Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)
Official Journal of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XX Congresso SIMRI

Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra (e dello pneumologo)

I test non convenzionali

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

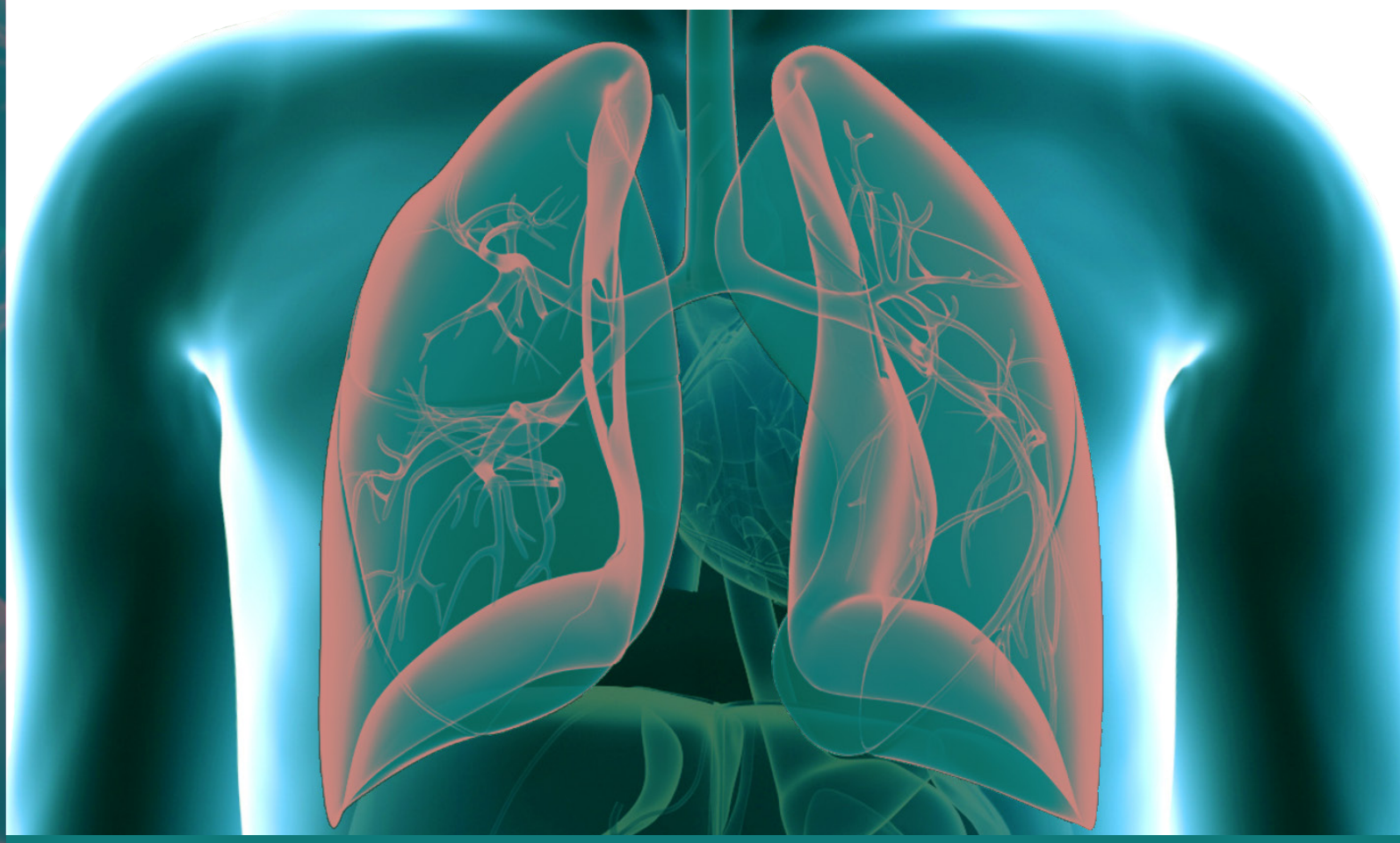
L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Lo stato di salute del nostro SSN

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con *wheezing* ricorrente

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI



Periodico di aggiornamento medico
volume 16 | numero 64 | dicembre 2016
www.simri.it

Giannini Editore

INDICE

Editoriale 3

View point
Luigi Terracciano

Lo stato di salute del nostro SSN 4

Walter Gualtiero Ricciardi

Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra (e dello pneumologo) 7

How environment is changing paediatrician's (and pulmonologist's) profession
Giovanni Viegi, MD, FERS

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica 15

Update on Pediatric Pulmonary Invasive Aspergillosis
Lorenza Romani, Livia Gargiullo, Patrizia D'Argenio

I test non convenzionali 23

Unconventional tests
Alberto Martelli, Lorenza Serradori, Giovanni Traina, Francesca Atzeri

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente 29

Suspecting food allergy in children with recurrent wheezing
Iride Dello Iacono, Marcello Bergamini, Maria Carmen Verga, Antonella Casani, Angela La Marca, Giovanni Simeone, Journal Club on Line SIMRI

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT 34

Specific immunotherapy: between SLIT and SCIT
Fernanda Chiera, Giuseppe Crisafulli, Lucia Caminiti, Francesco Paravati, Giovanni B. Pajno

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande 41

The child with respiratory disease becomes an adult
Claudio Micheletto

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI 45

Pneumologia Pediatrica

Volume 16, n. 64 - dicembre 2016

Direttore Responsabile
Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica
Stefania La Grutta (Palermo)
Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica
Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale
Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore
Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninispa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale
Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa
Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di gennaio 2016

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con *wheezing* ricorrente

Suspecting food allergy in children with recurrent wheezing

Iride Dello Iacono[1], Marcello Bergamini[2], Maria Carmen Verga[3], Antonella Casani[4], Angela La Marca[1], Giovanni Simeone[5], Journal Club on Line SIMRI

[1] UOS Pediatria Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; [2] Pediatra di famiglia AUSL, Ferrara; [3] Pediatra di famiglia ASL Salerno, Vietri sul Mare; [4] Pediatra di famiglia ASL Benevento; [5] Pediatra di famiglia ASL Brindisi, Mesagne

Corrispondenza: Iride Dello Iacono email: iridedello@gmail.com

Riassunto: Il *wheezing* e le allergie alimentari (AA) sono patologie relativamente frequenti in età prescolare, fra le quali è spesso ipotizzata una relazione causale. Il Gruppo di studio SIMRI "*Journal Club on Line*" ha sviluppato due *Critically Appraised Topics* per chiarire se l'AA possa essere un fattore causale di *wheezing* ricorrente, quando non rispondente alle comuni terapie, in una popolazione di bambini in età prescolare ed in bambini affetti da dermatite atopica (DA). I risultati della ricerca, condotta secondo gli specifici criteri di selezione gerarchica e saturazione teoretica, e la valutazione delle evidenze hanno portato alla formulazione delle seguenti raccomandazioni:

- non è raccomandato ricercare una AA in un bambino con *wheezing* ricorrente e storia familiare di atopia in assenza di una clinica che evidenzi un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori;
- nei bambini con DA e *wheezing* ricorrente è raccomandabile praticare un *work-up* completo per la eventuale diagnosi di AA solo quando si sospetti un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori.

Parole chiave: *Wheezing* ricorrente, Asma, Allergia Alimentare, Dermatite Atopica.

Summary: Wheezing and food allergy (FA) are relatively common disorders in preschool children for which it is often assumed a causal relationship. The SIMRI Study Group "Journal Club on Line" has developed two Critically Appraised Topics to clarify whether FA can be a causative factor for recurrent wheezing not responsive to common treatments in a population of preschool children and in children with atopic dermatitis (AD).

Research results, obtained according to specific hierarchical selection and theoretical saturation criteria, and evidence evaluation have led to the following recommendations:

- looking for FA in a child with recurrent wheezing and family history of atopy, but no evidence of manifestations entailing a causal relationship between the ingestion of a specific food and the onset of respiratory symptoms is not recommended;
- in children with recurrent wheezing and DA a thorough work-up for the diagnosis of FA is recommended only when a causal relationship between the ingestion of a specific food and the onset of respiratory symptoms is suspected.

Key words: Recurrent wheezing, Asthma, Food Allergy, Atopic Dermatitis.

INTRODUZIONE

Studi di popolazione hanno mostrato che, approssimativamente, uno su tre bambini manifesta almeno un episodio di *wheezing* prima del terzo compleanno e che il fenotipo più comune, nei bambini piccoli, è rappresentato dal *wheezing* virale episodico o ricorrente (1).

Una recente metanalisi ha stimato la prevalenza del *wheezing* nel mondo ed in particolare del *wheezing* ricorrente in bambini di età inferiore ai due anni.

Nei paesi europei la prevalenza di *wheezing* è risultata del 30.68% (95%CI, 35.17–36.96), mentre quella del *wheezing* ricorrente era del 19.27% (95%CI, 18.44–20.11) (2).
Si tratta quindi di un problema clinico molto comune che impegna i pediatri di tutto il mondo.
Negli ultimi 20 anni numerosi studi hanno confermato l'eterogeneità clinica del *wheezing* prescolare in termini di *pattern* temporali, prendendo in considerazione variabili come l'età di inizio e di potenziale risoluzione dei sintomi, i fattori di rischio, la storia familiare e personale di atopia, l'esposizione ambientale, i fattori intrauterini, la predisposizione genetica e l'evoluzione verso l'asma dei differenti fenotipi (3).
La relazione tra asma ed allergia alimentare (AA) è stata a lungo studiata e la gestione dei bambini che presentano entrambe le condizioni costituisce un problema crescente.
L'asma e l'AA sono in stretta relazione poiché riconoscono gli stessi fattori di rischio, quali la familiarità per allergia, la dermatite atopica (DA) e la sensibilizzazione allergica, e possono coesistere nello stesso paziente ed influenzarsi reciprocamente nel loro decorso (4).
La relazione tra *wheezing* prescolare ed AA, di contro, è molto dibattuta.
Il presente articolo è suddiviso in due parti. Nella prima, partendo da uno scenario clinico, abbiamo realizzato un *Critically Appraised Topic* (CAT) per dare una risposta al quesito specifico sulla possibile relazione tra AA e *wheezing* ricorrente in bambini senza DA.
Nella seconda parte, invece, abbiamo elaborato lo stesso CAT in bambini con concomitante DA.

PRIMO SCENARIO CLINICO

Giovanni, 16 mesi, è nato a termine da parto eutocico con peso di 3450 g.
Non vi è stata sofferenza neonatale. All'età di 4 mesi viene diagnosticata una bronchiolite e, da allora, ogni 3 settimane presenta *wheezing* di media entità con assenza di sintomi negli intervalli intercritici. La madre è affetta da asma bronchiale allergico e da piccola, a causa di una DA, ha seguito una dieta priva di proteine del latte.
Giovanni non ha ancora eseguito alcun test allergometrico per alimenti e/o allergeni inalatori.
I genitori chiedono all'allergologo se è possibile che un *wheezing* di media entità che ricorre ogni 3 settimane (che quindi necessita di trattamento combinato con corticosteroidi orali e beta-2 agonisti a breve durata d'azione) possa essere legato ad una AA.
Seguendo il criterio di selezione gerarchica delle evidenze si è, per prima cosa, verificato se esistono delle linee guida *evidence based* che forniscano una risposta al quesito specifico, ovvero se tra le manifestazioni di AA vi possa essere anche il *wheezing* ricorrente.
Sono state esaminate 3 linee guida sulla AA (5-7) ed una più specificamente orientata all'allergia alle proteine del latte vaccino (8). Le linee guida della *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* evidenziano che "*Respiratory manifestations of IgE-mediated Food Allergy (FA) occur frequently during systemic allergic reactions and are an important indicator of severe anaphylaxis. However, FA is an uncommon cause of isolated respiratory symptoms, namely those of rhinitis and asthma"* (5). Le line guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* danno indicazioni generali sull'opportunità di consulenza allergologica specialistica qualora, in un determinato caso, si possa supporre l'esistenza di un rapporto specifico tra sintomi respiratori ed AA (6). In particolare, le linee guida sottolineano che "*Evidence from two low quality studies showed that asthma and other respiratory symptoms, such as acute laryngoedema or bronchial obstruction with difficult breathing, were indications to refer a child to secondary or specialist care"*. Nessuna menzione relativamente al nostro quesito specifico nelle altre due linee guida (7-8).
Sono state esaminate tre ulteriori linee guida, di cui le prime due tra le più autorevoli sull'asma e la terza sul *wheezing* dei primi due anni di vita (9-11). Qualche riferimento è stato trovato nella linea guida della *Global Initiative for Asthma*, la quale evidenzia che *"In patients with confirmed food allergy, it is important to assess for asthma. Children with food allergy have a four-fold increased likelihood of having asthma compared with children without food allergy. Refer patients with suspected food allergy or intolerance for specialist allergy assessment.*

This may include appropriate allergy testing such as skin prick testing and/or blood testing for specific IgE. On occasion, carefully supervised food challenges may be needed" (9).
Non vi è invece alcun elemento dirimente nella linea guida prodotta dallo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (10). Maggiore rilievo alla relazione AA-*wheezing* viene dato dalla linea guida della *American Thoracic Society*, nella quale vengono definiti "*infants with persistent wheezing*" i bambini di età inferiore ai 24 mesi con episodi di *wheezing* ricorrente o persistente. *Il documento in relazione allo specifico quesito, oggetto della nostra ricerca, si pone la seguente questione: "Should infants without eczema who have persistent wheezing despite treatment with bronchodilators, inhaled corticosteroids, or systemic corticosteroids undergo empiric food avoidance?"* (11*)* La raccomandazione che scaturisce dall'analisi delle evidenze è la seguente: "*For infants without eczema who have persistent wheezing despite treatment with standard therapies, we do NOT suggest to use empiric food avoidance (conditional recommendation, very low quality of evidence). We recommend research to determine whether or not empiric food avoidance is beneficial for the subgroup of infants who are IgE-positive to food antigens*" (11).
Tra le revisioni sistematiche, quella di Dick et al valuta l'associazione fra numerose "esposizioni", di cui molte di natura "alimentare", e lo sviluppo di asma acuto o *wheezing* ricorrente, non indagando, tuttavia, la relazione diretta tra assunzione di un alimento e comparsa del *wheezing* (12). Infine, abbiamo esaminato gli studi originali, selezionandone tre (13-15), di cui però solo uno valuta l'eventuale relazione causale tra AA e *wheezing*, anche se in bambini di 6-8 anni (15).
Lodge et al nel 2014 hanno eseguito uno studio su una coorte di 620 bambini ad alto rischio di allergia alle proteine del latte, presentando i dati di *follow-up* a 12 anni relativi all'effetto di differenti fattori di esposizione nelle prime epoche di vita sui diversi fenotipi di *wheezing* (13). L'intervento randomizzato originale era costituito dall'assunzione di tre tipi di latte: una formula convenzionale, una formula di soia ed un idrolisato parziale di sieroproteine del latte vaccino.
Tra i fattori alimentari presi in considerazione, l'allattamento al seno per oltre 3 mesi risultava associato con un ridotto rischio di *early transient* e di *late-onset wheeze*, mentre la sensibilizzazione ad allergeni alimentari a 12 mesi era associata ad un aumentato rischio di sviluppo del fenotipo *intermediate-onset wheeze* [RR = 2.77 (1.56-4.94)].
Tuttavia, l'analisi aggiustata per il fattore "sensibilizzazione ad aero-allergeni" risultava in una riduzione del rischio per sensibilizzazione alimentare (-41%). Anche per questo fenotipo quindi il rischio corretto non è statisticamente significativo [RR=1.63(0.92-2.88)].
Recentemente, Woicka-Kolejwa et al hanno effettuato uno studio retrospettivo che indaga la relazione fra AA ed aumentato rischio di infezioni respiratorie ricorrenti delle alte e basse vie aeree oltre che di asma (14). L'analisi include 280 bambini di età ≤10 anni in cui l'AA IgE-mediata era stata diagnosticata durante 18 mesi di osservazione.
Gli autori concludono che nei bambini di età compresa tra 1 e 2 anni la sensibilizzazione alla β-latto-globulina incrementa il rischio di infezioni respiratorie ricorrenti (OR = 3.91; 95%CI, 1.03-14.87). Infine, Krogulska e collaboratori hanno studiato l'impatto degli allergeni alimentari sui sintomi respiratori e sulla reattività bronchiale in una popolazione di 362 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 18 anni (15). Sono stati selezionati 50 pazienti asmatici con sospetto di concomitante AA sulla base della storia clinica e della positività delle IgE.
Essi sono stati sottoposti a Test di Provocazione Orale in doppio cieco contro placebo, preceduto e seguito da una spirometria e da un *challenge* con inalazione di metacolina per la valutazione della reattività bronchiale aspecifica. Dei 50 bambini con asma allergico e sospetta AA, 22 risultavano positivi al *challenge* alimentare e costituivano il gruppo attivo, mentre i 18 negativi al *challenge* costituivano il gruppo controllo. Alla luce dei risultati, si conclude che gli allergeni alimentari raramente costituiscono un trigger di reazioni bronco-ostruttive in bambini affetti da asma allergico. Tuttavia, questi allergeni potrebbero accrescere la reattività bronchiale, nonostante manchino evidenti segni respiratori e/o una riduzione del FEV_1.

CONCLUSIONI DEL PRIMO SCENARIO

Le prove di un'associazione causale fra introduzione di alimenti ed asma acuto ricorrente nel bambino a rischio familiare per atopia sono sostanzialmente inconsistenti.
Non è pertanto raccomandato ricercare l'esistenza di un'AA in un bambino con *wheezing* ricorrente e storia familiare di atopia in assenza di una clinica che evidenzi un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori.

SECONDO SCENARIO CLINICO

Giovanni, 30 mesi, è nato a termine da parto eutocico con peso di 3450 g.
Non vi è stata sofferenza neonatale. Dall'età di 2 mesi presenta DA di media gravità, trattata topicamente con cortisonici, idratanti ed emollienti. È a dieta libera ed ha introdotto latte, uovo, pesce e frumento secondo il regolare schema di alimentazione complementare.
All'età di 4 mesi viene diagnosticata una bronchiolite e, da allora, ogni 3 settimane presenta *wheezing* di media entità con assenza di sintomi negli intervalli inter-critici.
I genitori chiedono all'allergologo se è possibile che un *wheezing* di media entità che ricorre ogni 3 settimane (che quindi necessita di trattamento combinato con corticosteroidi orali e beta-2 agonisti a breve durata d'azione) possa essere legato ad una AA.
Per quanto riguarda la ricerca e la valutazione sia delle linee gguida, sia delle rrevisioni ssistematiche, non si riscontrano differenze sostanziali rispetto a quanto già esaminato per il primo CAT. La successiva disamina degli sstudi originali, limitata agli ultimi 10 anni, ha permesso di selezionare diversi articoli pertinenti al nostro specifico quesito (16-20), di cui solo 2 prospettici (16, 19). Yao et al hanno sstudiato una coorte di 116 bambini con dermatite cronica arruolati prima della comparsa del primo episodio di *wheezing* e seguiti per un anno (16).
Gli autori concludono che "*Milk sensitization, egg sensitization, or both were associated with heightened airway reactivity before wheezing and after the onset of wheezing; however, these factors were not associated with an increased risk of wheezing*". Un successivo studio *cross-sectional* ha dimostrato che "*Children with food allergy were 3.1 (p = 0.003) and 2.3 (p = 0.003) times more likely to have asthma in the presence of allergic rhinitis and tree nuts-peanut allergy, respectively. Interestingly, children with atopic dermatitis were 0.5 (p = 0.005) times less likely to have asthma*" (17). Due ulteriori studi non hanno rilevato alcuna relazione causale tra AA e sviluppo di *wheezing* (18, 19); quest'ultimo sembra invece essere associato ad infezioni, esposizione a fumo passivo e frequente assunzione di antibiotici (19).
Infine, Krogulska et al hanno riportato che su 180 bambini con asma allergico 24 presentavano un'allergia IgE mediata, mentre solo 11 manifestavano sintomi respiratori concomitanti, concludendo che "*Children with food-induced asthma exacerbations demonstrated significantly greater severity, poorer control, and worse morbidity compared to those without"* (20).

CONCLUSIONI DEL SECONDO SCENARIO

Alla fine degli anni 80, alcune revisioni narrative sottolineavano che la percentuale di soggetti con *wheezing* e concomitante AA fosse molto bassa e che il *wheezing*, come unico segno di AA, fosse insolito anche nel bambino con DA (21, 22). La disamina della letteratura non ha identificato alcuno studio che abbia provato il ruolo causale dell'AA in bambini con *wheezing* e DA.
Nei bambini con DA e *wheezing* ricorrente è raccomandabile praticare un *work-up* completo per la eventuale diagnosi di AA solo quando si sospetti un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori.

BIBLIOGRAFIA

(1) Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.

(2) Alvarez-Alvarez I, Niu H, Guillen-Grima F, et al. *Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants*. Allergol Immunopathol 2016; 0301: 30122-30127.

(3) Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. *Childhood asthma-predictive phenotype*. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 664-670.

(4) Caffarelli C, Garrubba M, Greco C, et al. *Asthma and Food Allergy in Children: Is There a Connection or Interaction?* Front Pediatr 2016; 4: 34.

(5) Boyce JA, Assaad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1-58.

(6) Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Food Allergy in Children and Young People: Diagnosis and Assessment of Food Allergy in Children and Young People in Primary Care and Community Settings*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2011; 2: 68.

(7) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy*. Allergy 2014; 69: 1008-1025.

(8) Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. *BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy*. Clin Exp Allergy 2014; 44: 642-672.

(9) Global Initiative for Asthma. *Global Strategy For Asthma Management And Prevention*. Updated 2016. www.ginasthma.com.

(10) James DR, Lyttle MD. *British guideline on the management of asthma: SIGN Clinical Guideline*. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016; 101: 319-322.

(11) Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, et al. *Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing*. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 356-373.

(12) Dick S, Friend A, Dynes K, et al. *A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years*. BMJ Open 2014;. 4 e006554 doi:10.1136/bmjopen-2014-006554.

(13) Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, et al. *Early life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort*. J Pediatr 2014; 164: 289-294.

(14) Woicka-Kolejwa K, Zaczeniuk M, Majak P, et al. *Food allergy is associated with recurrent respiratory tract infections during childhood*. Postepy Dermatol Alergol 2016; 33: 109-113.

(15) Krogulska A, Dynowski J, Jędrzejczyk M, et al. *The impact of food allergens on airway responsiveness in school children with asthma: A DBPCFC study*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 787-795.

(16) Yao W, Barbé-Tuana FM, Llapur CJ, et al. *Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 483-488.

(17) Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. *Phenotypes of IgE mediated food allergy in Turkish children*. Allergy Asthma Proc 2011; 32: 47-55.

(18) Wisniewski JA, Agrawal R, Minnicozzi S, et al. *Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy 2013; 43: 1160-1170.

(19) Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Smejda K, et al. *Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze*. Allergy Asthma Proc 2014; 35: 382-389.

(20) Krogulska A, Dynowski J, Funkowicz M, et al. *Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study*. Allergy Asthma Immunol Res 2015; 7: 547-556.

(21) Heiner DC. *Respiratory diseases and food allergy*. Ann Allergy 1984; 53: 657-664.

(22) Businco L, Falconieri P, Giampietro P, et al. *Food allergy and asthma*. Pediatr Pulmonol 1995; 11: 59-60.