

SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 5, n. 17

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

Antileucotrieni nell'asma e nella rinite allergica

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

Leucotrieni ed antileucotrieni: <
meccanismi d'azione

Antileucotrieni nel wheezing ricorrente <
di origine virale

The Role of Leukotriene Receptor <
Antagonists in Paediatric Asthma

Asma da sforzo <

Prospettive di terapia della rinite <
allergica con gli antileucotrieni

Un caso di asma difficile <

INDICE

SUMMARY

Necrologio <i>Obituary notice</i>	1
Editoriale <i>View point</i>	2
Leucotrieni ed antileucotrieni: meccanismi d'azione <i>Leukotrienes and antileukotrienes: mechanisms of action</i> <i>S. Baraldo, G. Turato, M. E. Zanin, R. Zuin, M. Saetta</i>	3
Antileucotrieni nel wheezing ricorrente di origine virale <i>Antileukotrienes in recurrent wheezing of viral origin</i> <i>F. Zardini, K. Giuliano, S. Volpi, A. L. Boner</i>	10
The Role of Leukotriene Receptor Antagonists in Paediatric Asthma <i>A. Bush</i>	15
Asma da sforzo <i>Exercise-induced asthma</i> <i>S. Carraro, S. Zanconato, G. Bonetto, E. Baraldi</i>	25
Prospettive di terapia della rinite allergica con gli antileucotrieni <i>Perspectives of antileukotrienes therapy for allergic rhinitis</i> <i>E. Lombardi, E. Novembre, A. Vierucci</i>	34
Un caso di asma difficile <i>Difficult asthma. Case report</i> <i>R. Startari, M. Pandolfi, B. Tagliaferri, A. Fiocchi</i>	43
Lettera al direttore <i>Letter to editor</i> <i>L. Brunetti, M. Leone, M. Lorè, L. Armenio</i>	48
Congressi <i>Congresses</i>	51
Articoli del prossimo numero <i>Forthcoming articles</i>	54

Pneumologia Pediatria

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

Volume 5, n. 17 - Marzo 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)

In memoria di Antonio Maurizio Vignola (1964-2004)

Il caro Maurizio Vignola non è più, troppo precoce la sua scomparsa per non lasciarci addolorati e incapaci di comprendere una morte ingiusta, innaturale, troppo dolorosa.

Infatti Maurizio aveva solo 40 anni, era nato a Castelvetro in provincia di Trapani nel 1964. Si era laureato all'Università di Palermo nel 1989 e dopo la Specializzazione in Malattie Respiratorie aveva cominciato a lavorare al CNR del capoluogo siciliano iniziando prestissimo la collaborazione con il gruppo di Montpellier di Jean Bousquet.

E proprio Bousquet nutriva per lui una grande stima e un affetto filiale.

Maurizio Vignola ha dato contributi essenziali, decisivi per la comprensione sempre più accurata della fisiopatologia dell'asma bronchiale, della BPCO e del meccanismo d'azione di farmaci quali gli steroidi inalatori e i beta₂ a lunga durata d'azione.

Nel 2001 l'intuizione e l'evidenza dello stretto rapporto tra rinite e asma, tra malattie delle prime vie aeree e malattie polmonari.

Frattanto, grazie ai suoi studi, nel 2000 Maurizio era diventato Professore associato di Malattie dell'Apparato Respiratorio.

Era uno degli "Opinion Leaders" più apprezzati nel campo della Pneumologia e dell'Allergologia Respiratoria.

Ci piace ricordarlo mentre parla ai congressi dell'ERS, EAACI, AAAAI, ATS, con la sua faccia un po' spigolosa e allo stesso tempo dolce da italiano del Sud, calmo, attento, sicuro, senza fronzoli. Era legato anche alle cose semplici della vita: scherzava perché il Messina era riuscito a raggiungere il Palermo in serie A, sempre con la sua signorilità innata, con la sua sensibilità e dolcezza d'altri tempi.

Purtroppo egli non potrà continuare il suo lavoro che tanto amava.

Lo scorso ottobre al congresso della SIMER di Milano, stremato dalla malattia ebbe parole d'incoraggiamento per i suoi amici, spronandoli a far bene.

Questo è il ricordo che abbiamo di lui, per pudore non l'avevamo detto prima quello che Maurizio è stato e sarà per noi: la nostra forza, il nostro orgoglio segreto.

Alla consorte e ai figli la nostra vicinanza e il nostro cordoglio. A noi tutti il compito di lavorare con passione. Come ci ha scritto Angelo Barbato in una breve lettera: "Maurizio Vignola era un giovane scienziato; i Pneumologi Pediatri Italiani si associano al cordoglio di tutta la comunità scientifica internazionale per la sua immatura scomparsa".

Maurizio, grazie per sempre.

Giovanni Pajno
Stefania La Grutta

Questo numero della Rivista è dedicato agli antileucotrieni.

Questi farmaci rappresentano un ulteriore apporto alla terapia dell'asma bronchiale nel bambino e nell'adulto e sono ormai presenti nelle Linee Guida internazionali.

Il loro effetto è chiaramente dimostrato anche nell'asma da sforzo del bambino (1). Recenti studi hanno segnalato un effetto antinfiammatorio in pazienti asmatici già in terapia con gli steroidi inalati, mettendo in rilievo ancora una volta come l'infiammazione nell'asma bronchiale sia un fenomeno complesso e non completamente controllato dagli steroidi (2). Anche se alcune meta-analisi sull'utilizzo degli antileucotrieni nella terapia dell'asma persistente del bambino e dell'adulto hanno chiaramente evidenziato come il loro uso non sia sostitutivo agli steroidi inalati, ma complementare ad essi (3, 4), gli antileucotrieni rappresentano pur sempre un contributo importante nella cura di questa malattia. Studi su campioni numerosi di pazienti affetti da rinite allergica stagionale hanno posto in evidenza come questi farmaci, usati sia da soli che in associazione, hanno un effetto rilevante anche nel controllo dei sintomi di questa malattia (5).

Angelo Barbato

e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

1. Melo RE, Sole D, Naspitz CK. *Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 301-307.

2. Currie GP, Lee DK, Haggart K, et al. *Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid-treated patients with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1232-1238.

3. Ducharme FM. *Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence.* BMJ 2002; 324: 1545-1556.

4. Ducharme FM. *Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence.* BMJ 2003; 326: 621-630.

5. Chervinsky P, Philip G, Malice MP, et al. *Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies.* Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 367-373.

Simonetta Baraldo, Graziella Turato, Maria Elena Zanin, Renzo Zuin, Marina Saetta

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova

Leucotrieni ed antileucotrieni: meccanismi d'azione

Leukotrienes and antileukotrienes: mechanisms of action

Parole chiave: 5-lipoossigenasi, acido arachidonico, broncospasmo, infiammazione, asma

Key words: 5-lipoxygenase, arachidonic acid, bronchoconstriction, inflammation, asthma

Riassunto. I leucotrieni sono sostanze derivate dai fosfolipidi di membrana attraverso la via della 5-lipoossigenasi. I leucotrieni sono stati implicati nella patogenesi del broncospasmo poiché stimolano la contrazione della muscolatura liscia bronchiale. Queste sostanze sono in grado di indurre anche ipersecrezione di muco ed aumento della permeabilità vascolare, con conseguente edema tissutale. Inoltre i leucotrieni sono potenti mediatori dell'infiammazione, prodotti da diverse cellule coinvolte nella patogenesi dell'asma, tra cui eosinofili, mastociti e neutrofilii (questi ultimi presenti nelle forme più gravi della malattia). In base a tali caratteristiche risulta quindi evidente che l'inibizione di tali mediatori può essere uno strumento utile nel trattamento dell'asma; essi risultano infatti complementari alla terapia con steroidi, che inibiscono la sintesi di molte citochine, ma non dei leucotrieni. Negli ultimi anni sono stati sviluppati farmaci antagonisti dei leucotrieni, che hanno dimostrato sia un'azione broncodilatatrice diretta che un'inibizione della risposta broncoconstrittiva a diversi stimoli quali l'esercizio fisico e l'aspirina. Nelle attuali Linee Guida, la terapia con farmaci antileucotrieni viene consigliata come terapia aggiuntiva a quella steroidica, in quanto migliora la sintomatologia e riduce la dose di glucocorticoidi necessaria per il controllo dell'asma.

Summary. Leukotrienes are formed from phospholipids in the cellular membranes through the 5-lipoxygenase pathway. Leukotrienes are potent bronchoconstrictors, which may also promote eosinophilic inflammation, mucus hypersecretion and blood vessel leakage. Moreover, it has been established that leukotrienes can be secreted from most of the inflammatory cells commonly associated with asthma, including eosinophils, mast cells and neutrophils (which may have an important role in severe forms of asthma). Based on these characteristics, it appears evident that the inhibition of such mediators can be a useful tool in the cure of the disease. Therefore, in these last years, research has developed drugs that block the actions or formation of these mediators. These compounds have proven to have a short acting bronchodilator activity and an efficacy in preventing bronchoconstriction, mainly caused by exercise and aspirin. Leukotriene-modifying drugs are suggested as an addition to an ongoing therapy with inhaled corticosteroids (ICS) since it improves symptoms and decreases the dose of ICS required to maintain control of asthma.

Accettato per la pubblicazione il 19 gennaio 2005.

Corrispondenza: Prof.ssa Marina Saetta, Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: marina.saetta@unipd.it

Introduzione

I leucotrieni sono potenti mediatori lipidici che da molto tempo sono riconosciuti come fattori importanti nella patogenesi del broncospasmo. Infatti già nel 1938 è stato dimostrato che alcune sostanze presenti nel veleno del cobra erano in grado di causare una contrazione sostenuta del muscolo liscio bronchiale in vitro (1). Data l'insorgenza ritardata e l'effetto prolungato nel tempo, queste sostanze vennero definite SRS (slow reacting substances). L'ipotesi che queste sostanze potessero avere un ruolo cruciale nelle reazioni asmatiche venne suggerita in seguito ad esperimenti in cui la somministrazione di SRS nelle cavie

produceva effetti drammatici sulla meccanica polmonare (2). Questa idea venne ulteriormente rafforzata dall'osservazione che livelli elevati di SRS venivano rilasciati dal tessuto polmonare di soggetti asmatici in seguito all'esposizione ad allergeni (3). Negli anni '80 vennero identificati i cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄ e LTE₄) come principali componenti attivi delle SRS (4).

Sintesi dei leucotrieni

I leucotrieni sono mediatori lipidici che vengono formati a partire dall'acido arachidonico attraverso una serie di reazioni enzimatiche, schematizzate

nella via enzimatica della 5-lipoossigenasi (5-LO) (Figura 1). I fosfolipidi, che sono presenti in grandi quantità nelle membrane cellulari, possono essere metabolizzati dalle fosfolipasi A_2 per formare l'acido arachidonico (5, 6). L'acido arachidonico così formato può seguire diverse vie enzimatiche, e la via della 5-lipoossigenasi rappresenta quindi

soltanto una delle possibili alternative. La specifica via enzimatica che viene attivata può essere differente in diversi tipi cellulari e dipende dagli stimoli esterni a cui le cellule vengono esposte. Comunque è noto che la via della 5-lipoossigenasi è quella più frequentemente attivata nelle cellule di derivazione mieloide (7). L'attivazione della

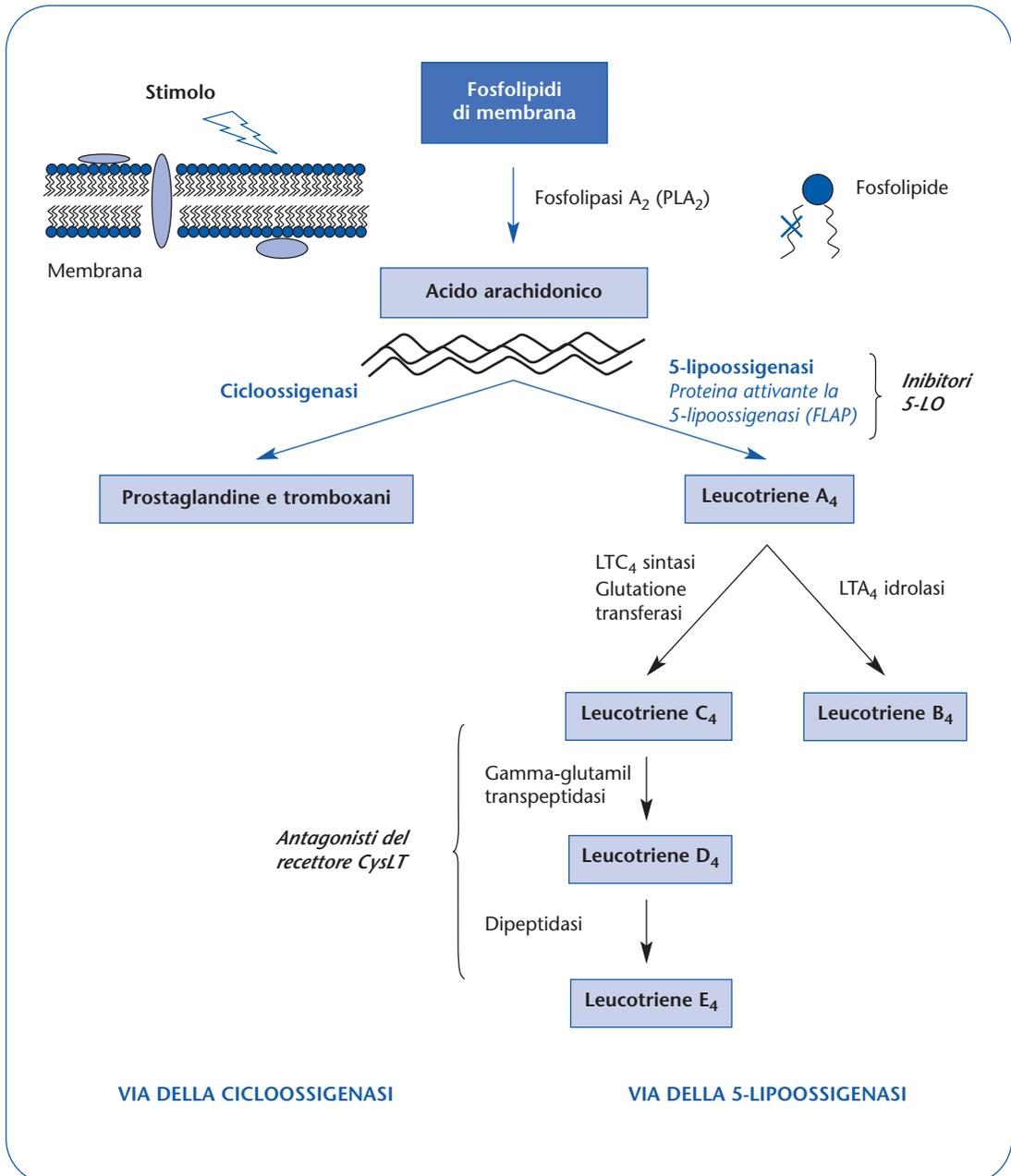


Figura 1 Cascata dell'acido arachidonico. Attraverso la via della 5-lipoossigenasi, l'acido arachidonico può dare origine ai leucotrieni (sia i cisteinil-leucotrieni che il leucotriene B₄). Questa via metabolica è molto attiva nelle cellule infiammatorie, ed in particolar modo nei granulociti eosinofili, nei mastociti e nei monociti. In alternativa, l'acido arachidonico può venire metabolizzato attraverso la via della cicloossigenasi per dare origine ad altri potenti mediatori infiammatori, come prostaglandine e tromboxani.

5-lipoossigenasi richiede un segnale di attivazione cellulare con mobilitazione delle riserve di calcio e la disponibilità di acido arachidonico come substrato. Questo processo richiede inoltre l'interazione con una proteina nota come "proteina che attiva la 5-LO" (FLAP), importante per presentare correttamente l'acido arachidonico alla 5-LO (7).

L'attivazione della 5-LO, sulla membrana cellulare o nucleare, determina la produzione di un intermedio instabile conosciuto come LTA_4 , che può essere a sua volta trasformato, a seconda del tipo cellulare, in leucotriene B_4 o in uno dei cisteinil-leucotrieni (LTC_4 , LTD_4 o LTE_4). Il leucotriene A_4 viene trasformato in leucotriene C_4 dalla LTC_4 sintasi, attraverso la sua azione di glutatione transferasi. Recentemente il gene che codifica la LTC_4 sintasi è stato identificato sul cromosoma 5q (8), una regione che è stata associata all'asma bronchiale e all'atopia in studi di genetica. Il leucotriene C_4 viene poi trasformato rapidamente in LTD_4 e LTE_4 dagli enzimi gammaglutamil-transpeptidasi e dipeptidasi. Sia l' LTC_4 che LTD_4 hanno tempi di emivita molto brevi, mentre LTE_4 sembra essere il componente più stabile dei tre, con l'emivita più lunga, ma è anche quello con la più bassa affinità per il recettore (9). Il leucotriene C_4 viene prodotto principalmente da eosinofili, mastociti e basofili, cellule che sono caratteristiche della risposta infiammatoria nell'asma (7). Il leucotriene B_4 viene prodotto, attraverso l'azione di LTA_4 idrolasi, principalmente dai granulociti neutrofilii e da macrofagi/monociti. Sebbene queste cellule non siano sempre strettamente associate all'asma, alcuni studi sull'asma grave e sulle riacutizzazioni asmatiche hanno suggerito che anche LTB_4 possa essere un mediatore importante in questa malattia (10).

Recettori dei leucotrieni

I sistemi recettoriali di LTB_4 e dei cisteinil-leucotrieni sono stati oggetto di numerosi studi negli ultimi anni. Fino ad ora sono stati identificati due recettori per LTB_4 , che si trovano entrambi sul cromosoma 14q: il recettore BLT1 viene espresso dalle cellule mononucleate e dai granulociti, mentre il recettore BLT2 viene espresso da cellule strutturali e dai linfociti (11-13). Anche i cisteinil-leucotrieni svolgono le loro funzioni attivando almeno due recettori diversi (CysLT1 e CysLT2). I due recettori sono stati clonati e ora, grazie alla disponibilità di anticorpi generati contro

le proteine recettoriali, si sta completando la caratterizzazione della loro struttura (14, 15).

Il gene per il recettore CysLT1 è localizzato sul cromosoma X, in prossimità di una regione genica (Xq13-21) che è stata associata al fenotipo asmatico (16). Sia il recettore CysLT1 che il suo mRNA vengono espressi dalle cellule di muscolo liscio bronchiale, dagli eosinofili, dai linfociti B e dai macrofagi/monociti (14, 17). Questo recettore è presente anche nei mastociti e in queste cellule risponde, non soltanto ai cisteinil-leucotrieni, ma anche a ligandi pirimidinici come l'uridina di-fosfato. Inoltre, l'interleuchina 4 (IL-4), una delle citochine più importanti nell'asma, induce nei mastociti l'espressione di un recettore con caratteristiche funzionali simili a CysLT1, ma con mRNA e struttura proteica diversi. Questa osservazione suggerisce che possa esistere un altro tipo di recettore per i cisteinil-leucotrieni (sia esso legato a CysLT1 o completamente diverso) (18).

Il recettore CysLT2 è stato localizzato sul cromosoma 13, una regione che è stata a sua volta associata al fenotipo asmatico (13q14). Poiché allo stato attuale non ci sono antagonisti selettivi per CysLT2, la sua importanza funzionale ed il suo ruolo nell'asma sono ancora poco conosciuti (15,19).

Antagonisti dei recettori ed inibitori dei leucotrieni

Ancora prima che i recettori CysLT1 e CysLT2 venissero identificati e clonati erano già stati sviluppati dei composti altamente selettivi per il recettore CysLT1. Gli antagonisti del recettore CysLT1 che hanno superato tutte le fasi della ricerca farmacologica e sono stati impiegati nell'uomo comprendono il montelukast, il pranlukast e lo zafirlukast. Questi farmaci sono in grado di inibire significativamente la broncocostrizione indotta dai leucotrieni, con spostamento della curva dose-risposta a LTD_4 (20, 21).

Oltre agli antagonisti diretti dei recettori, sono stati sviluppati diversi composti che agiscono inibendo la sintesi dei leucotrieni. A tale scopo sono state studiate strategie sia per bloccare direttamente la funzione della 5-lipoossigenasi, che per inibire il legame tra FLAP e 5-lipoossigenasi, impedendone l'attivazione. Gli inibitori della 5-LO sviluppati finora hanno dimostrato un'efficacia anche maggiore dell'80% in vitro, ma il loro effetto in vivo potrebbe essere leggermente inferiore (22). Nonostante siano stati sperimentati numerosi inibitori della

5-lipoossigenasi, un solo composto ha superato tutte le fasi della sperimentazione: lo zileuton.

Gli inibitori della 5-lipoossigenasi hanno uno spettro d'azione ben più ampio degli antagonisti recettoriali poiché sono in grado di inibire la produzione di tutti i leucotrieni (incluso il leucotriene B₄) e quindi di impedire l'attivazione di tutti i recettori dei cisteinil-leucotrieni e dei due recettori di LTB₄.

Proprietà biologiche dei leucotrieni

I cisteinil-leucotrieni hanno un'azione broncocostrittiva molto efficace, essendo da 100 a 1.000 volte più potenti dell'istamina, anche se vengono rilasciati in quantità notevolmente inferiori (23-26). Inoltre è stato dimostrato che l'inalazione di LTD₄ in soggetti con asma lieve, oltre ad indurre broncocostrizione, produce una rapida caduta della PaO₂ con aumento del gradiente alveolo-capillare (A-a Po₂). Questa ridotta ossigenazione sembra suggerire che LTD₄ abbia un importante effetto sul disequilibrio ventilazione/perfusione (27). È tuttora oggetto di dibattito se i cisteinil-leucotrieni siano in grado di indurre anche iperreattività bronchiale (28, 29).

I leucotrieni sono potenti mediatori della risposta infiammatoria che promuovono il reclutamento dei granulociti eosinofili nel tessuto polmonare (30, 31). Questa azione chemotattica è più evidente per LTE₄, mentre è meno efficace per LTD₄ (32). I meccanismi responsabili di questa differenza non sono noti, ma è stato osservato che anche in vitro gli effetti chemotattici di LTD₄ sono soltanto marginali (33). Inoltre uno studio recente ha dimostrato che i cisteinil-leucotrieni sono in grado di prolungare la sopravvivenza degli eosinofili nelle sedi di infiammazione, con un effetto quantitativamente simile a quello del GM-CSF (34). Infine i cisteinil-leucotrieni, proprio in combinazione con il GM-CSF, sono in grado di stimolare la produzione degli eosinofili dai tessuti ematopoietici, come il midollo osseo (35).

LTB₄ ha potenti attività chemotattiche e di attivazione per i granulociti neutrofili, favorendo l'adesione di queste cellule all'endotelio e la successiva migrazione (36). Pertanto si può ipotizzare che LTB₄ potrebbe avere un ruolo soprattutto nelle forme più gravi di asma, caratterizzate dalla presenza di un'importante neutrofilia (10).

I leucotrieni, oltre a promuovere l'afflusso di eosinofili e neutrofili, vengono a loro volta prodotti da diverse cellule infiammatorie coinvolte nella

patogenesi dell'asma bronchiale, tra cui eosinofili, mastociti e macrofagi (37-39), per cui sono in grado di dare origine ad una risposta infiammatoria che si auto-mantiene. La produzione di leucotrieni viene aumentata dalla stimolazione con numerosi agenti fisici, chimici ed immunologici che possono determinare una reazione asmatica (aria fredda, aspirina nei soggetti intolleranti all'aspirina, attivazione dei mastociti attraverso il legame Ig-E recettore Fc).

I cisteinil-leucotrieni potrebbero avere un ruolo anche nell'ipersecrezione di muco caratteristica dell'asma bronchiale, perché lavori in vitro ed in modelli animali hanno dimostrato che sono in grado di stimolare la produzione di mucine e di facilitarne la secrezione inducendo la contrazione della muscolatura liscia associata alle strutture ghiandolari (40, 41). In modo simile i leucotrieni possono agire sulla muscolatura liscia dei vasi, contribuendo allo stravasamento proteico e quindi all'edema tissutale (42).

Infine è stato recentemente proposto che i leucotrieni possano avere un ruolo anche nel rimodellamento della parete bronchiale, ed in particolare nell'aumento della massa del muscolo liscio bronchiale. Infatti è stato dimostrato che LTD₄, agendo in sinergia con l'epidermal growth factor (EGF), stimola la proliferazione del muscolo liscio bronchiale (43, 44). Inoltre in un modello sperimentale di asma un inibitore della sintesi dei leucotrieni si è dimostrato efficace nel contrastare l'aumento della massa del muscolo liscio bronchiale (45).

I leucotrieni nell'asma

Come abbiamo visto finora diversi aspetti caratteristici della patogenesi dell'asma bronchiale sono riconducibili all'azione dei leucotrieni: broncocostrizione ed iperreattività bronchiale, reclutamento ed attivazione di cellule infiammatorie come gli eosinofili, aumentata permeabilità del microcircolo ed edema tissutale, ipersecrezione di muco ed alterazioni strutturali come l'aumento della massa del muscolo liscio bronchiale. Diversi studi hanno evidenziato che i cisteinil-leucotrieni sono aumentati nel plasma, nelle urine, nell'espettorato e nel liquido di lavaggio broncoalveolare di soggetti asmatici (46-48). L'aumento dei leucotrieni rappresenta una risposta specifica, poiché è stato dimostrato che i livelli dei cisteinil-leucotrieni aumentano nelle vie aeree di soggetti asmatici dopo *challenge* specifico con allergene o con aspirina nei

soggetti intolleranti all'aspirina. Inoltre i livelli di cisteinil-leucotrieni che vengono escreti con le urine aumentano durante le riacutizzazioni asmatiche e ritornano nella norma con la risoluzione delle riacutizzazioni (47).

Negli ultimi anni sono stati sviluppati farmaci antagonisti dei leucotrieni, che comprendono sia gli antagonisti recettoriali dei cisteinil-leucotrieni (CysLT1) (montelukast, pranlukast, zafirlukast) che gli inibitori della 5-lipossigenasi (zileuton). Il ruolo di questi farmaci nella gestione dell'asma è tuttora oggetto di studio. Nei pazienti asmatici gli antileucotrieni hanno dimostrato sia una modesta azione broncodilatatrice diretta con miglioramento del VEMS (volume espiratorio massimo nel primo

secondo) che un'inibizione della risposta bronco-costrittrice a diversi stimoli quali l'esercizio fisico e l'aspirina. Inoltre gli antileucotrieni riducono la sintomatologia, l'uso di β_2 -agonisti e le riacutizzazioni di asma sia in età adulta che pediatrica (48-54). L'effetto degli antileucotrieni è comunque inferiore a quello di basse dosi di glucocorticoidi per via inalatoria e, nei pazienti già in terapia con glucocorticoidi per via inalatoria, gli antileucotrieni non possono sostituire questo trattamento senza rischiare di perdere il controllo dell'asma. Gli antileucotrieni vengono quindi consigliati come terapia aggiuntiva a quella steroidea in quanto riducono le dosi di glucocorticoidi per via inalatoria necessarie per controllare la malattia (55).

Bibliografia

1. Feldberg W, Kellaway CH. *Liberation of histamine and formation of lysocithin-like substances by cobra venom.* J Physiol 1938; 94: 187-191.
2. Drazen JM, Austen KF. *Effects of intravenous administration of slow reacting substances of anaphylaxis, histamine, bradykinin and prostaglandin F2alpha on pulmonary mechanics in the guinea pig.* J Clin Invest 1974; 53: 1679-1685.
3. Brocklehurst WE. *The release of histamine and the formation of a slow reacting substance (SRS-A) during anaphylactic shock.* J Physiol 1960; 151: 416-435.
4. Samuelsson B, Dahlen SE, Lindgren JA, et al. *Leukotrienes and lipoxins: structures, biosynthesis, and biological effects.* Science 1987; 237: 1171-1176.
5. Sapirstein A, Bonventre JV. *Specific physiological roles of cytosolic phospholipase A(2) as defined by gene knockouts.* Biochim Biophys Acta 2000; 1488: 139-148.
6. Marshall LA, Bolognese B, Roshak A. *Respective roles of the 14 kDa and 85 kDa phospholipase A2 enzymes in human monocyte eicosanoid formation.* Adv Exp Med Biol 1999; 469: 215-219.
7. Henderson WR Jr. *The role of leukotrienes in inflammation.* Ann Intern Med 1994; 121: 684-697.
8. Bigby TD, Hodulik CR, Arden KC, Fu L. *Molecular cloning of the human leukotriene C4 synthase gene and assignment to chromosome 5q35.* Mol Med 1996; 2: 637-646.
9. Zakrzewski JT, Sampson AP, Evans JM, et al. *The biotransformation in vitro of cysteinyl leukotrienes in blood of normal and asthmatic subjects.* Prostaglandins 1989; 37: 425-444.
10. Wenzel SE, Szefler SJ, Leung DY, et al. *Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 737-743.
11. Yokomizo T, Izumi T, Chang K, et al. *A G-protein-coupled receptor for leukotriene B4 that mediates chemotaxis.* Nature 1997; 387: 620-624.
12. Kamohara M, Takasaki J, Matsumoto M, et al. *Molecular cloning and characterization of another leukotriene B4 receptor.* J Biol Chem 2000; 275: 27000-27004.
13. Yokomizo T, Kato K, Terawaki K, et al. *A new therapeutic target in inflammation and immunological disorders.* J Exp Med 2000; 192: 421-432.
14. Lynch KR, O'Neill GP, Liu Q, et al. *Characterization of the human cysteinyl leukotriene CysLT1 receptor.* Nature 1999; 399: 789-793.

- 15.** Heise CE, O'Dowd BF, Figueroa DJ, et al. *Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor.* J Biol Chem 2000; 275: 30531-30536.
- 16.** Holroyd KJ, Martinati LC, Trabetti E, et al. *Asthma and bronchial hyperresponsiveness linked to the XY long arm pseudoautosomal region.* Genomics 1998; 52: 233-235.
- 17.** Figueroa DJ, Breyer RM, Defoe SK, et al. *Expression of the cysteinyl leukotriene 1 receptor in normal human lung and peripheral blood leukocytes.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 226-233.
- 18.** Mellor EA, Maekawa A, Austen KF, Boyce JA. *Cysteinyl leukotriene receptor 1 is also a pyrimidiner-gic receptor and is expressed by human mast cells.* Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 7964-7969.
- 19.** Nothacker HP, Wang Z, Zhu Y, et al. *Molecular cloning and characterization of a second human cysteinyl leukotriene receptor: discovery of a subtype selective agonist.* Mol Pharmacol 2000; 58: 1601-1608.
- 20.** Smith LJ, Geller S, Ebright L, et al. *Inhibition of leukotriene D4-induced bronchoconstriction in normal subjects by the oral LTD4 receptor antagonist ICI 204,219.* Am Rev Respir Dis 1990; 141: 988-992.
- 21.** De Lepeleire I, Reiss TF, Rochette F, et al. *Montelukast causes prolonged, potent leukotriene D4-receptor antagonism in the airways of patients with asthma.* Clin Pharmacol Ther 1997; 61: 83-92.
- 22.** Wenzel SE, Trudeau JB, Kaminsky DA, et al. *Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchoconstriction and airway inflammation in nocturnal asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 897-905.
- 23.** Adelroth E, Morris MM, Hargreave FE, O'Byrne PM. *Airway responsiveness to leukotrienes C4 and D4 and to methacholine in patients with asthma and normal controls.* N Engl J Med 1986; 315: 480-484.
- 24.** Drazen JM. *Inhalation challenge with sulfidopeptide leukotrienes in human subjects.* Chest 1986; 89: 414-419.
- 25.** Arm JP, O'Hickey SP, Hawksworth RJ, et al. *Asthmatic airways have a disproportionate hyperresponsiveness to LTE4, as compared with normal airways, but not to LTC4, LTD4, methacholine, and histamine.* Am Rev Respir Dis 1990; 142: 1112-1118.
- 26.** Kaye MG, Smith LJ. *Effects of inhaled leukotriene D4 and platelet-activating factor on airway reactivity in normal subjects.* Am Rev Respir Dis 1990; 141: 993-997.
- 27.** Echazarreta AL, Dahlen B, Garcia G, et al. *Pulmonary gas exchange and sputum cellular responses to inhaled leukotriene D(4) in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 202-206.
- 28.** Mulder A, Gauvreau GM, Watson RM, O'byrne PM. *Effect of inhaled leukotriene D4 on airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1562-1567.
- 29.** Arm JP, Spur BW, Lee TH. *The effects of inhaled leukotriene E4 on the airway responsiveness to histamine in subjects with asthma and normal subjects.* J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 654-660.
- 30.** Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T, et al. *Leukotriene E4 and granulocytic infiltration into asthmatic airways.* Lancet 1993; 34: 989-990.
- 31.** Munoz NM, Leff AR. *Blockade of eosinophil migration by 5-lipoxygenase and cyclooxygenase inhibition in explanted guinea pig trachealis.* Am J Physiol 1995; 268: L446-454.
- 32.** Diamant Z, Hiltermann JT, van Rensen EL, et al. *The effect of inhaled leukotriene D4 and methacholine on sputum cell differentials in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 1247-1253.
- 33.** Woodward DF, Krauss AH, Nieves AL, Spada CS. *Studies on leukotriene D4 as an eosinophil chemoattractant.* Drugs Exp Clin Res 1991; 17: 543-548.
- 34.** Lee E, Robertson T, Smith J, Kilfeather S. *Leukotriene receptor antagonists and synthesis inhibitors reverse survival in eosinophils of asthmatic individuals.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1881-1886.
- 35.** Stenke L, Mansour M, Reizenstein P, Lindgren JA. *Stimulation of human myelopoiesis by leukotrienes B4 and C4: interactions with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.* Blood 1993; 81: 352-356.

- 36.** Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. *Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. Biochemistry and relation to pathobiology in human diseases.* N Engl J Med 1990; 323: 645-655.
- 37.** Schleimer RP, MacGlashan DW Jr, Peters SP, et al. *Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells.* Am Rev Respir Dis 1986; 133: 614-617.
- 38.** Weller PF, Lee CW, Foster DW, et al. *Generation and metabolism of 5-lipoxygenase pathway leukotrienes by human eosinophils: predominant production of leukotriene C4.* Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 7626-7630.
- 39.** Rankin JA, Hitchcock M, Merrill W, et al. *IgE-dependent release of leukotriene C4 from alveolar macrophages.* Nature 1982; 297: 329-331.
- 40.** Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, et al. *Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro.* Am Rev Respir Dis 1982; 126: 449-451.
- 41.** Peatfield AC, Piper PJ, Richardson PS. *The effect of leukotriene C4 on mucin release into the cat trachea in vivo and in vitro.* Br J Pharmacol 1982; 77: 391-393.
- 42.** Joris I, Majno G, Corey EJ, Lewis RA. *The mechanism of vascular leakage induced by leukotriene E4. Endothelial contraction.* Am J Pathol 1987; 126: 19-24.
- 43.** Panettieri RA, Tan EM, Ciocca V, et al. *Effects of LTD4 on human airway smooth muscle cell proliferation, matrix expression, and contraction In vitro: differential sensitivity to cysteinyl leukotriene receptor antagonists.* Am J Respir Cell Mol Biol 1998; 19: 453-461.
- 44.** Rajah R, Nunn SE, Herrick DJ, et al. *Leukotriene D4 induces MMP-1, which functions as an IGFBP protease in human airway smooth muscle cells.* Am J Physiol 1996; 271: L1014-1022.
- 45.** Wang CG, Du T, Xu LJ, Martin JG. *Role of leukotriene D4 in allergen-induced increases in airway smooth muscle in the rat.* Am Rev Respir Dis 1993; 148: 413-417.
- 46.** Wenzel S, Trudeau J, Kaminsky D, et al. *Effect of 5-lipoxygenase inhibition on bronchocontraction and airway inflammation in nocturnal asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 897-905.
- 47.** Taylor IK, Wellings R, Taylor GW, Fuller RW. *Urinary leukotriene E4 excretion in exercise-induced asthma.* J Appl Physiol 1992; 73: 743-748.
- 48.** Wenzel S, Larsen GL, Johnston K, et al. *Elevated levels of leukotriene C4 in bronchoalveolar lavage fluid from atopic asthmatics after endobronchial allergen challenge.* Am Rev Respir Dis 1990; 142: 112-119.
- 49.** Liu MC, Dube LM, Lancaster J. *Acute and chronic effects of a 5-lipoxygenase inhibitor in asthma: a 6-month randomized multicenter trial.* Zileuton Study Group. J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 859-871.
- 50.** Reiss TF, Chervinsky P, Dockhorn RJ, et al. *Montelukast, a once-daily leukotriene receptor antagonist, in the treatment of chronic asthma: a multicenter, randomized, double-blind trial.* Montelukast Clinical Research Study Group. Arch Intern Med 1998; 158: 1213-1220.
- 51.** Spector SL, Smith LJ, Glass M. *Effects of 6 weeks of therapy with oral doses of ICI 204,219, a leukotriene D4 receptor antagonist, in subjects with bronchial asthma.* ACCOLATE Asthma Trialists Group. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 618-623.
- 52.** Suissa S, Dennis R, Ernst P, et al. *Effectiveness of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast for mild-to-moderate asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med 1997; 126: 177-183.
- 53.** Knorr B, Matz J, Bernstein JA, et al. *Montelukast for chronic asthma in 6- to 14-year-old children: a randomized, double-blind trial.* Pediatric Montelukast Study Group. JAMA 1998; 279: 1181-1186.
- 54.** Becker A. *Clinical evidence with montelukast in the management of chronic childhood asthma.* Drugs 2000; 59: 29-34; discussion 43-45.
- 55.** Global Initiative for Asthma. *Linee Guida Italiane, aggiornamento 2004.* Workshop GINA Italia, Modena 11-13 Marzo 2004. www.ginasma.it

Federica Zardini, Ketti Giuliano, Sonia Volpi, Attilio L. Boner

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Antileucotrieni nel wheezing ricorrente di origine virale

Antileukotrienes in recurrent wheezing of viral origin

Parole chiave: montelukast, respiro sibilante, asma, virus, bambini

Key words: montelukast, wheezing, asthma, virus, children

Riassunto. Le infezioni virali rappresentano la causa più frequente di riacutizzazioni d'asma e di respiro sibilante nel bambino. La terapia preventiva con corticosteroidi per via inalatoria, benché molto efficace nei bambini con asma allergico, si è dimostrata di limitata utilità nei bambini con respiro sibilante esclusivamente indotto da infezioni respiratorie virali. Migliori risultati sembrano possibili, in questi soggetti, con l'impiego di montelukast sia in profilassi continua sia al bisogno. Sono comunque necessari altri studi che confrontino le diverse opzioni terapeutiche in fenotipi d'asma bene definiti.

Summary. Viral infections represent the most frequent causes of wheezing exacerbations. Even though inhaled corticosteroid therapy is very effective in the long-term management of atopic children with chronic asthma, it has a limited effect in the prevention of viruses-induced exacerbations. To this regard, promising results have been reported with the use of montelukast as regular long-term therapy or as short cycles upon onset of acute episodes. Further studies comparing different treatment strategies in well-defined asthma phenotypes are necessary.

Accettato per la pubblicazione il 26 gennaio 2005.

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

Virus ed asma

Le infezioni respiratorie virali sono implicate sia nella patogenesi sia nelle riacutizzazioni dell'asma (1, 2). In particolare, mentre nei primi anni di vita le infezioni da virus respiratorio sinciziale, e da virus parainfluenzale, adenovirus rappresentano la causa principale rispettivamente di bronchiolite e di bronchite asmatiforme (3), nelle età successive rinovirus e virus influenzali costituiscono la causa più frequente di crisi d'asma (4). Studi epidemiologici indicano che, nella maggior parte dei casi, il respiro sibilante, indotto da infezioni virali, è una condizione transitoria priva di conseguenze a lungo termine, soprattutto nel bambino non allergico (3). Tale condizione è denominata *bronchite asmatiforme*. I fattori di rischio che sottendono la comparsa di respiro sibilante transitorio nei primi tre anni di vita, sono rappresentati dalla riduzione

del calibro delle vie aeree (aumento delle resistenze polmonari e/o della *compliance* dinamica), dall'esposizione al fumo passivo, in particolare durante il periodo fetale, dalla prematurità, dalla presenza di fratelli/sorelle maggiori e dalla scolarizzazione precoce (3).

In una minoranza dei casi ed in particolare nei soggetti geneticamente predisposti è comunque possibile che l'infezione virale diventi l'evento scatenante la comparsa d'*asma allergico persistente* (5). Una ridotta risposta di tipo Th1 e conseguente minor *clearance* virale e deviazione verso una risposta Th2 e conseguente sensibilizzazione ad allergeni, possono determinare la comparsa d'asma (6, 7).

Un terzo fenotipo è rappresentato dal *respiro sibilante non allergico* e cioè da quei bambini che, pur non essendo allergici, continuano a presentare

episodi broncostruttivi fino all'età di 11-13 anni (8). In questi soggetti l'evento patogenetico determinante è l'infezione da virus respiratorio sinciziale con sviluppo di bronchiolite. Questi bambini, all'età di 6-11 anni, mostrano una funzionalità respiratoria ridotta rispetto ai coetanei che non hanno avuto bronchiolite e che non sono asmatici. I valori di funzionalità respiratoria si normalizzano completamente dopo somministrazione di broncodilatatori. Questi dati suggeriscono che i bambini con respiro sibilante non allergico hanno maggiori probabilità di sviluppare episodi broncostruttivi in occasione di infezioni virali in rapporto ad un'alterazione del controllo del tono bronchiale. Tale anomalia tende a ridursi nel tempo fino a scomparire ad un'età compresa tra gli 11 e i 13 anni (3, 8). In alcuni bambini, invece, un'infezione grave da virus respiratorio sinciziale sembra favorire la comparsa di sensibilizzazione e sviluppo dell'asma (9-12).

L'identificazione dei soggetti a rischio di respiro sibilante transitorio nei primi anni di vita e di quelli che invece sviluppano asma allergico si è dimostrata di grande utilità per un trattamento ottimale dei diversi fenotipi di respiro sibilante e per una minore morbilità della malattia (8).

I limiti della terapia steroidea nel respiro sibilante d'origine virale

Nei bambini asmatici con asma persistente la terapia di mantenimento con steroidi inalatori costituisce la prima scelta terapeutica (13). In questi soggetti l'impiego regolare degli steroidi inalatori dimezza le riacutizzazioni d'asma, la necessità di assumere steroidi per via sistemica, l'esigenza di visite d'urgenza e di ricovero in ospedale (14). Tuttavia la terapia regolare di mantenimento con steroidi per via inalatoria non sembra essere utile nei bambini con asma intermittente indotto da infezioni virali (14). Ciò è stato recentemente documentato da una revisione di 5 studi condotti in soggetti d'età inferiore ai 17 anni affetti da respiro sibilante episodico indotto da infezione virale (15). Da questo lavoro emerge che la terapia di mantenimento con basse dosi di steroidi non mostra, in questi soggetti, un'efficacia superiore al placebo nel ridurre, nel caso di riacutizzazione virus-indotta, la necessità di ricorrere agli steroidi per via orale e l'opportunità di ricoverare il paziente. Al contrario, la terapia con alte dosi di steroidi inalatori (1,6 - 2,25 mg/die), iniziata

all'insorgere della sintomatologia, dimezza questi rischi (15). In pratica nel bambino con episodi di bronchite asmatiforme non conviene programmare una terapia preventiva di mantenimento con basse dosi di steroidi, ma è più conveniente trattare l'episodio broncostruttivo con alte dosi di questi farmaci e per un periodo breve (15). Recentemente è stato dimostrato che anche la terapia con prednisolone *per os* non è particolarmente efficace nel controllo delle riacutizzazioni asmatiche d'origine virale (16), anche se può ridurre la durata dell'ospedalizzazione (17).

Il razionale di tutto ciò è rappresentato dal fatto che nelle infezioni respiratorie virali l'infiammazione non è sostenuta da eosinofili, cellule molto sensibili alla terapia steroidea, ma da neutrofili (18), cellule resistenti alla terapia con steroidi. Il beneficio degli steroidi ad alte dosi non è, infatti, da imputare ad un effetto antinfiammatorio bensì ad un'azione antiedema legata alla vasocostrizione (19).

Comunque, quando sono presenti i fattori di rischio per asma quali la familiarità positiva, l'atopia, la dermatite atopica, la rinite ed il respiro sibilante indipendenti dalle infezioni virali e l'eosinofilia (20), la terapia di mantenimento con steroidi risulta molto efficace anche in età prescolare (21-27).

L'impiego del montelukast nelle riacutizzazioni indotte da infezioni virali

I leucotrieni sono importanti mediatori dell'infiammazione in tutti i fenotipi di respiro sibilante (asma allergico, respiro sibilante non allergico e respiro sibilante transitorio) (28-30) bronchiolite inclusa (29, 31). Tale fenomeno rende potenzialmente utile l'impiego di farmaci inibitori in tutte queste condizioni ed in particolare nel *wheezing* d'origine virale, situazione nella quale la terapia con steroidi si è dimostrata di scarsa efficacia.

Particolarmente interessante è uno studio riguardante l'impiego del montelukast nei bambini con respiro sibilante post-bronchiolite. È stato infatti dimostrato che la qualità di vita di questi bambini è compromessa più dalla limitazione della funzionalità respiratoria conseguente all'infezione virale piuttosto che dalla presenza di fattori predisponenti l'infezione stessa quali la prematurità (32). È stato infatti dimostrato che in 116 bambini, d'età compresa tra i 3 ed i 36 mesi, ricoverati per bronchiolite acuta da virus respiratorio sinciziale, il trattamento con montelukast 5 mg/die, iniziato entro

7 giorni dall'insorgenza dei sintomi e protratto per 28 giorni, aumenta in modo significativo rispetto al placebo ($p=0,015$) la percentuale di giorni e notti libere da sintomi (22% vs 4%) (33). L'effetto è risultato superiore a quello che si ottiene generalmente con una terapia con steroidi per via inalatoria (34), e più evidente nei bambini più giovani nei quali era meno probabile che il respiro sibilante fosse espressione di asma (35). Ovviamente sono necessari ulteriori studi per valutare l'effetto del farmaco somministrato all'insorgenza della malattia e la sua efficacia nella prevenzione dell'ospedalizzazione.

Un risultato stimolante è emerso da una recente ricerca clinica (PREVIA study) condotta su 549 bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni con l'intento di valutare l'effetto preventivo del montelukast sulle riacutizzazioni asmatiche indotte da infezioni virali (36). Infatti, durante le 48 settimane di trattamento, i bambini trattati con placebo hanno presentato in media 2,34 riacutizzazioni contro 1,60 nel gruppo trattato con il principio attivo ($p<0,001$). Ciò corrisponde ad una riduzione delle riacutizzazioni, indotte dalle infezioni virali, pari al 32%. Ovviamente, una riacutizzazione in meno in un anno non ha un significato clinico importante, ma una riduzione delle riacutizzazioni di un terzo assume un valore pratico in quei bambini che durante il periodo autunno/inverno presentano riacutizzazioni d'asma molto frequenti soprattutto se frequentano la scuola materna. In queste condizioni il trattamento con inibitore recettoriale dei leucotrieni può consentire una maggiore frequenza scolastica ed un minor impegno assistenziale da parte dei genitori. A tale riguardo è stato recentemente proposto l'impiego del montelukast al bisogno e precisamente all'insorgere della riacutizzazione asmatica per un minimo di 7 giorni o fino alla scomparsa dei sintomi per almeno 48 ore (37). Sono stati arruolati 201 bambini, d'età compresa tra i 2 ed i 14 anni, trattati con montelukast (4 o 5 mg in rapporto all'età) e seguiti per un periodo di 12 mesi. Confrontati con i soggetti che hanno ricevuto placebo i pazienti trattati con il principio attivo hanno visto ridursi del 46,6% le visite d'urgenza presso reparti ospedalieri ($p<0,05$), e del 9,4% i risvegli notturni durante gli episodi d'asma ($p<0,05$). Si sono inoltre ridotti del 36,6% i giorni persi di scuola ($p<0,01$) e del 33,5% i giorni persi dal lavoro da parte dei genitori ($p<0,01$). La valutazione dei costi complessivi

riguardanti e l'acquisto del montelukast e di farmaci concomitanti, l'impiego delle risorse sanitarie e la perdita di reddito relativo ai giorni persi di lavoro da parte dei genitori ha permesso di stabilire che l'impiego di questo inibitore recettoriale dei leucotrieni consente di risparmiare 127 dollari australiani per ogni riacutizzazione asmatica indotta da infezioni virali (38).

Il problema dei "non-responders"

Alcuni pazienti non rispondono alla terapia con inibitori recettoriali dei cisteinil-leucotrieni (39) ed al momento attuale non è possibile prevedere quale paziente risponderà o meno a questo tipo di trattamento (40). Pertanto la risposta alla terapia dovrebbe essere attentamente valutata dopo almeno 2 settimane d'impiego del farmaco (39). La mancata risposta al trattamento è comunque un fenomeno comune a tutti i farmaci per l'asma: è stata, infatti, osservata per i β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (41) e per quelli ad azione rapida (42, 43), per gli steroidi per via inalatoria e per gli steroidi sistemici (44). Pertanto una valutazione della risposta alle diverse strategie farmacologiche proposte deve essere sempre attentamente eseguita in ogni paziente con asma ed indipendentemente dalla scelta terapeutica adottata.

Conclusioni

Gli studi riguardanti l'impiego degli inibitori recettoriali dei leucotrieni nel "wheezing di origine virale" non sono molti. A quelli citati si aggiunge solo un articolo che descrive il miglioramento clinico con impiego del montelukast in 3 bambini di età compresa tra i 5 ed i 20 mesi e *distress* respiratorio associato ad infezione virale da adenovirus (45).

L'impiego di questi farmaci risulta comunque razionale sia in relazione al ruolo giocato dai leucotrieni nelle infezioni respiratorie virali con respiro sibilante sia in rapporto alla limitata efficacia, in queste situazioni, della terapia steroidea (14, 15). La possibilità di impiego del montelukast al bisogno o come terapia di mantenimento limitata a periodi di maggior incidenza delle infezioni virali potrebbe risultare vantaggioso non solo in termini di maggior benessere ma anche di contenimento dei costi (38).

Ovviamente, sono necessari ulteriori studi che valutino l'effetto di diverse strategie terapeutiche in fenotipi d'asma ben definiti (46).

Bibliografia

1. Gern JE, Busse WW. *Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma*. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 132-138.
2. Piedimonte G. *Origins of reactive airways disease in early life: do viral infections play a role?* *Acta Paediatric Suppl* 2002; 91: 6-11.
3. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 661-675.
4. Yamaya M, Sasaki H. *Rhinovirus and asthma*. *Viral Immunol* 2003; 16: 99-109.
5. Schwarze J, Gelfand EW. *The role of viruses in development or exacerbation of atopic asthma*. *Clin Chest Med* 2000; 21: 279-287.
6. Gern JE. *Viral respiratory infection and the link to asthma*. *Pediatr Infec Dis J* 2004; 23: 578-86.
7. Psarras S, Papadopoulos NG, Johnston SL. *Pathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis-related wheezing*. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: S179-184.
8. Martinez FD. *Development of wheezing disorders and asthma in preschool children*. *Pediatrics* 2002; 109: 362-367.
9. Ogra PL. *Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response*. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: S119-126.
10. Openshaw PJ, Hewitt C. *Protective and harmful effects of viral infections in childhood on wheezing disorders and asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: S40-S43.
11. Peebles RS Jr. *Viral infections, atopy, and asthma: is there a causal relationship?* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S15-18.
12. Lemanske RF Jr. *The childhood origins of asthma (COAST) study*. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 15: 38-43.
13. www.ginasthma.com
14. Doull IJ. *Limitations of maintenance therapy for viral respiratory infection-induced asthma*. *J Pediatr* 2003; 142: S21-24.
15. McKean M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001107.
16. Oommen A, Lambert PC, Grigg J. *Efficacy of a short course of parent-initiated oral prednisolone for viral wheeze in children aged 1-5 years: randomised controlled trial*. *Lancet* 2003; 362: 1433-1438.
17. Csonka P, Kaila M, Laippala P, et al. *Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial*. *J Pediatr* 2003; 143: 725-730.
18. Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, et al. *Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma*. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1027-1035.
19. Kumar SD, Brieve JL, Danta I, Wanner A. *Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 918-921.
20. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1403-1406.
21. Pao CS, McKenzie SA. *Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 945-949.
22. Moeller A, Franklin P, Hall GL, et al. *Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrently wheezy infants*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 250-255.
23. Berger WE, Shapiro GG. *The use of inhaled corticosteroids for persistent asthma in infants and young children*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 387-399.
24. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, et al. *Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing*. *Pediatrics* 2004; 113: e87-94.
25. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, et al. *Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 111-115.
26. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Maden C. *Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 540-546.

- 27.** Chavasse RJ, Bastian-Lee Y, Richter H, et al. *Persistent wheezing in infants with an atopic tendency responds to inhaled fluticasone.* Arch Dis Child 2001; 85: 143-148.
- 28.** Azevedo I, de Blic J, Scheinmann P, et al. *Enhanced arachidonic acid metabolism in alveolar macrophages from wheezy infants. Modulation by dexamethasone.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1208-1214.
- 29.** van Schaik 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.
- 30.** Oommen A, Grigg J. *Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze.* Eur Respir J 2003; 21: 149-154.
- 31.** Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, et al. *Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Clin Exp Allergy 2004; 34: 555-558.
- 32.** Bont L, Steijn M, van Aalderen WM, Kimpen JL. *Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life.* Pediatr Infect Dis J 2004; 23: 414-417.
- 33.** Bisgaard H, Study Group on montelukast and respiratory syncytial virus. *A randomised trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 379-383.
- 34.** Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. *The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 126-131.
- 35.** Bisgaard H. *Montelukast in RSV-bronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 542-543.
- 36.** Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Gargia L, et al. *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2 to 5 year old children with intermittent asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2005 in press (2004 Epub. ahead of print).
- 37.** Robertson CF, Henry RL, Mellis C, et al. *Short course montelukast for intermittent asthma in children: the PRE-EMPT study.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: A 149.
- 38.** Price D, Robertson CF, Henry RL, et al. *Short course montelukast for intermittent asthma in children: economic analysis of the PRE-EMPT study.* Eur Respir J 2004; 24: 310s.
- 39.** Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. *Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway.* N Engl J Med 1999; 340: 197-206.
- 40.** Meyer KA, Arduino JM, Santanello NC, et al. *Response to montelukast among subgroups of children aged 2 to 14 years with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 757-762.
- 41.** Bisgaard H. *Long-acting beta (2)-agonists in management of childhood asthma: a critical review of the literature.* Pediatr Pulmonol 2000; 29: 221-234.
- 42.** Israel E, Drazen JM, Liggett SB, et al. *The effect of polymorphisms of the beta (2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 75-80.
- 43.** Strauss L, Hejal R, Galan G, et al. *Observations on the effects of aerosolized albuterol in acute asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 454-458.
- 44.** Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, et al. *Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomised, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group.* Ann Intern Med 1999; 130: 487-495.
- 45.** Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. *Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 410-418.
- 46.** Wenzel SE. *Phenotypes in asthma: useful guides for therapy, distinct biological processes, or both?* Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 579-580.

Andrew Bush

Paediatric Respiriology, Imperial School of Medicine at National Heart and Lung Institute; Paediatric Chest Physician, Royal Brompton Hospital

The Role of Leukotriene Receptor Antagonists in Paediatric Asthma

Key words: asthma, children, leukotriene, treatment, exercise induced asthma, viral wheeze

Summary. The cysteinyl leukotrienes are pro-inflammatory molecules which have been implicated in the pathophysiology of asthma, and whose synthesis is not inhibited by corticosteroids. The leukotriene receptor antagonists are a novel class of anti-inflammatory asthma therapy. A number of studies have documented beneficial effects on inflammatory mediators and bronchial hyper-reactivity. They are inferior to inhaled steroids as monotherapy in older children, but may be useful add-on treatment if symptoms persist despite a moderate dose of inhaled steroids. The response of an individual is unpredictable. In pre-school children, they may also be effective add-on treatments, or be used as the sole agent for viral wheeze. They may be useful in troublesome exercise induced symptoms, but are not indicated for acute severe asthma in children. Unfortunately, much of our information derives from adult studies, and this is a pity because the phenotypes of paediatric asthma are very different. More work is needed for us to understand the optimal roles of these novel and exciting compounds.

Accettato per la pubblicazione l'11 gennaio 2005.

Corrispondenza: Andrew Bush MB BS (Hons) MA MD FRCP FRCPCH, Department of Paediatric Respiratory Medicine, Royal Brompton Hospital, Sydney Street, London SW3 6NP, UK; e-mail: a.bush@rbh.nthames.nhs.uk

Definition of Asthma

In particular in pre-school wheezing disorders, it is essential to be sure what definition of asthma the writer is using. Whereas it is true that the majority of adult asthma is related to chronic airway inflammation, this is not the case in pre-school children, many of who will wheeze on the basis of viral infections in the setting of developmental airway narrowing, with no evidence of chronic inflammation in between exacerbations. This is completely different from the atopy-associated wheeze of older children and adults, where chronic eosinophilic airway inflammation even when relatively well, is common. Thus particular care must be taken in extrapolating studies from one age group to another. For the purposes of this paper, I will adopt the standard consensus group definition (1), which correctly makes no assumptions about pathology, of "cough and/or wheeze in a setting where asthma is likely, and other rare causes have been excluded."

Relevant biological properties of leukotrienes

The cysteinyl leukotrienes (CysLTs: LTC₄, LTD₄ and LTE₄) have many properties which would suggest that they are important in asthma. They are generated predominantly by mast cells and eosinophils, and potently induce airway smooth muscle contraction (2), increase vascular permeability (3) and mucus hyper secretion, and alter mucociliary clearance (4). There are substantial numbers of reports showing that CysLTs play important roles in adult asthma; this paper will focus exclusively on paediatric data. In one early report (5), it was demonstrated that the levels of LTB₄ and LTC₄ but not thromboxane B₂ (TXB₂), a stable metabolite of TXA₂, were significantly elevated in bronchoalveolar lavage fluid obtained from intubated and mechanically ventilated children with severe asthma attacks, providing direct evidence of the importance of LTB₄ and LTC₄ in

children. Another group (6) measured plasma and urinary leukotrienes in asthmatic children (aged 5-10 years) during an acute exacerbation (peak expiratory flow rate (PEFR) <65%, n= 10) and one month later (PEFR 74-169%, n= 9), and in non-atopic normal children (aged 1.3-13.2 years). Plasma CysLTs were low or undetectable, but urinary LTE₄ was higher in the asthmatics during an acute episode (210 pmol/mmol creatinine, 101 to 454) and at follow up (179 pmol/mmol, 110 to 293), compared with the normal children (98 pmol/mmol, 81 to 118, n= 41). It should be noted that LT synthesis is not inhibited by corticosteroids, so there was also a strong theoretical basis for the need for a new therapy to suppress these facets of the inflammatory response. Thus from an early stage, it was clear that CysLTs have many properties making it likely that they were involved in asthma, and circumstantial evidence implicating them in the pathophysiology of acute asthma in children.

Relevant studies of biomarkers in children

A large number of reports have laid a further foundation for the use of leukotrienes receptor antagonists (LTRAs) in children with asthma. This section reviews the paediatric studies of biomarkers relevant to the role of CysLTs in asthma. In summary, a number of studies have demonstrated in children that LTRAs have many potentially beneficial effects on the asthmatic process.

Nitric oxide (NO)

Exhaled NO is a non-invasive biomarker of eosinophilic airway inflammation, reviewed in (7). The relationship is closest in steroid naïve asthmatics. In one study, 26 asthmatic children 6 to 15 yr of age completed a double-blind crossover trial of 2 wk of treatment with 5 mg montelukast once daily versus placebo (8). Eleven children were receiving maintenance treatment with inhaled corticosteroids (ICS) during the study (mean daily dose, 273 µg), whereas the other 15 used only inhaled β₂-agonists as required. The within-subject coefficient of variation of exhaled NO over a 2-wk interval for the 26 children was 38%, and exhaled NO was significantly reduced by 20% after the 2-wk treatment with montelukast as compared with placebo and baseline. This effect occurred rapidly

with a 15% fall in NO within 2 days. The effect of montelukast on NO was independent of concurrent steroid treatment and is probably not caused by bronchodilatation since NO increased significantly rather than decreased after inhalation of terbutaline. Another, rather preliminary study (9) evaluated whether montelukast could prevent an increase in NO levels in allergic asthmatic children after a brief period of exposure to relevant allergens. Sixteen children were evaluated at a residential house in the Italian Alps, a dust-mite free environment. NO levels were evaluated before (t₀) and immediately after (t₁) the children were exposed to house dust mite (HDM) allergens for 2 weeks in their homes at sea level. No significant difference in NO was observed in the fluticasone-treated group of children after 2 weeks at sea level. In the group treated with montelukast, an increase in NO was observed between t₀ and t₁, which failed to reach statistical significance. These data allow tentative conclusions only, but they would suggest that montelukast is not as good as inhaled steroids in suppressing allergic airway inflammation as manifest by NO levels.

Other inflammatory markers

A number of studies have used blood, urine and exhaled breath condensate (EBC) to study the role of Cys-LTs and LTRA therapy in paediatric asthma. In one study, 23 children aged 6 to 11 years with moderately severe asthma were treated in a cross-over design starting, after a 2-week run in period, with either montelukast (n= 12) or cromolyn (n= 11) for 4 weeks with a 2-week washout period between treatments (10). Twelve of them were then treated with either montelukast or beclomethasone for 6 months. The use of β₂-agonists was recorded on a diary card. Nasal lavage LTC₄ significantly decreased in the children treated for the first 4 weeks with montelukast, but not cromolyn. Nasal LTC₄ remained low after 3 and 6 months of treatment with montelukast and interestingly, was lower than in the beclomethasone treated group. Children treated with montelukast also required significantly fewer β₂-agonists. In another double-blind, randomized, placebo-controlled trial, 39 children with mild-to-moderate atopic asthma were randomly allocated to receive montelukast or placebo for 6 weeks (11). Compared to placebo, serum concentrations of Interleukin (IL)-4, soluble intercellular adhesion

molecule (sICAM)-1, and eosinophilic cationic protein (ECP) and blood eosinophil count significantly decreased after 6 weeks of treatment with montelukast. Montelukast also significantly improved asthma control, and first second forced expired volume (FEV₁) and histamine PC₂₀. Another group (12) found EBC concentrations of CysLTs and 8-isoprostane (8-IP) which were significantly higher in asthmatic compared with control children (steroid-naive asthmatic children (n=14): CysLTs median, 10.8 pg/mL, p <0.001, 8-IP, 16.2 pg/mL, p <0.001; ICS-treated stable asthmatic children (n=13): CysLTs, 12.7 pg/mL, p <0.001, 8-IP, 18.1 pg/mL, p <0.001; children with unstable asthma (n=9): CysLTs, 106.0 pg/mL, p <0.01, 8-IP, 29.7 pg/mL, p <0.01; control children (n=19): CysLTs, 4.3 pg/mL, 8-IP, 3.5 pg/mL). Cys-LT levels were higher in children with unstable asthma than in the other two asthmatic groups (p <0.05). Another group (13) studied the effect of montelukast treatment on the increased expression of the low-affinity IgE receptor, CD23, on B cells, and of its ligands, CD11b and CD11c, on CD4(+) T cells and monocytes in peripheral blood of patients with allergic asthma, in an uncontrolled open-label study in over 6 weeks in 14 children with allergic asthma. Samples of peripheral heparinized blood and sera were obtained before and after therapy completion. Three-colour immunofluorescence analysis was performed, and expression of CD11b and CD11c on CD4(+) T lymphocytes and monocytes as well as the expression of CD21 and CD23 on B cells were determined (n=12). Peripheral blood eosinophil count, changes in FEV₁ and PEFr, asthma exacerbations, and as-needed use of β_2 -agonist were also monitored. Montelukast improved FEV₁ and PEFr, and decreased peripheral eosinophil counts in all study patients. There was no significant change in the expression of CD21 and CD23 on B cells. The expression of CD11c on CD4(+) T cells and of both CD11b and CD11c on monocytes remained similar to the pretreatment expression. However, the percentage of CD11b(+)CD4(+) T lymphocytes significantly decreased after treatment, accompanied by a significant decrease in the levels of total IgE. The capacity of 6-weeks of montelukast therapy to reduce the percentage of CD11b CD4(+) T cells might be a mechanism leading to the immune response modulation on this T cell subset interaction with CD23-expressing

B cells and subsequent down-regulation of IgE synthesis. One group (14) attempted to define the effect of treatment with triamcinolone, montelukast and formoterol on the serum level of the anti-inflammatory cytokine IL-10, eosinophil counts, ECP and clinical parameters (symptom score, FEV₁ and PC₂₀H) in 91 atopic children with moderate asthma and HDM sensitivity in an 8-week, placebo-controlled and randomized, double-blind trial. Children were randomly allocated to receive 400 μ g triamcinolone (n= 19), 5 or 10 mg (according to age) montelukast (n= 18), 24 μ g formoterol (n= 18) or placebo (n= 36). Seventy-nine children completed the study. After treatment with triamcinolone and montelukast the level of IL-10 in serum significantly increased, eosinophil counts and ECP levels significantly decreased and all clinical parameters improved; treatment with formoterol had no effect on IL-10 level, eosinophil counts and bronchial hyper-reactivity (BHR); ECP level significantly decreased after treatment and asthma symptoms and FEV₁ improved significantly. This study demonstrated that one possible way by which triamcinolone and montelukast contribute to inhibition of inflammation is by increasing IL-10 levels. The aim of another study (15) was to look for differences in urinary LTE₄ and eosinophil protein X (EPX) concentrations between children with stable atopic asthma of different severity and healthy controls. In addition the relationship was evaluated between urinary LTE₄ and EPX levels and lung function. LTE₄ was also measured (enzyme immunoassay) together with EPX (radioimmunoassay) in urine, and lung function tests were carried out in children with mild asthma (steroid-naive) (n=49), moderate to severe asthma (using inhaled steroids) (n=31) and healthy control subjects (n=28). Urinary LTE₄ and EPX was significantly higher in children with asthma than in controls. There were no differences in urinary LTE₄ and EPX between the group of mild and the group of moderate to severe asthmatic children. There were significant associations between urinary LTE₄ and thoracic gas volume (TGV), residual volume (RV), FEV₁, forced expiratory capacity (FVC) and maximum expiratory flow rate at 25% of vital capacity (MEF₂₅). Urinary EPX was only correlated with maximum expiratory flow rate at 75% of vital capacity (MEF₇₅). There was no correlation between LTE₄ and EPX levels. A further (16) group reported a study of twenty

healthy children, 20 atopic nonasthmatic children, 30 steroid-naive atopic asthmatic children, and 25 atopic asthmatic children receiving inhaled corticosteroids in a cross-sectional study. An open-label study with inhaled fluticasone (100 µg twice a day for 4 weeks) was also undertaken in 14 steroid-naive atopic asthmatic children. Compared with control subjects, exhaled LTE₄ ($p < 0.001$), LTB₄ ($p < 0.001$), and 8-IP ($p < 0.001$) levels were increased in both steroid-naive and steroid-treated atopic asthmatic children but not in atopic nonasthmatic children. As expected, exhaled NO levels were increased in steroid-naive atopic asthmatic children ($p < 0.001$) and, to a lesser extent, in atopic nonasthmatic children ($p < 0.01$). Inhaled fluticasone reduced exhaled NO (53%, $p < 0.0001$) and, to a lesser extent, LTE₄ (18%, $p < 0.01$) levels but not LTB₄, prostaglandin E₂, or 8-IP levels in steroid-naive asthmatic children. Exhaled LTE₄, LTB₄, and 8-IP levels are relatively resistant to inhaled corticosteroids. We have also reported elevated CysLTs in EBC in children with asthma a range of severities of disease, as well as controls (17). There appeared to be a dose effect, with higher CysLT levels in the children with more severe asthma. Interestingly and unexplained, in mild persistent asthma there was an inverse correlation between CysLTs and LTB₄. It should be noted that mass spectrometry, rather than ELISA technology, may be a better way of measuring these compounds in EBC (18).

Bronchial hyper-reactivity

Berkman, et al. (19) compared the effects of montelukast on three different challenges, namely exercise, adenosine-5'-monophosphate and methacholine, as well as eNO levels. There were minor but statistically significant reductions in eNO and exercise induced bronchospasm, but no effect on the other two challenge tests. This is of concern, since adenosine-5'-monophosphate is an indirect challenge agent, working via the release of inflammatory mediators, and the lack of an anti-inflammatory effect in this study is unexpected.

Role of leukotriene receptor antagonists in pre-school wheezing disorders

The predominant trigger for wheeze in this age group is viral infection, and in many cases, this wheezing phenotype is transient, but very troublesome.

The evidence (reviewed in [20] and elsewhere) is that these infants do not have eosinophilic inflammation or significant bronchial hyper-reactivity, but do have reduced airway calibre, related to adverse antenatal influences on airway growth. They do not respond well to maintenance inhaled steroids, but there is some evidence that intermittent high dose inhaled steroids at the time of a viral cold, may be beneficial. Nonetheless, wheezing with colds in this age group may be very distressing, and very difficult to treat. There is an excellent theoretical basis for using LTRAs in viral wheeze, and not just because nothing else is particularly effective. One group (21) performed nasal lavage samples in 78 infants (0.0-11.5 months) admitted to hospital with RSV+ve bronchiolitis soon after admission (0-48 h). LTC₄ was detectable in 51 of 78 samples. Another study (22) measured the concentrations of interferon (IFN)-gamma, IL-4 and IL-10, and CysLTs in respiratory secretions of 82 infants and young children during acute episodes of virus-induced wheezing. Control subjects were 47 infants and children with uncomplicated upper respiratory infections and 18 normal healthy infants. The ratios of IFN-gamma to IL-4 were higher (due to increased quantities of IFN-gamma) in subjects with wheezing than in those with upper respiratory infection alone ($p = 0.003$). Cys-LTs were also increased in wheezing subjects in comparison with those with upper respiratory infections ($p = 0.009$). There was a significant correlation between measured concentrations of IFN-gamma and CysLTs ($r = 0.451$, $p = 0.007$). IL-4 was slightly suppressed in the wheezing groups. In another study (23), urinary LTE₄ and serum total IgE were measured in children (1-5 yrs) with persistent viral wheeze during an acute attack ($n = 44$) and in the convalescent phase ($n = 19$), and compared with normal controls ($n = 15$). The effect of atopic sensitization was assessed in a separate group of atopic controls ($n = 6$) in whom only urinary LTE₄ was measured. The levels of urinary LTE₄ were similar in normal and atopic controls and increased in acute viral wheeze. Stratification by IgE showed that whereas urinary LTE₄ was increased in 23 children with acute wheeze and IgE ≤ 95 th percentile, urinary LTE₄ was not increased in the 21 children with acute wheeze and IgE ≤ 95 th percentile. In the convalescent phase, urinary LTE₄ fell in the subgroup with high IgE. This important study implies that the mechanisms of

VAW may be different in atopic and non-atopic pre-school children, and by implication, the response to LTRAs may be also.

A large, multicentre study has been carried out to address the effects of a leukotriene receptor antagonist in children younger than 5 years of age with persistent asthma (24). Such a study usually contains a mixture of diagnoses, including non-atopic viral wheezers and atopics who wheeze and who may have inflammation, so it is always difficult to relate the results to an individual patient being seen by a clinician. This was a double-blind, multicentre, multinational study at 93 centers worldwide: including 56 in the United States, and 21 in countries in Africa, Australia, Europe, North America, and South America. 689 patients (aged 2-5 years, 60% boys, 60% white) were randomly assigned to 12 weeks of treatment with placebo (228 patients) or 4 mg of montelukast as a chewable tablet (461 patients) after a 2-week placebo baseline period. Patients had a history of physician-diagnosed asthma requiring use of β -agonist, and during the placebo baseline period, patients had asthma symptoms on 6.1 days/week and used β -agonist on 6.0 days/week. In over 12 weeks of treatment montelukast produced significant improvements compared with placebo in multiple parameters of asthma control including: daytime asthma symptoms (cough, wheeze, trouble breathing, and activity limitation); overnight asthma symptoms (cough); the percentage of days with asthma symptoms; the percentage of days without asthma; the need for β -agonist or oral corticosteroids; physician global evaluations; and peripheral blood eosinophils. The clinical benefit of montelukast was evident within 1 day of starting therapy. Improvements in asthma control were consistent across age, sex, race, and study center, and whether or not patients had a positive radioallergen sorbent test. Montelukast demonstrated a consistent effect regardless of concomitant use of inhaled/nebulized corticosteroid or cromolyn therapy. There were no clinically meaningful differences between treatment groups in overall frequency of adverse effects or of individual adverse effects. Thus, the study extended the benefit of montelukast to younger children with persistent asthma. However, the lack of comparison with an ICS group is a weakness of the study. An important study (25) examined the effect of the montelukast at 5 mg/d for 2 days on the bronchoconstriction

induced by hyperventilation of cold, dry air in 13 asthmatic children 3 to 5 yr old. The bronchoconstriction was measured as the specific airway resistance (sRaw) in a whole-body plethysmograph before and 4 min after challenge with cold, dry air. The repeatability of the bronchoprotection was examined by repeating the placebo-controlled study in six of the 13 children. sRaw increased by an average of 46% (95% confidence interval [CI]: 30 to 63%) after placebo treatment and 17% (95% CI: 3 to 31%) after montelukast ($p < 0.01$). Eight of the children were receiving regular treatment with budesonide delivered by an inhaler with a spacer in a mean daily dose of 350 μ g, but the bronchoprotection provided by montelukast was independent of concurrent steroid treatment. There was no convincing evidence of failure to respond, and the protective effect of montelukast was consistent upon repeated testing ($p = 0.02$). The investigators concluded that the montelukast provided clinically significant bronchoprotection against the effect of hyperventilation of cold dry air in asthmatic children 3 to 5 yr old, which appeared to be homogeneous among the children, and seemed independent of steroid treatment. This study also suggests that LTRAs might be of therapeutic use in limiting clinical symptoms of asthma in young children.

Most studies have used LTRAs as continuous therapy, but this seems illogical in children with very intermittent virus-associated symptoms, particularly given that CysLTs appear to be elevated only in the acute phase (see above). A study published in abstract only (26) has suggested that intermittent montelukast, used only at the time of wheeze, is an effective therapy for virus-associated symptoms. In practice, it is likely that this is the way that most families will use the therapy in this setting, discontinuing treatment when the child is well. A full paper is eagerly awaited, as well as a study to see if high dose intermittent ICS added to montelukast gives additional benefit.

Role of leukotriene receptor antagonists in school age children with asthma

LTRAs as Monotherapy

A Cochrane review (27) in adults and children reviewed the evidence for monotherapy leukotrienes receptor antagonists. They found 27

trials (including 1 trial testing two protocols) that met the inclusion criteria; 13 were of high methodological quality; 20 are published in full-text. All trials pertained to patients with mild to moderate persistent asthma. Unfortunately for the purposes of this article, only 3 trials focused on children and adolescents. Trial duration varied from 4 to 37 weeks. In most trials, daily dose of ICS was 400 mcg of beclomethasone or equivalent. Patients treated with anti-leukotrienes were 65% more likely to suffer an exacerbation requiring systemic steroids (Relative Risk 1.65; 95% Confidence Interval [CI] 1.36 to 2.00). Significant differences in favour of ICS were noted in secondary outcomes where the improvement in FEV₁ reached 130 mL (13 trials; 95% CI: 50, 140 mL). Other significant benefits of ICS were seen for symptoms, nocturnal awakenings, rescue medication use, symptom-free days, and quality of life. Anti-leukotriene therapy was associated with 160% increased risk of withdrawals due to poor asthma control. Risk of side effects was not different between groups. They concluded decisively that inhaled steroids at a dose of 400 mcg/day of beclomethasone or equivalent are more effective than anti-leukotriene agents given in the usual licensed doses. The exact dose-equivalence of anti-leukotriene agents in mcg of ICS remains to be determined. Inhaled glucocorticoids should remain the first line monotherapy for persistent asthma. The conclusions are obviously much stronger for adults than children, but the onus is on those who believe that monotherapy with LTRAs is effective in children to produce evidence to support that view.

One issue that is harder to address is that of adherence to therapy. In theory, it might be expected that oral medication would be more popular than inhalers. In a retrospective study (28), data was obtained from a computerized hospital pharmacy database and medical records on 141 patients, 3-18 years of age, who received care for asthma at a military medical center. For each patient, an adherence rate was calculated (% doses filled/% doses prescribed) × 100. Eighty-one children were prescribed montelukast, and 104 took ICS; 44 of these children took both. The majority of patients had mild or moderate persistent asthma. There was no significant difference between mean adherence rates: 71% (95% CI, 65-77%) for montelukast vs. 67% (95% CI, 61-73%) for ICS. Fifty-one percent of patients taking montelukast

had good adherence, compared to 41% in the ICS group (p= 0.27). Nineteen percent of the montelukast group and 26% of the ICS group had very poor adherence (p= 0.31). Adherence to both medications was suboptimal, even when they were free and freely available.

LTRAs as add-on therapy

One group aimed to evaluate whether montelukast as add-on therapy improved asthma symptom control and/or provided steroid-sparing effects in children with asthma treated with low to moderate doses of ICS therapy (29) in a double-blind, placebo-controlled trial. 36 children ages 6 to 14 years with symptomatic asthma maintained on a stable low to moderate dose of ICS were randomly assigned to receive montelukast or matching placebo for 24 weeks after a run-in period of 2 weeks (period I). During the trial, subjects kept daily asthma diary cards, and underwent monthly spirometry. In the stable ICS phase, the difference in the number of rescue-free days was significantly higher in the montelukast group (p= 0.0001), and the number of rescue-free days per week was also significantly higher in montelukast-treated subjects compared with placebo subjects (p= 0.002). In the attempted steroid reduction phase, there was no significant difference between montelukast and placebo. Montelukast treatment was beneficial as an add on treatment in children with asthma already using ICS. In a study of 25 asthmatic children taking ICS, montelukast reduced sputum ECP, and quality-of-life score, but not exhaled NO, EPX or FEV₁ (30). This study provides some support for an additive anti-inflammatory effect for LTRAs to that of ICS. There have been no good studies comparing LTRAs and LABAs as "add-on" therapy in paediatric asthma. There is clearly a major need for such comparisons. Anecdotally, I have found about 10% of children respond dramatically to LTRA add-on therapy; if there is a response, it is rapid (within days) so that only a short therapeutic trial is needed; but I have been unable to predict whether an individual will respond from any pre-treatment characteristic.

Summary - what is the role of LTRAs in school age asthmatics?

ICS remain first line treatment. Add-on therapy with montelukast is an option that should be considered if symptoms persist despite moderate

doses of ICS. In general, it has not proved possible to predict the individual response (31). One small, preliminary study (32) did suggest that there might be an effect of a polymorphism in the LTC₄ synthase A₄₄₄C gene, at least in the response of exhaled NO to montelukast, but further work is needed to confirm whether this sort of pharmacogenetic analysis will be of any clinical use.

Leukotriene receptor antagonists in acute asthma

There is much less work on this situation, and it is mostly in adults. In one study of acute severe asthma, urinary LTE₄ was increased in the acute phase and correlated with the decrement in FEV₁; at follow-up, urinary LTE₄ had fallen, and the decline correlated with the increase in FEV₁ (33). In a paediatric study (34), EBC CysLT and 8-IP levels were elevated in children with acute asthma, and fell - but not to normal levels - after a 5 day course of prednisolone. NO levels did not correlate with any EBC measurement. An earlier study (35) had also suggested that 5 days of prednisolone was inadequate to reverse acute inflammation, in this case measuring IL-4, IL-5, ECP, and soluble IL-2 receptor, but not CysLTs. There would thus seem to be a basis for the acute use of montelukast in severe asthma. A randomised controlled trial in adults (36) demonstrated some benefits for intravenous montelukast used in addition to standard therapy, including less β_2 -agonist use and fewer treatment failures. Benefit was rapid, and the therapy was well tolerated. However, there was no benefit seen at follow up (33). At the moment, treatment of acute severe asthma in children with additional intravenous montelukast can only be recommended in the context of a controlled clinical trial.

Leukotriene receptor antagonists in special situations

Exercise induced asthma (EIA)

In practice exercise is usually only trigger of asthmatic symptoms, and such children will usually be prescribed inhaled corticosteroids and asked to use short-acting β_2 -agonists prior to exercise. More severe cases will likely use in addition regular long acting β_2 -agonist. A recent review highlighted that there is not much published evidence

for the use of LTRAs in paediatric EIA, and none for their use as add-on therapy in this context (37). Most of the work has been done with montelukast. In one placebo-controlled crossover study (38), 22 atopic asthmatic children aged 7 to 16 years with reproducible exercise-induced bronchoconstriction (minimum of 15% decrease of FEV₁ from baseline) underwent exercise challenges while breathing cold dry air, and FEV₁ measurements were taken up to 480 minutes after exercise. After 1 week of treatment with montelukast, a significant decrease of immediate response to exercise was observed. Montelukast treatment compared with placebo was associated with a lower mean maximum decrease of FEV₁ (mean \pm SEM: 17.3% \pm 2.4% and 35.1% \pm 2.6%, respectively), decrease of the area above the curve (267.8% \pm 42.7%/min and 868.0% \pm 103.8%/min, respectively), and shorter time for recovery (6.9 \pm 1.1 minutes and 30.9 \pm 4.0 minutes, respectively; $p < 0.05$). Treatment with montelukast also abolished late-phase responses to exercise in the 5 patients in whom they were observed. In another double-blind, multicentre, crossover study, 27 children with FEV₁ $\geq 70\%$ predicted and a reproducible fall in FEV₁ $\geq 20\%$ after exercise received montelukast 5-mg or placebo once daily in the evening for 2 days in crossover fashion (at least 4 days between treatment periods) (39). Standardized exercise challenges were performed 20 to 24 hours after the last dose in each period. Montelukast significantly reduced the maximum percent fall (18% vs. 26% for montelukast and placebo, respectively, $p < 0.05$), and a trend for a shorter time to recovery (18 vs. 28 minutes for montelukast and placebo, respectively, $p = 0.079$). In a third double-blind randomized, single-dose, placebo-controlled, crossover study, nineteen children (7-13 years) with stable asthma undertook three consecutive treadmill exercise tests, respectively, 2, 12 and 24 h after a single-dose of montelukast (40). No difference was observed between placebo and montelukast 2 and 24 h after dosing. Analysis of the degree of protection showed a significant efficacy of montelukast ($p = 0.02$) in comparison with placebo only at 12 h (maximal percent fall in FEV₁ -18.69 \pm 2.83 for placebo, -9.78 \pm 1.85 for montelukast). Montelukast showed a significant protective effect 12 h after dosing, but no effect after 2 and 24 h; hence in mild asthmatics, the timing of

administration of single dosage before exercise is critical to obtain the best effects. In another study by the same group, the addition of the H₁ antagonist loratidine did not give any additional benefit (41). The effects of single oral doses of zafirlukast or placebo were assessed in asthmatic children (6 to 14 years) treated with β_2 -agonists alone, and who had a $\geq 20\%$ decrease in FEV₁ after a screening challenge (42). In a randomized, double blind, 3-way, crossover design, group 1 (n= 20) received placebo and 5 and 20 mg zafirlukast, and group 2 (n= 19) received placebo and 10 and 40 mg zafirlukast. Differences from placebo for fall in FEV₁ and area under the curve were significant (p ≤ 0.05) after 5, 20, and 40 mg zafirlukast and approached significance (p ≤ 0.08) after 10 mg zafirlukast. At all doses, recovery times (means of 5 to 7 minutes) decreased significantly (p ≤ 0.05) and by approximately half compared with placebo (11 and 14 minutes).

What is the place of LTRAs in EIA, and where are the gaps in the evidence? There is clear proof of principle in at least four randomised, controlled studies that they are more effective than placebo. There is no good comparative study of LTRAs against any other treatment or combinations neither of treatment in EIA, nor of their own role as "add-on" treatment for EIA in children. It would seem reasonable to treat EIA by first ensuring that overall control of breakthrough symptoms with other triggers is adequate. If EIA persists, despite the use of short acting β_2 -agonists, then a trial of either LABA or LTRA is justified. There is no evidence on which to nominate either as first choice. If symptoms persist, I would try the other agent. There is no evidence that both together offer any advantages. As with so many areas of paediatric asthma, there is a need for much more work.

A special situation is the elite athlete who suffers EIA only at times of peak exertion, and is asymptomatic the rest of the time. There is some evidence that this is a completely different phenotype

(43), and may respond to dietary manipulation with fish-oil supplementation. Interestingly, urinary LTE₄ fell during supplementation, suggesting that in this group also there may be a role for LTRA therapy. I have found anecdotally that nedocromil inhaled prior to exercise may completely abolish symptoms, but also that montelukast may be dramatically effective. Clearly in this setting it is important that doping regulations are not contravened, and it is the responsibility of the individual athlete to ensure that the rules are not broken. One study of the physiological responses to exercise at sub-zero temperatures reassuringly showed no performance enhancing effects of montelukast (44), with the implication that it ought to be allowed to be available to athletes.

Severe asthma

Clearly it is the group with therapy resistant asthma, as defined by a recent Task Force (45), which is most in need of new therapies. Unfortunately, this is a very under-researched area, and no special recommendations can be given. The greater levels of cysteinyl leukotrienes in exhaled breath condensate in severe rather than mild asthmatics might suggest that they would be efficacious (17), but unfortunately this observation has not been translated into clinical studies.

Summary and conclusions

LTRAs are important and novel therapies, whose role is likely to be in specialized circumstances, rather than as a general treatment. Current indications include pre-school wheeze, as an adjunct to ICS for chronic symptoms, or as a sole agent for acute viral wheeze; as an additional therapy to moderate doses of ICS in older children, when symptoms do not respond; and for troublesome exercise induced asthma. More work in paediatric asthma is needed before we can understand how best to use these agents.

References

1. Warner JO, Gotz M, Landau L, et al. *Management of asthma: a consensus statement.* Arch Dis Child 1989; 64: 1065-1079.
2. Barnes NC, Piper PJ, Costello JF. *Comparative actions of inhaled leukotrienes C₄, leukotrienes D₄ and histamine in normal human subjects.* Thorax 1984; 39: 500-504.
3. Drazen JM, Austen KF, Lewis RA, et al. *Comparative airway and vascular activity of leukotrienes C and D in vivo and in vitro.* Proc Natl Acad Sci USA 1980; 77: 4345-4348.
4. Marom Z, Shelhamer JH, Bach MK, et al. *Slow-reacting substances, leukotrienes C₄ and D₄, increase the release of mucus from human airways in vitro.* Am Rev Respir Dis 1982; 126: 449-451.
5. Reiss TF, Hill JB, Harman E, et al. *Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist.* Thorax 1997; 52: 1030-1035.
6. Sampson AP, Castling DP, Green CP, Price JF. *Persistent increase in plasma and urinary leukotrienes after acute asthma.* Arch Dis Child 1995; 73: 221-225.
7. Baraldi E, de Jongste JC, Gaston B, et al. *ERS/ATS Statement. Measurement of exhaled nitric oxide in children.* Eur Respir J 2002; 20: 223-237.
8. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. *NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1227-1231.
9. Piacentini GL, Peroni DG, Del Giudice MM, et al. *Effect of montelukast on exhaled NO in asthmatic children exposed to relevant allergens.* Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 137-139.
10. Volovitz B, Tabachnik E, Nussinovitch M, et al. *Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 1162-1167.
11. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. *A randomized, double-blind trial of the effect of treatment with montelukast on bronchial hyperresponsiveness and serum eosinophil cationic protein (ECP), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), IL-4, and soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 257-263.
12. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, et al. *Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma.* J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 257-263.
13. Gagro A, Aberle N, Rabatic S, et al. *Effect of cysteinyl leukotriene receptor antagonist on CD11b and CD23 expression in asthmatic children.* Clin Exp Allergy 2004; 34: 939-944.
14. Stelmach I, Jerzynska J, Kuna P. *A randomized, double-blind trial of the effect of glucocorticoid, antileukotriene and β -agonist treatment on IL-10 serum levels in children with asthma.* Clin Exp Allergy 2002; 32: 264-269.
15. Severien C, Artlich A, Jonas S, Becher G. *Urinary excretion of leukotriene E₄ and eosinophil protein X in children with atopic asthma.* Eur Respir J 2000; 16: 588-592.
16. Mondino C, Ciabattoni G, Koch P, et al. *Effects of inhaled corticosteroids on exhaled leukotrienes and prostanoids in asthmatic children.* J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 761-767.
17. Csoma S, Kharitonov SA, Balint B, et al. *Increased leukotrienes in exhaled breath condensate in childhood asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1345-1349.
18. Cap P, Chladek J, Pehal F, et al. *Gas chromatography/mass spectrometry analysis of exhaled leukotrienes in asthmatic patients.* Thorax 2004; 59: 465-470.
19. Berkman N, Avital A, Bardach E, et al. *The effect of montelukast on bronchial provocation tests and exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients.* Isr Med Assoc J 2003; 5: 778-781.
20. Payne D, Saglani S, Suri R, et al. *Asthma: beyond the guidelines.* Current Paediatrics 2004; 14: 336-346.
21. Dimova-Yaneva D, Russell D, Main M, et al. *Eosinophil activation and cysteinyl leukotriene production in infants with respiratory syncytial virus bronchiolitis.* Clin Exp Allergy 2004; 34: 555-558.
22. van Schaik 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.** Oommen A, Grigg J. *Urinary leukotriene E4 in preschool children with acute clinical viral wheeze.* *Eur Respir J* 2003; 21: 149-154.
- 24.** Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. *Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years.* *Pediatrics* 2001; 108: E48.
- 25.** Bisgaard H, Nielsen KG. *Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 187-190.
- 26.** Robertson CF, Henry RL, Mellis C, et al. *Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-empt study.* *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A149.
- 27.** Ng D, Salvio F, Hicks G. *Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD002314.
- 28.** Carter ER, Ananthkrishnan M. *Adherence to montelukast versus inhaled corticosteroids in children with asthma.* *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 301-304.
- 29.** Phipatanakul W, Greene C, Downes SJ, et al. *Montelukast improves asthma control in asthmatic children maintained on inhaled corticosteroids.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 49-54.
- 30.** Strauch E, Moske O, Thoma S, et al. *A randomized controlled trial on the effect of montelukast on sputum eosinophil cationic protein in children with corticosteroid-dependant asthma.* *Pediatr Res* 2003; 54: 198-203.
- 31.** Meyer KA, Arduino JM, Santanello NC, et al. *Response to montelukast among subgroups of children aged 2 to 14 years with asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 757-762.
- 32.** Whelan GJ, Blake K, Kissoon N, et al. *Effect of montelukast on time-course of exhaled nitric oxide in asthma: influence of LTC₄ synthase A₋₄₄₄C polymorphism.* *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 413-20
- 33.** Green SA, Malice M-P, Tanaka W, et al. *Increase in urinary leukotrienes LTE4 levels in acute asthma: correlation with airflow limitation.* *Thorax* 2004; 59: 100-104.

34. Baraldi E, Carraro S, Alinovi R, et al. *Cysteinyl leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with asthma exacerbations.* *Thorax* 2003; 58: 505-509.

- 35.** El-Radhi AS, Hogg CL, Bungre JK, et al. *Effect of oral glucocorticoid treatment on inflammatory markers in acute asthma.* *Arch Dis Child* 2000; 83: 158-162.
- 36.** Camargo CA, Smithline HA, Malice M-P, et al. *A randomized controlled trial of intravenous montelukast in acute asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 528-533.
- 37.** Moraes TJ, Selvadurai H. *Management of exercise-induced bronchospasm in children: the role of leukotriene antagonists.* *Treat Respir Med* 2004; 3: 9-15.
- 38.** Melo RE, Sole D, Naspitz CK. *Exercise-induced bronchoconstriction in children: montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses.* *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 301-307.
- 39.** Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. *Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma.* *J Pediatr* 1998; 133: 424-428.
- 40.** Peroni DG, Piacentini GL, Ress M, et al. *Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children.* *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 434-437.
- 41.** Peroni DG, Piacentini GL, Pietrobelli A, et al. *The combination of single-dose montelukast and loratadine on exercise-induced bronchospasm in children.* *Eur Respir J* 2002; 20: 104-107.
- 42.** Pearlman DS, Ostrom NK, Bronsky EA, et al. *The leukotriene D₄-receptor antagonist zafirlukast attenuates exercise-induced bronchoconstriction in children.* *J Pediatr* 1999; 134: 273-279.
- 43.** Mickleborough T, Murray RL, Ionescu AA, Lindley MR. *Fish oil supplementation reduces severity of exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes.* *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1181-1189.
- 44.** Sue-Chu M, Sandsund M, Holand B, Bjermer L. *Montelukast does not affect exercise performance at subfreezing temperature in highly trained non-asthmatic endurance athletes.* *Int J Sports Med* 2000; 21: 424-428.
- 45.** ERS Task Force. *Difficult/therapy resistant asthma.* *Eur Respir J* 1999; 13: 1198-1208.

Silvia Carraro, Stefania Zanconato, Gea Bonetto, Eugenio Baraldi

Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Università di Padova

Asma da sforzo

Exercise-induced asthma

Parole chiave: asma, asma da sforzo, test da sforzo, leucotrieni

Key words: asthma, exercise-induced asthma, exercise test, leukotrienes

Riassunto. La possibilità di partecipare ad attività ludico-sportive è fondamentale per lo sviluppo di tutti i bambini e lo è in particolare per i bambini con asma. Tuttavia spesso i bambini asmatici sono meno attivi dei coetanei perché i loro genitori temono che l'attività fisica possa essere controindicata nell'asma. La patogenesi dell'asma indotto dall'esercizio fisico (EIA) è legata alla disidratazione della mucosa respiratoria che comporta il rilascio di mediatori i quali a loro volta determinano la broncocostrizione. Tra questi mediatori un ruolo centrale è svolto dai leucotrieni. La diagnosi di EIA può essere fatta utilizzando un test da sforzo: si esegue una spirometria basale seguita da un esercizio fisico con caratteristiche standardizzate, al termine del quale si eseguono spirometrie seriate. Una caduta massima del FEV₁ superiore al 12% viene considerata diagnostica per asma da sforzo. L'EIA è un problema molto comune per i soggetti asmatici ma può essere controllato con una terapia adeguata. I β_2 -agonisti sono usati comunemente come premedicazione per combattere i sintomi dell'EIA. Inoltre, dal momento che la presenza di EIA riflette uno scarso controllo dell'asma, un ruolo importante è svolto dalla terapia antinfiammatoria di fondo (steroidi per via inalatoria e antileucotrieni).

Summary. Regular exercise is fundamental for a child's development. Physical activity is especially important for asthmatic children; nevertheless they are often less active than healthy peers, mainly because they are over-protected by their parents who believe that exercise may be dangerous for asthma. Exercise-induced asthma (EIA) pathogenesis is related to mucosal dehydration, which causes the release of many rapid acting mediators leading to airway constriction. Among these mediators, leukotrienes, which are powerful bronchoconstrictor agents, have an important role. Diagnosis of EIA can be done with an exercise test. Spirometry is performed at baseline and then, after a standardised exercise challenge, at specific times. A maximal FEV₁ fall after exercise greater than 12% is indicative toward a diagnosis of EIA. In asthmatic subjects, EIA is a very common problem but can be controlled using an adequate therapy. β_2 -agonists are commonly used before exercise to fight EIA symptoms. In addition, because EIA mirrors a poor asthma control, a primary anti-inflammatory therapy (inhaled corticosteroids and anti-leukotrienes) is extremely important.

Accettato per la pubblicazione il 10 gennaio 2005.

Corrispondenza: Dott. Eugenio Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: eugi@pediatria.unipd.it

Attività fisica e sviluppo psico-relazionale

Per tutti i bambini, la partecipazione ad attività fisiche è componente essenziale della vita di tutti i giorni ed ha un ruolo cruciale nel garantire il normale sviluppo psico-sociale (1, 2). Inoltre, nei bambini asmatici con malattia in buon controllo, la possibilità di praticare sport in modo regolare è particolarmente importante in quanto questo favorisce la tolleranza dell'esercizio (3, 4). Tuttavia la presenza di asma da sforzo (EIA) è frequente causa di

allontanamento dei bambini asmatici dalle attività sportive, con ripercussioni negative sulla loro sfera emotiva e sull'autostima. Uno studio recente ha dimostrato come i bambini affetti da asma che vivono in area urbana siano meno attivi dei loro coetanei sani e in più del 20% dei casi non raggiungano l'obiettivo di una normale attività fisica (2). Uno dei fattori che maggiormente condizionano la partecipazione dei bambini ad attività sportive è rappresentato dall'atteggiamento dei genitori nei confronti dell'esercizio fisico stesso. Sulla base

delle risposte ad un questionario appositamente strutturato, è stato dimostrato, infatti, che circa un quinto dei genitori di bambini asmatici teme che l'attività fisica possa in qualche modo essere pericolosa per i propri figli (2). La paura degli effetti negativi dello sforzo spesso comporta, da parte dei genitori e del bambino stesso, una limitazione alla partecipazione ad attività ludico-sportive, con possibili conseguenze sulla qualità di vita, le amicizie, il benessere personale del bambino. A fronte di queste paure dei genitori, è stato dimostrato che la performance cardio-respiratoria di bambini asmatici in buon controllo di malattia è, a parità di allenamento, del tutto sovrapponibile a quella dei bambini sani (3). Ciò conferma che, se la malattia asmatica è in buon controllo, è il grado di allenamento ad avere un ruolo essenziale nel determinare la performance fisica del bambino (5). Alla luce di tali osservazioni e dell'importanza che l'attività ludico-sportiva ha nello sviluppo psico-fisico del bambino, è fondamentale prevenire ed evitare nei bambini asmatici lo sviluppo di una sindrome da ipoattività.

Epidemiologia dell'asma da sforzo

L'EIA è presente in un'elevata percentuale di soggetti asmatici (fino al 90%) mentre la sua prevalenza nella popolazione generale è compresa tra il 6 e il 13% (6).

È stato dimostrato che soggetti asmatici con funzionalità polmonare normale a riposo possono presentare una significativa broncoostruzione in seguito ad un esercizio fisico intenso (7). Inoltre fino al 50% dei pazienti con asma apparentemente ben controllata dalla terapia steroidea per via inalatoria, continua a presentare EIA (8).

Poiché, rispetto agli adulti, i bambini e gli adolescenti partecipano con frequenza maggiore ad attività fisiche, essi risentono maggiormente dell'EIA che pesa pertanto in modo significativo sulla loro qualità di vita (9). A tal riguardo, uno studio epidemiologico ha messo in evidenza che più del 50% dei bambini asmatici è incapace di completare un allenamento sportivo, soprattutto se la corsa libera è il tipo di esercizio fisico predominante (10).

Patogenesi dell'asma da sforzo

L'asma da sforzo (EIA), più correttamente definita come "broncospasmo indotto dall'esercizio fisico", è una condizione caratterizzata da transitoria riduzione

del calibro delle vie aeree scatenata da uno sforzo fisico intenso in soggetti con iperreattività bronchiale (11). L'EIA è espressione e parte integrante della diatesi asmatica e viene considerata misura indiretta del grado di iperreattività bronchiale.

Negli ultimi 15 anni c'è stato un vivace dibattito sui meccanismi che causano l'asma da sforzo (12, 13). Le ipotesi più accreditate sono due: l'ipotesi "osmotica" e quella "termica" (Figura 1).

L'ipotesi "osmotica" sostiene che l'evento iniziale che porta al broncospasmo indotto dall'esercizio fisico sia la perdita di acqua dal liquido di superficie delle vie aeree (13). Durante l'iperventilazione che caratterizza un esercizio intenso, infatti, le basse vie aeree vengono reclutate per umidificare e riscaldare l'aria inspirata. L'evaporazione che così si determina causa un aumento dell'osmolarità della mucosa ed una disidratazione cellulare che favorisce il rilascio di mediatori da varie cellule infiammatorie presenti nelle vie aeree dei soggetti affetti da asma (13).

Tali mediatori, in primis istamina e leucotrieni, sono in grado di causare una rapida contrazione della muscolatura liscia con riduzione di calibro delle vie aeree. I leucotrieni, in particolare, sono i più potenti agenti broncostrittori, avendo un effetto fino a 1.000 volte superiore a quella dell'istamina (14).

L'ipotesi "termica" sostiene invece che alla base della broncoostruzione indotta dall'esercizio fisico ci sia sostanzialmente un fenomeno vascolare. Secondo questa ipotesi il raffreddamento delle vie aeree causato dall'iperventilazione e il successivo rapido ri-riscaldamento alla fine dello sforzo (11, 12), comportano una iperemia reattiva della microvascolatura bronchiale con edema delle pareti bronchiali. L'ostacolo al flusso espiratorio sarebbe quindi una conseguenza dell'ingorgo delle vie aeree dovuto a questi eventi vascolari, dei quali il più rilevante sembra essere l'iperemia reattiva (12). L'ipotesi "termica" non contempla un ruolo della muscolatura liscia bronchiale o dei mediatori dell'infiammazione nei meccanismi patogenetici dell'EIA, ma suggerisce che l'esercizio fisico possa indurre broncospasmo negli asmatici e non nei sani, in quanto il ri-riscaldamento delle vie aeree dopo iperventilazione è più rapido per l'iperplasia e l'elevata permeabilità del letto capillare bronchiale (11, 15).

In realtà le più recenti evidenze suggeriscono che entrambi questi meccanismi, rilascio di mediatori di flogosi ed iperemia reattiva, hanno un ruolo

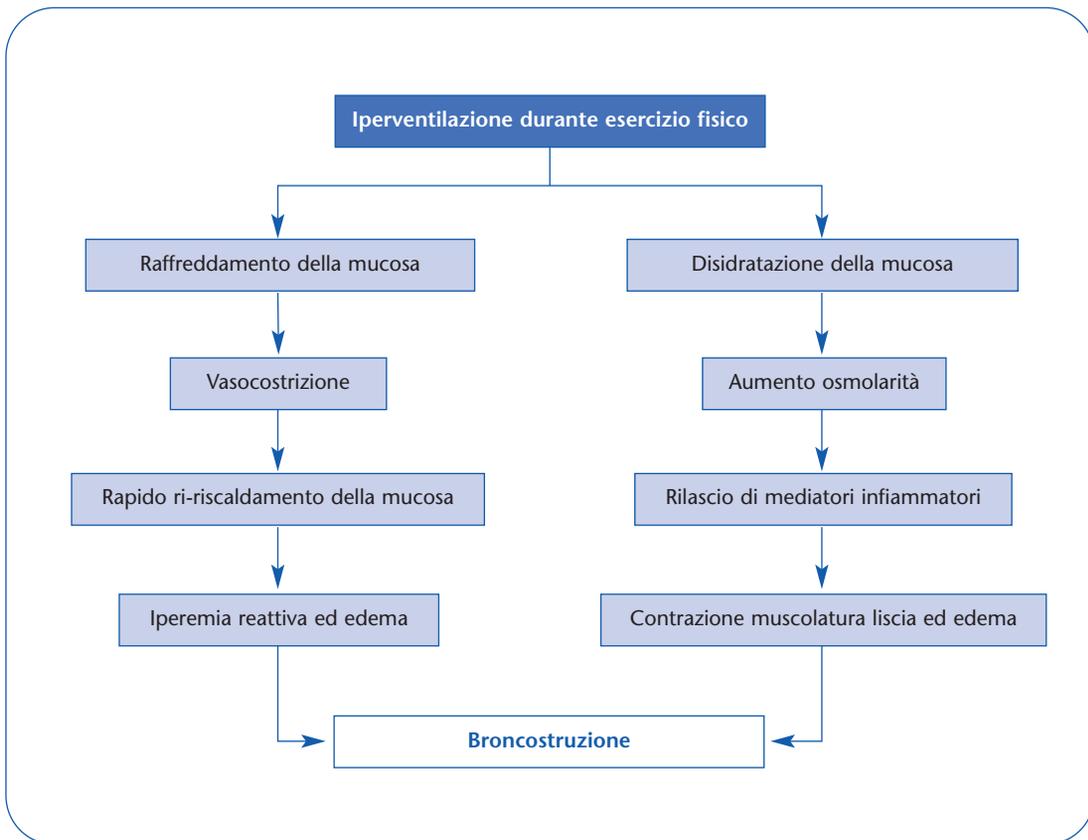


Figura 1 Meccanismi patogenetici coinvolti nell'asma da sforzo.

nella patogenesi dell'EIA (13). In particolare, a sostegno dell'importanza dell'infiammazione delle vie aeree, recenti studi hanno dimostrato che l'intensità del broncospasmo indotto dall'esercizio correla sia con il numero di eosinofili nell'espettorato sia con i livelli di ossido nitrico espirato, un marker indiretto di flogosi (16, 17). D'altro canto anche i fenomeni vascolari possono essere coinvolti: l'edema della parete bronchiale può contribuire al restringimento delle vie aeree, e l'aumentato flusso ematico può facilitare la rimozione dei mediatori di flogosi rilasciati e quindi favorire il recupero della funzionalità polmonare dopo l'esercizio fisico (13).

Tra i mediatori di flogosi coinvolti nella patogenesi dell'EIA, i leucotrieni hanno senza dubbio un ruolo centrale (18). In particolare, è stato dimostrato in vitro che gli eosinofili attivati, presenti nelle vie aeree dei soggetti asmatici, sono in grado di rilasciare una quantità di leucotrieni tale da causare la contrazione della muscolatura bronchiale (19). Inoltre, diversi studi in vivo hanno confermato sia in modo diretto che in modo indiretto il

rapporto esistente tra leucotrieni e asma da sforzo. Una prima evidenza diretta è data dal riscontro, sia in soggetti adulti sia in bambini, di elevati livelli urinari di LTE4 (metabolita finale dei cisteinil-leucotrieni) dopo l'esercizio fisico (20, 21). Inoltre, è stato recentemente dimostrato che le concentrazioni di cisteinil-leucotrieni nel condensato dell'aria espirata sono aumentate nei soggetti con EIA e correlano direttamente con il grado di broncostruzione indotta dall'esercizio fisico (22) (Figura 2).

La principale evidenza indiretta, invece, del ruolo dei leucotrieni si evince dall'effetto protettivo che i farmaci antileucotrieni hanno nei confronti dell'EIA. È stato infatti dimostrato che il montelukast è in grado di ridurre significativamente il broncospasmo indotto dall'esercizio fisico e di abbreviare il tempo di recupero di una normale funzionalità polmonare (23). Inoltre, in una considerevole percentuale di casi (30-50%) il trattamento con antileucotrieni è in grado di abolire completamente l'asma da sforzo (18). È opportuno, tuttavia, sottolineare che in alcuni pazienti non è presente l'effetto protettivo della terapia con antileucotrieni.

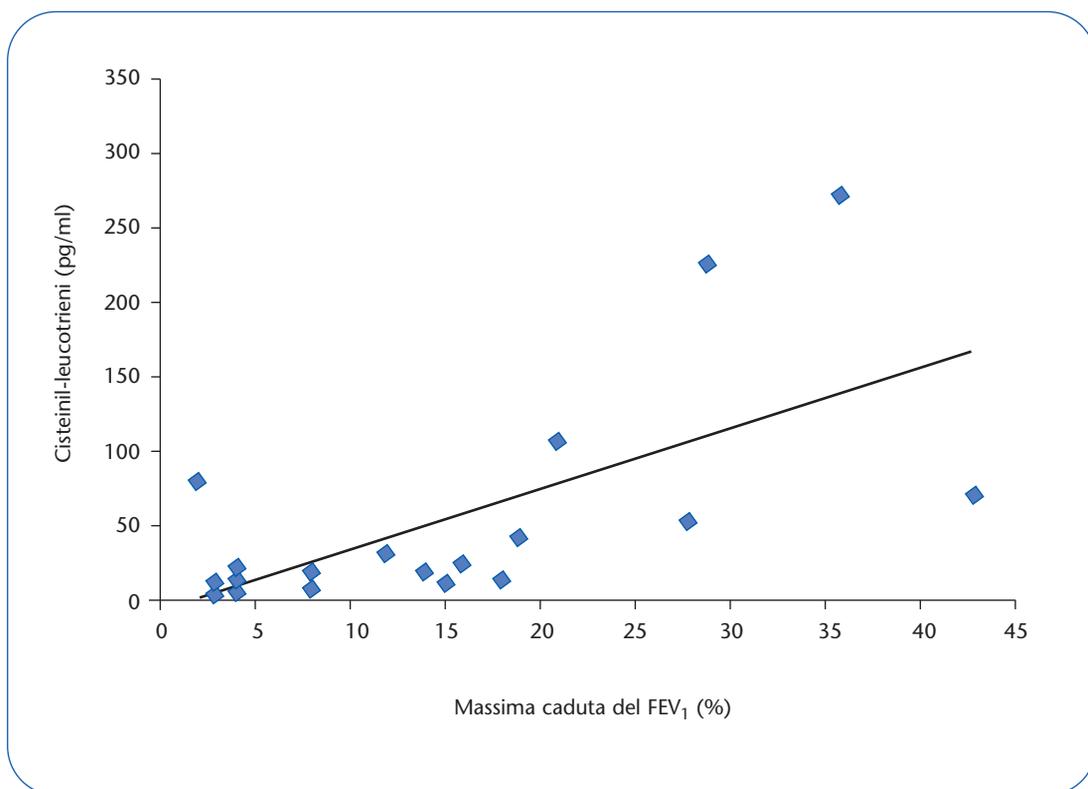


Figura 2 Correlazione tra cisteinil-leucotrieni nel condensato e massima caduta del FEV₁ dopo l'esercizio. Modificata da (22).

Questa eterogeneità di risposta suggerisce la possibilità che anche altri mediatori di flogosi abbiano un ruolo nella patogenesi dell'asma da sforzo (18).

Clinica dell'asma da sforzo

I sintomi con cui l'EIA si manifesta sono mancanza di respiro, tosse, senso di costrizione toracica, wheezing e dolore toracico (7).

Numerosi fattori influenzano la comparsa e la gravità dell'asma da sforzo, le variabili più importanti sono: il tipo e la durata dell'attività fisica, il grado di iperventilazione e le condizioni ambientali (temperatura, umidità). La risposta positiva al *challenge* fisico è tendenzialmente più frequente quanto più grave è l'asma, tuttavia il grado di risposta all'esercizio non sembra essere correlato con la gravità della malattia asmatica di base e non è predicibile sulla base del FEV₁ a riposo (24).

L'entità del broncospasmo indotto da esercizio fisico raggiunge di solito il suo massimo 3-10 minuti dopo il termine dello sforzo, ma può presentarsi anche durante un'intensa attività fisica, soprattutto se questa è prolungata o il paziente

particolarmente suscettibile (25). Al broncospasmo indotto dall'esercizio fisico può far seguito un periodo di refrattarietà che dura fino a 3 ore durante le quali l'ulteriore esercizio causa un broncospasmo meno marcato (6).

L'EIA nella quasi totalità dei casi è un fenomeno che si autolimita e la funzionalità polmonare ritorna spontaneamente ai valori basali in 30-60 minuti. Tuttavia, recentemente sono stati descritti alcuni casi di soggetti morti per asma durante attività sportive agonistiche e non (26). Molti di questi soggetti erano affetti da asma lieve e nel 77% dei casi non utilizzavano terapia di mantenimento per la malattia asmatica. Questo studio sottolinea pertanto l'importanza di trattare con una terapia di fondo adeguata i pazienti asmatici che partecipano ad attività sportive organizzate, in quanto essi sono potenzialmente a rischio di un grave accesso asmatico (26).

Diagnosi: il test da sforzo

La presenza di EIA può essere suggerita dalla presenza di sintomi asmatici associati all'esercizio, tuttavia una diagnosi solo clinica può risultare poco

attendibile in quanto la percezione della limitazione al flusso delle vie aeree è molto variabile da soggetto a soggetto. È possibile, infatti, che il bambino non riconosca i sintomi dell'EIA, tanto che il 50% dei bambini asmatici con anamnesi negativa per EIA presenta poi una risposta positiva al *challenge* con l'esercizio (27). Viceversa è possibile anche che la mancanza di allenamento venga scambiata per asma da sforzo.

Uno strumento diagnostico utile è il test da sforzo. Anche se non tutti i bambini asmatici presentano una broncostruzione da sforzo, il *challenge* dell'esercizio è più specifico del test alla metacolina nel differenziare l'asma da altre malattie polmonari croniche (28). Il test alla metacolina o all'istamina, infatti, determina broncostruzione essenzialmente tramite un effetto diretto sulle cellule muscolari lisce. Uno stimolo indiretto, quale l'esercizio, invece, sembra agire su cellule infiammatorie inducendo il rilascio di mediatori che a loro volta causano broncostruzione (29). Inoltre, il *challenge* della corsa è particolarmente adeguato in età pediatrica, dal momento che rappresenta uno stimolo fisiologico che riproduce una circostanza che si presenta quotidianamente (30).

I tipi di esercizio comunemente utilizzati per il test da sforzo sono: la corsa libera, il cicloergometro ed il *treadmill*. Il *treadmill* è l'ergometro di scelta mentre il cicloergometro sembra comportare uno sforzo meno asmogeno. Per quanto riguarda la corsa libera, si è visto che, se il protocollo è standardizzato, è un test valido e ripetibile, pur con il limite legato alla variabilità delle condizioni ambientali (31).

Le Linee Guida dell'ATS (32) indicano come soddisfacente un *challenge* di 6 minuti di corsa (8 minuti sopra i 12 anni di età), che porti ad un rapido aumento della frequenza cardiaca fino all'80-90% del massimo valore previsto per l'età (calcolato come 220-età in anni). In particolare, un protocollo standard per il *treadmill*, prevede di utilizzare una velocità di 6 km/h variando l'inclinazione della pedana in modo da far raggiungere la frequenza cardiaca desiderata nel 1°-2° minuto di corsa (30). Le condizioni ambientali in cui si svolge il test devono essere standardizzate con temperatura compresa fra 20 C° e 24 C° e umidità relativa <40%. Durante lo sforzo il naso deve essere chiuso con uno stringinaso in modo da far ventilare il paziente attraverso la bocca e ridurre il riscaldamento e l'umidificazione dell'aria che

fisiologicamente avvengono nel passaggio attraverso il naso. La misurazione del FEV₁ deve essere eseguita subito prima dell'esercizio (valore basale), entro un minuto dal termine e quindi ad intervalli regolari fino a 30 minuti dalla fine dello sforzo. I risultati del test vengono espressi come massima riduzione percentuale del FEV₁ (indice di broncostruzione). Una riduzione del FEV₁ ≥12% è generalmente accettata nella pratica clinica come risposta anomala al test da sforzo (33). Secondo alcuni autori, però, una riduzione ≥15% è più accurata per la diagnosi di EIA (32). Una valutazione complementare, che prevede il calcolo dell'area sotto la curva del FEV₁ misurato in una serie di punti per un'ora dopo la fine del *challenge*, consente di integrare la caduta massima del FEV₁ con il tempo di recupero (34).

Nelle 6-24 ore precedenti al test da sforzo devono essere sospesi tutti i farmaci antiasmatici che possono influire sul risultato del test, inoltre, se il FEV₁ basale è inferiore al 75-80% del predetto è consigliabile posticipare il *challenge* (29, 32).

Se il sospetto di EIA è fondato ed il test risulta negativo, la prova può essere ripetuta facendo respirare al paziente aria fredda e secca (11) e con un carico di lavoro di entità maggiore (90-95% del carico massimo previsto per l'età) (35).

Recentemente, Tancredi, et al. hanno messo a confronto lo *step test* di 3 minuti con il test da sforzo su *treadmill* in bambini asmatici (36). Gli autori hanno dimostrato che, sebbene rispetto al test su *treadmill*, lo *step test* porti ad una percentuale minore di riduzione del FEV₁ e ad un minor valore dell'area sotto la curva del FEV₁, i risultati ottenuti con i 2 test hanno una buona correlazione. Lo *step test* può rappresentare pertanto un test alternativo, rapido, facilmente eseguibile per studi epidemiologici e per identificare l'EIA in pazienti ambulatoriali (36).

Terapia

Nel tentativo di controllare l'EIA è possibile procedere con diversi approcci, sia farmacologici che non. Tra le opzioni non farmacologiche è utile un periodo di riscaldamento di almeno 15-20 min prima dell'attività sportiva. Il riscaldamento più efficace è quello che prevede l'alternanza di brevi sforzi della durata di 15-30 secondi a periodi di riposo della durata di 60-90 secondi. È importante inoltre che durante l'attività fisica il bambino respiri attraverso il naso per riscaldare ed umidificare l'aria inspirata,

non pratici sport in ambienti dove l'aria è fredda e secca, eviti zone inquinate e con una carica allergenica elevata (6).

Per quanto riguarda invece l'approccio farmacologico all'EIA, è possibile ricorrere a diverse strategie terapeutiche.

I β_2 -agonisti a breve durata d'azione somministrati per via inalatoria sono considerati il presidio terapeutico più importante per proteggere contro l'asma da sforzo. Utilizzati 5-15 minuti prima dell'esercizio fisico consentono di ridurre l'EIA nel 90% dei casi (6). Tuttavia hanno un'efficacia piuttosto breve: è stato dimostrato infatti che l'effetto protettivo a 4 ore dalla somministrazione del farmaco è presente in meno della metà dei pazienti (37). Per ovviare a questo problema è possibile ricorrere all'utilizzo di broncodilatatori a lunga durata d'azione quali il salmeterolo o il formoterolo (38, 39) che danno una protezione nei confronti dell'EIA fino a 12 ore dopo la somministrazione del farmaco. Tuttavia quando i β_2 a lunga durata d'azione vengono usati regolarmente, la durata dell'effetto protettivo si riduce progressivamente e si instaura un fenomeno di tolleranza (34). In uno studio che ha valutato pazienti trattati con steroidi per via inalatoria associati a salmeterolo è stato messo in luce come, dopo 28 giorni di trattamento, l'effetto protettivo ad un'ora dalla somministrazione del salmeterolo era ancora presente (anche se ridotto rispetto al primo giorno), mentre l'effetto protettivo a 9 ore era perso (40).

Un ruolo importante nel controllo dell'EIA è svolto anche dai corticosteroidi per via inalatoria. Dal momento che l'EIA è espressione di asma non ben controllata e che l'utilizzo di un β_2 -agonista a breve durata d'azione non rappresenta una reale terapia per tale patologia, il paziente con limitazione frequente all'attività fisica deve intraprendere, come indicato dalle Linee Guida GINA, anche una terapia di fondo al fine di ridurre l'infiammazione bronchiale di cui l'asma da sforzo è espressione (41). È stato dimostrato che la terapia di fondo con corticosteroidi per via inalatoria è in grado di ridurre significativamente il broncospasmo indotto dall'esercizio fisico (42) e di potenziare l'effetto protettivo dei β_2 -agonisti (43). Inoltre, per la budesonide è stato descritto un meccanismo protettivo dose-dipendente (44).

Tra i farmaci in grado di prevenire o ridurre la gravità dell'EIA ci sono anche i cromoni. Sia il disodiocromoglicato che il nedocromile sodico sono

in grado di ridurre l'EIA di oltre il 50%. L'effetto protettivo con entrambi i farmaci tuttavia si esaurisce rapidamente in meno di due ore (45).

Per trattare l'EIA nei bambini, che sono molto attivi e durante la giornata si impegnano ripetutamente in attività fisiche intense, è molto importante avere a disposizione farmaci il cui effetto protettivo duri per tutto il giorno e per i quali non si creino fenomeni di tolleranza. In tal senso un valido aiuto nel controllo del broncospasmo indotto dall'esercizio fisico è offerto dai farmaci antileucotrieni. Leff, et al. (46) hanno dimostrato che l'uso quotidiano di montelukast per 12 settimane consecutive determina una significativa riduzione dell'EIA senza che insorgano fenomeni di tolleranza al farmaco. Recentemente inoltre, è stata provata l'efficacia del montelukast, oltre che nell'attenuare la risposta immediata all'esercizio, anche nell'eliminare la risposta tardiva dopo test da sforzo in bambini asmatici (47). Peroni, et al. (48) hanno messo in luce l'importanza di scegliere correttamente il timing della somministrazione del montelukast, dimostrando, in un gruppo di bambini asmatici, che una singola dose di montelukast è in grado di dare una significativa protezione verso l'EIA a 12 ma non a 2 o a 24 ore dalla somministrazione.

Sono anche stati condotti studi per confrontare l'effetto protettivo degli antileucotrieni rispetto a quello degli altri farmaci anti-asmatici. Il confronto tra 3 giorni di terapia con montelukast e 15 giorni di terapia con budesonide per via inalatoria, ha evidenziato che entrambi i farmaci sono in grado di offrire protezione rispetto all'EIA, sebbene la budesonide abbia dimostrato una efficacia maggiore soprattutto a breve termine (49). Questo studio ha anche messo in luce l'esistenza di un'importante variabilità individuale che fa sì che alcuni soggetti siano protetti meglio dalla budesonide e altri dal montelukast (49). Il confronto invece dell'efficacia del montelukast rispetto a quella del salmeterolo durante 8 settimane di trattamento ha dimostrato che il primo offre una protezione migliore senza indurre tolleranza (50).

Conclusioni

L'attività fisica è un trigger molto importante di broncostruzione, e viene stimato che l'asma da sforzo colpisca fino al 90% dei pazienti asmatici (6).

Diversi dati suggeriscono che, da un punto di vista patogenetico, i leucotrieni, importanti agenti broncostrittori, abbiano un ruolo centrale nel mediare il broncospasmo indotto dall'esercizio fisico (18). Per qualsiasi bambino la possibilità di essere coinvolto in attività ludico-sportive con i coetanei, è elemento essenziale per garantire il normale sviluppo psico-fisico (2). Purtroppo la presenza di asma da sforzo è causa frequente di allontanamento dei bambini asmatici dalle attività sportive. A tal proposito il documento delle Linee Guida

internazionali sull'asma (41) stabilisce che fra gli scopi del trattamento dell'asma vi è quello di permettere al paziente di sostenere una normale attività fisica inclusa la partecipazione a sport. Affinché questo sia possibile è necessario che la malattia asmatica sia adeguatamente controllata. Questo obiettivo può essere raggiunto grazie a diversi approcci terapeutici quali un'adeguata terapia di fondo con steroidi per via inalatoria, l'utilizzo di β_2 -agonisti a breve o lunga durata d'azione e l'uso di farmaci antileucotrieni.

Bibliografia

1. Baraldi E. *Chronic respiratory diseases and sport in children*. Int J Sports Med 2000; 21: S103-S105.
2. Lang DM, Butz AM, Duggan AK, Serwint JR. *Physical activity in urban school-aged children with asthma*. Pediatrics 2004; 113: e341-e346.
3. Santuz P, Baraldi E, Filippone M, Zacchello F. *Exercise performance in children with asthma: is it different from that of healthy controls?* Eur Respir J 1997; 10: 1254-1260.
4. Counil FP, Varray A, Mateckki S, et al. *Training of aerobic and anaerobic fitness in children with asthma*. J Pediatr 2003; 142: 179-184.
5. Fink G, Kaye C, Blau H, Spitzer SA. *Assessment of exercise capacity in asthmatic children with various degrees of activity*. Pediatr Pulmonol 1993; 15: 41-43.
6. Gotshall RW. *Exercise-induced bronchoconstriction*. Drugs 2002; 62: 1725-1739.
7. Milgrom H, Taussig LM. *Keeping children with exercise-induced asthma active*. Pediatrics 1999; 104: e38.
8. Waalkens HJ, van Essen-Zandvliet EE, Gerritsen J, et al. *The effect of inhaled corticosteroid (budesonide) on exercise-induced asthma in children*. Dutch CNSLD study group. Eur Respir J 1993; 6: 652-656.
9. Hallstrand TS, Curtis JR, Aitken ML, Sullivan SD. *Quality of life in adolescents with asthma*. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 536-543.
10. Coughlin SP. *Sports and the asthmatic child: a study of exercise induced asthma and the resultant handicap*. J Royal Coll Gen Pract 1988; 38: 253-255.
11. Mc Fadden ER. *Exercise-induced airway narrowing*. In: Middleton E (ed). "Allergy, Principles & Practice". 5th ed. New York: Mosby 1998: 953-962.
12. McFadden ER. *Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon*. Lancet 1990; 1: 880-883.
13. Anderson SD, Daviskas E, Biomed E. *The mechanism of exercise induced asthma is...* J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 453-459.
14. Schmidt D, Rabe KF. *The role of leukotrienes in the regulation of tone and responsiveness in isolated human airways*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S62-67.
15. Salvato G. *Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects*. Thorax 2001; 56: 902-906.
16. Yoshikawa T, Shoji S, Fuji T, et al. *Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to eosinophilic inflammation in patients with asthma*. Eur Respir J 1998; 12: 879-884.
17. Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, et al. *Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1047-1050.

- 18.** O'Byrne PM. *Leukotriene bronchoconstriction induced by allergen and exercise.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S68-72.
- 19.** Leff AR. *Role of leukotrienes in bronchial hyper-responsiveness and cellular responses in airways.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S125-132.
- 20.** Reiss TF, Hill JB, Harman E, et al. *Increased urinary excretion of LTE4 after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist.* Thorax 1997; 52: 1030-1035.
- 21.** Kikawa Y, Miyanomae T, Inoue Y, et al. *Urinary leukotriene E4 after exercise challenge in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 1111-1119.
- 22.** Carraro S, Corradi M, Zanconato S, et al. *Exhaled breath condensate Cysteinyl Leukotrienes are increased in children with exercise induced bronchoconstriction.* J Allergy Clin Immunol 2004; in press.
- 23.** Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, et al. *Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6- to 14-year-old children with asthma.* J Pediatr 1998; 133: 424-428.
- 24.** Cabral AL, Conceicao GM, Fonseca-Guedes CH, Martins MA. *Exercise-induced bronchospasm in children. Effects of asthma severity.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1819-1823.
- 25.** Beck KC, Hyatt RE, Mpougas P, Scanlon PD. *Evaluation of pulmonary resistance and maximal expiratory flow measurements during exercise in humans.* J Appl Physiol 1999; 86: 1388-1395.
- 26.** Becker JM, Rogers J, Rossini G, et al. *Asthma deaths during sports: Reports of a 7-year experience.* J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 264-267.
- 27.** Kattan M, Keens TG, Mellis CM, Levison H. *The response to exercise in normal and asthmatic children.* J Pediatr 1978; 92: 718-721.
- 28.** Godfrey S, Springer N, Noviski C, Avital A. *Exercise but not methacholine differentiates asthma from chronic lung disease in children.* Thorax 1991; 46: 488-492.
- 29.** ERSTask Force, Joos GF, O'Connor B. *Indirect airway challenges.* Eur Respir J 2003; 21: 1050-1068.
- 30.** Baraldi E. *Risposta cardiorespiratoria e metabolica al test da sforzo nel bambino sano e affetto da malattia cronica.* Riv Ital Ped (IJP) 1993; 19: 3-13.
- 31.** Haby MM, Peat JK, Mellis CM, et al. *An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability.* Eur Respir J 1995; 8: 729-736.
- 32.** American Thoracic Society. *Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 309-329.
- 33.** Custovic A, Arifhodzic N, Robinson A, Woodcock A. *Exercise testing revisited: the response to exercise in normal and atopic children.* Chest 1994; 105: 1127-1132.
- 34.** Price JF. *Choices of therapy for exercise-induced asthma in children.* Allergy 2001; 56 (S66): 12-17.
- 35.** Carlsen KH, Engh G, Mork M. *Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load.* Respir Med 2000; 94: 750-755.
- 36.** Tancredi G, Quattrucci S, Scalercio F, et al. *3-Min step test and treadmill exercise for evaluating exercise-induced asthma.* Eur Respir J 2004; 23: 569-574.
- 37.** Berkowitz R, Schwartz E, Bukstein D, et al. *Albuterol protects against exercise-induced asthma longer than metaproterenol sulfate.* Pediatrics 1986; 77: 173-178.
- 38.** de Benedictis FM, Tuteri G, Pazzelli P, et al. *Salmeterol in exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children: comparison of two doses.* Eur Respir J 1996; 9: 2099-2103.
- 39.** Boner AL, Spezia E, Piovesan P, et al. *Inhaled formoterol in the prevention of exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children.* Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 935-939.
- 40.** Simons FE, Gerstner TV, Cheang MS. *Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment.* Pediatrics 1997; 99: 655-659.
- 41.** National Asthma Education and Prevention program. *Expert panel report 2: guidelines for the diagnosis and management of asthma.* NIH Publication 97-4051, 1997: National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD; 1997.
- 42.** Hofstra WB, Neijens HJ, Duiverman EJ, et al. *Dose-response over time to inhaled fluticasone propionate treatment of exercise- and methacholine-*

induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 177-182.

43. Sears MR. *Asthma treatment: inhaled beta-agonists*. *Can Respir J* 1998; 5: 54A-59A.

44. Pedersen S, Hansen OR. *Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose response study*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 29-33.

45. de Benedictis FM, Tuteri G, Pazslli P, et al. *Cromolyn versus nedocromil: duration of action in exercise-induced asthma in children*. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 510-514.

46. Leff JA, Busse WW, Pearlman D, et al. *Montelukast, a leukotriene-receptor antagonist, for the treatment of mild asthma and exercise-induced bronchoconstriction*. *N Engl J Med* 1998; 339: 147-152.

47. Melo RE, Solé D, Naspitz CK. *Exercise-induced bronchoconstriction in children: Montelukast attenuates the immediate-phase and late-phase responses*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 301-307.

48. Peroni DG, Piacentini GL, Ress M, et al. *Time efficacy of a single dose of montelukast on exercise-induced asthma in children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 434-437.

49. Vidal C, Fernandez-Ovide E, Pineiro J, et al. *Comparison of montelukast versus budesonide in the treatment of exercise-induced bronchoconstriction*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 655-658.

50. Edelman JM, Turpin JA, Bronsky EA, et al. *Oral montelukast compared with inhaled salmeterol to prevent exercise-induced bronchoconstriction: a randomized, double-blind trial*. *Exercise Study Group*. *Ann Intern Med* 2000; 30: 177-182.

Enrico Lombardi, Elio Novembre, Alberto Vierucci

Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale Pediatrico "Anna Meyer", Firenze

Prospettive di terapia della rinite allergica con gli antileucotrieni

Perspectives of antileukotrienes therapy for allergic rhinitis

Parole chiave: rinite allergica, antileucotrieni

Key words: *allergic rhinitis, leukotriene inhibitors*

Riassunto. La rinite allergica è una malattia infiammatoria delle vie aeree superiori che rappresenta un problema importante sia per i singoli individui che per la società e la sua prevalenza sembra essere in costante aumento. Come per l'asma, così anche nella patogenesi della rinite allergica è stato dimostrato un ruolo dei leucotrieni.

Diverse segnalazioni recenti, seppur numericamente ancora limitate, suggeriscono che i farmaci antileucotrienici possono avere un effetto benefico nella rinite allergica, nel complesso solo lievemente inferiore a quello degli antistaminici, ma significativamente inferiore all'azione dei corticosteroidi topici nasali. Inoltre, nonostante gli studi sulla terapia combinata con antileucotriene e antistaminico siano ancora limitati, l'associazione dei due farmaci sembra avere un effetto superiore a quello dei due farmaci usati separatamente e non significativamente diverso da quello dei corticosteroidi topici nasali.

Ulteriori studi clinici sono necessari prima di giungere a conclusioni definitive, soprattutto in età pediatrica. Tuttavia i dati finora disponibili suggeriscono l'utilità di aggiungere un farmaco antileucotrienico nel trattamento della rinite allergica qualora la terapia tradizionale non dia risultati soddisfacenti.

Summary. *Allergic rhinitis, an inflammatory disease of the upper airways, is an important issue for both the single individuals and society. Its prevalence seems to be constantly increasing. As for asthma, leukotrienes have been shown to be involved also in the pathogenesis of allergic rhinitis.*

A few recent studies suggest that leukotriene inhibitors may have a beneficial effect on allergic rhinitis, in general just slightly lower than the efficacy of antihistamine drugs, but significantly lower than that of nasal topic corticosteroids. Furthermore, preliminary studies document that the combined use of a leukotriene inhibitor and antihistamine seems to be more effective than the two drugs used separately and as effective as nasal topic corticosteroids.

Although further clinical studies are needed, especially on children, before any definite conclusions can be reached, the data available so far suggest that adding a leukotriene inhibitor to the traditional treatment of allergic rhinitis may be an effective choice when the results of the traditional treatment are not satisfactory.

Accettato per la pubblicazione il 27 gennaio 2005.

Corrispondenza: Prof. Alberto Vierucci, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Via L. Giordano 13, 50132 Firenze; e-mail: vierucci@unifi.it

Introduzione

La rinite allergica è una malattia infiammatoria delle vie aeree superiori che rappresenta un problema importante sia per i singoli individui che per la società (1). In Italia è presente nel 9% dei bambini di 6-7 anni (2), nel 17% degli adolescenti (2) e nel 17% della popolazione adulta (3). Nei bambini e negli adolescenti italiani, la prevalenza di rinite allergica risulta in aumento nell'ultimo decennio (4).

La rinite allergica è caratterizzata da prurito nasale, starnuti, rinorrea e naso chiuso, associati, nei casi più gravi e cronici di malattia, ad edema della mucosa che esita in ostacolo al drenaggio dei seni paranasali, perdita del senso dell'olfatto e alterazione della funzionalità della tuba di Eustachio (5). Questi sintomi possono essere importanti e molto fastidiosi e possono avere ripercussioni sull'attività giornaliera e ridurre la qualità del sonno (3), il rendimento scolastico (6) e la produttività (7).

La rinite allergica è spesso associata ad altre patologie, come la sinusite e l'asma bronchiale (8). La qualità della vita è in generale significativamente ridotta nei soggetti con rinite allergica (9), ma può essere migliorata dal trattamento (10). La diagnosi precoce ed un trattamento ottimale sono, infatti, fra i punti principali delle Linee Guida sulla rinite allergica (1).

I leucotrieni sono coinvolti nella patogenesi dell'asma, come dimostrato dai livelli elevati di questi mediatori nei soggetti asmatici in condizioni basali (11) o dopo test di provocazione bronchiale (12, 13). Non sorprende, quindi, che gli antileucotrieni siano utilizzati nella gestione dell'asma, anche se la loro efficacia risulta essere inferiore a quella dei corticosteroidi inalatori (14). Analogamente, è stato dimostrato un ruolo dei leucotrieni anche nella patogenesi della rinite allergica e ci sono diverse segnalazioni che suggeriscono che i farmaci antileucotrieni possono avere un effetto benefico in questa patologia. In seguito a queste segnalazioni, negli Stati Uniti la rinite allergica è stata recentemente inclusa fra le indicazioni all'impiego degli antileucotrieni (15).

Le Linee Guida internazionali (1) indicano i corticosteroidi topici nasali e gli antistaminici come terapia consigliata per la rinite allergica, sia intermittente di grado moderato/grave che persistente, limitandosi a segnalare che gli antileucotrieni potrebbero integrare gli antistaminici nel ridurre l'ostruzione nasale, poiché gli antistaminici hanno un effetto modesto su questo sintomo.

Questo articolo prende prima in considerazione le evidenze sul coinvolgimento dei leucotrieni nella patogenesi della rinite allergica e si concentra poi sui principali studi che hanno investigato l'utilità degli antileucotrieni in questa patologia.

Il ruolo dei leucotrieni nella patogenesi della rinite allergica

La rinite allergica è caratterizzata da flogosi della mucosa nasale con accumulo di mastociti ed eosinofili nell'epitelio e di leucociti, soprattutto eosinofili, nella sottomucosa (5, 16). Lo striscio del muco nasale nella rinite allergica stagionale ha messo in evidenza anche un aumento dei basofili di superficie (17). Queste cellule infiammatorie sono in uno stato di attivazione, con caratteristiche ultrastrutturali di degranulazione alla microscopia elettronica, e sono tutte capaci di generare mediatori

leucotrieni (principalmente leucotriene C_4 [LTC_4], ma anche B_4 [LTB_4] e D_4 [LTD_4]), oltre ad altri mediatori (istamina, prostaglandine e chinine) importanti per l'induzione dei sintomi della rinite allergica (18). Inoltre, è stato dimostrato che la produzione di mediatori leucotrieni da parte di queste cellule può essere in vivo maggiore che in vitro per l'azione di citochine, generate dalla matrice fibroblastica o dalle cellule infiammatorie stesse, che potenziano la sintesi dei leucotrieni (18).

Il ruolo dei leucotrieni nella rinite allergica è stato studiato sia durante l'esposizione naturale agli allergeni che in seguito a test di provocazione nasale con allergene, leucotrieni o altre sostanze.

Esposizione naturale ad allergeni

Concentrazioni elevate di LTC_4/LTD_4 sono state riportate nel liquido di lavaggio nasale di soggetti con rinite allergica stagionale (19) e perenne (20). Sono state trovate alte concentrazioni di leucotrieni anche nel tessuto prelevato da polipi nasali (21), condizione associata al reclutamento tissutale di eosinofili.

Test di provocazione nasale con allergene

Diversi studi hanno messo in evidenza un aumento significativo delle concentrazioni di LTC_4 , LTD_4 e leucotriene E_4 (LTE_4 , un metabolita stabile di LTC_4 e LTD_4) nel liquido di lavaggio nasale di soggetti con rinite allergica in associazione ad una risposta immediata al test di provocazione nasale specifico (22-24). Questo incremento è accompagnato da un aumento simultaneo dei livelli di istamina, triptasi e prostaglandina D_2 , indice di degranulazione mastocitaria. Lavaggi nasali seriali al termine del test di provocazione nasale con allergene hanno rivelato un picco nella concentrazione di LTC_4 a partire da 5 minuti fino a 30 minuti dopo la fine del test, con un ritorno ai valori di base entro 60 minuti dal termine del test (25). L'aumento dei livelli di LTC_4 ed il successivo ritorno ai valori di base vanno di pari passo con i sintomi soggettivi di ostruzione nasale, rinorrea, prurito nasale e starnutazione, e non si verificano nei volontari sani non atopici (26). Inoltre, queste variazioni nei livelli di LTC_4 non si riscontrano nel liquido di lavaggio nasale di soggetti rinitici dopo provocazione nasale con soluzione fisiologica, metacolina (24) o bradichinina (27), suggerendo la specificità di queste variazioni per la risposta allergica. È stato anche descritto un aumento di LTB_4

nel liquido di lavaggio nasale durante la risposta immediata al test di provocazione nasale con allergene (28).

Misurazioni ripetute hanno rivelato un secondo aumento nel liquido di lavaggio nasale delle concentrazioni sia di LTC₄ che di LTB₄ 4-12 ore dopo il test (28). Questo fenomeno è accompagnato da un aumento della concentrazione di istamina, ma non di triptasi o prostaglandina D₂. Poiché la triptasi e la prostaglandina D₂ sono di derivazione mastocitaria, mentre l'istamina può essere prodotta sia dai mastociti che dai basofili, questi risultati sembrano indicare il ruolo preminente della degranolazione basofila nella risposta nasale tardiva (18). A supporto di questa ipotesi sta la dimostrazione di un aumento di basofili, ma non di mastociti, nel lavaggio nasale durante la risposta tardiva (29). Tuttavia, l'aumento tardivo di LTB₄ non sembra specifico della risposta all'allergene, poiché si verifica anche in soggetti non atopici e sembra quindi dovuto ai lavaggi ripetuti (18).

Test di provocazione nasale con leucotrieni

Gli studi di provocazione nasale con LTC₄ e LTD₄ dimostrano che questi leucotrieni inducono entrambi un aumento delle resistenze nasali misurate mediante rinomanometria (25, 30, 31). Considerando il rapporto peso/volume, in soggetti asintomatici sensibilizzati al polline di graminacee LTC₄ è risultato circa 10 volte più potente dell'istamina nell'indurre un aumento massimale delle resistenze nasali (25), mentre in soggetti con rinite perenne sensibilizzati agli acari della polvere LTD₄ è risultato 5.000 volte più potente dell'istamina nel dare un aumento del 150% delle resistenze nasali (30) e il suo effetto è anche più prolungato di quello dell'istamina (30). Gli studi di provocazione nasale con LTC₄ e LTD₄ hanno costantemente dimostrato che questi leucotrieni, a differenza dell'istamina, non hanno alcun effetto sul prurito nasale o la starnutazione, suggerendo il loro coinvolgimento soprattutto nell'induzione degli effetti vascolari dell'esposizione all'allergene piuttosto che nella stimolazione delle fibre sensoriali afferenti (18). Tuttavia, uno studio ha riportato una risposta secretoria nasale acuta, seppur minima in confronto all'istamina, in seguito a provocazione nasale con LTD₄ (30). Questo effetto può essere spiegato da un possibile incremento della permeabilità vascolare nasale in seguito ad un aumento del flusso ematico dimostrato dopo somministrazione

di LTD₄ non solo a livello dei sinusoidi venosi dei turbinati, ma anche nella mucosa nasale (18, 31). Inoltre, il composto MK-571, un antagonista dei cisteinil-leucotrieni, ha dimostrato di inibire parzialmente il reclutamento degli eosinofili nella congiuntiva di cavia in seguito a test con allergene, suggerendo un ruolo dei leucotrieni anche nell'influenzare il reclutamento tessutale di cellule infiammatorie (32).

Test di provocazione nasale con altre sostanze

Un incremento immediato delle concentrazioni di leucotrieni nel liquido di lavaggio nasale si verifica anche in risposta al test di provocazione nasale con aria fredda e secca (33) e a quello con acido acetilsalicilico in soggetti rinitici sensibili all'aspirina (34). L'aumento immediato delle concentrazioni di LTC₄/LTD₄ dopo provocazione nasale con acido acetilsalicilico è ancora evidente dopo 60 minuti dal termine del test (34), a differenza di quanto accade con il test di provocazione nasale con allergene, ed è accompagnato dai sintomi di secrezione nasale e naso chiuso nei soggetti sensibili, oltre che da un aumento dei livelli di albumina nel liquido di lavaggio nasale. Tuttavia, non è stato evidenziato nessun cambiamento significativo delle concentrazioni di LTB₄ (18, 34).

Gli antileucotrieni nella rinite allergica

Sono stati recentemente pubblicati diversi studi che hanno valutato i farmaci antileucotrienici come strumento per la terapia della rinite allergica. Dopo i primi studi sull'efficacia degli antileucotrieni nell'inibire la risposta ai test di provocazione nasale, l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sulla sperimentazione clinica e sul confronto fra gli antileucotrieni e gli altri farmaci a disposizione per il trattamento della rinite allergica.

Test di provocazione nasale

Uno dei primi studi in merito, che valutava l'effetto protettivo nasale di L-649,923, un antagonista orale dei cisteinil-leucotrieni, non dimostrò alcun effetto protettivo sulla risposta al test di provocazione nasale con allergene (35), probabilmente perché questo composto non era efficace alla dose utilizzata. Studi successivi con inibitori della 5-lipoossigenasi, zileuton (36) ed il successivo e più potente A78773 (37), hanno dimostrato che

questi composti riducono significativamente la congestione nasale indotta dal test di provocazione con allergene, ma non il prurito nasale o la starnutazione. L'azione protettiva dello zileuton è stata dimostrata anche nei confronti del test di provocazione nasale con acido acetilsalicilico in soggetti sensibili (38). Fra gli inibitori dei cisteinileucotrieni, uno studio recente ha confrontato l'effetto del montelukast con quello della fexofenadina nell'inibire la caduta del picco di flusso inspiratorio nasale in seguito al test di provocazione nasale con adenosin-monofosfato (AMP) in 12 soggetti con rinite allergica perenne (39). In questo studio il montelukast ha mostrato un effetto simile all'antistaminico nel dare un'inibizione significativa della risposta all'AMP in confronto

al placebo e la terapia combinata con i due farmaci non ha apportato un potenziamento dell'effetto protettivo (39).

Studi clinici

Gli studi principali sono riportati in *tabella 1* e *tabella 2* e sono stati tutti effettuati in soggetti adulti o adolescenti. Le informazioni a nostra disposizione possono essere schematizzate prendendo separatamente in considerazione i dati riguardanti il confronto degli antileucotrieni con il placebo, con gli antistaminici e con i corticosteroidi topici (*Tabella 1*) (40-47) e, infine, i risultati riguardanti la terapia combinata con antileucotrieni e antistaminici in confronto ad altri trattamenti (*Tabella 2*) (41, 43, 45, 48-53).

Tabella 1 Principali studi sull'efficacia degli antileucotrieni nel trattamento della rinite allergica in confronto a placebo, antistaminici e corticosteroidi nasali.

Autori	Farmaco	Durata	Confronto	Valutazione (oltre ai sintomi nasali)	Efficacia complessiva
Pullerits, et al. (40)	Zafirlukast 20 mg x 2 (n= 11)	50 gg	Placebo (n= 11) Beclometasone 400 µg (n= 11)	Biopsia nasale	Simile al placebo Peggiora del beclometasone
Meltzer, et al. (41)	Montelukast 10 mg x 1 (n= 95) 20 mg x 1 (n= 90)	2 sett.	Placebo (n= 91) Loratadina 10 mg (n= 92)	Qualità vita	Migliore del placebo Peggiora della loratadina
Wilson, et al. (42)	Montelukast 10 mg x 1 (n= 12)	2 sett.	Placebo (n= 12) Budesonide 200 µg (n= 12)	Attività giornaliera Ossido nitrico nasale Picco di flusso inspirazione nasale Sintomi asmatici	Migliore del placebo Peggiora della budesonide
Nayak, et al. (43)	Montelukast 10 mg x 1 (n= 155)	2 sett.	Placebo (n= 149) Loratadina 10 mg (n= 301)	Qualità vita	Migliore del placebo Simile alla loratadina
Philip, et al. (44)	Montelukast 10 mg x 1 (n= 348)	2 sett.	Placebo (n= 352) Loratadina 10 mg (n= 602)	Qualità vita Eosinofili circolanti	Migliore del placebo Peggiora della loratadina
Pullerits, et al. (45)	Montelukast 10 mg x 1 (n= 16)	50 gg.	Placebo (n= 18) Fluticasone 200 µg (n= 13)	Biopsia nasale	Migliore del placebo Peggiora del fluticasone
van Adelsberg, et al. (46)	Montelukast 10 mg x 1 (n= 522)	2 sett.	Placebo (n= 521) Loratadina 10 mg (n= 171)	Qualità vita Eosinofili circolanti Score clinico	Migliore del placebo Simile alla loratadina
Chervinsky, et al. (47)	Montelukast 10 mg x 1 (n= 929)	2 sett.	Placebo (n= 933)	Concentrazione pollinica	Migliore del placebo

Tabella 2 Principali studi sull'efficacia della terapia combinata con antileucotrieni e antistaminici in confronto ad altri trattamenti.

Autori	Farmaci	Durata	Confronto	Valutazione (oltre ai sintomi nasali)	Efficacia complessiva
Wilson, et al. (48)	Montelukast 10 mg + cetirizina 10 mg x 1 (n= 11)	4 sett.	Cetirizina + placebo (n= 13) Cetirizina + mometasone 200 µg (n= 14)	Picco di flusso inspirazione nasale	Simile alle altre due combinazioni
Meltzer, et al. (41)	Montelukast 10 mg + loratadina 10 mg x 1 (n= 90)	2 sett.	Loratadina 10 mg (n= 92) Montelukast 10 mg (n= 95) Montelukast 20 mg (n= 90)	Qualità vita	Migliore dei singoli farmaci
Nayak, et al. (43)	Montelukast 10 mg + loratadina 10 mg x 1 (n= 302)	2 sett.	Loratadina 10 mg (n= 301) Montelukast 10 mg (n= 155)	Qualità vita	Simile ai singoli farmaci
Pullerits, et al. (45)	Montelukast 10 mg + loratadina 10 mg x 1 (n= 15)	50 gg.	Fluticasone 200 µg (n= 13) Montelukast 10 mg (n= 16)	Biopsia nasale	Migliore del solo montelukast Peggior del solo fluticasone
Wilson, et al. (49)	Montelukast 10 mg + loratadina 10 mg x 1 (n= 37)	2 sett.	Fexofenadina 120 mg (n= 37)	Picco di flusso inspirazione nasale Attività giornaliera	Simile alla fexofenadina
Wilson, et al. (50)	Montelukast 10 mg + cetirizina 10 mg x 1 (n= 21)	2 sett.	Budesonide inalata (400 µg) + intranasale (200 µg) (n= 21)	Picco di flusso inspirazione nasale Attività giornaliera Rinometria acustica Rinomanometria	Simile alla budesonide
Wilson, et al. (51)	Montelukast 10 mg + cetirizina 10 mg x 1 (n= 22)	2 sett.	Mometasone 200 µg (n= 22)	Picco di flusso inspirazione nasale Attività giornaliera Rinometria acustica Rinomanometria Ossido nitrico nasale Eosinofili circolanti	Simile al mometasone
Moinuddin, et al. (52)	Montelukast 10 mg + loratadina 10 mg x 1 (n= 34)	2 sett.	Fexofenadina 60 mg + pseudoefedrina 120 mg x 2 (n= 34)	Qualità vita Picco di flusso inspirazione nasale	Simile a fexofenadina + pseudoefedrina
Ciprandi, et al. (53)	Montelukast 10 mg + cetirizina 10 mg x 1 (n= 30)	2 sett.	Montelukast 10 mg + desloratadina (n= 30)	Liquido di lavaggio nasale	Migliore di montelukast + desloratadina

Confronto antileucotrieni-placebo

La maggioranza degli studi (41-47) ha riscontrato che gli antileucotrieni hanno un'efficacia superiore al placebo nel ridurre i sintomi nasali e migliorare gli altri parametri studiati (Tabella 1). Un solo studio, eseguito in un numero esiguo di pazienti, riporta un'efficacia simile per antileucotrieni e placebo (40).

Alcuni studi riportano anche una riduzione significativa degli eosinofili circolanti dopo trattamento con antileucotrieni, ma non con placebo (44, 46). L'effetto degli antileucotrieni è maggiore nei soggetti esposti a concentrazioni polliniche più elevate (47). Il profilo di sicurezza degli antileucotrieni è risultato analogo a quello del placebo in tutti gli studi (40-47).

Un recente studio di meta-analisi (15), che ha preso in considerazione la maggior parte degli studi citati (40-46), conclude che gli antileucotrieni inducono un miglioramento dei sintomi nasali e della qualità della vita modestamente (ma significativamente) maggiore del placebo (la differenza media "placebo - antileucotriene" del miglioramento era -5,0% [95% CI: -7,0 -3,0%] per i sintomi nasali e -0,3 unità [95% CI: -0,24 -0,36 unità] per la qualità della vita).

Confronto antileucotrieni-antistaminici

I pochi studi effettuati sul confronto diretto fra antileucotrieni e antistaminici (41, 43, 44, 46) hanno riportato risultati contrastanti (Tabella 1). Lo studio di meta-analisi di Wilson, et al. (15) ha dimostrato che l'effetto dell'antistaminico è lievemente (ma non significativamente) più elevato per quanto riguarda i sintomi nasali (differenza media "antistaminico - antileucotriene" del miglioramento 2,0% [95% CI: 0,0 4,0%]) e lievemente (e significativamente) più elevato per quanto riguarda la qualità della vita (differenza media "antistaminico - antileucotriene" del miglioramento 0,11 unità [95% CI: 0,04 0,18 unità]). Gli autori concludono che gli antileucotrieni hanno un'efficacia simile a quella degli antistaminici nel trattamento della rinite allergica (15).

Confronto antileucotrieni-corticosteroidi topici

I pochi studi effettuati sul confronto diretto fra antileucotrieni e corticosteroidi topici nasali (40, 42, 45) sono tutti a favore di questi ultimi (Tabella 1). Questa osservazione è confermata dallo studio di meta-analisi di Wilson, et al. (15) che conclude che i corticosteroidi topici nasali hanno un'efficacia maggiore degli antileucotrieni nel migliorare i sintomi nasali della rinite allergica (differenza media "corticosteroide - antileucotriene" del miglioramento 12,0% [95% CI: 5,0 18,0%]). Questi studi non forniscono dati sulla qualità della vita.

Terapia combinata con antileucotrieni e antistaminici

Anche per quanto riguarda la terapia combinata con antileucotrieni e antistaminici, non esistono molti studi che consentano di fare un confronto fra questa associazione e le altre varie possibili combinazioni terapeutiche (Tabella 2). Inoltre, gli studi esistenti riportano risultati non completamente univoci (41, 43, 45, 48-53). Lo studio di meta-analisi di Wilson, et al. (15), prendendo in considerazione alcuni di questi studi (41, 43, 45,

49-51), conclude che, per quanto riguarda i sintomi nasali, l'associazione di un antileucotriene e un antistaminico è significativamente più efficace dell'uso del solo antileucotriene (differenza media "antileucotriene - associazione" del miglioramento -3,0% [95% CI: -6,0 -1,0%]) e di quello del solo antistaminico (differenza media "antistaminico - associazione" del miglioramento -4,0% [95% CI: -6,0 -3,0%]), ed ha un'efficacia non significativamente diversa da quella dell'uso del solo corticosteroide topico nasale (differenza media "corticosteroide - associazione" del miglioramento 3,0% [95% CI: -6,0 11,0%]). L'associazione di un antileucotriene e un antistaminico ha invece un'efficacia simile a quella dei due farmaci usati singolarmente, quando si prendono in considerazione i dati sulla qualità della vita (15).

Uno studio recente ha cercato di quantificare il vantaggio legato all'aggiunta di un antileucotriene alla terapia tradizionale della rinite allergica (54). Un totale di 150 pazienti con rinite allergica stagionale è stato trattato con loratadina (10 mg × 1) o mometasone intranasale (200 µg × 1) per 2 settimane. I pazienti che non erano soddisfatti della terapia ricevevano in aggiunta l'altro farmaco (loratadina o mometasone) per 2 settimane e quelli che non erano soddisfatti neppure di questa terapia ricevevano in aggiunta montelukast (10 mg × 1) sempre per 2 settimane. Su 24 pazienti (16% del totale) non soddisfatti della terapia con loratadina + mometasone, 16 (67%) risultavano soddisfatti dall'aggiunta di montelukast agli altri due farmaci (54). Gli autori concludono che il 10% (16/150) dei pazienti con rinite allergica stagionale riceve beneficio dall'aggiunta di un antileucotriene alla terapia tradizionale (54).

Conclusioni

Come per l'asma, così anche nella patogenesi della rinite allergica è stato dimostrato un ruolo dei leucotrieni. Diverse segnalazioni recenti, seppur numericamente ancora limitate, suggeriscono che i farmaci antileucotrienici possono avere un effetto benefico nella rinite allergica, nel complesso solo lievemente inferiore a quello degli antistaminici, ma significativamente inferiore all'azione dei corticosteroidi topici nasali. Inoltre, nonostante gli studi sulla terapia combinata con antileucotriene e antistaminico siano ancora limitati, l'associazione dei due farmaci sembra avere un effetto superiore a quello dei due farmaci usati separatamente e

non significativamente diverso da quello degli steroidi topici nasali.

Ulteriori studi clinici sono necessari prima di giungere a conclusioni definitive, soprattutto in età

pediatrica. Tuttavia i dati finora disponibili suggeriscono l'utilità di aggiungere un farmaco antileucotrieno nel trattamento della rinite allergica qualora la terapia tradizionale non dia risultati soddisfacenti.

Bibliografia

1. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group, World Health Organization. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147-S334.
2. Galassi C, De Sario M, Forastiere F (eds). *Studi italiani sui disturbi respiratori nell'infanzia e l'ambiente. SIDRIA-2 fase*. Accepted for publication as an Epid Prev Supplement, 2005.
3. Bachau V, Bucham SR. *Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe*. Eur Respir J 2004; 24: 758-764.
4. SIDRIA (Italian Studies on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment). *Asthma and respiratory symptoms in 6-7 yr old Italian children: gender, latitude, urbanization and socioeconomic factors*. Eur Respir J 1997; 10: 1780-1786.
5. Howarth PH. *Disease pathogenic mechanisms in allergy: a rational basis for treatment*. Br Med J 1998; 316: 757-761.
6. Fisher L, Ghaffari G, Davies M, Craig T. *Effects of poor sleep in allergic rhinitis*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 11-16.
7. Crystal-Peters J, Crown WH, Goetzel RZ, Schutt DC. *The cost of productivity losses associated with allergic rhinitis*. Am J Manag Care 2000; 6: 373-378.
8. Spector SL. *Overview of comorbid associations of allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1997; 99: S773-S780.
9. Meltzer EO. *Quality of life in adults and children with allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S45-S53.
10. Tripathi A, Patterson R. *Impact of allergic rhinitis treatment on quality of life*. Pharmacoeconomics 2001; 19: 891-899.
11. Pavord ID, Ward R, Woltmann G, et al. *Induced sputum eicosanoid concentrations in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1905-1909.
12. Broide DH, Eisman S, Ramsdell JW, et al. *Airway levels of mast cell-derived mediators in exercise-induced asthma*. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 563-568.
13. Macfarlane AJ, Dworski R, Sheller JR, et al. *Sputum cysteinyl leukotrienes increase 24 hours after allergen inhalation in atopic asthmatics*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1553-1558.
14. Busse W, Raphael GD, Galant S, et al. *Low-dose fluticasone propionate compared with montelukast for first-line treatment of persistent asthma: a randomized clinical trial*. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 461-468.
15. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. *Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis*. Am J Med 2004; 116: 338-344.
16. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, et al. *Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells*. J Allergy Clin Immunol 1992; 89: 877-883.
17. Okuda M, Ohtsuka H, Kawabori S. *Studies of nasal surface basophilic cells*. Ann Allergy 1985; 54: 69-71.
18. Howarth PH. *Leukotrienes in rhinitis*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: S133-S136.
19. Volovitz B, Osur SL, Berstein JM, Ogra PL. *Leukotriene C₄ release in upper respiratory mucosa*

- during natural exposure to ragweed in ragweed-sensitive children. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 414-418.
- 20.** Knani J, Campbell A, Enander I, et al. *Indirect evidence of nasal inflammation assessed by titration of inflammatory mediators and enumeration of cells in nasal secretions of patients with chronic rhinitis.* *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 880-889.
- 21.** Jung TT, Juhn SK, Hwang D, Stewart R. *Prostaglandins, leukotrienes, and other arachidonic acid metabolites in nasal polyps and nasal mucosa.* *Laryngoscope* 1987; 97: 184-189.
- 22.** Creticos PS, Peters SP, Adkinson NF Jr, et al. *Peptide leukotriene release after antigen challenge in patients sensitive to ragweed.* *N Engl J Med* 1984; 310: 1626-1630.
- 23.** Pipkorn U, Proud D, Lichtenstein LM, et al. *Effect of short term systemic glucocorticoid treatment on human nasal mediator release after antigen challenge.* *J Clin Invest* 1987; 80: 957-961.
- 24.** Shaw RJ, Fitzharris P, Cromwell O, et al. *Allergen-induced release of sulphidopeptide leukotrienes (SRSA) and LTB₄ in allergic rhinitis.* *Allergy* 1985; 40: 1-6.
- 25.** Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E, et al. *Behaviour and clinical relevance of histamine and leukotrienes C₄ and B₄ in grass-pollen induced rhinitis.* *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 357-362.
- 26.** Ophir C, Fink A, Eliraz A, et al. *Allergen-induced leukotriene production by nasal mucosa and peripheral blood leucocytes.* *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 522-524.
- 27.** Brunnee T, Nigam S, Kunkel G, Baumgarten CR. *Nasal challenge studies with bradykinin: influence upon mediator generation.* *Clin Exp Allergy* 1991; 21: 425-431.
- 28.** Freeland HS, Pipkorn U, Schleimer RP, et al. *Leukotriene B₄ as a mediator of early and late reactions to antigen in humans: the effect of systemic glucocorticoid treatment in vivo.* *Am Rev Respir Dis* 1989; 83: 634-642.
- 29.** Bascom R, Wachs M, Naclerio RM, et al. *Basophil influx occurs after nasal challenge: effects of topical corticosteroid pretreatment.* *J Allergy Clin Immunol* 1998; 81: 580-589.
- 30.** Okuda M, Watase T, Mezawa A, Liu C-M. *The role of leukotriene D₄ in allergic rhinitis.* *Ann Allergy* 1988; 60: 537-540.
- 31.** Bisgaard H, Olsson P, Bende M. *Effect of leukotriene D₄ on nasal mucosal blood flow, nasal airways resistance and nasal secretions in humans.* *Clin Allergy* 1986; 16: 289-297.
- 32.** Chan C-C, McKee K, Tagari P, et al. *Eosinophil-eicosanoid interactions: inhibition of eosinophil chemotaxis in vivo by an LTD₄-receptor antagonist.* *Eur J Pharmacol* 1990; 191: 273-280.
- 33.** Togias AG, Nacclerio RM, Peters SP, et al. *Local generation of sulfidopeptide leukotrienes upon nasal provocation with cold, dry air.* *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1133-1137.
- 34.** Picardo C, Ramis I, Rosello J, et al. *Release of peptide leukotriene into nasal secretions after local instillation of aspirin in aspirin-sensitive asthmatic patients.* *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 65-69.
- 35.** Flowers BK, Proud D, Kagey-Sabotka A, et al. *The effect of a leukotriene antagonist on the early response to antigen.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 102: 219-224.
- 36.** Knapp HR. *Reduced allergen-induced nasal congestion and leukotriene synthesis with an orally active 5-lipoxygenase inhibitor.* *N Engl J Med* 1990; 327: 1745-1748.
- 37.** Howarth PH, Harrison K, Lau L. *The influence of 5-lipoxygenase inhibition in allergic rhinitis.* *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1995; 107: 423-424.
- 38.** Fischer AR, Rosenberg MA, Lilly CM, et al. *Direct evidence for a role of the mast cell in the nasal response to aspirin in aspirin-sensitive asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1046-1056.
- 39.** Lee DKC, Jackson CM, Soutar PC, et al. *Effects of single or combined histamine H₁-receptor and leukotriene CysLT₁-receptor antagonism on nasal adenosine monophosphate challenge in persistent allergic rhinitis.* *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 714-719.
- 40.** Pullerits T, Praks L, Skoogh BE, et al. *Randomized placebo-controlled study comparing a leukotriene receptor antagonist and a nasal glucocorticoid in seasonal allergic rhinitis.* *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1814-1818.

- 41.** Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. *Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial.* J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 917-922.
- 42.** Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. *A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma.* Clin Exp Allergy 2001; 31: 616-624.
- 43.** Nayak AS, Philip G, Lu S, et al. *Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall.* Ann Allergy Asthma Immunol 2002; 88: 592-600.
- 44.** Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, et al. *Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial performed in the spring.* Clin Exp Allergy 2002; 32: 1020-1028.
- 45.** Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. *Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis.* J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 949-955.
- 46.** van Adelsberg J, Philip G, LaForce CF, et al. *Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 214-222.
- 47.** Chervinsky P, Philip G, Malice MP, et al. *Montelukast for treating fall allergic rhinitis: effect of pollen exposure in 3 studies.* Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 367-373.
- 48.** Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, et al. *Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow.* Clin Exp Allergy 2000; 30: 833-838.
- 49.** Wilson AM, Orr LC, Coutie WJ, et al. *A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis.* Clin Exp Allergy 2002; 32: 126-132.
- 50.** Wilson AM, Sims EJ, Orr LC, et al. *Effects of topical corticosteroid and combined mediator blockade on domiciliary and laboratory measurements of nasal function in seasonal allergic rhinitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 344-349.
- 51.** Wilson AM, Orr LC, Sims EJ, et al. *Effects of monotherapy with intra-nasal corticosteroid or combined oral histamine and leukotriene receptor antagonists in seasonal allergic rhinitis.* Clin Exp Allergy 2001; 31: 61-68.
- 52.** Moinuddin R, Delineo M, Maleckar B, et al. *Comparison of the combinations of fexofenadine-pseudoephedrine and loratadine-montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis.* Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 73-79.
- 53.** Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M, et al. *Antihistamines added to an antileukotriene in treating seasonal allergic rhinitis: histamine and leukotriene antagonism.* Allerg Immunol (Paris) 2004; 36: 67-72.
- 54.** Topuz B, Ogmen GG. *Montelukast as an adjuvant to mainstay therapies in patients with seasonal allergic rhinitis.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 823-826.

Rosario Startari*, Marco Pandolfi**, Beatrice Tagliaferri**, Alessandro Focchi*

Azienda Ospedaliera "Fatebenefratelli" ed Oftalmico - Milano; * Presidio Ospedaliero "M. Melloni"; ** Presidio Ospedaliero "Fatebenefratelli"

Un caso di asma difficile

Difficult asthma. Case report

Parole chiave: discinesia ciliare primitiva, sindrome di Kartagener, patologia broncopulmonare cronica suppurativa

Key words: primitive ciliary dyskinesia (PCD), Kartagener syndrome, chronic pulmonary disease

Riassunto. Non sempre l'asma è allergico. Nel caso che presentiamo, da un'iniziale diagnosi di asma persistente gli approfondimenti diagnostici hanno permesso di far scaturire una diagnosi inaspettata di discinesia ciliare primitiva.

Summary. Asthma is not always an allergic pathology. In the case described herein, the initial diagnosis of persistent asthma led, after thorough diagnostic investigations, to an unexpected conclusion of primary ciliary dyskinesia.

Accettato per la pubblicazione il 30 novembre 2004.

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

Case report

C.A., secondogenita di due germani, è nata nel luglio 2001 alla 40^a settimana gestazionale da parto eutocico dopo gravidanza regolarmente decorsa. Peso neonatale 3.610 gr (3.360 alla dimissione); lunghezza 51 cm; circonferenza cranica 36 cm. Apgar 10/10. Decorso neonatale fisiologico, privo in particolare di problemi respiratori. Il gentilizio risulta indenne da asma, allergie e broncopneumopatie croniche e non vi è consanguineità. La bambina viene alimentata artificialmente fin dalla nascita e svezzata al 5° mese. Ha effettuato le vaccinazioni di legge (3 DiTePer, 3 Polio, 3 anti-HBV) + MPR e Hib; all'età di 27 mesi è stata sottoposta a vaccinazione anti-influenzale (ottobre 2003). Inizia a frequentare la comunità scolastica nel settembre 2003.

All'età di 6 mesi bronchite asmatica trattata domiciliariamente con salbutamolo, betametasona ed amoxicillina *per os*. Successivamente ha presentato qualche episodio di tosse, nessuno dei quali ha necessitato di trattamento antibiotico. A 18 mesi,

una bronchite asmatica trattata domiciliariamente con salbutamolo ed antibiotico imprecisato; un episodio simile si è ripetuto a 21 mesi. Nonostante non venisse riferita tosse nei periodi intercritici, la bambina è stata posta in terapia antiasmatica con fluticasone e salmeterolo per 3 mesi. A partire dall'età di 23 mesi C. presenta 3 episodi infettivi (giugno 2003, dicembre 2003, gennaio 2004) a carico delle basse vie respiratorie con caratteristiche cliniche e radiologiche di broncopolmonite bilaterale ed interessamento delle zone basilarie sinistra, apicale e parailare destra (Figura 1). Gli episodi vengono trattati rispettivamente con amoxicillina protetta, claritromicina seguita da ceftriaxone ed associazione di ceftazidime + netilmicina. Nelle ultime 2 occasioni si rende necessario il ricovero ospedaliero per comparsa di insufficienza respiratoria, a lenta risoluzione; la saturazione di O₂ risulta 92-94%. In occasione dell'ultimo ricovero viene quindi eseguita una TAC polmonare che rileva addensamenti parenchimali plurimi, bilaterali, con dominante aspetto disventilatorio, con aree di

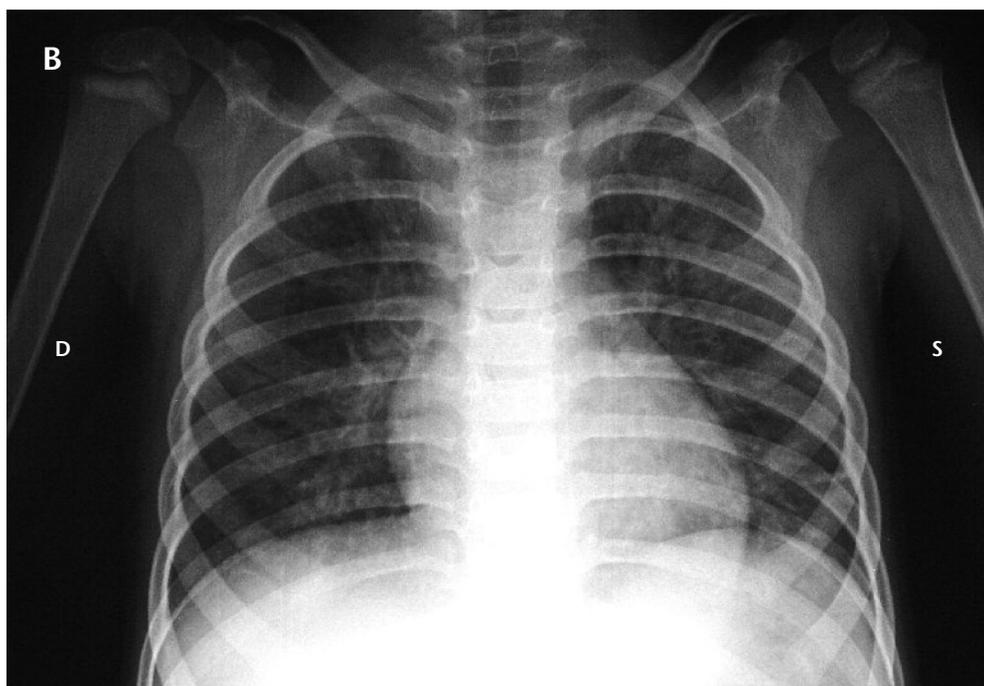
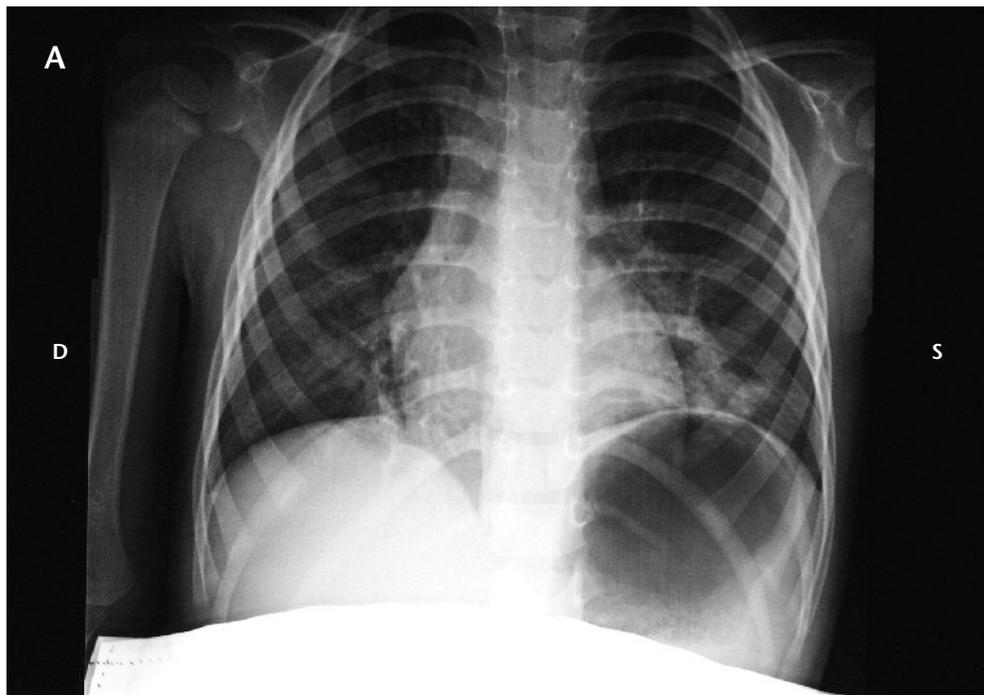


Figura 1 **A**, RX torace proiezione PA. Addensamento flogistico sfumato basilare a sinistra; banda atelettasica disventilatoria paracardiaca controlaterale. **B**, RX torace proiezione PA. Strie disventilatorie alla base sinistra, in sede lobare inferiore, e accentuazione diffusa alveolo-interstiziale con marezzatura parenchimale di significato flogistico in sede di lobo superiore omolaterale.

aspetto pseudo-boloso, *air trapping*, quadro bronchiectasico diffuso e locali bronchiectasie da trazione (Figura 2). In considerazione dell'apparente normalità dell'assetto immunologico (sia

cellulo-mediato, che umorale), si decide di eseguire *brushing* nasale per microscopia elettronica che documenta la presenza di alterazioni, variabili da cellula a cellula, configuranti un quadro di mosaicismo

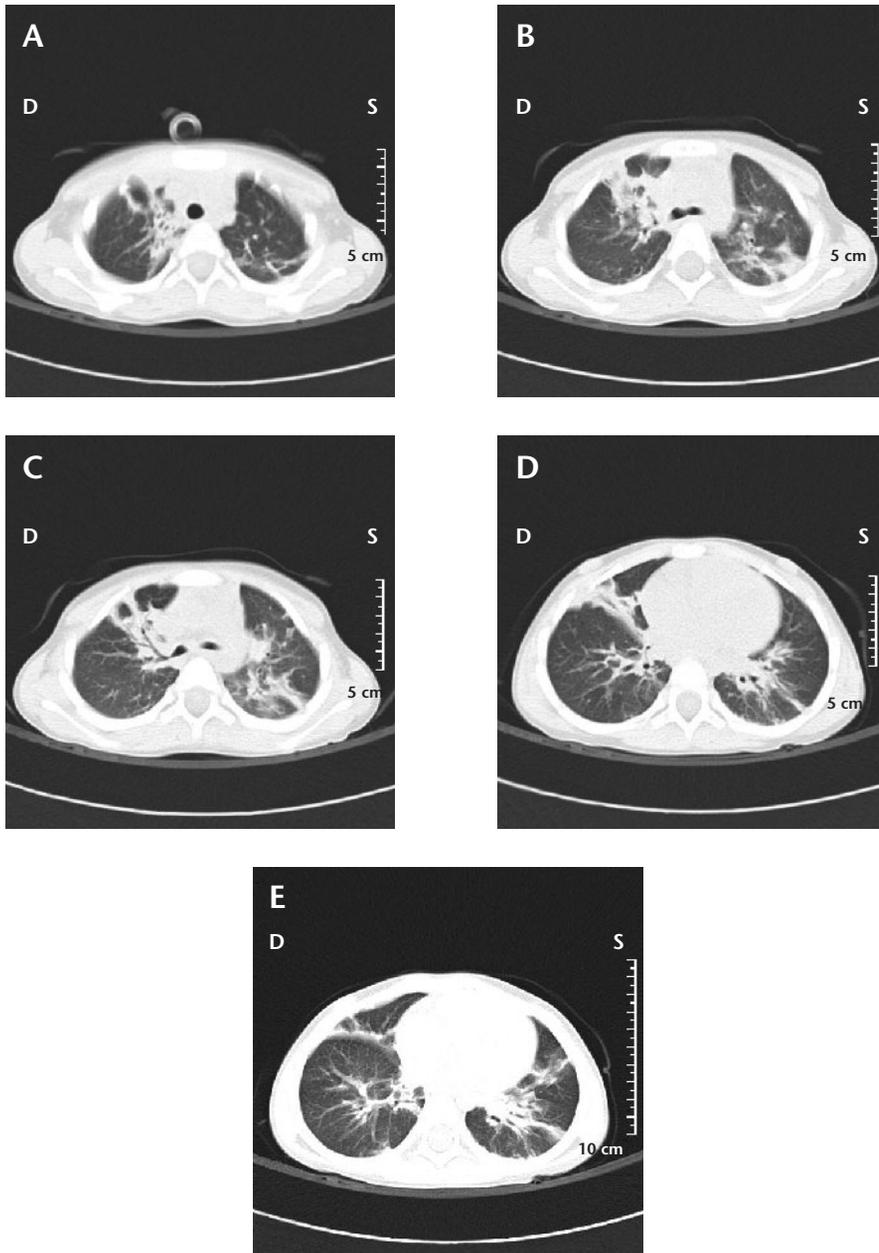


Figura 2 A livello dei lobi superiori, si evidenziano aree disventilatorie plurime, con addensamenti parenchimali bilaterali di aspetto atelettasico, più marcate a destra; a sinistra è riconoscibile anche una componente alveolare di consolidamento francamente flogistico (A, B). A livello dei lobi inferiori è presente una vasta area atelettasica (B) con broncogrammi aerei di natura flogistica, con opacamento massivo del segmento ventrale del lobo superiore destro. Analogo rilievo a livello del segmento posteriore controlaterale (A, B, C). Addensamento peribroncovascolare con componente disventilatoria a livello del lobo medio e congestione perilare a sinistra con piccole bande disventilatorie mantellari epifreniche a sinistra (D, E).

per discinesia ciliare primitiva di tipo I. Viene pertanto completata la fase diagnostica con una valutazione della chemiotassi granulocitaria, che risulta lievemente alterata.

Discussione

Sotto il termine di discinesia ciliare primitiva sono state recentemente raccolte secondo una nuova classificazione diverse patologie (sindrome di Kartagener; sindrome sinu-bronchiale, sindrome di Young, etc.) (1-3) con espressione clinica diversa, ma eziopatogenesi simile, correlata ad alterazioni strutturali o funzionali delle ciglia che rivestono l'epitelio dell'apparato respiratorio (4, 5).

Le forme secondarie sono dovute al permanente sovvertimento della complessa struttura architettonica ciliare, che richiede comunque anche in caso di evoluzione benigna come avviene nella maggior parte dei casi, un lasso di tempo discretamente lungo per la "restitutio ad integrum". Riconoscono come agenti causali flogosi correlate ad inalazione di inquinanti atmosferici o infezioni respiratorie croniche e/o recidivanti (virus, batteri ed agenti atipici PPLO) (1, 5). In tutti questi casi, alla diagnosi di malattia deve seguire nell'iter diagnostico una valutazione morfofunzionale pneumologica. Nelle età prescolari la TAC (6, 7) ne rappresenta parte importante, mentre recentemente ha acquisito rilevanza diagnostica la misurazione nasale dell'ossido nitrico (NO) (8-10). Va sottolineata inoltre la presenza di parziale deficit di chemiotassi come ulteriore elemento diagnostico di conferma, anche in questo caso presente (11, 12). La PCD sembra interessare il 5-6% di bambini con infezioni respiratorie croniche o recidivanti (13), mentre le bronchiectasie si reperirebbero solo

nell'1% di tale popolazione (FC esclusa) (14). La frequenza nella razza bianca è stimata ad 1:15.000, con tasso più elevato nelle comunità chiuse nelle quali è consentito il matrimonio tra consanguinei. Ciò condurrebbe ad una proiezione pari a circa 70 nuovi casi/anno in UK, con circa 3.000 casi in totale; solo 150 tuttavia ne risultano segnalati a Centri di Pneumologia Pediatrica (15).

La valutazione della funzionalità ciliare deve quindi essere presa in considerazione in quei bambini che presentino patologia polmonare cronica o ricorrente, per i quali siano stati esclusi deficit immunologici, alterazioni anatomiche polmonari-mediastiniche o vascolari, inalazione di corpi estranei, etc. La tempestività degli accertamenti consente di giungere il più precocemente possibile alla diagnosi, che se ritardata come in quei pazienti con espressione clinica più sfumata senza alterazioni viscerali, conduce ad un progressivo ed irreversibile deterioramento della performance polmonare (5, 16). In questo caso, l'ausilio fisioterapico, da abbinarsi ai vari trattamenti farmacologici per via aerosolica od orale, è fondamentale per sopperire al deficit della *clearance* muco-ciliare (CMC) (17). In Italia, nonostante alcuni tentativi, non esiste un registro nazionale della discinesia ciliare. Abbiamo pertanto la sensazione che, come nel Regno Unito, questa patologia registri ancora vaste aree di sottostima. Un semplice campione epiteliale, raccolto con *brush* nasale mediante uno spazzolino per citologia endoscopica, è sufficiente per porre la diagnosi dopo valutazione in microscopia ottica (funzionalità) (5) e/o elettronica (strutturale), importante anche per differenziare le forme congenite da quelle acquisite (4, 18, 19): il caso presente rammenta a noi stessi la necessità di "pensarci".

Bibliografia

1. Sturgess JM, Thompson MW, Czegledy-Nagy E, Turner JA. Genetic aspects of immotile cilia syndrome. *Am J Med Genet* 1986; 25: 149-160.
2. Afzelius BA. *Immotile cilia syndrome: past, present, and prospects for the future*. *Thorax* 1998; 53: 894-897.
3. Meeks M, Bush A. Primary ciliary dyskinesia (PCD). *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 307-316.
4. Cangjotti A. Morphometric ultrastructural analysis of the cilia of the respiratory tract epithelium. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 6: 20-31.
5. Pifferi M, Ragazzo V. Analysis of ciliary motion in childhood chronic respiratory disease. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 6: 10-19.
6. 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.
7. Baldi S. Lung mucociliary transport: clinical methods of analysis. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 6: 32-39.
8. 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.
9. Narang I, Ersu R, Wilson NM, Bush A. Nitric oxide in chronic airway inflammation in children: diagnostic use and pathophysiological significance. *Thorax* 2002; 57: 586-589.
10. Csoma Z, Bush A, Wilson NM, et al. Nitric oxide metabolite are not reduced in exhaled breath condensate of patients with primary ciliary dyskinesia. *Chest* 2003; 124: 633-638.
11. Fiorini R, Littarru GP, Coppa GV, Kantar A. Plasma membrane polarity of polymorphonuclear leucocytes from children with primary ciliary dyskinesia. *Eur J Clin Invest* 2000; 30: 519-525.
12. Koh YY, Sun YH, Min YG, et al. Chemiotaxis of blood neutrophils from patients with primary ciliary dyskinesia. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 36-41.
13. Chapelin C, Coste A, Reinert P, et al. Incidence of primary ciliary dyskinesia in children with recurrent respiratory disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 854-858.
14. Nicolaizik WH, Warner JO. Aethiology of chronic suppurative lung disease. *Arch Dis Child* 1994; 70: 141-142.
15. Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia. *Arch Dis Child* 2002; 87: 363-365.
16. Ellerman A, Bisgaard H. Longitudinal study of lung function in a cohort of primary ciliary dyskinesia. *Eur Respir J* 1997; 10: 2376-2379.
17. Pifferi M, Ragazzo V, Navari S, et al. Treatment of primary ciliary dyskinesia in children. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 6: 40-46.
18. Pizzi S, Cazzato S, Bernardi F, et al. Clinicopathological evaluation of ciliary dyskinesia: diagnostic role of electron microscopy. *Ultrastruct Pathol* 2003; 27: 243-252.
19. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia. *J Allerg Clin Immunol* 2003; 112: 518-524.

Linee Guida: sì o no?

Luigia Brunetti, Maddalena Leone, Maria Lorè, Luigi Armenio

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, I Clinica Pediatrica - Università di Bari

Accettato per la pubblicazione il 25 gennaio 2005.

Corrispondenza: Dott.ssa Luigia Brunetti, Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, I Clinica Pediatrica, Università di Bari, Policlinico, P.zza G. Cesare 11, 70124 Bari; e-mail: l.brunetti@pediatria3.uniba.it

Negli ultimi anni, la ricerca in campo medico e biologico ha prodotto una tale quantità di nuove conoscenze che è diventato difficile per il medico prendere decisioni cliniche sulla base delle prove scientifiche disponibili.

Per ovviare a queste difficoltà, sono stati messi a punto nuovi strumenti di diffusione delle conoscenze e di aiuto alla pratica medica: le Linee Guida (LG). Secondo la definizione autorevole dell'Institute of Medicine, le LG sono "raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate mediante un processo di revisione sistematica della letteratura e delle opinioni di esperti, con lo scopo di aiutare i medici e i pazienti a decidere le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche" (1).

Le LG nascono, quindi, per rispondere ad un obiettivo fondamentale: assicurare il massimo grado di appropriatezza degli interventi, riducendo al minimo quella parte di variabilità nelle decisioni cliniche che è legata alla carenza di conoscenze e alla soggettività nella definizione delle strategie assistenziali.

Poiché l'Institute of Medicine non pone nessun vincolo o regola per quanto riguarda i modi di produzione e poiché le agenzie internazionali deputate alla produzione delle LG hanno modi e tempi differenti, sembra opportuno proporre una distinzione sulla base di alcuni principi fondamentali: è utile distinguere tra "evidence-based guidelines" (EBG) e "not evidence-based guidelines" (NEBG). La differenza fondamentale tra EBG e NEBG riguarda l'importanza attribuita dagli estensori delle Linee Guida a tre questioni

epistemologiche: la multidisciplinarietà del gruppo responsabile della produzione della LG; la valutazione sistematica delle prove scientifiche disponibili, quale base per le raccomandazioni formulate; la classificazione delle raccomandazioni in base alla qualità delle prove scientifiche che le sostengono. Accanto a questi tre, vi sono altri requisiti che condizionano l'applicabilità e l'accettazione di una LG. Tra questi vanno ricordati il rispetto dei criteri minimi di chiarezza, flessibilità e applicabilità e la definizione di indicatori opportuni per monitorare e valutare gli esiti indotti dall'adozione della LG, in termini sia di efficienza nell'uso delle risorse sia di efficacia nel conseguimento degli obiettivi clinici desiderati (1).

LG pratiche per l'asma sono state pubblicate dalla Global Initiative for Asthma (GINA); dalla British Thoracic Society, dall'Australian National Asthma Education Program and The Nordic Consensus Report. Nel 1998 Warner, et al. hanno pubblicato *Third International Pediatric Consensus Statement on the Management of Childhood Asthma*. Negli USA, il National Heart, Lung and Blood Institute ha pubblicato le *Guidelines for diagnosis and Management of Asthma*. L'American Academy of Pediatrics ha rivalutato queste ultime raccomandazioni rispetto alla gestione delle riaccerbazioni acute dell'asma in bambini al di sopra dei 5 anni. Tali raccomandazioni sono state formulate per colmare il gap tra le conoscenze attuali e la pratica clinica e migliorare la qualità delle cure per l'asma.

Nel corso degli ultimi anni l'approccio terapeutico di fondo all'asma ha subito notevoli cambiamenti. Nel '98 le LG pubblicate da Warner hanno proposto per

l'asma episodico infrequente una terapia di prima scelta con i cromoni, ed in alternativa, per i soggetti non rispondenti, con corticosteroidi per via inalatoria, per la possibilità di effetti collaterali legati a terapia di lunga durata con questi ultimi farmaci.

Sebbene recenti evidenze sulla crescita finale di soggetti asmatici dopo un trattamento di 8-10 anni con steroidi per via inalatoria a bassi dosaggi siano tranquillizzanti, l'aspetto della sicurezza non è stato chiaramente studiato in età prescolare. Infatti, i bambini in questa età hanno una velocità di crescita più rapida, un diverso metabolismo e questo potrebbe renderli più vulnerabili (2). Un crescente numero di studi ha tuttavia dimostrato che gli steroidi per via inalatoria sono efficaci nel trattamento dei bambini con asma in età prescolare e portano ad una riduzione del numero delle riacutizzazioni. La risposta migliore al trattamento con steroidi per via inalatoria si ottiene nei bambini con sensibilizzazione allergica (3) ed in quelli con un numero elevato di episodi di *wheezing* (4). La risposta sembra invece essere limitata nei bambini con *wheezing* consensuale ad infezione delle vie respiratorie. In tali condizioni, in base agli studi attualmente disponibili, non vi è indicazione ad una terapia di fondo con steroidi inalatori nei bambini con *wheezing* transitorio, se non per periodi brevi nelle fasi di riacutizzazione (5). I β_2 -agonisti long-acting vengono raccomandati come terapia associativa nel caso di asma persistente, non adeguatamente controllato dalla terapia antinfiammatoria (6). Il loro uso è approvato a partire dall'età di 4 anni. I β_2 -agonisti a breve durata d'azione mantengono il loro ruolo insostituibile come farmaci di prima scelta nelle riacutizzazioni. La terapia con cromoni è risultata poco efficace in un recente studio in bambini di età prescolare con asma persistente. Nelle ultime revisioni delle Linee Guida GINA, NHLBI e British Thoracic Society tali farmaci non sono più indicati come prima scelta nella terapia dell'asma infantile. Recentemente un antagonista recettoriale dei leucotrieni, il montelukast, è stato valutato come terapia continuativa in bambini di 2-5 anni con asma. In questo studio, tale antagonista, rispetto al placebo, ha portato ad una significativa riduzione dei sintomi respiratori e dell'uso dei β_2 -agonisti con un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello del placebo (7). La disponibilità di farmaci non steroidei come gli antileucotrieni apre quindi una nuova prospettiva nel trattamento dell'asma in età prescolare. A tal riguardo,

le LG precedentemente citate suggeriscono l'uso degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni nei bambini che richiedono una terapia di fondo. Il razionale per l'uso di questa categoria di farmaci è supportato da studi che hanno dimostrato un'elevata concentrazione di cisteinil-leucotrieni nelle secrezioni delle vie aeree di lattanti e bambini con *wheezing* indotto da infezioni respiratorie (8).

Uno studio danese ha dimostrato come l'uso del montelukast dopo infezione da VRS sia in grado di ridurre i sintomi della sindrome post-bronchiolite, caratterizzata dal ricorrere del *wheezing* o di altri sintomi di tipo asmatico (9).

Promettenti sembrano essere i risultati preliminari dello studio PREVIA, che ha coinvolto oltre 500 bambini di 2-5 anni con storia clinica di asma episodico, in cui è stato dimostrato che il trattamento con montelukast, per un anno, confrontato con il placebo riduce del 32% le riacutizzazioni asmatiche (10).

Le barriere che ostacolano l'aderenza alle LG possono essere classificate in barriere esterne e interne. Le barriere esterne includono fattori interpersonali, fattori di ordine organizzativo, fattori legati alla comunità. Le barriere interne comprendono la mancanza di conoscenza dell'esistenza delle LG, di familiarità delle stesse, di accordo verso le LG, la mancanza di efficacia personale e di aspettativa, l'inerzia verso pratiche precedenti, le consuetudini e la formazione precedentemente acquisita.

Gli interventi finalizzati a migliorare l'aderenza dei medici alle LG consistono nel focalizzare l'attenzione sulle barriere nei confronti delle LG. La mancanza di conoscenza e di familiarità può essere superata mediante un'informazione medica continua; la mancanza di accordo attraverso l'incontro dei medici con opinion leader oppure mediante la loro partecipazione alla formulazione delle LG. Per quanto riguarda la mancanza di efficacia personale, possibili interventi sono la verifica ed il ritorno delle performance individuali, un'educazione medica che focalizzi l'attenzione sullo sviluppo professionale e sull'apprendimento interattivo. Infine l'inerzia verso pratiche precedenti può essere superata mediante l'utilizzo di strategie motivate da verifiche e feedback di opinion leader.

Potenziati svantaggi delle LG possono derivare da tentativi di standardizzazione delle cure che non tengano conto dell'eterogeneità dei pazienti e della complessità delle decisioni mediche. Inoltre, l'utilizzo delle LG ha creato difficoltà medico-legali,

forrendo uno standard arbitrario di cura che può essere citato in tribunale. L'aderenza alle LG, infine, può incrementare l'uniformità delle cure, in modo che pazienti con la stessa patologia possano essere trattati con lo stesso protocollo, indipendentemente

dallo stato sociale, razziale ed economico. Le LG possono aiutare ad evitare le inefficienze ed ad ottimizzare i costi delle spese sanitarie, identificando le pratiche che non sono necessarie e quelle eccessivamente costose.

Bibliografia

1. Field MJ, Lohr KN (eds). *Guidelines for Clinical Practice: from development to use*. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academy Press 1992.
2. Anhoj J, Bisgaard AM, Bisgaard H. *Systemic activity of inhaled steroids in 1-3 year old children with asthma*. *Pediatrics* 2002; 109: e40.
3. Pao C, McKenzie S. *Randomized controlled trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 945-949.
4. Kaditis AG, Gourgoulialis K, Winnie G. *Antiinflammatory treatment for recurrent wheezing in the first five years of life*. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35: 241-252.
5. Mckean M, Ducharme F. *Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood (Cochrane Review)*. The Cochrane Library, issue 1, 2002.
6. Byrnes C, Shrewsbury S, Barnes PJ, Bush A. *Salmeterol in paediatric asthma*. *Torax* 2000; 55: 780-784.
7. Knorr B, Franchi L, Bisgaard H, et al. *Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years*. *Pediatrics* 2001; 108: 68-77.
8. Van Schaik SM, Tristram D, Nagpal I, et al. *Increased production of INF-gamma and cysteinyl leucotrienes in virus induced wheezing*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 630-636.
9. Bisgaard H. *A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus post-bronchiolitis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 379-383.
10. Bisgaard H, Zielen S, Giles L, et al. *Montelukast and deprevention of viral induced asthma (The PRE-VIA study)*. *Eur Respir J* 2003; 22: 533.

Congressi

Congresses

APRILE 2005

Le patologie respiratorie stagionali

Roma 2 aprile 2005

Segreteria organizzativa:

OLYMPIA congressi s.r.l.

Tel. 06.97275701

Fax 06.97275701

E-mail: info@olympiacongressi.it

7° Congresso Nazionale SIAIP

L'allergologia e l'immunologia nella pratica pediatrica: tra evidenze e intuizioni

Roma 6 - 9 aprile 2005

Segreteria organizzativa:

Idea Congress

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

5° Congresso Nazionale Società Italiana di Infettivologia Pediatrica

Napoli 14 - 16 aprile 2005

Segreteria scientifica:

Dott. G. De Marco, Dot.ssa E. Bruzzese, Dott. R. Berni Canani

Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II"

Tel. 081.7464232

Fax 081.5451278

E-mail: alfguari@unina.it

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR

Tel. 055.2480202

Fax 055.2480246

E-mail: css@css-congressi.it

MAGGIO 2005

Integrated care: allergologia, pneumologia e chirurgia toracica nella gestione del paziente respiratorio

Mantova 8 - 10 maggio 2005

Segreteria organizzativa:

Update International Congress

Tel. 02.70125490

Fax 02.700503943

E-mail: segreteria@updateintcong.it

ATS 2005 - San Diego International Conference

San Diego (CA, USA) 20 - 25 maggio 2005

Segreteria scientifica:

ats2005@thoracic.org

IX Giornata Nazionale del Respiro

29 maggio 2005

Info: www.giornatadelrespiro.pneumonet.it

9° Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Chieti-Montesilvano (PE) 30 maggio - 1 giugno 2005

Segreteria organizzativa:

AISC & MGR - AIM Group

Tel. 055.2480202

Fax 055.2480246

E-mail: simri05@aimgroup.it

GIUGNO 2005

19° World Allergy Congress

Monaco (Germania) 26 giugno - 1 luglio 2005

Segreteria scientifica:

Johannes Ring

Department Dermatology and Allergy

Biederstein

Technical University Munich

Tel. +49.(0)89.4140.3205

Fax +49.(0)89.4140.3173

Segreteria organizzativa:

Congrex Sweden AB

Tel. +49.(0)89.5482340

Fax +49.(0)89.54823444

E-mail: wac2005@i-plan.de

www.congrex.com/wac2005

SETTEMBRE 2005

ERS Congress 2005

Copenhagen 17 - 21 settembre 2005

Segreteria scientifica:

www.ersnet.org



Domanda di ammissione per nuovi Soci

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

DATI PERSONALI

Cognome e Nome _____

Luogo e data di nascita _____

Domicilio (via/piazza) _____

CAP _____ Città _____ Prov. _____ Regione _____

Sede di lavoro _____ Reparto _____

Indirizzo _____

Recapiti telefonici: Casa _____ Studio _____ Fax _____

Ospedale _____ Cellulare _____ e-mail _____

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

Universitario

Ospedaliero

Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario

Professore Associato

Ricercatore

Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello

Dirigente di 1° Livello

Altro _____

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

Allergologia

Disturbi respiratori nel sonno

Educazione

Endoscopia bronchiale e delle urgenze respiratorie

Fisiopatologia respiratoria

Riabilitazione respiratoria

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

Data _____

Firma del Richiedente _____

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

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

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



La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, casi clinici, lettere al direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

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

NORME GENERALI

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

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, in inglese;
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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

libri:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

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

Per la corrispondenza anagrafica e scientifica:

Prof. Angelo Barbato

Dipartimento di Pediatria

Università di Padova

Via Giustiniani 3

35128 Padova

barbato@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

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

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

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

25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00

25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00

25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

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

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale

- per 75 copie, sconto del 10% sul totale

- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

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

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

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

Primula Multimedia S.r.l.

Via C. Angiolieri, 7

56010 Ghezzano - Pisa

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Il ruolo dell'ambiente
nelle malattie respiratorie del bambino

- 1** *Environment and respiratory diseases in children*
S. Leonardi, N. Rotolo, G. Marchese, M. La Rosa

La bronchiolite e l'asma

- 2** *Bronchiolitis and asthma*
F. Sessini, M. Copul, G. B. Corona, G. Carboni, A. Corrias

Quando non era asma

- 3** *When it wasn't asthma*
A. Fiocchi, R. Startari, L. Terracciano, A. Martelli, T. Sarratud

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

- 4** *Relationships between asthma in children and adults*
M. Baldini, L. Boselli, S. Geraci, G. Paci, G. Viegi

Asma e BPCO:
similitudini e differenze

- 5** *Similarities and discrepancies between COPD and severe asthma*
L. M. Fabbri, F. Luppi, L. Corbetta

Immunoterapia sublinguale:
dal meccanismo d'azione alle evidenze cliniche

- 6** *Sublingual immunotherapy: from mechanisms of action to clinical evidence*
F. Frati, L. Sensi, G. Di Cara, C. Incorvaia, F. Marcucci