic protein in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis: predictive value for subsequent development of persistent wheezing. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31: 419-424.
- 21.** Blanco-Quiròs A, Gonzalez H, Arranz E, Lapena S. Decreased interleukin-12 levels in umbilical cord blood in children who developed acute bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 175-180.
- 22.** Van Scharck SM, Tristram DA, Nagpal IS, et al. Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus induced wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630-636.
- 23.** Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1518-1523.
- 24.** Einarsson O, Geba GP, Zhu Z, et al. Interleukin 11: stimulation in vivo and in vitro by respiratory viruses and induction of airways hyperresponsiveness. *J Clin Invest* 1996; 97: 915-924.
- 25.** Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life: the Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
- 26.** Piedimonte G, Rodriguez MM, King KA, et al. Respiratory syncytial virus upregulates expression of substance P receptor in rat lungs. *Am J Physiol* 1999; 277: 831-840.
- 27.** Piedimonte G. Origins of reactive airways disease in early life: do viral infections play a role? *Acta Paediatr* 2002; 91: 6-11.
- 28.** Wedde-Beer K, Hu C, Rodriguez MM, Piedimonte G. Leukotrienes mediate neurogenic inflammation in lungs of young rats infected with Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Cell Moll Physiol* 2002; 282: L1143-1150.
- 29.** Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, et al. Nerve growth factor (NGF) and NGF receptors in RSV-infected lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 10: 1152/ajplung.00414.2001.
- 30.** Finder JD. Understanding airway disease in infants. *Curr Probl Paediatr* 1999; 29: 65-81.
- 31.** Frey U, Makkunen K, Wellman T, et al. Alterations in airway wall properties in infant with history of wheezing disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1825-1829.
- 32.** Von Mutius E, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as risk factor for asthma in preadolescent children. *J Paediatr* 1993; 123: 223-226.
- 33.** 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.
- 34.** Hall CB. Respiratory Syncytial Virus. In: Feigen RD, Cherry JC (eds). "Textbook of pediatrics infectious disease". Philadelphia: WB Saunders 1992; 1653-1675.
- 35.** Nioku DB, Jliegman RM. Atypical extrapulmonary presentation of severe respiratory syncytial virus infection requiring intensive care. *Clin Paediatr* 1993; 32: 455-460.
- 36.** Church NR, Anas NG, Hall CB, et al. Respiratory syncytial virus related apnea in infants. *Am J Dis Child* 1984; 138: 247-250.
- 37.** Hall CB. Get set for the yearly visitation of RSV. *Contemp Paediatr* 1986; 22-34.
- 38.** Welliver RC, Ogra PL. Use of immunofluorescence in the study of the pathogenesis of respiratory syncytial virus infection. *Ann NY Acad Sci* 1983; 420: 369-375.
- 39.** Flores G, Horwitz RI. Efficacy of beta-agonists in bronchiolitis: a reappraisal and meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 100: 233-239.

- 40.** Kellner JD, Ohlsson A, Gadomsky AM, Wang EE. *Efficacy of bronchodilator therapy in bronchiolitis: a meta-analysis.* Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150: 1166-1172.
- 41.** Dobson JV, Stephen-Groff SM, McMahon SR, et al. *The use of albuterol in hospitalized infants with bronchiolitis.* Pediatrics 1998; 101: 361-368.
- 42.** Kristjansson S, Lodrup Carlsen KC, Wennergren G, et al. *Nebulised racemic adrenaline in the treatment of acute bronchiolitis in infants and toddlers.* Arch Dis Child 1993; 69: 650-654.
- 43.** Menon K, Sutcliffe T, Klassen TP. *A randomized trial comparing the efficacy of epinephrine with salbutamol in the treatment of acute bronchiolitis.* J Pediatr 1995; 126: 1004-1007.
- 44.** Sanchez I, De Koster J, Powell RE, et al. *Effect of racemic epinephrine and salbutamol on clinical score and pulmonary mechanics in infants with bronchiolitis.* J Pediatr 1993; 122: 145-151.
- 45.** Butte MJ, Nguyen BX, Hutchison BX, et al. *Pediatric myocardial infarction after racemic epinephrine administration.* Pediatrics 1999; 104: e9.
- 46.** Roosevelt G, Sheehan K, Grupp-Phelan J, et al. *Dexamethasone in bronchiolitis: a randomized controlled trial.* Lancet 1996; 348: 292-295.
- 47.** DeBoeck K, van der Aa N, van Lierde S, et al. *Respiratory syncytial virus bronchiolitis: a doubleblind dexamethasone efficacy study.* J Pediatr 1997; 131: 919-921.
- 48.** Garrison MM, Christakis DA, Harvey E, et al. *Systemic corticosteroids in infants bronchiolitis: a meta-analysis.* Pediatrics 2000; 105: E44.
- 49.** Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. *Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis.* J Pediatr 2002; 140: 27-32.
- 50.** Cade A, Brownlee KG, Conway SP, et al. *Randomized placebo controlled trial of nebulised corticosteroids in acute respiratory syncytial viral bronchitis.* Arch Dis Child 2000; 82: 126-130.
- 51.** Richter H, Seddon P. *Early nebulized budesonide in the treatment of bronchiolitis and the prevention of post-bronchiolitic wheezing.* J Pediatr 1998; 132: 849-853.
- 52.** Bisgaard H. *A randomised trial of montelukast in respiratory syncytial virus post-bronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2002.
- 53.** Gavin R, Anderson B, Percival T. *Management of severe bronchiolitis: indications for ventilatory support.* NZ Med J 1996; 109: 137-139.
- 54.** Beasley JM, Jones SEF. *Continuous positive airway pressure in bronchiolitis.* Br Med J 1981; 283: 1506-1508.
- 55.** American Academy of Pediatrics, and Committee on Infectious Disease. *Reassessment of the indication for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections.* Pediatrics 1996; 97: 137-140.
- 56.** Dargaville PA, South M, McDougall PN. *Surfactant abnormalities in infant with severe viral bronchiolitis.* Arch Dis Child 1996; 75: 133-136.
- 57.** Tibby SM, Hatherill M, Wright SM, et al. *Exogenous surfactant supplementation in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1251-1256.
- 58.** Merkus PJ, de Hoog M, van Gent R, de Jongste JC. *Dnase treatment for acteleactasis in infants with severe respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Eur Respir J 2001; 18: 734-737.
- 59.** Murphy BR, Walsh EE. *Formalin inactivated respiratory syncytial virus vaccine induces antibodies to the fusion glycoprotein that are deficient in fusion-inhibiting activity.* J Clin Microbiol 1988; 26: 1595-1597.
- 60.** Murphy BR, Prince GA, Walsh EE, et al. *Dissociation between serum neutralizing and glycoprotein and antibody responses of infants and children who received inactivated respiratory syncytial virus vaccine.* J Clin Microbiol 1986; 24: 197-202.
- 61.** Walsh EE. *Humoral, mucosal and cellular immune response to topical immunization with a subunit respiratory syncytial virus vaccine.* J Infect Dis 1994; 170: 345-350.
- 62.** Li X, Sambhara S, Li CX, et al. *Protection against respiratory syncytial virus infection by DNA immunization.* J Exp Med 1998; 188: 681-688.
- 63.** Groothuis JR, Simoes EAF, Levin MJ, et al. *Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globuline to high risk infants and young children.* N Engl J Med 1993; 329: 1524-1530.
- 64.** Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH, et al. *Respiratory syncytial virus immune globuline for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The cardiac study group.* J Pediatr 1998; 133: 429-499.

- 65.** The IMPact study group. *Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.* Pediatrics 1998; 102: 531-537.
- 66.** Direttivo SIN. *Raccomandazioni per la prevenzione della malattia da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS).* Riv Ital Pediatr 2000; 26: 379-381.
- 67.** American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of fetus and newborn. *Prevention of respiratory syncytial virus infection indication for the use of Palivizumab and update on the use of RSV-IGIV.* Pediatrics 1998; 102: 1211-1216.
- 68.** Piedimonte G, King KA, Holmgren NL, et al. *A humanized monoclonal antibody against RSV (palivizumab) inhibits RSV-induced neurogenic-mediated inflammation in rats airways.* Pediatr Res 2000; 47: 351-356.

Rosario Startari, Beatrice Tagliaferro*, Paola Ciriaco**, Margherita De Santi***, Luigi Terracciano, Marjke Ophorst, Teresita Sarratud

Melloni Pediatria; * U.O di Radiologia, Ospedale Fatebenefratelli; ** U.O di Chirurgia Toracica, Università "Vita-Salute San Raffaele" - Milano; *** Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia - Sez. Anatomia Patologica, Università di Siena

Quando non era asma

When it wasn't asthma

Parole chiave: asma severo persistente, bronchiectasie, discinesia ciliare primitiva

Key words: acute persistent asthma, bronchiectasis, primary ciliary dyskinesia

Riassunto. Background: l'asma severo persistente rappresenta un piccolo numero di bambini, ma comporta l'impiego di grandi quantità di risorse.

Obiettivo: verificare l'incidenza di altre diagnosi in una casistica di bambini seguiti per asma severo persistente non responsivi alla terapia steroidea generale.

Metodi: i bambini corrispondenti al criterio d'inclusione sono stati valutati in ambiente pneumologico. Tutti sono stati sottoposti a rivalutazione anamnestica, allergologica, fisiopatologica, infettivologica e radiologica. Laddove clinicamente indicato, i bambini hanno eseguito pH-metria esofagea, esofagogastroscoopia, tomografia computerizzata dei seni paranasali, tomografia polmonare ad alta risoluzione, brushing nasale e/o fibrobroncoscoopia.

Risultati: su 49 bambini la diagnosi di asma severo persistente è sopravvissuta al vaglio critico in 5 casi. I restanti bambini sono stati classificati come segue: 12 bronchiectasie; 7 discinesie ciliari primitive; 5 casi di asma severo persistente post-infettivo dopo infezione da virus respiratorio sinciziale; 5 pneumopatie interstiziali croniche in bambini con pregressa patologia respiratoria neonatale; tre malformazioni laringee; tre sinusiti croniche; tre processi infettivi o parainfettivi; due esiti di atresia esofagea operata in epoca neonatale; due immunodeficienze primitive; un megaesofago comprimente la trachea; un'anomalia vascolare.

Conclusioni: sotto il coperchio della diagnosi di asma severo persistente possono ritrovarsi una serie di condizioni tra le quali, nella casistica esaminata, la patologia più frequente è quella bronchiectasica - con o senza discinesia ciliare.

Summary. Acute persistent asthma involves a small group of children but involves a large amount of therapeutic resources.

Aim: to assess the incidence of other diagnoses among a casistics of children affected by acute persistent asthma and non-responsive to the general steroid therapy.

Methods: children meeting the inclusion criteria were evaluated in a pneumological setting. All underwent a new evaluation to establish case history, allergological, physiopathological, infectivological, and radiological data. Whenever clinically indicated, the child underwent an oesophageal ph-metry, oesophagogastroscopy, computed tomography of paranasal sinuses, high-resolution lung tomography, nasal brushing and/or fibrobronchoscopy.

Results: among 49 children examined, the diagnosis survived the critical assesment for acute persistent asthma in only 5 cases. All other children were classified as: 12 cases of brochiectasis, 7 primary ciliary dyskinesia, 5 cases of acute persistent asthma brought by a neonatal syncytial viral infection, 3 cases of chronic sinusitis, 3 inflammatory or parainflammatory processes, 2 primary immunodeficiencies, 1 case of megaesophageus compressing the thrachea, and 1 vascular anomaly.

Conclusions: under the large roof of the diagnosis of acute persistent asthma, there may be a wide variety of conditions, the most frequent of which is bronchiectasis with or without ciliary dyskinesia.

Accettato per la pubblicazione l'11 maggio 2005.

Corrispondenza: Dott. Rosario Startari, Presidio Ospedaliero "M. Melloni", Via M. Melloni 52 - 20129 Milano; e-mail: rosario.startari@fastwebnet.it

Introduzione

I bambini con asma difficile sono non più del 5% della popolazione asmatica infantile ma, richiedendo frequenti visite e ricoveri ospedalieri, consumano una parte considerevole delle risorse dedicate all'asma (1). In questo articolo riporteremo il *follow-up* di alcuni casi di asma difficile, seguiti secondo

l'algoritmo proposto originariamente da John Price e successivamente modificato (Figura 1) (2).

Casistica e metodi

Tutti i bambini giunti tra il 1 ottobre 2003 ed il 31 marzo 2005 alla valutazione presso l'ambulatorio di Allergologia Pediatrica di Melloni Pediatria e

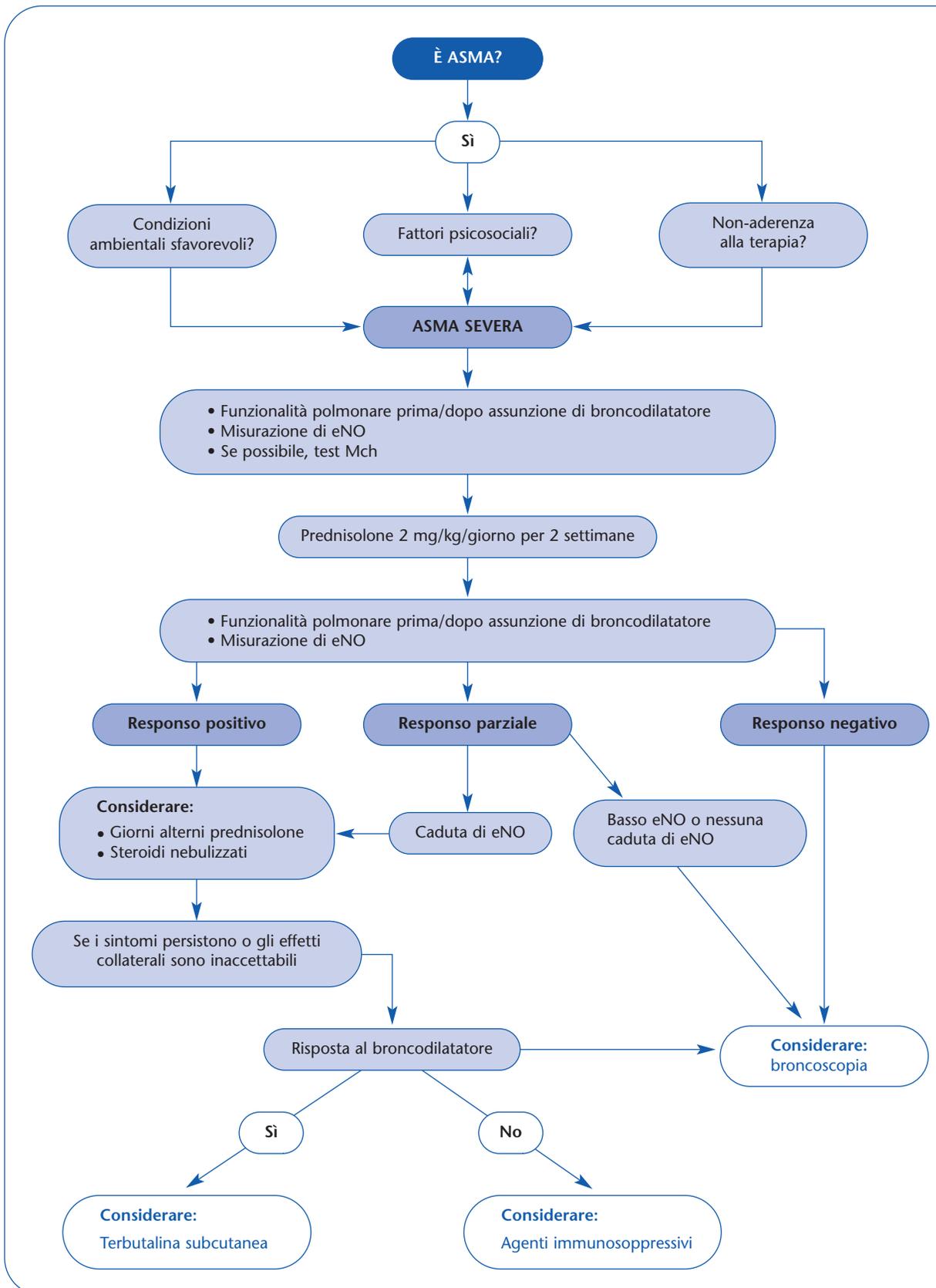


Figura 1 Algoritmo per il controllo dell'asma difficile.

classificati come asma severo persistente sono stati trattati per due settimane con prednisone. Nel caso di mancata risposta clinica, il paziente con asma "difficile" veniva indirizzato all'ambulatorio di Pneumologia Pediatrica dove veniva effettuata revisione di tutti i dati clinici, strumentali ed anamnestici e venivano disposti gli accertamenti del caso. Nel periodo in esame abbiamo anche valutato i pazienti inviati direttamente dal territorio al fine di una visita pneumologica per patologia asmatica o asma correlata (iperreattività bronchiale, bronchiti e bronchiti asmatiche recidivanti, etc.) già catalogati come non responsivi a trattamento con steroide per via generale per 2 settimane o più a dosi appropriate.

I pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione con step progressivi, partendo dalla raccolta ex novo dell'anamnesi, dalla visita clinica e dal controllo ematochimico dei principali parametri di valutazione allergologica (Prick-test, IgE totali e specifiche) ed infettologica (VES, PCR, conta leucocitaria, anticorpi anti-*Mycoplasma* e *Chlamydia*, precipitine per miceti, esami colturali su epettorato). Sono inoltre state eseguite o ripetute le più comuni indagini strumentali: radiografia del torace, test del sudore, prove di funzionalità respiratoria (resistenze oscillatorie nei più piccoli, spirometria e pletismografia nei più grandi e collaboranti), integrate da indagini più complesse e/o invasive, a seconda delle necessità e dell'orientamento diagnostico: pH-metria esofagea, esofagogastrosopia, tomografia computerizzata dei seni paranasali, tomografia polmonare ad alta risoluzione, *brushing* nasale (3) ed infine fibrobroncosopia in sedazione, per valutazione anatomica ed eventuale esecuzione di lavaggio bronchiolo-alveolare per indagini colturali, conta cellulare, tipizzazione delle sottopopolazioni linfocitarie, ricerca di inclusi lipidici in macrofagi alveolari, etc.

Risultati

Nei 18 mesi intercorsi tra l'ottobre 2003 ed il marzo 2005 abbiamo rilevato 49 nuovi accessi all'ambulatorio pneumologico rispondenti al criterio di inclusione (età media 62 mesi, range 13 mesi - 18 anni e 3 mesi).

In questi pazienti sono state effettuate 49 radiografie del torace, 46 test del sudore, 49 prove di funzionalità respiratoria (resistenze oscillatorie nei più piccoli, spirometria e pletismografia nei più grandi e collaboranti), 18 pH-metrie esofagee, 7 esofagogastrosopie. Sono inoltre state eseguite

39 TAC toraciche ad alta risoluzione, 37 valutazioni di morfologia ciliare mediante *brushing* nasale e 14 fibrobroncoscopie.

All'anamnesi il dato saliente era rappresentato dalla mancanza di familiarità per asma in più dell'80% dei pazienti. Nel 76% di essi i valori di IgE totali erano normali o bassi per l'età ed il Phadiatop Infant era negativo (4). Dermatite atopica era riportata nei primi anni di vita nel 6% dei pazienti, il test cutaneo era negativo nel 79% dei bambini. Le positività riscontrate nel restante 21% erano sovente non correlate alla sintomatologia o manifestazione clinica respiratoria.

Come invece atteso, praticamente tutti presentavano un'anamnesi farmacologica estremamente complessa, contraddistinta dall'assunzione nel tempo di numerosi farmaci (broncodilatatori, cortisonici topici, antibiotici, antistaminici, immunomodulatori, prodotti omeopatici vari), con frequente rotazione di farmaci appartenenti alla stessa categoria. Il 57% dei pazienti alla prima osservazione pneumologica assumeva continuativamente tre farmaci, il 12% quattro ed il 5% più di quattro farmaci.

Di tutti i 49 pazienti, sottoposti alla valutazione progressiva "a scaletta", solo in 5 casi si è per ora confermata la diagnosi di accesso di asma bronchiale severo persistente. In altri 5 casi vi era asma persistente comparso in seguito a bronchiolite da virus respiratorio sinciziale.

In tutti gli altri casi, la valutazione critica, approfondita e ragionata ha consentito di porre diagnosi alternative, per le quali il broncospasmo rappresentava solo un epifenomeno.

Infatti la TAC polmonare ad alta risoluzione ha permesso di evidenziare la presenza di bronchiectasie in 12/39 pazienti. La comparazione delle valutazioni spirometrica e fibrobroncoscopica ha permesso di evidenziare problemi a livello del piano glottico in 3 pazienti; in un caso si è riscontrata la presenza di cisti laringea con *vocal cords dysfunction* (VCD), mentre in un altro caso laringomalacia, con epiglottide a trifoglio. Un paziente con pregresso intervento chirurgico correttivo per atresia esofagea in epoca neonatale, in realtà affetto da laringiti ricorrenti e non da patologia asmatica, deve ancora eseguire la broncosopia in quanto la pH-metria ha escluso patologia da reflusso, ma i notevoli problemi emersi nel tentativo di posizionare la sonda naso-gastrica, ipotizzano possibili problemi anatomici correlati a retrazioni/stenosi/distorsioni cicatriziali secondarie all'intervento perinatale.

In alcuni casi selezionati, per i quali esisteva un'anamnesi patologica suggestiva ed alterazioni tomografiche polmonari compatibili, è stato eseguito anche *brushing* nasale con sonda endoscopica per la raccolta di cellule ciliate, il cui campione è stato sottoposto a valutazione funzionale e/o strutturale (in microscopia ottica e elettronica) presso centri qualificati. La procedura ha consentito di porre diagnosi documentata di discinesia ciliare primitiva in 7 di questi casi, di cui due con *situs inversus viscerum*. L'esecuzione di TAC del massiccio facciale ha permesso di porre diagnosi di sinusite in 6 bambini (5 a carico del seno/i mascellare/i e in un caso a carico dello sfenoidale).

In tre casi la ripetizione di esami ematochimici con titolazione anticorpale (forse eseguita troppo precocemente all'esordio della sintomatologia) ha consentito di orientare la diagnosi verso processi infettivi: un'infezione da micoplasma, un'infezione da candida ed un caso di pneumopatia a crisi ricorrenti, trattate come asma, secondarie ad emboli settici in un bambino con ascesso/fistola perianale. L'instaurazione di un'adeguata terapia farmacologica specifica/chirurgica ha consentito la guarigione completa di questi bambini.

Il raggiungimento di una diagnosi definitiva è stato invece decisamente più difficile in 5 bambini affetti da pneumopatia interstiziale cronica, in quanto ha richiesto un approccio multidisciplinare,

relativamente lungo e complesso, integrando dati clinici, ematochimici, radiologici e broncoscopici con lavaggio broncoalveolare (BAL), per tipizzazione linfocitaria, conta cellulare e esame colturale.

In due casi è emersa la presenza di un deficit immunologico (un deficit di IgA con associato deficit di IgG2 ed un'ipogammaglobulinemia comune variabile).

Infine negli ultimi 3 casi sono state evidenziate anomalie anatomiche. In un caso la sintomatologia respiratoria era provocata da megaesofago comprimente la trachea; in un altro si riscontrava un'anomalia vascolare (destroposizione aortica), che determinava una dislocazione esofagea che andava a ridurre il calibro del bronco sinistro. Infine l'ultimo caso, un bambino affetto da asma particolarmente grave con pregresso intervento perinatale per fistola tracheo-esofagea, mostrava alla fibrobroncoscopia, a livello della tasca cicatriziale post-chirurgica, un tragitto fistoloso di piccolo diametro e secrezione schiumosa, suggestivo per persistenza di fistola tracheo-esofagea, con tutte le altre indagini negative (ricerca di lipofagi alveolari compresa). Nel prossimo futuro il bambino sarà quindi nuovamente sottoposto a broncoscopia, associata ad esofagoscopia, finalizzata all'incannulazione del tragitto fistoloso con sondino per verificarne l'effettiva pervietà a conferma della diagnosi (Tabella 1).

Tabella 1 Diagnosi alternative in 44 bambini affetti da asma difficile. DCP, discinesia ciliare primaria.

Bronchiectasie	12	
Patologie laringee	3	(1 cisti, 1 laringomalacia, 1 laringite ricorrente)
DCP	7	
Broncoreattività post-VRS	5	
Sinusite	3	(2 mascellare, 1 sfenoidale)
Asma con infezioni	3	(1 micoplasma, 1 miceti, fistola perianale)
Pneumopatie interstiziali	5	
Deficit immunologici	2	(1 deficit di IgA; 1 ipogammaglobulinemia)
Anomalia vascolare	1	(aorta dx-posta)
Megaesofago	1	
Esiti di fistola tracheo-bronchiale	2	
Reflusso gastroesofageo	0	

Discussione

Le caratteristiche cliniche dell'asma severo persistente includono la tosse continua, il fischio frequente, la dispnea ricorrente, una riduzione importante della tolleranza all'esercizio e la presenza di ostruzione ed iperinflazione tra gli accessi asmatici (5). Può capitare che un bambino in pieno benessere sviluppi attacchi improvvisi anche severi - qualcosa di simile a quel che è descritto negli adulti come "brittle asthma" (6). La presente casistica documenta che il principale fattore che rende l'asma difficile da controllare, accanto alla non *compliance* terapeutica, è l'incompletezza della diagnosi. Sappiamo che molte sono le condizioni che entrano in diagnosi differenziale con l'asma (7). Le malformazioni congenite, sia polmonari che cardiache, sono nella nostra esperienza le più difficili da diagnosticare, perché possono condividere alcuni sintomi: ad esempio il fischio ad esordio precoce, le difficoltà di deglutizione ed alimentazione, la ricorrenza della sintomatologia.

La tosse continua nei bambini con broncodisplasia può riflettere la persistenza di ostruzione delle vie aeree (8); nella nostra casistica questa è una delle più frequenti associazioni con asma severo persistente non responsivo alla terapia. Se l'asma è associato a infezioni frequenti del tratto respiratorio inferiore, ciò può indicare fibrosi cistica od immunodeficienze. L'assenza in questa casistica di casi di fibrosi cistica indica la validità delle procedure di screening neonatale applicate in Italia. Sono invece risultati numerosi i casi di discinesia ciliare primitiva, caratterizzati collettivamente da un'anamnesi di dispnea ed ostruzione nasale dalla nascita senz'altra spiegazione (9). Solo due sono i casi con *situs inversus*, a conferma del fatto che tale patologia deve essere sospettata anche in casi di *situs solitus* (10, 11). Ancor più numerosi i bambini con bronchiectasie localizzate o generalizzate, ad indicare che questa complessa patologia (spesso esito di infezioni nelle prime epoche della vita) non è affatto rara (12). Tra le più difficili da interpretare, le forme di asma severo

persistente con interstiziopatia rappresentano nel bambino un *challenge* diagnostico ulteriore (13). È descritto che il reflusso gastroesofageo possa determinare inalazione di liquidi nel tratto respiratorio causando tosse e fischi simili all'asma (14). Nella nostra casistica nessuno dei quattro casi con pH-metria indicativa di reflusso gastroesofageo ha risposto alla terapia farmacologica e dietetica appropriata. La diagnosi definitiva è stata di broncopolmonite ricorrente *ab ingestis* in un caso, di fistola tracheo-bronchiale persistente in un secondo, di discinesia ciliare primitiva in un terzo e di bronchiectasie nel quarto. Da ultimo, nessuno dei casi da noi seguiti di *vocal cord dysfunction* era arrivato all'osservazione con il sospetto diagnostico di asma persistente, eccetto un caso in cui alla VCD era associata anche una cisti laringea.

Conclusioni

Non tutto ciò che fischia è asma, né lo sono tutte le tossi (15). Se un bambino o un adolescente ha un asma che non risponde al trattamento, è importante rivedere la diagnosi ed andare alla ricerca di tutti i possibili fattori provocanti. In questo caso, accanto all'attenta documentazione dei sintomi e del loro andamento, diviene importante non solo la misurazione della funzione polmonare, ma anche la valutazione di accertamenti più approfonditi. Quando infatti nella pratica clinica ci si trova nella situazione di disporre di dati sostanzialmente diversi da quelli riscontrati in altri centri di pari livello, ci si deve chiedere se l'iter diagnostico è sufficientemente accurato o se esistono fattori confondenti, in grado di alterare l'esito finale della valutazione. Prima di porre diagnosi di certezza si dovrebbero avere tempo sufficiente per una valutazione completa e multidisciplinare, la freddezza di eseguire un'attenta e critica analisi dei risultati, fermandosi davanti ad incongruenze di non univoca interpretazione, avvalendosi dell'ausilio di vari collaboratori che possano svelare risvolti misconosciuti grazie all'esperienza maturata nel tempo.

Bibliografia

1. O'Connell EJ. *The burden of atopy and asthma in children*. *Allergy* 2004; 59: 7-11.
2. Saglani S, Lenney W. *Difficult asthma in the pre-school child*. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 199-206.
3. Caramella D, Falaschi F, Navari S, et al. *Diagnostic imaging in recurrent and chronic bronchopulmonary diseases in childhood and adolescence*. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 6: 2-9.
4. Fiocchi A, Besana R, Ryden AC, et al. *Differential diagnosis of IgE-mediated allergy in young children with wheezing or eczema symptoms using a single blood test*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 328-333.
5. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (Updated 2004 from the 2003 document. The GINA reports are available on www.ginasthma.org)
6. Ayres JG, Miles JF, Barnes PJ. *Brittle asthma*. *Thorax* 1998; 53: 315-321.
7. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *British guideline on the management of asthma*. *Thorax* 2003; 58: i1-94.
8. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. *Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age*. *Lancet* 2003; 361: 753-754.
9. Chapelin C, Coste A, Reinert P. *Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory disease*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 854-858.
10. Oggiano N, Bruni S, Gabrielli O, Coppa GV. *Recurrent respiratory tract infection and ciliary pathology in children: present, different opinions, prospects for the future*. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 6: 47-57.
11. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. *Ciliary beat pattern is associated with specific ultra-structural defects in primary ciliary dyskinesia*. *J Allerg Clin Immunol* 2003; 112: 518-524.
12. Pifferi M, Caramella D, Bulleri A, et al. *Pediatric bronchiectasis: correlation of HRCT, ventilation and perfusion scintigraphy, and pulmonary function testing*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 298-303.
13. Barbato A, Panizzolo C, Zelian F. *Interstitial lung disease in a child with systemic lupus erythematosus*. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1: 199-201.
14. Gorenstein A, Levine A, Boaz M, et al. *Severity of acid gastroesophageal reflux assessed by pH metry: is it associated with respiratory disease?* *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 330-334.
15. de Benedictis FM, Selvaggio D, de Benedictis D. *Cough, wheezing and asthma in children: lesson from the past*. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 386-393.

Lucia Boselli, Grazia Fenu, Stefano Geraci, Giovanni Paci, Mauro Baldini

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Clinica Pediatrica II, Università di Pisa

Rapporti tra l'asma del bambino e l'asma dell'adulto

Relationships between asthma in children and adults

Parole chiave: studi longitudinali, ostruzione delle vie aeree, atopia, asma del bambino, wheezing persistente

Key words: longitudinal studies, airway obstruction, atopy, pediatric asthma, persistent wheezing

Riassunto. Gli studi epidemiologici longitudinali hanno fornito osservazioni stimolanti sull'evoluzione dell'asma del bambino nell'età adulta. Dati comuni ai vari studi indicano che l'asma del bambino spesso scompare quando questi diventa giovane adulto e che la sua severità tende ad essere stabile nel tempo. I limiti della maggior parte di questi studi risiedono nella mancanza di una valutazione diretta degli eventi accaduti nei primissimi anni di vita. Studi più recenti su bambini arruolati alla nascita hanno affrontato questo problema, fornendo dati fondamentali quali la misurazione della funzionalità polmonare poco dopo la nascita e prima che sia esordito alcun sintomo respiratorio. È stata proposta l'ipotesi che l'alterazione del calibro e del tono delle vie aeree ed il rimodellamento strutturale di queste ultime possano affondare le loro origini nelle primissime epoche della vita e possano rappresentare una connessione tra l'asma del bambino e l'asma dell'adulto. Questa ipotesi, al pari delle correlazioni tra specifici fenotipi di asma e la loro probabile evoluzione nell'età adulta, è affrontata in questo articolo.

Summary. Long term epidemiologic studies have provided great insight on the outcomes of childhood asthma in adulthood. Common findings are that asthma often remits in a large portion of children by the time they reach early adulthood and that the severity tends of the condition to become stable over time. These studies, however, share the common limit inasmuch that they lack direct assessment of the events occurring in the very first years of life. More recently, asthma birth cohorts have addressed this issue and provided crucial data, such as lung function measurements shortly after birth before any respiratory symptom had occurred. The hypothesis that altered regulation of airway caliber and tone and remodeling of airway structure may root deep into early childhood and represent a bridge between childhood and adult asthma; this issue as well as the relationship between specific childhood wheezing phenotypes and their probable evolution in adulthood will be discussed in this review.

Accettato per la pubblicazione l'11 maggio 2005.

Corrispondenza: Dott. Mauro Baldini, Clinica Pediatrica II, Università di Pisa - Via Roma 67, 56126 Pisa;
e-mail: mbaldini@clp.med.unipi.it

Introduzione

Esiste un crescente interesse sul potenziale rapporto tra eventi che interessano le prime epoche della vita e lo stabilirsi dell'asma e di altre patologie ostruttive quali la BPCO in età adulta. Studi longitudinali hanno fornito prove solide del fatto che molti bambini asmatici presentano persistenza dei sintomi ostruttivi durante l'età adulta (1). Inoltre, tra gli asmatici adulti, specialmente quelli non atopici e con un significativo, progressivo declino della funzionalità respiratoria, la probabilità di avere un'anamnesi positiva per problemi respiratori entro l'adolescenza è molto maggiore che in

quelli che mostrano un fisiologico, normale declino della funzionalità respiratoria (2). Questi dati suggeriscono l'ipotesi che le alterazioni del tono e del calibro delle vie aeree e la modificazione della struttura delle vie aeree (nota col termine di "rimodellamento" o "remodeling") possano essere innescate da meccanismi già presenti nell'infanzia (3). Se ciò fosse vero, ne deriverebbe che una precoce presa in carico dell'asma e delle altre forme di patologia ostruttiva potrebbe prevenire la progressione della malattia ed impedire lo sviluppo della limitazione di flusso scarsamente reversibile caratteristica dell'adulto con patologia respiratoria cronica ostruttiva.

Tuttavia, questa ipotesi è molto difficile da testare perché l'espressione clinica della patologia ostruttiva respiratoria è molto variegata sia nel bambino sia nell'adulto. Ne deriva che la definizione di asma accomuna in realtà una varietà di condizioni probabilmente diverse sia nell'eziologia sia nella patogenesi, riducendo la nostra capacità di discernere le specifiche connessioni tra taluni fenotipi di asma nel bambino e le conseguenti alterazioni in età adulta. Per cercare di dipanare la matassa sono indispensabili studi longitudinali, la cui realizzazione è enormemente impegnativa dal punto di vista economico ed organizzativo, rappresentando un ulteriore elemento di difficoltà nel perseguimento del suddetto obiettivo.

Gli studi epidemiologici longitudinali di lungo termine: quali gli outcome dell'asma del bambino nella sua vita da giovane adulto?

Alcuni studi longitudinali (4-6) ci hanno fornito dati interessanti sul rapporto tra asma allergico nel bambino ed asma nell'adulto, pur avendo in comune un limite metodologico non trascurabile. Infatti, le informazioni sull'età di esordio dei sintomi e sull'andamento del *wheezing* nei primi 7 anni di vita sono state ottenute mediante questionari retrospettivi, introducendo la possibilità di favorire un "recall bias" per dati relativi ad una età che oggi sappiamo essere importante per lo sviluppo di asma. In tutti gli studi suddetti si conferma comunque il dato che l'atopia sia un fattore di rischio per la persistenza dell'asma. Infatti, l'asma severo del bambino è stato associato ad aumentata prevalenza di rinite allergica a 35 anni (4), la dermatite atopica in età precoce è stata associata alla persistenza del *wheezing* a 29-32 anni (6) e la rinite allergica e la dermatite atopica sono predittori di persistenza dei sintomi ostruttivi nell'età adulta (5).

Ancora, tutti questi studi hanno dimostrato che una percentuale elevata di bambini asmatici va incontro ad una remissione dei sintomi da giovane adulto e che la gravità dell'asma tende a mantenersi stabile nel tempo. Nello studio di Melbourne (4) i bambini, arruolati all'età di 7 anni, erano suddivisi in controlli ("no wheezing"), in soggetti con bronchite con sibili ("wheezy bronchitis") e in asmatici ("wheezing apart from colds" e "severe asthma"). La quota di soggetti che continuava a presentare asma a 35 anni si era ridotta, ma era

significativamente maggiore nei bambini che erano stati classificati come asmatici a 7 anni (il 50% nei bambini con "wheezing apart from colds" e il 75% nei bambini con "severe asthma") rispetto ai bambini che avevano avuto bronchite con sibili (23-25%). Stesso tipo di dati si evincono dallo studio effettuato in Tasmania (6). Infatti, i pazienti con "asthma or wheezy breathing" a 7 anni mantenevano una prevalenza di asma all'età di 29-32 anni significativamente superiore a quella riscontrata nei pari età che erano stati classificati da bambini come non asmatici (25,6% contro 10,8%, rispettivamente). Anche in questa coorte, così come in quella di Melbourne, i bambini con asma severo avevano un rischio significativamente maggiore di avere asma persistente da adulti.

La relativa stabilità dell'espressione clinica dell'asma nel tempo sembra avere un corrispettivo anche in termini di stabilità delle alterazioni della funzione respiratoria. Nello studio di Melbourne è stata misurata la funzionalità polmonare all'arruolamento e poi all'età di 10, 14, 21, 28 e 35 anni e si è visto che una ridotta funzionalità polmonare nei bambini con *wheezing* nei primi anni di vita è un fattore di rischio per la persistenza di *wheezing*. Ancor più interessante è il fatto che, tracciando la funzione polmonare da 7 a 35 anni in ciascuna delle categorie identificate all'arruolamento, si è visto che il deficit marcato di funzionalità respiratoria dei bambini con asma severo non tende a peggiorare ulteriormente nel tempo rispetto alle altre categorie: in particolare, nel periodo che va dai 7 ai 35 anni la loro funzionalità respiratoria, relativamente a quella dei soggetti con sintomi più lievi od asintomatici all'arruolamento, è immutata.

Dall'analisi complessiva degli studi longitudinali si osserva quindi che circa un quarto dei bambini con asma presenta persistenza dei sintomi nell'età adulta. I principali fattori di rischio associati con questa progressività sono l'allergia, l'iperreattività bronchiale e la funzionalità polmonare all'inizio del *follow-up*. I ridotti livelli di funzionalità polmonare osservati all'età di 7 anni tendono a restare stabili nel tempo, suggerendo che una quota significativa di tale deficit sia presente già alla nascita oppure sia acquisito nei primi anni di vita, magari come conseguenza della precoce flogosi cronica responsabile della persistenza dei sintomi. A questo interrogativo non possono però rispondere gli studi longitudinali summenzionati, ma invece dati importanti ci possono essere forniti da più recenti studi

longitudinali su bambini arruolati alla nascita e studiati dal punto di vista funzionale respiratorio prima ancora che insorgessero sintomi respiratori.

Gli studi longitudinali su bambini arruolati alla nascita: si può far luce sui fattori di rischio precoci per lo sviluppo di asma persistente anche nell'età adulta?

Tra questi studi sono il Tucson Children's Respiratory Study (TCRS) (Arizona, USA) (7) e lo studio effettuato a Perth (Australia) (8) i quali hanno entrambi dimostrato come la funzionalità respiratoria misurata con la tecnica della compressione toracica già all'età di pochi mesi riesca a predire lo sviluppo di *wheezing* durante i primi anni di vita.

L'interpretazione di questo dato è resa difficile dalla composita natura del *wheezing* durante questa fase precoce della vita. Sappiamo che un'ampia proporzione di asma cronico, correlato a sensibilizzazione allergica, presenta i suoi sintomi d'esordio nei primi anni di vita (9, 10). Tuttavia, i bambini che presenteranno una progressione dei sintomi verso l'asma cronico sono difficilmente distinguibili dai coetanei che presentano un *wheezing* transitorio innescato dalle infezioni respiratorie. Nello studio di Tucson si è cercato di identificare i bambini con *wheezing* precoce e destinato a perdurare anche in epoca scolare ("persistent wheezers") (7). Si è visto che questi bambini avevano una funzionalità polmonare inizialmente non significativamente diversa dai bambini che non avevano mai avuto sintomi respiratori ostruttivi nei primi 6 anni di vita, ma che poi si deteriorava successivamente, con valori significativamente ridotti all'età di 6 anni. Il deficit funzionale riscontrato in questi bambini era quindi da imputare prevalentemente ad alterazioni acquisite dopo la nascita e probabilmente conseguenti alla flogosi cronica propria dell'asma. Ci sono varie evidenze che suggeriscono che i bambini destinati all'asma persistente e di grado più severo abbiano già un assetto immunitario orientato in senso T helper (Th) 2 al momento dei primi episodi di ostruzione bronchiale nei primi anni di vita. È stato suggerito che queste risposte Th2 possano essere associate ad un processo caratterizzato da attivazione di citochine e di fattori di crescita nelle vie aeree in grado di alterare il fisiologico processo di rimodellamento delle vie aeree normalmente in atto già dai primi anni di

vita. Queste alterazioni nello sviluppo delle vie aeree e del parenchima polmonare, soprattutto ad un'età di rapido accrescimento di queste strutture anatomiche, possono pertanto essere associate al deficit di funzionalità respiratoria osservato nei bambini con asma persistente. Queste alterazioni anatomiche acquisite e l'iperreattività bronchiale ad esse spesso associata potrebbero pertanto rappresentare un ponte tra l'asma del bambino e quella dell'adulto (10).

Qual è il ruolo delle infezioni respiratorie nell'asma del bambino? E nella progressione di tale asma anche nell'età adulta?

È ormai acclarato che esistono bambini che mostrano segni di ostruzione bronchiale esclusivamente in occasione di infezioni respiratorie (11). Sappiamo inoltre che la maggioranza di questi bambini inizia ad avere sintomi ostruttivi durante i primi 3 anni di vita, solitamente in occasione di infezioni virali da virus respiratorio sinciziale (VRS), ma anche da adenovirus o da virus parainfluenzali (12). Tale evento infettivo si accompagna, indipendentemente da altri noti fattori di rischio per asma, ad un aumentato rischio di *wheezing* negli anni a seguire che però tende a recedere spontaneamente (13, 14). L'unico fattore associato a questo aumentato rischio di *wheezing* negli anni immediatamente successivi ad un episodio di bronchiolite da VRS era un ridotto livello di funzionalità polmonare misurabile già dai primi mesi di vita e che si manteneva fino all'età di 11 anni (13). Questi dati tendono ad indicare che la bronchiolite da VRS sia un marker oppure l'incipit di una particolare risposta delle vie respiratorie all'infezione virale che persiste per tutta l'infanzia ma che poi si estingue spontaneamente, progressivamente, con gli anni. Questo tipo di espressione del *wheezing* nell'infanzia corrisponde a quanto si osserva giornalmente nella pratica clinica, con moltissimi bambini piccoli che soprattutto durante la stagione invernale presentano sintomi ostruttivi bronchiali, ma che solo in minima parte presentano sensibilizzazione allergica. Tuttavia, è stato segnalato che in bambini con bronchiolite da VRS abbastanza severa da suggerire l'ospedalizzazione, si è osservata un'associazione con l'asma persistente e con la sensibilizzazione allergica all'età di 13 anni (15). Non si può comunque escludere, al

contrario, che bambini predisposti a sviluppare l'asma e l'atopia possano andare incontro ad una sintomatologia clinica più severa in corso di infezione da VRS e che quindi abbiano una maggior probabilità di essere ricoverati per bronchiolite. Del resto non esistono prove convincenti che i meccanismi IgE mediati, di tipo Th2, tipici dell'asma allergico siano coinvolti nel *wheezing* associato alle infezioni. Al contrario, una possibile spiegazione della tendenza al *wheezing* ricorrente in occasione delle infezioni virali respiratorie può risiedere nella ridotta funzionalità polmonare dimostrata nei bambini anche ad anni di distanza dall'episodio di bronchiolite da VRS. Tale ridotta funzionalità potrebbe essere congenita od acquisita dopo la nascita. Dai dati del TCRS, l'ipotesi più probabile è quella di un aumento, perlopiù facilmente reversibile, del tono delle vie aeree che esporrebbe questi bambini ad un aumentato rischio di sintomi ostruttivi bronchiali rispetto a bambini dalle vie aeree funzionalmente od anatomicamente più ampie (13). Tali fattori morfofunzionali delle vie aeree devono però essere inquadrati in un più ampio scenario dove anche fattori immunologici giocano un ruolo importante. In quest'ottica si inseriscono i recenti dati riguardanti meccanismi immunologici potenzialmente coinvolti nella ricorrenza del *wheezing* post-bronchiolite quali quelli incentrati sul sistema non-adrenergico, non-colinergico (NANC). È stato ipotizzato che il VRS possa regolare i meccanismi di controllo neurale delle vie aeree propri del sistema di innervazione non-adrenergico, non-colinergico (NANC) (16). Questo sistema è caratterizzato dall'equilibrio tra una componente eccitatoria, broncocostrittrice e proinfiammatoria (NANCe) mediata dalla sostanza P e dalla neurochinina A (NKA) (17) ed una componente inibitoria, broncodilatatrice ed antinfiammatoria (NANCi) mediata soprattutto dall'ossido nitrico e dal peptide vasoattivo intestinale (18). È stato pertanto ipotizzato che fattori stimolanti il NANCe od inibenti il NANCi potrebbero sbilanciare l'equilibrio tra le due componenti, favorendo l'iperreattività e l'infiammazione delle vie aeree. Dati sperimentali hanno dimostrato un aumento della risposta contrattile all'NKA e una diminuzione di quella broncodilatatrice mediata dal NANCi da parte di strisce di muscolo liscio tracheale di ratto infettato precocemente con VRS (19). Particolare attenzione è stata riservata allo studio della componente NANCe, costituita da

fibre sensoriali demielinizzate che formano una rete localizzata appena al di sotto dell'epitelio respiratorio (17) e quindi in grado di percepire modificazioni fisiche o chimiche di tale rivestimento. Una volta stimolate, le fibre del NANCe rilasciano localmente la sostanza P ed altri neurotrasmettitori in grado di provocare broncocostrizione, aumento della permeabilità capillare e degranolazione delle mast cellule. È stato dimostrato che il VRS promuove l'espressione del gene che codifica il sottotipo recettoriale NK1, responsabile degli effetti infiammatori ed immunomodulatori del sistema NANCe (20); al contrario, il VRS non influenza l'espressione del gene per il sottotipo recettoriale NK2 che media gli effetti broncocostrittori del NANCe (20). Ciò suggerirebbe che il restringimento delle vie aeree in corso di infezione da VRS possa dipendere prevalentemente dall'edema infiammatorio della mucosa piuttosto che dalla costrizione della muscolatura liscia, il che spiegherebbe la frequente scarsa risposta clinica ai broncodilatatori osservata nei bambini con bronchiolite. Questa perturbazione dell'equilibrio nell'espressione dei sottotipi di recettori appartenenti al sistema NANCe, apparentemente favorente la componente proinfiammatoria di tale sistema, potrebbe pertanto generare le condizioni per la ricorrenza o persistenza dell'infiammazione e della reattività delle vie aeree dopo infezione da VRS. I meccanismi di controllo neurale possono inoltre entrare a far parte di un network ancora più complesso intrecciandosi con meccanismi immunitari. Contrariamente a quanto osservato nell'animale libero da patogeni, si è visto che il tessuto linfatico associato ai bronchi (BALT) dell'animale da laboratorio infettato con VRS è particolarmente ipertrofico (21). Inoltre, mentre nel BALT dell'animale *germ-free* non si evidenzia espressione di recettori NK1, questi ultimi sono densamente espressi sulla membrana dei linfociti T appartenenti al BALT di animali con infezione da VRS. Questi dati suggeriscono che il VRS possa indurre i linfociti a rispondere agli effetti stimolatori della sostanza P, il ligando naturale dei recettori NK1. È pertanto plausibile che la promozione dell'espressione dei recettori NK1 da parte del VRS si traduca nell'aumentato flusso di linfociti nelle vie aeree da parte delle fibre NANCe ed osservabile nel BALT anche a distanza di giorni dalla stimolazione delle fibre nervose. Anche altri meccanismi immunologici possono integrare il modello patogenetico appena

citato. Bont (22) ha osservato che elevati livelli di IL-10 nel siero di bambini convalescenti per bronchiolite erano associati ad aumentato rischio di *wheezing* ricorrente nei 12 mesi successivi all'infezione primitiva e che esisteva una diretta proporzionalità tra valori di IL-10 e numero di episodi di *wheezing* in quell'arco di tempo. L'autore suggeriva che il potenziale meccanismo attraverso cui IL-10 potrebbe favorire la ricorrenza di *wheezing* potrebbe risiedere nell'inibizione dell'espressione delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità sulla superficie cellulare, cui conseguirebbe una ridotta capacità di presentazione dell'antigene da parte di monociti/macrofagi. Tale difetto potrebbe ridurre la risposta antivirale a livello delle vie aeree, aprendo la porta ad una più ampia invasività del VRS, alla conseguente ostruzione bronchiale e, eventualmente, all'instaurazione di un deficit della funzionalità polmonare.

Ma il difetto di funzione polmonare potrebbe dipendere da VRS e IL-10 anche con un meccanismo più diretto. Infatti, è possibile che bambini in grado di sviluppare una spiccata risposta IL-10 possano essere più suscettibili alle alterazioni strutturali e/o funzionali delle vie aeree mediate dal VRS. Tale ipotesi sembra essere supportata da dati forniti dal modello animale. Ad esempio, roditori infettati precocemente con VRS umano mostrano un aumento significativo della contrattilità delle vie aeree mediata dal sistema colinergico ed una riduzione della risposta inibitoria di tipo NANC che persiste fino a 20 settimane dopo lo stimolo iniziale (19). I meccanismi che possono sottendere le alterazioni di lunga durata della regolazione del tono delle vie aeree da parte del VRS non sono noti. Nei topi *knock out* per IL-10 (cioè privati del gene che codifica per IL-10) si assiste ad un'assenza dell'iperreattività bronchiale associata alla sensibilizzazione allergica, mentre permangono altri marker immunologici normalmente associati a questo modello sperimentale (eosinofilia, risposta IgE) (23). IL-10 potrebbe quindi alterare la regolazione del tono delle vie aeree agendo direttamente sul tono del muscolo liscio bronchiale o attraverso meccanismi indiretti non dipendenti dalla sensibilizzazione allergica. Poiché è noto che il VRS è in grado di innescare massicce risposte IL-10 sia da cellule epiteliali (24) che da macrofagi (25), si può ipotizzare che i soggetti con esaltate risposte IL-10 all'infezione da VRS possano presentare alterazioni di lunga durata della regolazione del tono delle vie aeree che li predispongono al *wheezing* ricorrente.

Sebbene i bambini con *wheezing* ricorrente associato alle infezioni virali tendano ad andare incontro alla remissione dei sintomi ostruttivi nel periodo pre-adolescenziale (13), è stato osservato in studi longitudinali di maggior durata (7) che essi hanno anche una tendenza significativa a presentare riacutizzazioni a 33 anni rispetto ai bambini senza anamnesi positiva per asma o bronchite con sibili nei primi anni di vita. Tale associazione era indipendente da quella comunque presente con altri noti fattori di rischio per asma come l'allergia od il fumo di sigaretta.

Questo suggerisce l'ipotesi che i bambini con *wheezing* precoce perlopiù associato alle infezioni virali respiratorie possano avere un rischio più elevato di avere riacutizzazioni di asma da adulti e di sviluppare BPCO, specialmente se assumono nel tempo l'abitudine al fumo di sigaretta e se sono sottoposti ad altre esposizioni ambientali od occupazionali.

Conclusioni

La comprensione dei meccanismi che sottendono l'asma del bambino ed i suoi rapporti con l'asma proprio della vita adulta è resa difficile dalla varietà dei fenotipi di *wheezing* già presente nelle epoche più precoci di vita e dalle difficoltà organizzative richieste dagli studi longitudinali, gli unici in grado di indagare a fondo il divenire delle sindromi ostruttive in rapporto ai molteplici fattori di rischio genetico e ambientale a cui il bambino prima e il giovane adulto poi vanno incontro. Dai dati che ci sono stati forniti dagli studi di coorte su bambini reclutati alla nascita, segnatamente dal TCRS, sembra che si possano delineare alcuni percorsi evolutivi dei sintomi respiratori dall'età infantile a quella adulta sulla base di eventi già in atto precocemente su cui si innestano elementi di rischio più tipici della vita adulta. Ad esempio, i bambini che presentano *wheezing* nei primi 3 anni di vita soprattutto in occasione di infezioni respiratorie, ma che poi smettono di avere sintomi ostruttivi all'età di 6 anni, solitamente non presentano *wheezing* da adolescenti o giovani adulti. Tuttavia, essi sembrano avere un rischio aumentato di sviluppare BPCO, soprattutto se diventano fumatori. I bambini con esordio più tardivo del *wheezing* possono continuare a manifestare sintomi ostruttivi entro l'età adolescenziale, ma tendono poi a presentare remissione stabile dell'asma. Tuttavia, qualora sviluppino sensibilizzazione allergica, potranno avere

un rischio aumentato di sintomi ostruttivi persistenti in età adulta. I bambini che iniziano ad avere wheezing precocemente e che continuano a presentarlo in modo persistente, soprattutto se associato a precoce sensibilizzazione allergica,

hanno una funzione polmonare che si mantiene ridotta nell'età dell'adolescenza e, se la flogosi cronica che la sottende non migliora, avranno un'elevata probabilità di avere asma anche severa nell'età adulta.

Bibliografia

1. Phelan PD, Olinsky A, Oswald H. *Asthma: classification, clinical patterns and natural history*. In: Phelan PD (ed). "Clinical paediatrics". London: Bailliere Tindall 1995; 307-318.
2. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. *A re-examination of risk factors for ventilatory impairment*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 829-836.
3. Martinez FD. *Maturation of immune responses at the beginning of asthma*. Allergy Clin Immunol 1999; 130: 355-361.
4. Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. *Outcome of childhood asthma in mid-adult life*. BMJ 1994; 309: 95-96.
5. 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: 1195-1199.
6. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, et al. *Factors in childhood as predictors of asthma in adult life*. BMJ 1994; 309: 90-93.
7. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
8. Young S, Arnott J, O'Keefe PT, et al. *The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life*. Eur Respir J 2000; 15: 151-157.
9. Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, et al. *A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983*. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 888-894.
10. Samet JM, Tager IB, Speizer FE. *The relationship between respiratory illness in childhood and chronic air-flow obstruction in adulthood*. Am Rev Respir Dis 1983; 127: 508-523.
11. Silverman M, Wilson N. *Wheezing phenotypes in childhood*. Thorax 1997; 52: 936-937.
12. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, et al. *The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life*. Am J Epidemiol 1989; 129: 1232-1246.
13. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years*. Lancet 1999; 354: 541-545.
14. Pullan CR, Hey EN. *Wheezing, asthma, and pulmonary dysfunction 10 years after infection with respiratory syncytial virus in infancy*. Br Med J 1982; 284: 1665-1669.
15. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. *Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 137-141.
16. Barnes PJ. *Non-adrenergic non-cholinergic neural control of human airways*. Arch Int Pharmacodyn Ther 1986; 280: 208-228.
17. Piedimonte G. *Tachykinin peptides, receptors and peptidases in airway disease*. Exp Lung Res 1995; 21: 809-834.
18. Said SI. *Anti-inflammatory actions of VIP in the lungs and airways*. In: Said SI (ed). "Proinflammatory and anti-inflammatory peptides". New York: Marcel Dekker 1998; 345-362.
19. Larsen GL, Colasurdo GN. *Neural control mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus*. J Pediatr 1999; 135: S21-S27.
20. King KA, Hu C, Rodriguez MM, et al. *Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weanling rats*. Am J Respir Cell Mol Biol 2001; 24: 101-107.

- 21.** Piedimonte G, Rodriguez MM, King KA, et al. Respiratory syncytial virus upregulates expression of the substance P receptor in rat lungs. *Am J Physiol* 1999; 277: L831-L840.
- 22.** Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, et al. Monocyte IL-10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1518-1523.
- 23.** Makela MJ, Kanehiro A, Borish L, et al. IL-10 is necessary for the expression of airway hyperresponsiveness but not pulmonary inflammation after allergic sensitization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 23: 97:6007-6012.
- 24.** Bonfield TL, Konstan MW, Burfeind P, et al. Normal bronchial epithelial cells constitutively produce the antiinflammatory cytokine interleukin-10, which is downregulated in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995; 13: 257-261.
- 25.** Panuska JR, Merolla R, Rebert NA et al. Respiratory syncytial virus induces interleukin-10 by human alveolar macrophages. Suppression of early cytokine production and implications for complete immunity. *J Clin Invest* 1995; 96: 2445-2453.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dott. Giovanni Viegi, President-Elect dell'European Respiratory Society e Direttore dell'Unità di Epidemiologia Ambientale Polmonare dell'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR di Pisa per il prezioso contributo alla revisione del manoscritto.

Franco Frati*, Laura Sensi*, Giuseppe Di Cara*, Cristoforo Incorvaia**, Francesco Marcucci*

* Clinica Pediatrica, Università di Perugia; ** Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano

Immunoterapia sublinguale: dal meccanismo d'azione alle evidenze cliniche

Sublingual immunotherapy: from mechanisms of action to clinical evidence

Parole chiave: immunoterapia sublinguale, efficacia, sicurezza, meccanismo d'azione

Key words: *sublingual immunotherapy, efficacy, safety, mechanism of action*

Riassunto. L'immunoterapia sublinguale è stata introdotta come possibile soluzione al problema della sicurezza della via tradizionale sottocutanea, che può, sebbene raramente, associarsi alla comparsa di reazioni avverse di tipo anafilattico. I primi studi vennero condotti con basse dosi di estratti allergenici ma in seguito, potendosi osservare un'eccellente tollerabilità, i dosaggi sono stati progressivamente aumentati fino a raggiungere quantità cumulative molto superiori a quelle somministrate per via sottocutanea. Documenti di consenso hanno stabilito che per attendersi un'efficacia del trattamento devono essere somministrate dosi almeno 50-100 volte superiori a quelle standard sottocutanee. L'analisi della sicurezza ha dimostrato che la frequenza di reazioni non aumenta con l'incremento di dose, ma anzi diminuisce per quanto riguarda le reazioni di tipo locale a carico del cavo orale e dell'apparato gastrointestinale. Il meccanismo dell'immunoterapia sublinguale è principalmente da ricercare nella stimolazione da parte dell'estratto allergenico delle cellule dendritiche della mucosa sublinguale, che come cellule APC sono fondamentali nella presentazione dell'antigene ai linfociti T e che anche in questo caso sembrano aumentare la loro efficienza in presenza di elevate concentrazioni dell'allergene specifico.

Summary. *Sublingual immunotherapy was introduced as a possible solution to safety issues raised by the conventional subcutaneous way of administration and the rare cases of adverse reactions of anaphylactic type which may ensue. First studies were conducted by using low doses of allergen extract but then, because of an excellent tolerability, the dosages were progressively increased up to cumulative amounts far higher than those administered by the subcutaneous way. Consensus documents stated that clinical efficacy is guaranteed only by doses 50-100 times higher than those received subcutaneously. The safety analysis demonstrated that the rate of reactions does not rise with increase of the dose, but rather there seems to be a decrease of local reactions in the oral cavity or in the gastrointestinal system. The mechanism of sublingual immunotherapy mainly lies in the stimulation of dendritic cells of the sublingual mucosa; indeed, like all antigen presenting cells, they are pivotal in presenting the antigen to T lymphocytes and even seem to become more efficient in presence of high concentrations of the specific allergen.*

Accettato per la pubblicazione il 13 maggio 2005.

Corrispondenza: Prof. Franco Frati, Via G. Verga 3, 52042 Cortona (AR); e-mail: frati@technet.it

Introduzione

Secondo un documento di consenso dell'OMS, l'immunoterapia specifica (ITS) con allergeni deve essere considerata un modificatore di risposta immunitaria e classificata nello stesso gruppo dei vaccini (1). Come questi hanno lo scopo di orientare la risposta difensiva verso gli agenti patogeni, così l'ITS è volta a modificare la risposta agli allergeni che caratteristicamente si verifica nei soggetti

atopici. Per tale proprietà essa costituisce l'unico trattamento capace di agire sulle cause, e non solo sui sintomi, dell'allergia e di modificarne la storia naturale. Diversamente dai vaccini, che per suscitare una risposta anticorpale efficiente richiedono poche dosi, l'ITS si basa su un numero elevato di somministrazioni, che consente un graduale incremento di dosaggio dell'allergene specifico. Questo approccio terapeutico esiste da quasi

un secolo, dato che venne introdotto nel 1911 (2), ma è rimasto confinato all'empirismo fino alla metà degli anni '50, quando venne pubblicato il primo studio controllato con placebo (3). Da allora sono stati condotti numerosi studi, da cui emerge chiaramente l'efficacia clinica dell'ITS tradizionale per via sottocutanea nella rinite e nell'asma da sensibilizzazione ad allergeni inalanti e nell'anafilassi da veleno di imenotteri (1). Il miglioramento progressivo della qualità degli estratti allergenici per ITS si è associato a un'efficacia clinica sempre più soddisfacente ma anche, dati i dosaggi elevati di preparazioni ad alta potenza biologica, alla comparsa di un aspetto preoccupante. Infatti, una serie di eventi fatali verificatisi in Europa (4) e negli Stati Uniti (5) fece emergere il problema della sicurezza della via tradizionale sottocutanea e indusse la ricerca di possibili soluzioni, tra le quali la somministrazione degli estratti allergenici per vie alternative a quella iniettiva. Questo approccio ha portato all'introduzione delle vie locali (nasale e bronchiale), della via orale (in cui l'estratto allergenico viene direttamente deglutito) e della via sublinguale, in cui l'estratto allergenico viene trattenuto sotto la lingua per pochi minuti e poi deglutito (6). Delle diverse vie utilizzate, quella bronchiale è stata abbandonata per la frequente comparsa di reazioni asmatiche, la via nasale (che è stata riportata come efficace ma richiede l'esecuzione da parte del paziente di manovre atte a impedire l'ingresso dell'allergene nei bronchi) trova oggi scarsa applicazione e la via orale si è dimostrata inefficace anche a dosaggi altissimi, che d'altra parte provocavano reazioni avverse oltre a essere antieconomici. La via sublinguale (sublingual immunotherapy o SLIT) si è invece affermata come efficace e ben tollerata e viene attualmente utilizzata con frequenza crescente (6).

Meccanismo d'azione

La via sublinguale è stata introdotta nel 1986 da uno studio in cui erano stati utilizzati dosaggi molto bassi (7), ma in seguito è apparso evidente che solo dosaggi elevati sono in grado di stimolare i meccanismi tolerogenici. Vari studi supportano l'importanza di tale fattore: le dosi antigeniche più elevate si sono dimostrate capaci di stimolare lo sviluppo di cellule Th1 e la conseguente produzione di IFN- γ , che come noto si associa alla tolleranza

agli allergeni, sia in un modello sperimentale murino (8) sia in soggetti atopici (9). Un ruolo di particolare importanza nell'induzione di tolleranza per via sublinguale sembra essere esercitato dalle cellule dendritiche, che in qualità di cellule APC (antigen presenting cells) sono fondamentali nella presentazione dell'antigene ai linfociti T e conseguentemente al tipo di risposta immunitaria. È stato dimostrato in un modello *in vitro* che nella popolazione di cellule dendritiche in esame sia la frequenza di cellule che evidenziavano l'internalizzazione sia il numero di molecole allergeniche internalizzate aumentavano in relazione all'esposizione a quantità crescenti di allergene (10).

È interessante notare che una ITS sublinguale condotta con dosi elevate di allergene dimostra di condividere con la via sottocutanea alcuni *outcome* di efficacia clinica: abbiamo potuto infatti rilevare in uno studio condotto su bambini allergici al polline di Graminacee che una dose cumulativa 375 volte più elevata di quella generalmente ricevuta con la via sottocutanea si associava all'inibizione del picco di produzione di IgE specifiche per il polline misurato nel secreto nasale, e parallelamente allo sviluppo di minori sintomi e consumo di farmaci, mentre una dose cumulativa 85 volte più elevata non era in grado di ottenere tali risultati immunologici e clinici (11).

Il concetto della produzione locale di IgE è sostenuto da dati convincenti che hanno dimostrato che il 90% delle IgE presenti nella mucosa nasale era localizzato sulla superficie mastocitaria (12). Tra i meccanismi dell'ITS sublinguale si può anche ipotizzare che le cellule dendritiche, dopo la cattura dell'allergene possano migrare e differenziarsi nei linfonodi regionali e mediante il contatto con i linfociti T possano inibire la produzione locale di anticorpi (13).

Efficacia clinica

Dopo le prime esperienze a bassa dose, l'ITS sublinguale ha iniziato ad essere studiata appropriatamente negli anni '90, con una serie di studi controllati con placebo il cui numero è progressivamente diventato tanto ampio da consentire analisi accurate.

I risultati clinici di tali studi hanno improntato la considerazione della SLIT nei documenti internazionali di consenso sull'immunoterapia specifica, che è notevolmente cambiata in pochi anni. Infatti

nel Position Paper EAACI del 1993 si stabiliva che *“sono necessari dati più conclusivi prima che l'immunoterapia sublinguale possa essere raccomandata nel trattamento di routine delle malattie allergiche”* (14). Invece, nel documento OMS del 1998 si rilevava che *“studi adeguatamente controllati e ben designati di immunoterapia sublinguale hanno apportato evidenza che questa forma di terapia può costituire una alternativa valida all'immunoterapia per via parenterale”* (1). Nel documento noto come ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma) i dati disponibili sugli studi condotti con dosaggi variabili di estratti sublinguali hanno consentito di stabilire che l'efficacia della SLIT è dose-dipendente, suggerendo il pronunciamento *“l'efficacia dell'immunoterapia sublinguale ad alta dose (almeno 50-100 volte superiore alla dose cumulativa dell'immunoterapia sottocutanea) è stata documentata in studi controllati in doppio cieco contro placebo. Dosi più basse non sono efficaci”* (15).

Recentemente i numerosi studi condotti sull'immunoterapia sublinguale nella rinite allergica sono stati sottoposti a meta-analisi dal gruppo Cochrane, che ha potuto concludere che *“SLIT is a safe treatment which significantly reduces symptoms and medication requirements”* (16).

Nel valutare l'efficacia clinica della SLIT rispetto al trattamento sottocutaneo sono di ovvia importanza i confronti diretti tra le due vie di somministrazione, che consentono inoltre l'analisi della tollerabilità, che come già riportato costituisce il limite dell'immunoterapia sottocutanea. Disponiamo attualmente di tre studi controllati con placebo su questo tipo di paragone. Nel primo di essi (17) sono stati valutati 20 pazienti con rinite da polline di Graminacee, potendosi rilevare un'efficacia significativamente superiore dei due trattamenti rispetto al placebo ma senza differenze tra i due tipi di immunoterapia; anche la tollerabilità è risultata paragonabile, poiché in questo studio non si sono verificate reazioni sistemiche alle iniezioni sottocutanee. Un successivo studio ha preso in esame 36 pazienti sensibilizzati ad acari della polvere, con un dosaggio cumulativo per la via sublinguale 86 volte superiore alla via sottocutanea (18);

anche in questo caso alla significativa efficacia dei due trattamenti rispetto al placebo è corrisposta un'assenza di differenze significative tra le due vie di somministrazione; il profilo di sicurezza è stato soddisfacente, con solo una reazione prurito orale con la SLIT e una reazione sistemica con la via sottocutanea. Uno studio particolarmente ben condotto è quello del gruppo di Malling (19), che ha suddiviso una popolazione di pazienti con pollinosi da betulla in tre gruppi, rispettivamente trattati con IT sottocutanea attiva e SLIT placebo, SLIT attiva e ITS sottocutanea placebo e doppio placebo (metodo double dummy); la dose cumulativa ricevuta con la SLIT attiva era 200 volte superiore a quella dell'IT sottocutanea e non si è rilevata alcuna differenza statistica nell'efficacia dei due trattamenti, ma una frequenza e gravità di reazioni avverse molto superiore con l'ITS sottocutanea.

I dati attualmente disponibili appaiono quindi indiscutibilmente a favore della SLIT ad alto dosaggio, che costituisce nelle allergopatie respiratorie un'opzione di trattamento altrettanto valida dell'ITS sottocutanea. L'eventuale ipotesi che dosi elevate possano associarsi alla comparsa di reazioni avverse è smentita dall'analisi di tutti gli studi disponibili, che ha confrontato i trial a bassa dose con quelli ad alta dose, rilevando una frequenza significativamente più elevata di reazioni di tipo locale (a carico del cavo orale o dell'apparato gastroenterico) negli studi condotti con SLIT a bassa dose, una frequenza paragonabile di reazioni sistemiche e un'assenza completa di reazioni anafilattiche (20). Anche la tollerabilità in ambito pediatrico è risultata molto soddisfacente (21) e questo ci ha spinto a verificare la possibilità di utilizzare la via sublinguale in bambini di età inferiore a 6 anni, che generalmente sono considerati nei documenti di consenso non ammissibili all'ITS (1, 15). I risultati ottenuti, con una frequenza di reazioni (tutte lievi-moderate) inferiore a quella osservata nei bambini con più di 6 anni (22), indicano la praticabilità di questa opzione, che è di particolare interesse considerando la valenza preventiva di una ITS attuata precocemente.

Bibliografia

1. WHO Position Paper. *Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases*. Allergy 1998; 53: 4-30.
2. Noon L. *Prophylactic inoculation against hay fever*. Lancet 1911; i: 1572-1573.
3. Frankland A, Augustin R. *Prophylaxis of summer hay fever and asthma: a controlled trial comparing crude grass pollen extract with the isolated main protein components*. Lancet 1954; i: 1055-1058.
4. Committee on Safety in Medicines. *CSM update: desensitizing vaccines*. Br Med J 1986; 293: 948.
5. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, et al. *Fatalities from immunotherapy and skin testing*. J Allergy Clin Immunol 1987; 79: 660-677.
6. Canonica GW, Passalacqua G. *Noninjection routes for immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 437-448.
7. Scadding GK, Brostoff J. *Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite*. Clin Allergy 1986; 16: 483-491.
8. Hosken NA, Shibuya K, Heath AW, et al. *The effect of antigen dose on CD4+ T helper cells phenotype development in a T cell receptor-alpha beta-transgenic model*. J Exp Med 1995; 182: 1579-1584.
9. Secrist H, DeKruyff RH, Umetsu DT. *Interleukin 4 production by CD4+ T cells from allergic individuals is modulated by antigen concentration and antigen-presenting cell type*. J Exp Med 1995; 181: 1081-1089.
10. Noirey N, Rougier N, André C, et al. *Langerhans-like dendritic cells generated from cord blood progenitors internalize pollen allergens by macropinocytosis, and part of the molecules are processed and can activate autologous naive T lymphocytes*. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 1194-1201.
11. Marcucci F, Sensi L, Di Cara G, et al. *Dose dependence of immunological response to sublingual immunotherapy*. Allergy, in press.
12. Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, et al. *Local control of ϵ -gene expression in B cells of the nasal mucosa in hay-fever patients following allergen challenge*. J Allergy Clin Immunol 1996; 96: 297-303.
13. Akdis CA, Blaser K. *Mechanism of allergen specific immunotherapy*. Allergy 2000; 55: 522-530.
14. Malling HJ, Weeke B (eds). *Immunotherapy. Position Paper of the EAACI*. Allergy 1993; 48: 9-35.
15. Bousquet J, van Cauwenberge P (eds). *WHO initiative. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 147-334.
16. Wilson DR, Torres-Lima M, Durham S. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis*. Allergy 2005; 60: 4-12.
17. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, et al. *Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double-blind (double dummy) study*. Clin Exp Allergy 1996; 26: 1253-1261.
18. Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. *Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo-controlled study*. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 82: 485-490.
19. Khinchi MS, Poulsen LK, Carat F, et al. *Clinical efficacy of sublingual and subcutaneous birch pollen allergen-specific immunotherapy: a randomized, placebo-controlled, double blind, double dummy study*. Allergy 2004; 59: 45-53.
20. Gidaro G, Marcucci F, Sensi L, et al. *The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies*. Clin Exp Allergy, in press.
21. André C, Vatrinet C, Galvain S, et al. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults*. Int Arch Allergy Immunol 2000; 121: 229-234.
22. Fiocchi A, Pajno GB, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual immunotherapy in children aged less than 6 years*. Ann Allergy Asthma Immunol, in press.

Studio pediatrico sull'efficacia di levocetirizina nelle riniti allergiche durante il periodo dei pollini

Jacques de Blic

Hôpital des Enfants Malades, Parigi

Accettato per la pubblicazione il 23 maggio 2005.

Corrispondenza: Prof. Jacques de Blic, Service de Pneumologie et d'Allergologie Pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sevres, 75743 Paris - Cedex 15; e-mail: jacques.deblic@nck.ap-hop-paris.fr

Riportiamo i risultati di uno studio clinico controllato con placebo, della durata di sei settimane, compiuto su 177 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con rinite allergica stagionale (1). Lo scopo del lavoro è valutare l'effetto sui sintomi della rinite allergica stagionale nei bambini nell'arco dell'intera stagione pollinica con una singola dose giornaliera di levocetirizina, un antistaminico H1 potente e altamente selettivo.

La rinite allergica è una frequente condizione infiammatoria delle vie aeree superiori causata dall'esposizione delle mucose nasali all'allergene. È caratterizzata da sintomi come rinorrea e prurito al naso, lacrimazione e prurito oculare, starnutazione e congestione nasale. La malattia ha un significativo impatto sulla qualità di vita (2-4) del paziente ed è frequentemente associata ad altre condizioni patologiche come l'asma (5-7). Si stima colpisca dal 10 al 30% degli adulti e il 40% dei bambini (8, 9).

Lo studio descritto ha valutato l'efficacia di una somministrazione giornaliera di levocetirizina (5 mg) nel sostenere il sollievo dai quattro principali sintomi della rinite allergica stagionale - starnutazione, rinorrea, prurito nasale e oculare - misurati tramite il Total Four Symptom Score (T4SS).

Le sei settimane di durata del lavoro clinico sono state pensate non solamente per coprire il picco della stagionalità pollinica correlato a questa tipologia

di rinite, ma anche per valutare la sicurezza e la costanza di efficacia della levocetirizina in ambito pediatrico nell'arco dell'intera stagione pollinica. I risultati dello studio permettono di affermare che la levocetirizina può essere a tutti gli effetti utilizzata nei bambini con un'unica somministrazione giornaliera e per tutta la durata della stagione. Nessun altro antistaminico, a oggi, è stato studiato per un così lungo periodo sui bambini.

Nella valutazione del punteggio dei sintomi rinitici si è visto un miglioramento significativo ($p < 0,001$) rispetto al placebo dalla seconda settimana di trattamento e per tutta la durata dello studio. Il miglioramento riscontrato nelle prime due settimane risulta essere del 94,1% superiore al placebo.

Ma ciò che rende unica questa nuova molecola è la sua capacità, già dimostrata anche negli adulti di alleviare la congestione nasale, a differenza di qualsiasi altro farmaco antistaminico attualmente in commercio.

Nello studio è stato valutato anche il miglioramento della qualità della vita misurato tramite il questionario PRQLQ (Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire). Dopo due settimane di trattamento, i punteggi della valutazione dei sintomi dei bambini trattati con levocetirizina sono migliorati considerevolmente se confrontati con il gruppo placebo (0,85 dall'inizio del trattamento, in confronto a 0,51) e questi miglioramenti sono stati mantenuti per tutta la durata dello studio.

Il farmaco si è rivelato ottimamente tollerato e non sono state segnalate significative differenze nell'insorgenza di eventi avversi nel confronto fra i due gruppi: quello trattato con il farmaco e quello trattato con il placebo.

Questo studio ha dimostrato che la somministrazione giornaliera di levocetirizina nei bambini tra i 6 e i 12 anni è ben tollerata ed efficace

nella riduzione dei sintomi della rinite allergica stagionale, compresa la congestione nasale. Inoltre ha confermato il beneficio di un trattamento continuativo nei bambini affetti da questa patologia durante tutto il periodo pollinico, con un prodotto potente per la sua attività antistaminica e in grado di migliorare anche la qualità della vita.

Bibliografia

1. de Blic J, Wahn U, Billard E, et al. *Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial.* *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 267-275.
2. Juniper EF, Guyatt GH. *Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis.* *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 77-83.
3. Kremer B, Klimek L, Bullinger M, et al. *Generic or disease specific quality of life scales to characterise health status in allergic rhinitis?* *Allergy* 2001; 56: 957-963.
4. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, et al. *Assessment of quality of life in patient with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire.* *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 182-188.
5. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, et al. *Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis co-morbidity.* *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S201-S205.
6. 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.
7. Lundback B. *Epidemiology of rhinitis and asthma.* *Clin Exp Allergy* 1998; 28 (Suppl 2): 3-10.
8. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. *Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood.* *Pediatrics* 1994; 94: 895-901.
9. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *The allergy report. Volume 1: Overview of allergic diseases.* Pub 2000. Milwaukee, WI.
10. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E, Ratz JD. *Comparative clinical efficacy, onset and duration of action of levocetirizine and desloratadine for symptoms of seasonal allergic rhinitis in subjects evaluated in the Environmental Exposure Unit (EEU).* *Int J Clin Pract* 2004; 58: 109-118.
11. Potter PC. *Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitised to house dust mites.* *Allergy* 2003; 58: 893-899.
12. Bachert C, et al. *XPERT™: Levocetirizine long-term treatment in patients suffering from Persistent Allergic Rhinitis.* *Allergy* 2003; 58: 77.

Congressi Congresses

GIUGNO 2005

Convegno interattivo di Educazione continua in Medicina: approccio clinico e gestione del bambino con problemi immunologici

Capo Rizzuto (Crotone) 26 - 27 giugno 2005
Segreteria organizzativa:
Idea Congress
Tel. 06-36381573 - Fax 06-36307682
www.ideacpa.com
E-mail: info@ideacpa.com

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
www.congrex.com/wac2005
E-mail: wac2005@i-plan.de

7° Convegno Nazionale di Aggiornamento in Pediatria

Capo Rizzuto (Crotone) 29 giugno - 1 luglio 2005
Segreteria organizzativa:
Idea Congress
Tel. 06-36381573 - Fax 06-36307682
www.ideacpa.com
E-mail: info@ideacpa.com

LUGLIO 2005

AARC - American Association for Respiratory Care- Summer Forum

Lake Buena Vista (USA) 7 - 11 luglio 2005
Segreteria organizzativa:
American Association for Respiratory Care
Tel. (972) 243-2272 - Fax (972) 484-2720
E-mail: info@aacrc.org

11th Annual Summer Allergy Conference

Saratoga (USA) 21 - 22 luglio 2005
Segreteria organizzativa:
Tel. (518) 262-5828 - Fax (518) 262-5679
E-mail: amccme@mail.amc.edu

AGOSTO 2005

46th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Research

Siena 31 agosto - 3 settembre 2005
Segreteria organizzativa:
AISC & MGR - AIM Group
Tel. 02-5660111 - Fax 02-56609043
E-mail: accomodation@mgr.it

SETTEMBRE 2005

12th Annual Meeting of the International Society for the Advancement of Respiratory Psychophysiology (ISARP)

Amburgo (Germania) 14 - 16 settembre 2005
Segreteria scientifica:
www.ohiou.edu/isarp/

ERS Congress 2005

Copenhagen 17 - 21 settembre 2005
Segreteria scientifica:
www.ersnet.org

Congresso SIP (Società Italiana di Pediatria)

Montecatini Terme (PT) 29 settembre - 2 ottobre 2005
Segreteria organizzativa:
Doc Congress S.r.L.
Tel. 02-244491 - Fax 02-2449299
E-mail: sip2005@doc-congress.com
Siti Web: www.doc-congress.com - www.sip2005.com

17th International Congress of Pediatrics

Teheran (Iran) 29 settembre - 5 ottobre 2005
Segreteria organizzativa:
Tel. (98) 216-428-998 - Fax (98) 216-923-054
E-mail: pedcong@tums.ac.ir

OTTOBRE 2005

III Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica

Viterbo 10 - 12 ottobre 2005
Segreteria organizzativa:
Julia Caresta - IL LEONE
Tel. e Fax 0761-346040
e-mail: info@illeone.it

Per maggiori informazioni si veda la pagina seguente.

Istituto Zooprofilattico - Viterbo, 10-12 Ottobre 2005

III Corso Teorico-Pratico di Broncoscopia in Età Neonatale e Pediatrica

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

SIMRI, Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (Gruppo di studio di Endoscopia bronchiale e delle Urgenze Respiratorie)

SIN, Società Italiana di Neonatologia (Gruppo di studio di Pneumologia Neonatale)

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@uniroma1.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

- 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.
- **Il numero dei partecipanti al corso è limitato a 20.**
- **Costo dell'iscrizione al corso: 900 Euro.**

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

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.

SESSIONE VIDEO

- Presentazione di particolari casi clinici.

DOCENTI DEL CORSO

A. Casalini (Parma); A. De Cristofano (Roma); N. Forenza (Perugia); L. Locatelli (Bergamo); L. Lo Russo (Roma); G. Marseglia (Pavia); F. Midulla (Roma); L. Mirabile (Bergamo); C. Moretti (Roma); F. Pagella (Pavia); M. Passariello (Roma); O. Sacco (Genova); M. Somaschini (Bergamo).

SEDE DEL CORSO

Istituto Zooprofilattico
Strada Bagni, 4 - 01100 Viterbo

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Julia Caresta - IL LEONE
Via Saragat, 22 01100 Viterbo
Tel. e Fax 0761-346040
e-mail: info@illeone.it

VALEAS RESEARCH

PROGETTO PER STAGE DI RICERCA



con il patrocinio
della S.I.M.R.I.
Società Italiana Malattie
Respiratorie Infantili

“Maurizio Miraglia del Giudice” 2005-2006

VALEAS, nell'ambito di un programma volto a rafforzare il proprio impegno di ricerca nell'area Pediatrica e per ricordare la figura del **Prof. Maurizio Miraglia del Giudice**, Pediatra e cultore della Broncopneumologia Pediatrica, indice un bando di concorso per

**3 progetti per stage di ricerca
da euro 10.000,00 cadauno**

rivolti a Laureati in Medicina e Chirurgia, specializzati o specializzandi in Pediatria.

L'obiettivo è quello di permettere a 3 Medici italiani (di età inferiore ai 35 anni alla data del 31/10/2005) di attuare un Progetto di Ricerca da svolgere attraverso uno stage di 4 (quattro) mesi presso un Centro Pediatrico Estero in collaborazione con il quale verrà attuato lo sviluppo del Progetto stesso.

La domanda di ammissione al bando, redatta in carta semplice, in triplice copia, dovrà pervenire a mezzo raccomandata con ricevuta di ritorno, a **VALEAS s.p.a.**, Via Vallisneri 10, 20133 Milano, all'attenzione della **Direzione Medica** con la dicitura:

PROGETTO PER STAGE DI RICERCA entro e non oltre il **31 Ottobre 2005**, corredata dai seguenti documenti:

- generalità: luogo e data di nascita, codice fiscale, residenza, recapito eletto ai fini del concorso
- certificato di laurea con votazione
- diploma di specializzazione in Pediatria con votazione (copia) oppure certificato di iscrizione alla Scuola di Specializzazione
- titolo del progetto di ricerca, con rationale, obiettivi, materiali e metodi, con indicato il riferimento completo del Centro con il quale si è concordato lo stesso, il Responsabile dello stesso e l'indirizzo completo, controfirmato dal Direttore della Clinica e/o Scuola di Specializzazione o del Primario Ospedaliero presso il cui Centro il Candidato presta attualmente la sua attività.

Una commissione costituita dal Presidente in carica della SIMRI, dal Past-President della SIMRI e dal Direttore Medico della VALEAS formulerà una graduatoria di merito, i cui vincitori saranno proclamati a Napoli, in occasione dell'incontro scientifico "Thesis 2005" organizzato dall'Istituto di Clinica Pediatrica, già diretto dal Prof. Maurizio Miraglia del Giudice, il **16 Dicembre 2005**.

Il giudizio della commissione è insindacabile.

Si raccomanda la partecipazione di candidati effettivamente conoscitori della lingua Inglese.

VALEAS

VALEAS S.p.A.
Industria Chimica e Farmaceutica
Via Vallisneri, 10 - 20133 Milano
Tel. 02236901



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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 (la somma delle battute, spazi inclusi, dei due riassunti non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, 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.

Per la corrispondenza 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

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Il follow-up respiratorio della displasia broncopolmonare

- 1** *Long term follow-up of bronchopulmonary dysplasia*
D. Piva, E. Baraldi, M. Filippone

Il follow-up del neonato prematuro: quello che il pediatra e i genitori devono sapere

- 2** *Premature babies follow-up: what the pediatrician and parents need to know*
M.F. Patria, L. Gianni, M. Colnaghi, C. Vegni

Ernia diaframmatica congenita: dall'epoca prenatale all'adolescenza

- 3** *Long term follow-up of children with congenital diaphragmatic hernia*
G. Stefanutti, M. Filippone, P. Lago, P. Midrio, P.G. Gamba

Patologia respiratoria nel bambino affetto da atresia esofagea

- 4** *Respiratory problems of children with esophageal atresia*
M.V. Andreucci, S. Montella, F. Sperli, F. Santamaria

Patologia tracheobronchiale congenita ed acquisita: il ruolo dell'endoscopia diagnostica ed interventistica

- 5** *Congenital and acquired tracheo-bronchial anomalies: the role of endoscopy*
L. Mirabile, R. Baggi, P. Serio, L. Bussolin

Ipertensione polmonare nel neonato: trattamento e follow-up

- 6** *Neonatal pulmonary hypertension: treatment and follow-up*
P. Biban, P. Santuz, M. Soffiati, F. Zaglia