

SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

Volume 9, n. 35

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

Al confine fra pneumologia e immuno-allergologia pediatrica

Inserto speciale: Paediatric Hermes

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

Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society

[www.simri.it](http://www.simri.it)

Paediatric HERMES: <  
a European Syllabus in Paediatric Respiratory Medicine

La suscettibilità genetica alle infezioni respiratorie <

Czech Republic Denmark Allergia alimentare e asma <

Rinite allergica ed asma in età pediatrica <

Aspergillosi broncopulmonare <

Asma e apoptosi <

Le malattie respiratorie ad eosinofili nel bambino <

Corticosteroidi per via orale in bambini di età <  
pre-scolare con wheezing episodico virale:  
cosa resta di questa terapia?

Primula

Slovenia

Spain

Sweeden

United Kingdom

France

Germany

Greece

Hungary

Ireland

Lithuania

Luxembourg

Malta

Netherlands

Poland

Portugal

Romania

Slovakia



**Inserto speciale: Paediatric Hermes**

Editoriale: Paediatric HERMES syllabus:  
un'importante tappa per armonizzare la  
Medicina Respiratoria Pediatrica in Europa \_\_\_\_\_ 5

Paediatric HERMES:  
a European Syllabus in Paediatric  
Respiratory Medicine \_\_\_\_\_ 7

*Gappa M, Noël JL, Séverin T, Baraldi E, Bush A, Carlsen KH,  
de Jongste J, Eber E, Fauroux B, McKenzie S, Palange P,  
Pohunek P, Priftis K, Wildhaber J, Zivkovic Z, Zach M, Paton J*

**Al confine fra pneumologia e immuno-allergologia pediatrica**

Editoriale \_\_\_\_\_ 21

La suscettibilità genetica alle  
infezioni respiratorie \_\_\_\_\_ 22

*F. Cardinale, F. Cristofori, I. Chinellato, F. Di Domenico,  
A. Cappiello, F. Carella, P. Piccarreta, M. F. Mastrototaro*

Allergia alimentare e asma \_\_\_\_\_ 34

*A. Martelli, A. Caddeo, S. El Oksha, E. Calcinaï,  
L. Terracciano, A. Fiocchi*

Rinite allergica ed asma in età pediatrica \_\_\_\_\_ 42

*M. Tosca, G. Ciprandi*

Aspergilloso broncopolmonare \_\_\_\_\_ 50

*V. Raia, F. De Gregorio, P. Buonpensiero, A. Sepe*

Asma e apoptosi \_\_\_\_\_ 55

*F. M. de Benedictis, D. de Benedictis, C. Gabriele*

Le malattie respiratorie ad eosinofili  
nel bambino \_\_\_\_\_ 67

*N. Fuiano*

**RUBRICA: journal club**

Corticosteroidi per via orale in bambini di  
età pre-scolare con wheezing episodico virale:  
cosa resta di questa terapia? \_\_\_\_\_ 79

*E. Opocher, M. Balzani, M. Zambolin, L. Bartolini, E. Baraldi*

Congressi \_\_\_\_\_ 83

Articoli del prossimo numero \_\_\_\_\_ 85

# Pneumologia Pediatrica

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

**Volume 9, n. 35 - Settembre 2009**

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

*Direttore scientifico*

Baraldi Eugenio (Padova)

*Codirettori scientifici*

Rusconi Franca (Firenze)  
Santamaria Francesca (Napoli)

*Segreteria scientifica*

Carraro Silvia (Padova)

*Comitato editoriale*

Barbato Angelo (Padova)  
Bernardi Filippo (Bologna)  
Cutrera Renato (Roma)  
de Benedictis Fernando Maria (Ancona)  
Peroni Diego (Verona)  
Rusconi Franca (Firenze)  
Santamaria Francesca (Napoli)  
Tripodi Salvatore (Roma)

*Gruppo Allergologia*

coord. Marsiglia Gianluigi (Pavia)

*Gruppo Disturbi respiratori nel sonno*

coord. Brunetti Luigia (Bari)

*Gruppo Educazione*

coord. La Grutta Stefania (Palermo)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e  
delle Urgenze respiratorie*

coord. Midulla Fabio (Roma)

*Gruppo Fisiopatologia respiratoria*

coord. Verini Marcello (Chieti)

*Gruppo Riabilitazione respiratoria*

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

*Gruppo Il polmone suppurativo*

coord. Canciani Mario (Udine)

*Direttore responsabile*

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2009 by Primula Multimedia

*Editore*

Primula Multimedia S.r.L.  
Via G. Ravizza, 22/b  
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto  
Tel. 050 9656242; fax 050 3163810  
e-mail: info@primulaedizioni.it  
www.primulaedizioni.it

*Redazione*

Walker Manuella

*Realizzazione Editoriale*

Primula Multimedia S.r.L.

*Stampa*

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



## Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

### DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale		Cellulare	e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea \_\_\_\_\_

Specializzazioni \_\_\_\_\_

Altri titoli \_\_\_\_\_

### CATEGORIA

Universitario       Ospedaliero       Pediatra di libera scelta

### QUALIFICA UNIVERSITARIA

Professore Ordinario       Professore Associato       Ricercatore       Altro \_\_\_\_\_

### QUALIFICA OSPEDALIERA

Dirigente di 2° Livello       Dirigente di 1° Livello       Altro \_\_\_\_\_

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data \_\_\_\_\_ Firma del Richiedente \_\_\_\_\_

Soci presentatori (cognome e nome) \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

1) \_\_\_\_\_

2) \_\_\_\_\_

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avvenuto versamento  
(quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano  
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

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

### **Paediatric HERMES syllabus: un'importante tappa per armonizzare la Medicina Respiratoria Pediatrica in Europa**

Il progetto *Paediatric HERMES* (*Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists*) nasce nel 2007 come *Task Force* dell'Assemblea Pediatrica della *European Respiratory Society* (ERS) con lo scopo di aggiornare il precedente *Syllabus* del 2002, sviluppare materiale educativo e porre le basi per creare un *Curriculum* ed un esame Europeo per specialisti in Medicina Respiratoria Pediatrica (PRM). Il nuovo *Syllabus* Europeo viene pubblicato integralmente in questo numero della nostra rivista.

La PRM è una giovane sottospecialità della Pediatria che ha iniziato a svilupparsi negli Stati Uniti e in Australia e, più di recente, in alcune nazioni europee come Inghilterra, Olanda, Austria, Germania e Svizzera. Grazie all'impegno del professor Max Zach, affiancato dal professor Attilio Boner, la pneumologia pediatrica è stata fra le prime sottospecialità riconosciute in Europa dalla *Union of European Medical Specialists* (UEMS). In Italia la sottospecialità in PRM non è ancora formalmente riconosciuta anche se numerosi centri di Pneumologia Pediatrica hanno ottenuto l'accreditamento dall'ERS. La SIMRI è attivamente impegnata con varie iniziative per la formazione dei giovani che si avvicinano alla pneumologia pediatrica ed è coinvolta nei programmi di accreditamento Europeo.

Il nuovo *Syllabus* Europeo definisce le competenze che un tirocinante in PRM dovrebbe acquisire per diventare uno specialista in questa disciplina. Il *Syllabus* è stato sviluppato utilizzando un processo interattivo standardizzato chiamato "Delphi", in stretta collaborazione con esperti del settore di 20 nazioni europee. Il *training* in PRM include 21 moduli obbligatori e alcuni moduli opzionali. La flessibilità del *Syllabus* è uno degli elementi su cui si è basata l'iniziativa in modo da facilitarne l'applicabilità nelle diverse realtà delle nazioni europee.

I prossimi traguardi del progetto HERMES Pediatrico, coordinato dalla professoressa Monika Gappa, sono lo sviluppo di un *Curriculum* che descrive in dettaglio i metodi raccomandati per il *training* e i metodi di valutazione del tirocinante. A questo seguirà un programma di visite per l'accreditamento dei centri di *training* e lo sviluppo di una rete europea di centri riconosciuti di Pneumologia pediatrica.

Infine verrà sviluppato un esame facoltativo per un diploma europeo che permetterà la libera circolazione degli specialisti in PRM.

Le malattie respiratorie pediatriche sono fra le cause più importanti di morbilità e mortalità nei bambini. Il progetto HERMES Pediatrico ha posto le basi per portare al meglio la qualità della medicina respiratoria pediatrica in Europa, un'occasione che non possiamo lasciarci sfuggire!

*Eugenio Baraldi*  
baraldi@pediatria.unipd.it

*Giovanni Rossi*  
giovannirossi@ospedale-gaslini.ge.it

# Inserto

---

## *Insert*

### ***Dati tratti da:***

Gappa M, Noël JL, Séverin T, Baraldi E, Bush A, Carlsen KH, de Jongste J, Eber E, Fauroux B, McKenzie S, Palange P, Pohunek P, Priftis K, Wildhaber J, Zivkovic Z, Zach M, Paton J. *Paediatric HER-MES: a European Syllabus in Paediatric Respiratory Medicine*. *Breathe* 2009; 5 (3): 237-247.



# Paediatric HERMES: a European Syllabus in Paediatric Respiratory Medicine

Respiratory diseases remain among the leading causes of morbidity and mortality in children. Yet paediatric respiratory medicine (PRM) is a young subspecialty which only started to develop in the 1940s. Many of the early leaders were physiologists and clinicians with a special interest in the breathing of children, who applied physiological techniques to study lung function in children [1].

With scientific advances, and thus the increasing difficulties of mastering the whole discipline of children's medicine, the need for subspecialisation has become imperative. The subspecialty of PRM has come a long way and in Europe, PRM continues to evolve towards a consolidated and recognised tertiary care subspecialty. Structured programmes for education and training in PRM are now central to the development of the subspecialty and to a longer-term goal of ensuring the best quality of care for all children with respiratory problems. Harmonising education and training at the European level will have a major role in achieving this goal and is thus a priority for all involved in clinical care of children with respiratory diseases.

Working towards this more than 10 years ago, the Long Range Planning Committee of the Paediatric Assembly of the European Respiratory Society (ERS), led by Max Zach, developed the first Training Syllabus for Paediatric Respiratory Medicine as a tertiary care subspecialty. This pioneering syllabus specified both the content of training and curriculum components and has since served as a model for other specialties. However, this first syllabus was developed by a few distinguished European specialists in PRM, and at that stage, there were only limited opportunities for wider consultation. Following the example of the ERS adult HERMES (Harmonised Education in

Respiratory Medicine for European Specialists) Task Force, the Paediatric Assembly voted for an update of the existing syllabus. An application for a Task Force to tackle this task was thus put forward through the ERS School and approved by the ERS Executive Committee.

The paediatric HERMES initiative was therefore launched to develop updated European standards for training in the PRM subspecialty. Aligned with the ERS's mission, and driven by the impetus of the successful adult HERMES, the paediatric HERMES Task Force set to work. The initiative was strongly supported by the ERS School and the Tertiary Care Group of the Paediatric Section of the Union Européenne des Médecins Spécialistes (UEMS) as well as the Forum of European Respiratory Societies (FERS). This project, which will last an estimated 5 years, aims to develop a range of consensus documents and activities for the education and training of paediatric respiratory medicine specialists, including (figure 1):

- 1) a European syllabus;
- 2) a European curriculum;
- 3) a European examination in PRM; and
- 4) development of training networks and training centre accreditation.

This paper describes the completion of phase I of the project and presents the first of these documents; a new and updated European syllabus. It defines the knowledge and skills that a PRM trainee needs to acquire before appointment as a specialist in PRM.

## Historical perspective

Between 1996 and 1998, the first syllabus harmonised training programmes in PRM between different European countries, and

M. Gappa  
J.-L. Noël  
T. Séverin  
E. Baraldi  
A. Bush  
K.-H. Corlsen  
J. de Jongste  
E. Eber  
B. Fauroux  
S. McKenzie  
P. Polange  
P. Pohunek  
K. Priftis  
J. Wildhaber  
Z. Zivkovic  
M. Zach  
J. Paton

### Correspondence

M. Gappa  
Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Marien Hospital Wesel gGmbH  
Pastor-Jonßen-Str. 8-7B  
46483 Wesel  
Germany  
E-mail: Marika.Gappa@  
marien-hospital-wesel.de

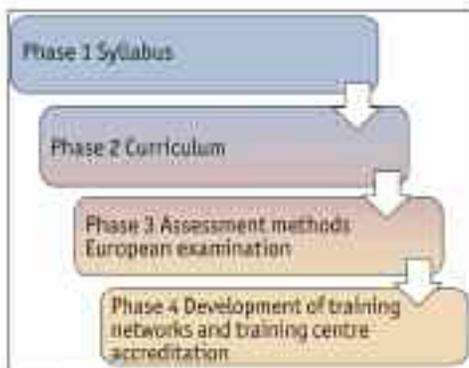
### Provenance

ERS Task Force report

### Competing interests

None declared.

**Figure 1**  
Paediatric HERMES project phases.



established clear standards of knowledge and skills required to practice PRM on a tertiary care level [2]. In cooperation with the UEMS, this syllabus became a model for other tertiary care subspecialties and it aimed to be compatible with existing national programmes. The syllabus was structured as obligatory and desirable modules. In addition to the syllabus, a list of training centres was produced, which had been approved by national paediatric societies [3].

In 2006, 242 of the >750 members of the ERS Paediatric Assembly at that time responded to an online survey which aimed to determine whether the 2002 syllabus needed to be updated [4]. Although a great majority of respondents stated that this syllabus was known and useful, 89% supported the need for updating. Many suggestions were received regarding the syllabus as a whole and its specific modules.

## Methodology

After approval of the paediatric HERMES Task Force by the ERS, it was decided to use a formal consensus process, a modified Delphi process, similar to the methodology developed within the adult HERMES project [5]. The project and all its processes were coordinated at the ERS headquarters and funded by the ERS School. The aim of the present publication is to describe the process of developing the updated syllabus and to publish its content.

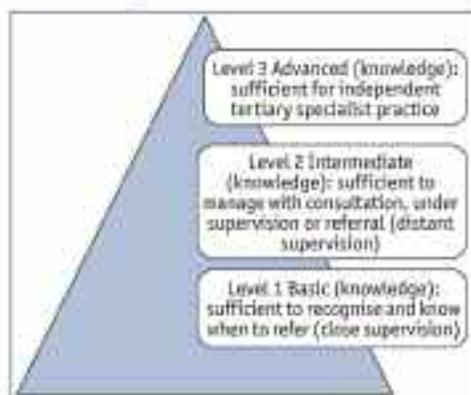
The Delphi technique is an interactive process designed to lead to a consensus between a panel of pre-selected experts [6-9]. The paediatric HERMES Task Force consisted of 15 experts representing different European regions as well as the Long Range Planning Committee, the Paediatric Assembly and the ERS School. In parallel, European experts from 13 countries were identified as national respondents. Through ERS, national societies nominated and approved their respective national respondents. Thus, 20

European countries were represented in the cohort of experts, which included both the Task Force members and the national respondents. Members of the Paediatric Assembly also participated in the Delphi rounds and 29 trainees in tertiary care centres were identified and contributed to the process.

Through telephone conferences and electronic dialogue in February 2008, the Task Force compared the 2002 PRM syllabus with the 2006 syllabus of the adult HERMES. Some important principles were agreed at the beginning. It was decided to keep the modular format with mandatory and optional modules. The Task Force also agreed unanimously that formal training in PRM requires at least a 3-year training in general paediatrics and should be followed by at least 3 years' training in PRM. Although different definitions may be used, for the purpose of this Task Force it was decided to designate the syllabus as where the content of training is described ("what") while the curriculum to be developed in a second step is understood to describe how the content should be taught ("how").

The issue of levels of competence to be achieved was discussed and it was decided to align with the adult syllabus by adopting levels of competence for each individual module. It was emphasised that the overlying concept is that the target users of the syllabus are tertiary care specialists and trainees in PRM. The following levels of competence were identified: level 1 describes competence which calls for close supervision, level 2 underlies distant supervision and level 3 competence is the level of a tertiary specialist who practices independently. With regard to purely knowledge-based items it was decided that level 1 refers to basic knowledge, level 2 to intermediate and level 3 to in-depth knowledge of the respective item (figure 2).

Guided by the results of the 2006 online



**Figure 2**  
Definitions of levels of competence.

survey of the Paediatric Assembly, the Task Force decided on the modules to be updated and each was allocated to small working groups. In March 2007 in Nice, the Task Force collated the output from these working groups and finalised the first draft syllabus to be submitted for comments through the first Delphi round. This first round aimed to obtain broad feedback from the experts within the Task Force, the national respondents and the Paediatric Assembly. A vote on the proposed list of syllabus items and open comments were requested. The online survey was constructed such that respondents could agree or disagree with each proposed item and for each module being mandatory or optional. Open comments could be added and additional items could be proposed at the end of each module. All responses and comments were considered in depth during the next meeting in July 2008 in Berlin and following this, a second draft syllabus was produced.

An updated version of this draft syllabus was thus put online for comments in July 2008. The second Delphi round was constructed differently and respondents were asked to perform the following tasks: for each new module, to state their agreement or disagreement to it being a mandatory or an optional module; and to state, for each module item included in the syllabus, which level of competence trainees should have acquired by the time they qualify as tertiary care specialists in PRM.

At a plenary session in October 2008, the Task Force members and national respondents discussed those items and issues that remained controversial. Debates and discussions led to clarification and fine-tuning of items. In the light of these discussions and the results of the second survey, the attendees completed a final survey (third Delphi round). The Task Force finally met in November 2008 in Geneva to finalise this document on the basis of the data collected (Figure 3).

## Results

At its first meeting, the Task Force drafted a syllabus that contained 19 modules with 130 syllabus items. This was used in the first Delphi round. The response rates of different respondent categories during the Delphi process can be seen in figure 4. Following the first Delphi round, 44 out of 265 items were marked as controversial nonconsensual items, with an agreement of <80%. This constituted 16.6% of the total proposed items. Individual syllabus items generated



387 comments from all respondent groups, of which 45% came from experts, 48% from the Paediatric Assembly and 7% from trainees. This feedback provided a basis for the revision and the second draft.

The second draft included five new modules, resulting in 21 mandatory modules and three optional modules with 162 syllabus items. This round also attracted extensive reactions. However, this round was more controversial, with agreement rates ranging from 35.5% to 74.8%, and no topic reached the 80% agreement rate accepted as consensus in the first Delphi round. There were five items with equal or almost equal (with one respondent difference) distribution of opinions between two levels of knowledge. For 28 out of the 162 syllabus items (17.3%) Task

**Figure 3**  
Paediatric HERMES Task Force processes.

Category participation rates	
<b>Delphi Round 1</b>	
Task Force members	92%
National respondents	82%
Trainees	21%
Paediatric Assembly	14%
<b>Delphi Round 2</b>	
Task Force members	88%
National respondents	64%
Trainees	16%
Paediatric Assembly	16%
<b>Delphi Round 3</b>	
Task Force members	79%
National respondents	67%

**Figure 4**  
Delphi round participation rates per respondent category. Detailed results of each Delphi round are available on the HERMES website at [hermes.ersnet.org/](http://hermes.ersnet.org/)

Force members expressed a different opinion from Assembly respondents. The results from the second Delphi round were clarified and discussed in the plenary session, followed by a third and final Delphi round among those present at this meeting. The Task Force finally met in Geneva to discuss the remaining controversial items and proceeded to finalise the updated European Paediatric Respiratory Medicine Syllabus (Appendix 1).

## Discussion

When the work of this Task Force began, it had the unique advantage that the update could be based both on an existing working European training syllabus in PRM and the example of the adult HERMES, which used a formal process to increase the acceptability of the final output. The Task Force was well aware that the 2002 syllabus with its list of European training centres has been invaluable for the continuous development of PRM as a recognised subspecialty with the overall aim to improve patient care all over Europe.

However, there are some important aspects and problems that were only partially addressed by this first initiative. Within Europe, countries are in different stages of the development of medical training and some countries do not formally recognise PRM as a subspecialty. This heterogeneity will pose a challenge. Acceptability of the syllabus will differ from country to country. The Task Force has tried to find a balance between making the syllabus both realistic and aspirational. The availability and size of training centres, technologies and other resources will vary from country to country (figure 5). At the same time, the ultimate vision remains that the training as defined by the Task Force will deliver well-trained specialists who will be in a strong position to secure the best care of children with respiratory illnesses.

The Task Force is also conscious of the basic European Union principle of subsidiarity, which means there is no legal standing to the initiative. All that this process produces are recommendations. The Task Force is equally aware of the existence of local or national resistance to the official recognition of PRM. Another important consideration throughout the process is the existence of paediatricians with special interest in PRM at a level below tertiary specialists. It is expected that the syllabus with its modular structure will eventually be adapted to cover the respective needs and interests of secondary and primary care paediatricians with a special interest in respiratory medicine. This has already happened based on the first syllabus in some countries, for example the UK.

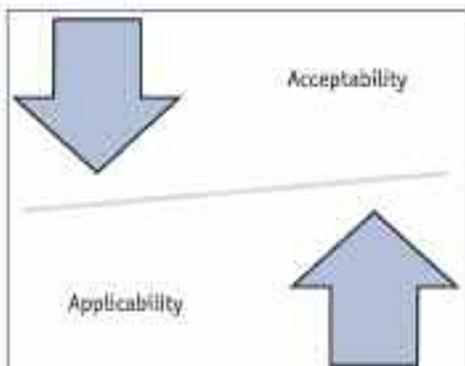
## Conclusion

The development and publication of the updated European Paediatric Respiratory Medicine Syllabus is an important milestone in the paediatric HERMES project. Future tasks of the project will include development of the curriculum, introduction of the European examination and development of training networks and accreditation of training centres. Up to now, Board examinations and accreditations have been organised on a national level only. As PRM is a tertiary-level paediatric subspecialty, numbers of trainees in any one country are relatively small and most will agree that it is desirable to organise training on a pan-European level. Conversely, the paediatric respiratory community is growing, as evidenced by the growing number of members of the Paediatric Assembly. In contrast to the well-established specialty of adult respiratory medicine in Europe, PRM is still evolving. Existing national training concepts are heterogeneous and pose both a challenge and an opportunity. Provoking change in a developing and evolving system is easier than aiming to influence an established one.

The curriculum phase, which seeks to operationalise the syllabus, is already far advanced. The curriculum will describe the methods and procedures of training as well as proposing validated assessment tools. In other words, the curriculum will describe how competences in the syllabus should be taught, learned and assessed. It remains to be negotiated how these assessments can be implemented on the European level.

Alongside all these, groundwork for the voluntary European examination in PRM has begun

**Figure 5**  
Acceptability versus applicability.



with the syllabus as its blueprint. The inaugural examination is expected to take place in 2010 at the ERS Annual Congress in Barcelona. For the future, the Task Force looks ahead to developing training networks throughout Europe as well as comprehensive educational materials such as e-learning resources, postgraduate courses and seminars.

This global project aspires to facilitate the mutual unrestricted acceptance and ratification of individual qualifications and to enable free movement of trainees and thus, serve to reach the goal of a harmonised European subspecialty of PRM. The main aim, however, is of course to deliver the best possible training to the next generation, in order that they can outdo their mentors and deliver the very best care to children with respiratory disease.



©istockphoto

(UK), A. Barbato (Italy), M. Brezina (Slovakia), I. Chkhaidze (Georgia), J.C. Dubus (France), A. Gimeno (Spain), G. Hedlin (Sweden), B. Karadag (Turkey), A. Malfroot (Belgium), F. Riedel (Germany), A. Valiulis (Lithuania), M. Vasar (Estonia)

## Acknowledgments

The following experts participated as national respondents: I. Azevedo (Portugal), I. Balfour-Lynn

### References

1. Godfrey S, Carlsen K-H, Landau LL. Development of pediatric pulmonology in the United Kingdom, Europe, and Australasia. *Pediatr Res* 2004; 55: 521-527.
2. Zach MS. Long Range Planning Committee, Paediatric Assembly of the European Respiratory Society, Committee on Paediatric Respiratory Training in Europe, European Board of Paediatrics. Paediatric respiratory training in Europe: syllabus and centres. *Eur Respir J* 2002; 20: 1587-1593.
3. ERS Guide to Paediatric Training Centres. [www.ersnet.org/270-background.htm](http://www.ersnet.org/270-background.htm)
4. Results of the online survey performed by the Paediatric Assembly. [hermes.ersnet.org/448-meeting-materials.htm](http://hermes.ersnet.org/448-meeting-materials.htm)
5. Luddenkemper R, Severin T, Eisfeld J-L, et al. HERMES: a European core-syllabus in respiratory medicine. *Breathe* 2006; 3: 59-70.
6. Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs* 2000; 32: 1008-1015.
7. Goodman LM. The Delphi technique: a critique. *J Adv Nurs* 1987; 12: 729-734.
8. Powell C. The Delphi technique: myths and realities. *J Adv Nurs* 2003; 43: 376-382.
9. Walker AM, Selby J. The Delphi method: a useful tool for the allied health researcher. *Br J Ther Rehabil* 1996; 3: 677-681.

## Appendix 1. The European Paediatric Respiratory Medicine Syllabus

	Level 1	Level 2	Level 3
<b>Evaluation of respiratory symptoms and signs MANDATORY</b>			
1 Physiology of cough, shortness of breath, noisy breathing including wheeze, snoring, stridor			●
2 Evaluation and management of isolated cough			●
3 Evaluation and management of dyspnoea			●
4 Evaluation and management of noisy breathing			●
5 Understanding of validity of symptoms and signs			●
6 Clinical use of questionnaires			●
<b>Related modules</b>			
All			
<b>Pulmonary function testing MANDATORY</b>			
1 Anatomical and developmental respiratory physiology in health and disease including ventilation-perfusion and gas exchange			●
2 Measurement and interpretation of flow-volume curves			●
3 Measurement and interpretation of lung volumes			●
4 Equipment maintenance, hygiene and infection control during test procedures			●
5 Definitions of measured indices			●
6 Appropriate use of reference values			●
7 Test variability and reproducibility			●
8 Performance and interpretation of reversibility testing			●
9 Performance and interpretation of bronchial provocation testing			●
10 Performance and interpretation of exercise testing for the diagnosis of exercise-induced bronchoconstriction			●
11 Blood gas assessment and oximetry interpretation			●
12 Performance and indication for 6-minute walking test			●
13 Quality control in paediatric lung function laboratories			●
<b>Related modules</b>			
All			
<b>Airway endoscopy MANDATORY</b>			
1 Anatomy, physiology and pathology of the respiratory tract of paediatric patients			●
2 Performance of flexible endoscopy of the airway in paediatric patients of all ages			●
3 Conscious sedation and local anaesthesia for paediatric patients			●
4 Indications, procedure, and interpretation of bronchoalveolar lavage			●
5 Indications, procedure, and interpretation of bronchial brushings and biopsies			●
6 Indications and contraindications of rigid bronchoscopy including foreign body removal			●
7 Indications, procedure and interpretation for performing transbronchial biopsies		●	●
8 Evaluation and management of risks and complications			●
9 Organisation of an endoscopic suite including equipment maintenance and hygiene			●
10 General anaesthesia for paediatric flexible bronchoscopy		●	●
<b>Related modules</b>			
All			
<b>Imaging MANDATORY</b>			
1 Anatomy of the respiratory tract including the extrathoracic airways as visualised using imaging techniques			●
2 Indication, interpretation and basic principles of conventional radiography, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasonography and isotope imaging methods			●
3 Comparative radiation burden of the different procedures		●	●
4 Indications for interventional radiology (biopsy, drainages)			●
<b>Related modules</b>			
All			
<b>Acute and chronic lung infection MANDATORY</b>			
1 Epidemiology, microbiology, infectivity and pharmacology of antimicrobial and antiviral drugs			●
2 Diagnosis and management of common respiratory tract infections and their complications			●
3 Diagnosis and management of respiratory infections in high-risk situations			●

	Level 1	Level 2	Level 3
4. Diagnosis and management of bronchiectasis			●
5. Immunisations for respiratory pathogens			●
6. Accuracy and interpretation of microbiological tests			●
7. Lung involvement in immunodeficiency disorders			●
<b>Related modules</b>			
Airway endoscopy			
Imaging			
Bronchial asthma and other wheezing disorders			
Cystic fibrosis			
Rare diseases			
<b>Tuberculosis (TB) MANDATORY</b>			
1. Epidemiology, microbiology, infectivity and pharmacology			●
2. <i>In vivo</i> and <i>in vitro</i> diagnostic tests including their accuracy and interpretation			●
3. Diagnosis and management of primary and post-primary pulmonary TB			●
4. Diagnosis and management of extrapulmonary TB		●	
5. Diagnosis and management of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)		●	
<b>Related modules</b>			
Acute and chronic lung infections			
<b>Bronchial asthma and other wheezing disorders MANDATORY</b>			
1. Different phenotypes and their different pathologies and long-term outcomes (including underlying pathophysiology and basic epidemiology)			●
2. Environmental factors relevant to asthma and other wheezing disorders			●
3. Diagnosis and management of bronchiolitis and its complications and long-term sequelae			●
4. Relevant abnormalities in lung function including airway responsiveness			●
5. Understanding difficulties in diagnosis and differential diagnosis			●
6. Evidence-based management of asthma at different ages including age-related pharmacology			●
7. Emerging therapeutic strategies		●	
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Allergic disorders			
Rehabilitation in chronic respiratory disorders			
Inhalation therapy			
Epidemiology and environmental health			
<b>Allergic disorders MANDATORY</b>			
1. Understanding pathophysiology: immune response, control of IgE regulation and the mechanisms of allergic inflammation; basic genetics; basic epidemiology			●
2. <i>In vivo</i> testing for IgE-mediated sensitivity (procedure and interpretation of skin prick testing, challenge testing; meaning and validity of test results)			●
3. <i>In vitro</i> methods for determination of specific IgE, inflammation markers (principle and interpretation; meaning and validity of test results)			●
4. Additional tests in allergology (patch tests, allergen bronchial provocation tests)		●	
5. Diagnosis and management of anaphylaxis			●
6. Diagnosis and management of allergic rhinitis			●
7. Diagnosis and management of mild-to-moderate atopic dermatitis			●
8. Diagnosis and management of food allergy		●	
9. Diagnosis and management of bronchopulmonary aspergillosis			●
10. Specific immunotherapy			●
11. Prevention measures			●
12. Alternative treatment		●	
<b>Related modules</b>			
Bronchial asthma and other wheezing disorders			
Inhalation therapy			
Epidemiology and environmental health			

	Level 1	Level 2	Level 3
<b>Cystic fibrosis (CF) MANDATORY</b>			
1 Genetics, pathophysiology and epidemiology			●
2 Screening and diagnosis			●
3 Prognosis			●
4 Diagnosis and management of CF lung disease			●
5 Diagnosis and management of extrapulmonary manifestations of CF			●
6 Evidence-based management			●
7 Cross-infection and hygiene			●
8 Understanding of microbiology relevant to CF			●
9 Knowledge of emerging treatment strategies		●	
10 Management of end-stage lung disease and indications for lung transplantation			●
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Imaging			
Acute and chronic lung infection			
Rehabilitation in chronic respiratory disorders			
Epidemiology and environmental health			
<b>Congenital malformations MANDATORY</b>			
1 Developmental anatomy relevant to the respiratory system			●
2 Diagnosis and management of congenital malformations affecting the respiratory system			●
3 Knowledge of surgical options for treating congenital malformations			●
4 Follow-up and outcomes of congenital malformations			●
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Imaging			
<b>Bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease of infancy MANDATORY</b>			
1 Developmental anatomy and pathophysiology			●
2 Aetiology, pathogenesis and prevention			●
3 Evidence-based management			●
4 Perinatal preventive measures	●		
5 Nutritional care		●	
6 Neurodevelopmental assessment		●	
7 Long-term outcomes			●
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Imaging			
Acute and chronic lung infection			
Bronchial asthma and other wheezing disorders			
Congenital malformations			
Technology-dependent children			
<b>Rare diseases MANDATORY</b>			
1 Pathophysiology, genetics, aetiology, diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia			●
2 Diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux-associated lung disease			●
3 Diagnosis and management of bronchiolitis obliterans			●
4 Pathophysiology, genetics, aetiology, diagnosis and management of interstitial lung diseases			●
5 Pathophysiology, genetics, aetiology, diagnosis and management of pulmonary vascular disorders including pulmonary arterial hypertension			●
6 Diagnosis and management of pulmonary haemorrhage			●
7 Diagnosis and management of respiratory manifestations of systemic disorders with lung involvement			●
8 Diagnosis and management of respiratory manifestations of oncological disorders with lung involvement			●

	Level 1	Level 2	Level 3
9. Diagnosis and management of respiratory manifestations of muscular-skeletal disorders with lung involvement			●
10. Diagnosis and management of pleural diseases including spontaneous pneumothorax			●
11. Diagnosis and management of respiratory manifestations of immunodeficiency disorders with lung involvement			●
12. Diagnosis and management of other rare lung diseases			●
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Acute and chronic lung infection			
Bronchial asthma and other wheezing disorders			
Cystic fibrosis			
Rehabilitation in chronic respiratory disorders			
<b>Sleep medicine MANDATORY</b>			
1. Physiology and pathophysiology of sleep relevant for paediatric respiratory medicine			●
2. Diagnosis of and screening for obstructive sleep apnoea and upper airway resistance syndrome and hypoventilation			●
3. Polysomnography		●	
4. Management of sleep-related respiratory problems			●
5. Impact of obesity on respiratory function			●
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Congenital malformations			
Technology-dependent children			
<b>Rehabilitation in chronic respiratory disorders MANDATORY</b>			
1. Setting up and coordinating a multidisciplinary team (including physiotherapy, strength and endurance training, psychosocial support, nutrition)			●
2. Evaluation of rehabilitation programmes		●	
3. Knowledge of health education including smoking prevention and cessation, and healthy eating			●
4. Nutritional management		●	
5. Psychological support for children and families		●	
6. Principles of physiotherapy—techniques, indications and limitations			●
7. Assessment of fitness to fly			●
8. Sports medicine		●	
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Bronchial asthma and other wheezing disorders			
Cystic Fibrosis			
Bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease of infancy			
Rare diseases			
Inhalation therapy			
<b>Inhalation therapy MANDATORY</b>			
1. Basic science of aerosol production and delivery			●
2. Indications for inhalation therapy			●
3. Understanding available techniques and their advantages and limitations			●
4. Delivery of drugs in children with artificial airways			●
<b>Related modules</b>			
Bronchial asthma and other wheezing disorders			
Cystic fibrosis			
Rare diseases			
<b>Technology-dependent children MANDATORY</b>			
1. Pathophysiology of chronic respiratory failure			●
2. Home oxygen therapy including control investigations and wearing strategies			●

	Level 1	Level 2	Level 3
3 Invasive and noninvasive home ventilatory support including control investigations and weaning strategies			●
4 Tracheostomy management including control investigations and weaning strategies			●
5 Basic technical understanding of equipment			●
6 Airway clearance techniques (physiotherapy, intermittent positive breathing, insufflator-exsufflator)		●	
7 Recognition of associated problems, setting up and coordinating a multidisciplinary team			●
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Cystic fibrosis			
Congenital malformations			
Bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease of infancy			
Rare diseases			
Sleep medicine			
<b>Epidemiology and environmental health MANDATORY</b>			
1 Basic understanding of epidemiological principles including point and period prevalence versus incidence in respiratory diseases such as bronchial asthma, cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, tuberculosis			●
2 Impact of indoor and outdoor air pollution on respiratory health			●
3 The burden of paediatric respiratory diseases on healthcare resources			●
<b>Related modules</b>			
All			
<b>Management and leadership MANDATORY</b>			
1 Leadership and collaboration in a multidisciplinary team			●
2 Understanding healthcare resources in relation to paediatric respiratory medicine			●
3 Audit presentation and participation			●
4 Representation of respiratory medicine in the medical community and to the public			●
5 Negotiations with colleagues and other allied professionals			●
6 Understanding of health costs and economics		●	
7 Health care service development and project management			●
<b>Teaching MANDATORY</b>			
1 Knowledge and application of different teaching methods			●
2 Knowledge and application of assessment methods			●
3 Knowledge and application of educational programmes for parents and patients			●
4 Application of teaching methods at all levels of medical education			●
<b>Research MANDATORY</b>			
1 Understanding and application of the principles of planning, designing, conducting, analysing and publishing research projects			●
2 Scientific literature appraisal			●
3 Understanding and application of the ethical principles of paediatric research			●
4 Significant personal contribution to a scientific project and authorship in a peer-reviewed article			●
<b>Communication MANDATORY</b>			
1 Understanding anxieties and social problems of children and their parents, both related and unrelated to respiratory disease			●
2 Ability to discuss diagnosis, treatments and prognoses with children			●
3 Ability to encourage and respect the views of children and their families in decision-making			●
4 Understanding needs of adolescents with chronic lung disease and ability to ease their transition to adult care			●
5 Leadership and collaboration in a multi-disciplinary team, respect and appreciation of the contributions of all members			●
6 Management of complaints in a helpful and nonconfrontational way			●
7 Ability to know when to seek the advice of colleagues			●
8 Ability to support and make time for appraising trainees and other healthcare workers			●
9 Understanding of medical ethics, for both clinical practice and research			●

	Level 1	Level 2	Level 3
10 Knowledge of the articles of the convention of European Human Rights			●
11 Ability to discuss end-of-life decisions with families and young people			●
<b>Rigid and interventional airway endoscopy OPTIONAL</b>			
1 Performance of rigid bronchoscopy including foreign body removal			●
2 Performance of interventional bronchoscopy		●	
<b>Related modules</b>			
All			
<b>Post-lung transplant management OPTIONAL</b>			
1 Nonsurgical management of post-lung transplant patients			●
<b>Related modules</b>			
Pulmonary function testing			
Airway endoscopy			
Acute and chronic lung infection			
Rare diseases			
Rigid and interventional airway endoscopy			
Additional diagnostic tests			
<b>Additional diagnostic tests OPTIONAL (one or more of the following)</b>			
1 Performance and interpretation of exhaled nitric oxide measurements			●
2 Indications, performance and interpretation of induced sputum test			●
3 Measurement and interpretation of oscillatory mechanics (forced oscillation techniques)			●
4 Measurement and interpretation of lung function in non-cooperative children			●
5 Tests of ventilation homogeneity including multiple breath washout techniques			●
6 Principles and interpretation of cardio-respiratory exercise testing			●
7 Polysomnography			●
<b>Related modules</b>			
All			

# XIV CONGRESSO NAZIONALE DELLA SIMRI

VENEZIA 3/5  
GIUGNO 2010

SOCIETA' ITALIANA PER LE  
MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI

## PRESIDENTI DEL CONGRESSO

Prof. Angelo Barbato  
Prof. Eugenio Baraldi  
Prof. Giovanni A. Rossi

## COMITATO SCIENTIFICO

Prof. Angelo Capristo  
Dott. Luigi Terracciano  
Dott. Mauro Baldini  
Dott. Stefania La Grutta  
Dott. Enrico Lombardi  
Dott. Lydia Pescolliderung  
Dott. Massimo Pifferi  
Dott. Giancarlo Tancredi

## ARGOMENTI DEL CONGRESSO

- Ambiente e salute respiratoria
- Asma: fenotipi, monitoraggio e gestione
- Discussione interattiva casi clinici
- Emergenze respiratorie
- Origine delle malattie respiratorie nell'infanzia
- Allergia alimentare e asma
- Immunoterapia specifica
- Monitoraggio funzionalità respiratoria
- Influenza stagionale ed epidemica AH1N1
- Reflusso gastro-esofageo e asma
- Macrolidi nelle pneumopatie croniche
- La ricerca in pneumologia e allergologia pediatrica
- Sessione congiunta con SIAIP
- Tosse cronica
- Polmoniti acquisite in comunità
- TBC
- Novità nella fibrosi cistica
- Spazio ai giovani medici



## Segreteria Organizzativa

iDea Congress  
Tel. 06 36381573  
E-mail: [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)  
[www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com)

### **Terra di confine fra Pneumologia e Immuno-allergologia pediatrica**

Gli articoli proposti in questo numero di *Pneumologia Pediatrica* affrontano gli aspetti immunologici e allergologici di alcune patologie respiratorie pediatriche.

L'articolo del gruppo di Fabio Cardinale e collaboratori affronta in modo puntuale il tema dei fattori genetici che condizionano la suscettibilità dell'ospite alle infezioni, in particolare a quelle del tratto respiratorio, portando un utile aggiornamento su questo interessante argomento.

Il gruppo milanese di Alessandro Fiocchi ci propone un tema interessante e sempre attuale, quello del rapporto tra allergia alimentare e asma, da un lato considerando i sintomi asmatici come possibile manifestazione di allergia alimentare, dall'altro valutando il rapporto temporale tra allergia alimentare e asma nella cosiddetta marcia atopica.

I contributi del gruppo genovese e del gruppo di Napoli sono caratterizzati da un taglio prettamente clinico. Maria Angela Tosca e Giorgio Ciprandi descrivono i rapporti tra asma e rinite allergica sottolineando come queste due condizioni siano intimamente connesse e dovrebbero essere considerate due aspetti della medesima entità clinica. Valeria Raia e collaboratori affrontano invece il tema dell'aspergillosi broncopolmonare allergica riassumendo i principali aspetti della diagnosi e del trattamento di questa patologia, con un riferimento particolare ai pazienti affetti da fibrosi cistica.

Fernando de Benedictis e collaboratori presentano un elegante articolo sui meccanismi coinvolti nella regolazione dell'apoptosi. Con trattazione scientificamente rigorosa gli autori descrivono il ruolo dell'alterata apoptosi nella patogenesi dell'infiammazione cronica e del rimodellamento delle vie aeree nei soggetti asmatici.

Infine Nicola Fuiano presenta un ampio excursus sulle malattie respiratorie ad eosinofili, analizzando in modo esauriente ed accurato tutte le principali patologie di interesse pediatrico nelle quali queste cellule hanno un ruolo centrale.

In conclusione un numero che ci dà l'opportunità di allargare i confini delle nostre conoscenze ed arricchire il nostro bagaglio culturale sul doppio fronte dell'immuno-allergologia e della pneumologia pediatrica.

A tutti un augurio di buona lettura!

Eugenio Baraldi

Fabio Cardinale, Fernanda Cristofori, Iolanda Chinellato, Francesca Di Domenico, Annarita Cappiello, Francesca Carella, Paola Piccarreta, Maria Felicia Mastrototaro

Dipartimento di Biomedicina dell'Età evolutiva, Clinica Pediatrica "S. Maggiore", A.O. Policlinico, Università di Bari

# La suscettibilità genetica alle infezioni respiratorie

## *Genetic susceptibility to airway infections*

**Parole chiave:** genetica, immunità innata, infezioni respiratorie, polmonite

**Keywords:** *genetics, innate immunity, airways infections, pneumonia*

**Riassunto.** Numerose evidenze della letteratura indicano che fattori legati all'ospite rivestono un peso determinante nella suscettibilità alle infezioni. Un esempio paradigmatico di questo rapporto è rappresentato dalle sindromi da immunodeficit primitivo e da patologie multisistemiche come la fibrosi cistica e la discinesia ciliare primitiva. Negli ultimi anni, comunque, sono state descritte numerose mutazioni e varianti alleliche di geni dell'immunità innata in grado di condizionare l'evoluzione clinica di alcuni tipi di infezione, soprattutto sistemiche e respiratorie. Una maggiore conoscenza di questi fenomeni è probabile che in un prossimo futuro conduca a sviluppare nuove terapie e ad identificare individui a rischio di manifestare malattie infettive severe e/o loro complicanze.

*Accettato per la pubblicazione il 31 agosto 2009.*

Corrispondenza: Fabio Cardinale, Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Università di Bari, P.zza G. Cesare 11, 70125 Bari; e-mail: [fabiocardinale@libero.it](mailto:fabiocardinale@libero.it)

### Introduzione

Il passaggio dallo stato di semplice infezione a quello di malattia, la severità di quest'ultima e l'*outcome* finale dipendono tanto da fattori legati al patogeno (quali la carica e virulenza) quanto da fattori legati all'ospite. Negli ultimi anni si è reso sempre più evidente che questi ultimi hanno un ruolo prevalente rispetto ai fattori microbici. Una malattia infettiva può infatti manifestarsi con un ventaglio di quadri clinici, di maggiore o minore severità, in rapporto alla capacità dell'ospite di provvedere ad un'efficace *clearance* dell'agente microbico. Come immaginabile, quest'ultima è a sua volta in stretta dipendenza dalle caratteristiche genetiche dell'individuo. Nell'ambito delle patologie infettive respiratorie è acclarato infatti che, accanto ai fattori di ordine anatomico (malformazioni bronchiali, sindromi da broncoinalazione, etc.), un ruolo determinante è svolto da varianti di geni implicati nella risposta immune.

Le dimostrazioni del peso che hanno i geni nell'*outcome* finale delle malattie infettive sono ormai numerose. È noto ad esempio che la mortalità per patologie infettive in individui adottati, nati da genitori deceduti per complicanze settiche, è maggiore rispetto a quella della popolazione generale, ed è invece sovrapponibile a quella dei genitori naturali (1). Inoltre, il rischio per un paziente ospedalizzato per polmonite pneumococcica di riammarsi della stessa patologia è significativamente maggiore rispetto a quello di individui ricoverati per altre cause (2). Studi di popolazione hanno anche dimostrato un'alta percentuale di concordanza tra gemelli moncoriali per patologie come la tubercolosi, la lebbra, la malaria e l'infezione da *Helicobacter pylori* (3).

Un esempio paradigmatico di suscettibilità genetica alle infezioni è rappresentato dalle sindromi da immunodeficienza primitiva (*primary immune*

defects, PID), patologie in cui un disturbo maggiore a carico di uno o più *pathway* del sistema immune comporta un'accresciuta suscettibilità nei confronti di patogeni comuni o opportunisti. Tuttavia risulta oggi chiaro che queste rare e severe sindromi da immunodeficienza ricoprono solo una minima parte dei difetti immunitari primitivi ad oggi riconosciuti.

Negli ultimi anni, infatti, grande attenzione è stata dedicata all'esistenza, accanto alle forme "classiche" di PID, di forme nuove, "non convenzionali", interessanti soprattutto il sistema immune innato. Queste ultime sono caratterizzate da uno spettro di suscettibilità microbica molto più ristretto rispetto alle forme classiche (un solo patogeno o pochi patogeni e talvolta anche una sola infezione severa nell'arco di tutta la vita), da un esordio a qualunque età (anche nell'adulto), dal non esprimersi esclusivamente nelle cellule ematopoietiche e dall'assenza di alterazioni immunologiche evidenti in periferia (4). Esempi di PID "selettive" sono rappresentati dalle sindromi da suscettibilità mendeliana ai micobatteri (MSMD), dal deficit di IRAK4/MyD88 (vedi oltre), e dalla sindrome linfoproliferativa *X-linked*, che predispongono rispettivamente a infezioni severe da micobatteri, polmoniti gravi e/o sepsi pneumococciche e mononucleosi complicata (5).

Peraltro, accanto ai deficit immunitari maggiori non convenzionali, sono state identificate negli ultimi anni numerose varianti polimorfiche di geni dell'immunità innata e adattativa in grado di condizionare la risposta immune dell'ospite nei confronti di uno o più microrganismi.

La forma più comune di variante genica è rappresentata da singole sostituzioni nucleotidiche (*single nucleotide polymorphism*, SNPs) a carico di un determinato gene. Si stima che SNPs siano presenti in almeno 1%-2% dei soggetti normali ogni 1200-1300 paia di basi (pb) (6). Ne consegue che l'intero genoma ne può contenere oltre 10 milioni. Tuttavia solo alcuni di questi polimorfismi rivestono un significato funzionale, mentre la maggior parte è priva di significato clinico.

Un esempio di variabilità genetica del sistema immune è rappresentato dal complesso maggiore di istocompatibilità (HLA), localizzato sul cromosoma 6. Da tempo è nota una correlazione tra specifici aplotipi HLA e suscettibilità nei confronti di malattie come la malaria (7), la tubercolosi (8), la lebbra (9), l'infezione da HIV (10), l'epatite

B (11) e l'infezione da virus di Epstein-Barr (12). Accanto all'HLA, comunque, grande importanza avrebbero i polimorfismi di altri geni, questa volta a carico dell'immunità innata, nel determinismo del fenotipo clinico delle infezioni, specialmente di tipo sistemico o respiratorio. Gran parte della letteratura in quest'ambito riguarda l'adulto ma non mancano studi pediatrici sull'argomento.

### Generalità sull'immunità innata

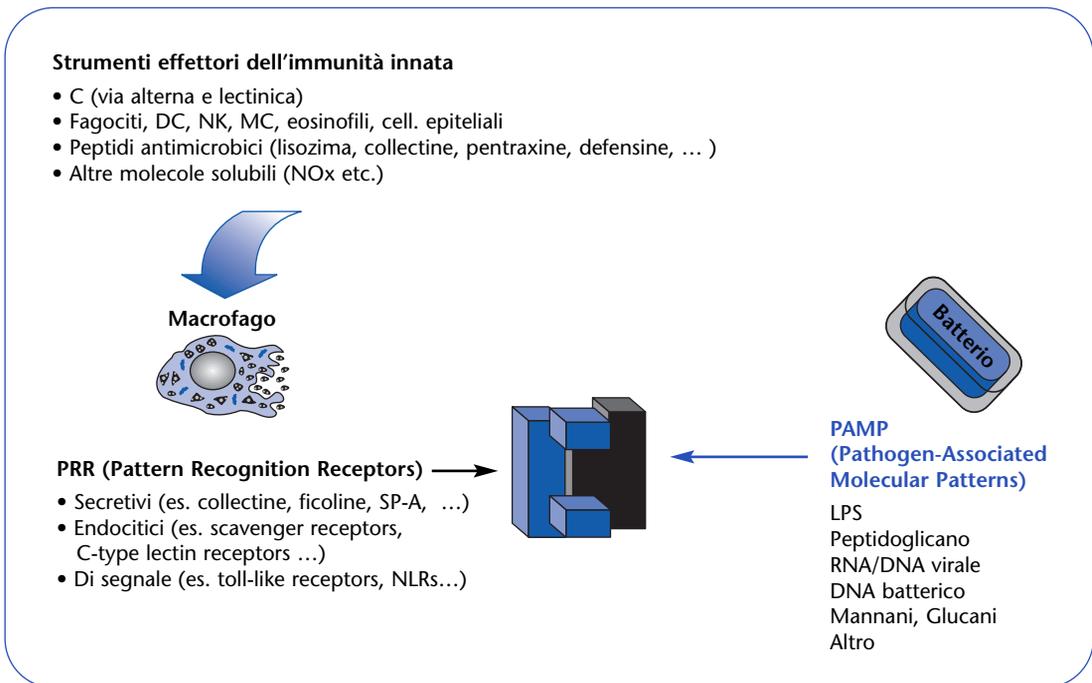
È noto che nell'uomo e negli animali superiori il sistema immunitario può essere schematicamente ripartito in due compartimenti: quello dell'immunità innata e quello dell'immunità adattativa o acquisita (13). Quest'ultima è organizzata principalmente attorno a due classi di cellule specializzate, i linfociti T ed i B, ed è caratterizzata rispetto quella innata da una maggior potenza e selettività d'azione ma da tempi di attivazione di svariati giorni.

Il sistema innato, a sua volta, trova i suoi strumenti effettori nei fagociti, nelle cellule *natural killer* NK, nella via alterna di attivazione del complemento (C) e in un complesso di peptidi con attività antimicrobica, presenti nel citoplasma, nell'ambiente extracellulare e nelle secrezioni (Figura 1).

I tempi brevissimi occorrenti per la sua attivazione fanno sì che la funzione preminente del sistema immune innato sia quella di assicurare una linea difensiva di tipo "pronto" nei confronti di un qualsivoglia agente infettivo, in attesa dell'intervento di meccanismi più raffinati e selettivi quali quelli T e B linfocito-mediati. Caratteristiche fondamentali di questo sistema sono infatti la mancanza di memoria immunologica e la non clonalità. Esso quindi, a differenza di quello adattativo, non richiede una precedente esposizione ai patogeni, sebbene alcuni dei suoi componenti possano essere inducibili.

Tutto il sistema immune innato è organizzato attorno a recettori codificati allo stato *germ-line* denominati *pathogen-recognition receptors* (PRR), espressi su numerosi tipi cellulari, ma soprattutto sulle *antigen presenting cells* (APC) professionali.

Il funzionamento del sistema immune innato si basa sul riconoscimento, attraverso i PRR, di un complesso di molecole, fortemente conservate nella filogenesi e presenti in grandi gruppi di microrganismi, definite *pathogen-associated molecular patterns* (PAMP). Ne sono esempi il peptidoglicano batterico, l'RNA virale a doppia elica o i lipoarabinomannani dei micobatteri. Sebbene distinti tra di loro sotto il profilo chimico-strutturale,



**Figura 1** Strumenti effettori del sistema immune innato.

tutti i PAMP hanno in comune il fatto di essere presenti solo nel mondo microbico, di rappresentare strutture essenziali per la sopravvivenza dei microorganismi e di essere condivisi da intere classi di patogeni.

Dal punto di vista funzionale, questi recettori possono essere distinti in tre classi: secretivi, endocitici e di segnale.

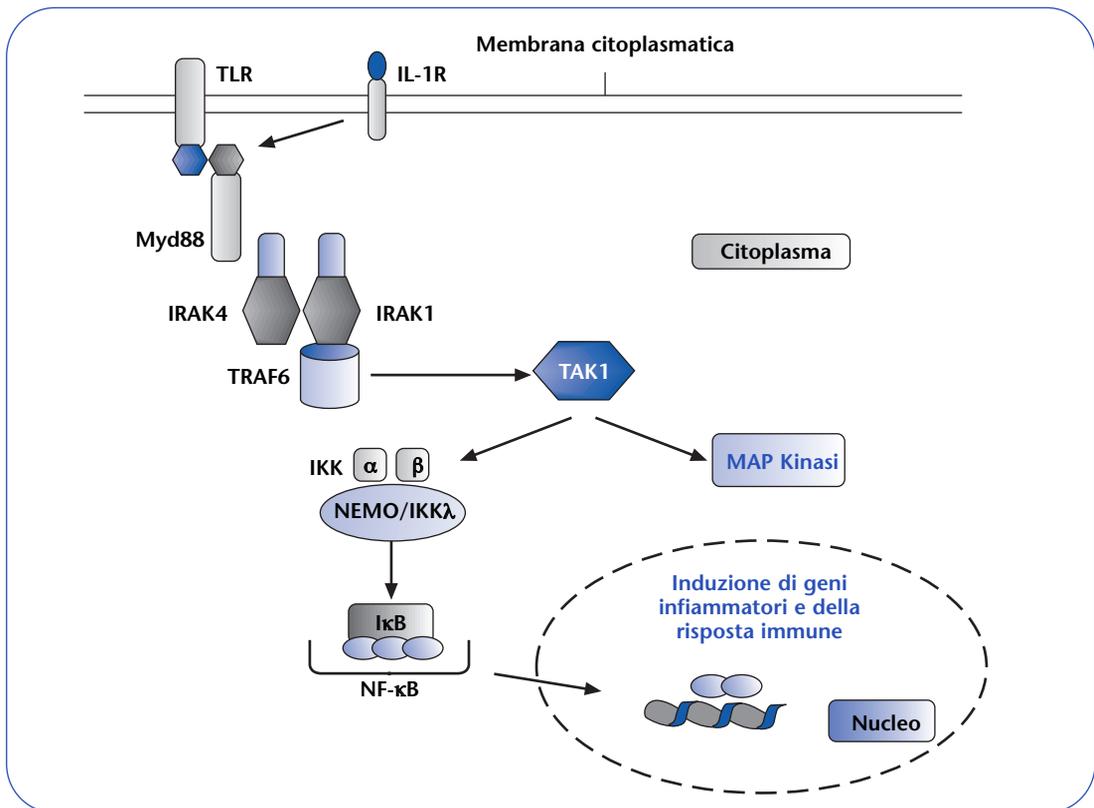
I PRR secretivi agiscono soprattutto come opsonine, legandosi a strutture molecolari della parete microbica, sì da attivare il complemento (C) e promuoverne la fagocitosi. A questa classe appartengono le defensine, la *mannose binding lectin* (MBL) e le proteine surfattanti A e D (SP-A, SP-D). Le defensine sono peptidi cationici a basso peso molecolare dotati di potente attività microbicida. La MBL rappresenta invece una proteina della fase acuta appartenente alla famiglia delle collectine, con un ruolo importante nei processi di opsonizzazione e di attivazione del C, rappresentando il principale artefice dell'innesco della via lectinica (Figura 2). Le SP-A e SP-D, oltre a entrare nell'architettura del surfattante polmonare, intervengono nelle difese immuni respiratorie grazie alla capacità di opsonizzare numerosi agenti infettivi, di promuovere l'attivazione dei macrofagi e il *killing* microbico a livello degli spazi alveolari e delle vie aeree superiori.

I PRR endocitici sono localizzati sulla superficie dei fagociti e intervengono nell'*uptake* e nell'ingresso dei patogeni nei lisosomi dove vengono sottoposti a digestione enzimatica. Esempi di questa classe di recettori sono gli *scavenger receptors* e i recettori lectinici di tipo C, tra cui i meglio studiati sono il *macrophage mannose receptor* e il recettore DC-SIGN. Quest'ultimo viene espresso sulle cellule dendritiche e sui macrofagi alveolari, ed interviene nell'internalizzazione dei micobatteri (14).

I PRR di segnale sono così denominati in quanto, a seguito del riconoscimento delle sequenze molecolari associate al patogeno, attivano *pathway* specifici di trasduzione del segnale all'interno delle cellule, che conducono all'espressione di diversi geni, codificanti per molecole coinvolte nella risposta immunitaria e nell'infiammazione (15).

I più importanti recettori di segnale identificati negli ultimi anni sono senza dubbio i *toll-like receptors* (TLRs), principali sensori della presenza di microorganismi da parte del sistema immune innato, con un ruolo chiave anche nella regolazione della risposta immune adattativa. Sono stati identificati almeno dieci TLRs nei mammiferi, alcuni espressi sulla membrana cellulare, altri nel compartimento endosomico, ognuno provvisto di una multispecificità di classe (ad es, i TLR4 per l'LPS batterico e la proteina di fusione del VRS, i TLR5





**Figura 3** Pathway di trasduzione del segnale a valle dei Toll-like receptors che porta, in ultima analisi, all'attivazione dell'NF-κB. Quest'ultimo, una volta traslocato nel nucleo, induce la trascrizione di una moltitudine di geni implicati nella risposta immune.

ospedalizzati per bronchiolite da VRS, una over-rappresentazione di due polimorfismi dell'IL-10 tra i pazienti che avevano necessitato di ventilazione meccanica (20). Un ruolo importante nel condizionare il decorso della bronchiolite sembra essere svolto comunque anche da geni codificanti per altre citochine di tipo Th-2, come l'IL-4 e l'IL-18, insieme a quello per alcuni recettori delle chemochine, per il recettore della vitamina D e per la NOS (ossido nitrico sintetasi) di tipo 2 (21-24).

### Geni di suscettibilità per le otiti

L'otite media acuta (OMA) rappresenta una delle più frequenti patologie infettive in età pediatrica. Studi su gemelli monozigoti hanno dimostrato che, accanto a fattori di rischio di ordine anatomico o ambientale (anomalie cranio-facciali, esposizione al fumo, allattamento artificiale, etc.) anche fattori genetici contribuiscono alla vulnerabilità nei confronti di questa patologia.

Alcuni Autori hanno dimostrato ad esempio che SNPs a carico di geni che codificano per alcune

citochine proflogogene, come il TNF-α e l'IL-6, sono associati ad un rischio da 2 a 3 volte superiore di OMA ricorrente e miringostomia (25). Nello stesso lavoro, peraltro, veniva osservato un effetto di protezione per un polimorfismo dei TLR4.

Un altro gene implicato nell'OMA sembra essere quello che codifica per la SP-A, proteina espressa oltre che negli spazi alveolari anche a livello tubarico e delle vie aeree superiori, in grado di promuovere la fagocitosi dello *Streptococcus pneumoniae* e dell'*Hemophilus influenzae*. È stato infatti dimostrato che la frequenza di alcuni aplotipi e genotipi della SP-A in bambini con OMA ricorrente o precoce (cioè con esordio nei primi 6 mesi) è significativamente differente da quella di bambini sani (26).

Un ruolo importante nella genetica dell'OMA è probabilmente svolto anche da varianti alleliche della MBL. Infatti, la presenza di varianti alleliche della MBL si associa ad un maggior rischio di OMA ricorrente nel bambino, limitatamente però alla fascia di età inferiore ai 24 mesi (27).

Tabella 1 Principali SNPs di geni di suscettibilità per la bronchiolite.

Gene	Effetto	Riferimento bibliografico
TLR4	↑ Severità	Tal, J Infect Dis 2004; 189: 2057.
TLR4	↑ Severità	Mandelberg, Clin Exp Immunol 2006; 144: 48.
IL-8	↑ Rischio wheezing	Goetghebuer, Clin Exp Allergy 2004; 34: 801.
IL-8	↑ Severità infezione RSV	Thorax 2000; 55: 1023.
IL4 e IL4r	↑ Severità (ospedalizzazione)	Hoebee, J Infect Dis 2003; 187: 2.
IL-10	↑ Severità (ospedalizzazione)	Hoebee, J Infect Dis 2004; 189: 239.
IL-10	↑ Severità (ricovero Unità Terpia Intensiva)	Wilson, J Infect Dis 2005; 191: 1705.
IL-18	↑ Suscettibilità	Puthothu, Ped Infect Dis J 2007; 26: 1094.
VDR, JUN, IFNA5, NOS2	↑ Suscettibilità	Janssen, J Infect Dis 2007; 196: 826.
CD14	↑ Suscettibilità	Inoue, J Infect Dis 2007; 195: 1618.
RANTES	↑ Suscettibilità	Amanatidou, Ped Infect Dis J 2008; 27: 38.
CCR5	↑ Suscettibilità	Hull, J Infect Dis 2003; 188: 904.
CX3CR1	↑ Suscettibilità	Amanatidou, Ped Infect Dis J 2006; 25: 410.
SP-A	↑ Suscettibilità	Lofgren, J Infect Dis 2002; 185: 283.
SP-D	↑ Suscettibilità	Lahti, Pediatric Res 2002; 51: 696.

### Geni di suscettibilità per le pleuropolmoniti

Le maggiori evidenze sulla genetica delle polmoniti sono state raccolte sulle forme da legionella. Alcuni lavori hanno infatti dimostrato che uno SNP a carico del *ligand binding domain* del TLR5, con effetto "stop" sulla trascrizione, si associa negli adulti ad un rischio aumentato di polmoniti da legionella mentre, al contrario, polimorfismi del TLR4 sembrano essere associati a maggior resistenza nei confronti dello stesso patogeno (28, 29).

Per numerosi altri geni è stato dimostrato un ruolo nell'*outcome* delle polmoniti acquisite in comunità (*community-acquired pneumonia*, CAP) da parte di svariati agenti infettivi. Uno studio recente su una grossa casistica di adulti ospedalizzati per CAP ha dimostrato che varianti alleliche della MBL correlano con una maggior frequenza di complicanze (sepsi e insufficienza respiratoria acuta) ed una prognosi nel complesso peggiore rispetto ai *carriers* di alleli *wild-type* (30). Un altro studio, pur non confermando un'associazione tra varianti della MBL e decorso clinico nelle CAP, ha comunque evidenziato un ruolo di queste nella

possibilità di sviluppare una coinfezione virale (31). Altri studi hanno dimostrato che SNPs a carico del promoter dell'IL-10, in grado di aumentare la secrezione di questa citochina antiinfiammatoria, predispongono in pazienti adulti con CAP ad una maggior frequenza di complicanze ed ad un'aumentata mortalità (32).

Di contro, polimorfismi a carico del *promoter* dell'IL-6, associati ad un'*upregulation* della sintesi di questa citochina, avrebbero un effetto protettivo contro le disseminazioni ematogene in corso di polmonite da pneumococco (33).

Infine, tra le complicanze delle polmoniti, lo shock settico è stato associato ad un genotipo "*high secretor*" del TNF- $\alpha$ , mentre l'insufficienza respiratoria in assenza di shock sembra essere più frequente nei pazienti con genotipo "*low secretor*" (34).

### Geni di suscettibilità per le infezioni invasive da pneumococco

Fattori di rischio ereditari per le infezioni invasive da *Streptococcus pneumoniae* noti da molto tempo comprendono l'anemia a cellule falciformi e le PID "classiche". Tra queste ultime vanno ricordati i

deficit anticorpali e del complemento, le neutropenie e l'asplenia congenita. Più recentemente sono stati descritti come causa di batteriemie ricorrenti da pneumococco o altri Gram<sup>+</sup> i difetti a carico di alcuni fattori intracellulari (IRAK4, MyD88, NEMO, I $\kappa$ B) implicati nel *signaling* a valle dei TLRs (35, 36) (Figura 3). Questi difetti comportano un'alterazione della risposta infiammatoria acuta dovuta alla mancata attivazione del *nuclear factor- $\kappa$ B* (NF- $\kappa$ B). Il gruppo francese di Casanova ha descritto negli ultimi anni numerosi casi di bambini con infezioni invasive da pneumococco e da *Stafilococcus aureus* (meningite, artrite, cellulite, osteomielite, ascessi), precedute o meno da polmonite, per effetto di un deficit di IRAK4 trasmesso con modalità AR. Caratteristica peculiare di questi pazienti sembra essere l'attenuazione dei segni clinici e biologici di flogosi durante gli episodi infettivi (37, 38).

A parte queste, che rappresentano delle vere e proprie PID, alcuni SNPs a carico di geni dell'immunità innata avrebbero un ruolo importante nella suscettibilità alle infezioni sistemiche da pneumococco. Un importante studio caso-controllo ha dimostrato su una grossa casistica di adulti con sepsi pneumococciche che lo status di omozigosi per varianti alleliche della MBL comporta un rischio aumentato (circa 3 volte superiore) di malattia rispetto a soggetti provvisti degli alleli *wild-type* (39). Altri SNPs di geni dell'immunità innata sembrerebbero avere un effetto protettivo sulle infezioni invasive da pneumococco. Tra questi, va citato in particolare il ruolo protettivo di alcuni polimorfismi di MAL (o TIRAP), una proteina di segnale a valle dei TLR2 e TLR4 con attività pleiotropica nei confronti di molti agenti infettivi (vedi oltre) (40).

### Geni di suscettibilità alle infezioni da micobatteri

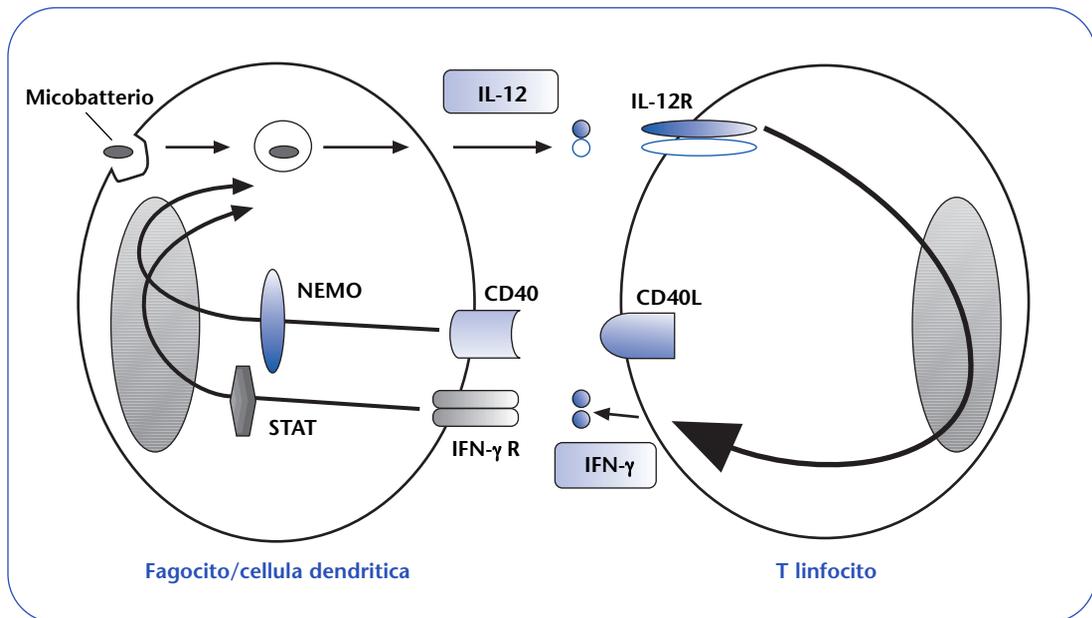
Come prima riportato, la MSMD rappresenta il miglior esempio di PID "non convenzionale" in quanto caratterizzata da una predisposizione a sviluppare infezioni sistemiche da micobatteri normalmente poco virulenti (come il bacillo di Calmette-Guerin, o i micobatteri atipici) e, meno frequentemente, anche da *Mycobacterium tuberculosis*, in assenza di sensibilità ad altri patogeni. Nelle casistiche di pazienti con MSMD compaiono spesso, nell'ambito della stessa fratria, bambini con TBC polmonare severa e bambini con infezioni disseminate da micobatteri atipici. Ad oggi si conoscono

almeno 13 diversi genotipi di questa condizione, le cui basi molecolari sono da ascrivere a mutazioni a carico di geni del circuito IFN- $\gamma$ /IL-12, trasmesse con modalità AR, AD o X-linked (41). Quest'associazione è facilmente comprensibile ove si pensi che l'interferone gamma (IFN- $\gamma$ ) è un potente attivatore del macrofago e che quest'ultimo occupa un ruolo chiave nella difesa nei confronti dei micobatteri e nella formazione del granuloma. L'IL-12, a sua volta prodotta dalle APC professionali, costituisce il principale induttore della produzione di IFN- $\gamma$  (Figura 4). Sulla scorta di questa letteratura qualificati Autori ritengono che la genetica della TBC nel bambino sia differente da quella dell'adulto (v. oltre) e che ciò apra in alcuni casi delle prospettive per una terapia sostitutiva con IFN- $\gamma$ .

Ancora una volta, anche SNPs a carico di geni dell'immunità innata svolgono un ruolo nel determinare la suscettibilità ai micobatteri maggiori. In uno studio recente, su una coorte di 1.262 pazienti adulti affetti da tubercolosi (TBC) polmonare, è stato riscontrato un effetto protettivo da parte di un polimorfismo del gene CD209 (che codifica per il recettore DC-SIGN), in particolare nei confronti delle forme di TBC cavitaria. Questo recettore, appartenente alla famiglia dei recettori lectinici di tipo C, è espresso su cellule dendritiche e macrofagi alveolari, e interviene nei processi di internalizzazione dei micobatteri, con un effetto finale di sopprimere la trasduzione del segnale a valle dei TLRs (14).

Studi recenti indicano che anche uno SNP in eterozigosi codificante per una variante funzionale di MAL (conosciuta anche come TIRAP), molecola di segnale in grado di attivare l'NF $\kappa$ B, può svolgere un ruolo protettivo nei confronti della TBC polmonare. Tale effetto, peraltro, si estenderebbe anche ad altre infezioni, quali la malaria, le sepsi in generale e le infezioni disseminate da pneumococco (40).

Infine, un ruolo importante nella suscettibilità alla TBC sembra svolto dal recettore per la vitamina D (VDR). Attraverso l'interazione con la vitamina D e con i VDRE (*Vitamin D Response Elements*) il VDR riveste un'importante funzione immunomodulante, che include la fagocitosi dei micobatteri, l'attivazione dei monociti e della risposta cellulomediata e la soppressione della proliferazione linfocitaria. Alcuni Autori hanno quindi dimostrato l'importanza di varianti genetiche del VDR, in uno



**Figura 4** Circuito IFN $\gamma$ -IL-12 implicato nella sindrome da aumentata predisposizione alle infezioni invasive da micobatteri (MSMD).

studio su 382 famiglie, in cui hanno riscontrato un'associazione tra peculiari aplotipi del gene VDR e aumentata frequenza di TBC (42).

### Geni di suscettibilità per le infezioni respiratorie ricorrenti

Le migliori evidenze del ruolo della genetica nelle infezioni ricorrenti indifferenziate delle vie aeree superiori (IRR) vengono dalla MBL. Uno studio danese compiuto su una coorte di 252 bambini di età inferiore a 2 anni ha dimostrato una frequenza di IRR più di due volte superiore nei bambini con varianti alleliche della MBL rispetto a soggetti portatori degli alleli *wild-type*. In particolare, quest'associazione sembra essere importante nei bambini tra i 6 e i 18 mesi, epoca in cui le risposte IgG2 verso gli antigeni polisaccaridici risultano difettive (43).

### Geni di suscettibilità per la sinusite

Oltre alle PID, anche la fibrosi cistica (FC) e la discinesia ciliare primitiva (DCP) predispongono a infezioni ricorrenti e/o croniche a carico delle vie aeree superiori e inferiori. Per quanto concerne la FC, trattandosi di una malattia a carattere AR, mutazioni del CFTR sono per definizione considerate espresse soltanto in condizioni di omozigosi o

eterozigosi composta. Alcune osservazioni hanno però sottoposto a *challenge* questo concetto. In particolare, uno studio eseguito su 147 adulti con sinusite cronica ha fatto osservare una frequenza di mutazioni in eterozigosi ( $\Delta F508$ ) e di polimorfismi (M470V) del CFTR significativamente superiore in questa patologia rispetto alla popolazione generale (44), a dimostrazione del fatto che il CFTR costituisce probabilmente un gene maggiore di suscettibilità alle sinusopatie.

### Geni dell'immunità innata come modifier del fenotipo polmonare nella fibrosi cistica

È noto come la correlazione genotipo/fenotipo nella fibrosi cistica (FC) sia modesta e come, anche in pazienti con genotipi identici di CFTR, vi sia un ampio spettro di severità nella malattia polmonare. Nel tempo si è andata rafforzando la teoria che varianti polimorfiche di altri geni possano agire come *modifier* del quadro polmonare. Ad oggi sono stati descritti più di 20 geni *modifiers* per il fenotipo polmonare nella FC, tra cui il TNF, la SP-A, la NOS, l' $\alpha$ 1-antitripsina e molti altri (45-48).

Un ruolo importante sembra svolto ancora una volta dalla MBL, essendo stata dimostrata un'associazione tra varianti alleliche di questo gene e severità del danno polmonare in termini di funzionalità

respiratoria, colonizzazione da *Pseudomonas aeruginosa* e tempo di sopravvivenza (49, 50).

Specifiche varianti genetiche della  $\beta$ -defensina 1, un peptide antimicrobico sensibile alla concentrazione salina, sembrano avere un ruolo nel condizionare la colonizzazione polmonare da *Pseudomonas* nei pazienti affetti da FC (51).

Infine, specifici polimorfismi del *promoter* del gene dell'IL-10 associati ad un aumento di produzione della suddetta citochina, sembra possano incrementare la suscettibilità dei pazienti FC all'infezione polmonare da *Pseudomonas* (52).

### Suscettibilità alle infezioni e asma

È noto che l'infezione da rhinovirus rappresenta uno dei *trigger* più frequenti dell'asma e che i pazienti asmatici risultano maggiormente suscettibili nei confronti di questo tipo di infezione. Recenti studi hanno dimostrato che questa correlazione può essere spiegata da un deficit specifico nella risposta immune innata verso questi virus. In particolare, in asmatici adulti è stata osservata una produzione difettiva di IFN- $\beta$  e  $\lambda$  nei confronti dei rhinovirus da parte dell'epitelio bronchiale e dei macrofagi alveolari, avente come effetto un'alterazione dell'apoptosi cellulare e un aumento della

replicazione virale (53-55). Se questo difetto virus-specifico dell'immunità innata sia comunque primitivo, e cioè geneticamente determinato, o acquisito, non è ancora noto.

### Conclusioni e prospettive future

L'aumentata resistenza agli antibiotici ha indotto a focalizzare l'attenzione sulla necessità di sviluppare nuove strategie terapeutiche nella cura delle malattie infettive (farmaci immunomodulatori, terapie sostitutive). Alla luce delle più recenti conoscenze, appare sempre più evidente che molti individui "normali", forse la totalità, possono di fatto presentare uno o, probabilmente, più difetti immunitari minori, la cui espressione clinica dipende da fattori ambientali, di natura microbica o legati all'intervento umano (5). Dalla somma di questi difetti deriva la suscettibilità dell'individuo alle infezioni. Un precoce riconoscimento dei soggetti maggiormente a rischio potrà permettere in futuro di intervenire con misure preventive *ad hoc* e/o terapie sostitutive o immunomodulanti. Perché questo processo si compia è necessaria comunque una migliore conoscenza della patogenesi delle malattie infettive e delle differenze immunologiche interindividuali.

## Bibliografia

1. Sørensen TI, Nielsen GC, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988; 318: 727-732.
2. Hedlund JU, Ortvist AB, Kalin M, et al. Risk of pneumonia in patients previously treated in hospital for pneumonia. *Lancet* 1992; 340: 396-397.
3. Kwiatkowski D. Science, medicine and the future: susceptibility to infection. *BMJ* 2000; 321: 1061-1065.
4. Casanova JL, Fieschi C, Zhang SY, Abel L. Revisiting human primary immunodeficiencies. *J Intern Med* 2008; 264: 115-127.
5. Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J* 2007; 26: 915-922.
6. Bochud PY, Bochud M, Talenti A, Calandra T. Innate immunogenetics: a tool for exploring new frontiers of host defence. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 531-542.
7. Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, et al. Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991; 352: 595-600.
8. Singh SP, Mehra NK, Dingley HB, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-linked control of susceptibility to pulmonary tuberculosis and association with HLA-DR types. *J Infect Dis* 1983; 148: 676-681.
9. Todd JR, West BC, McDonald JC. Human leukocyte antigen and leprosy: study in northern Louisiana and review. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 63-74.
10. Carrington M, Nelson GW, Martin MP, et al. HLA and HIV-1: heterozygote advantage and B\*35-Cw\*04 disadvantage. *Science* 1999; 283: 1748-1752.
11. Thursz MR, Thomas HC, Greenwood BM, Hill AV. Heterozygote advantage for HLA class II in Hepatitis virus infection. *Nat Genet* 1997; 17: 11-12.
12. McAulay KA, Higgins CD, Macsween KF, et al. HLA class I polymorphisms are associated with development of infectious mononucleosis upon primary EBV infection. *J Clin Invest* 2007; 117: 3042-3048.
13. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000; 343: 338-344.
14. Vannberg FO, Chapman SJ, Khor , et al. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS One* 2008; 3(1): e1388.
15. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511.
16. Tal G, Mandelberg A, Dalal I, et al. Association between common Toll-Like receptor 4 mutations and severe respiratory syncytial virus disease. *J Infect Dis* 2004; 189: 2057-2063.
17. Le Vine AM, Gwozdz J, Stark J, et al. Surfactant protein-A enhances respiratory syncytial virus clearance in vivo. *J Clin Invest* 1999; 103: 1015-1021.
18. Kerr MH, Paton JY. Surfactant protein levels in severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1115-1118.
19. Löfgren J, Rämert M, Renko M, et al. Association between surfactant protein A gene locus and severe respiratory syncytial virus infection in infant. *J Infect Dis* 2002; 185: 283-289.
20. Wilson J, Rowlands K, Rockett K, et al. Genetic variation at the IL-10 gene locus is associated with severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191: 1705-1709.
21. Hoebee B, Rietveld E, Bont L, et al. Association of severe respiratory syncytial virus bronchiolitis with interleukin-4 and interleukin-4 receptor alpha polymorphisms. *J Infect Dis* 2003; 187: 2-11.
22. Hoebee B, Bont L, Rietveld E, et al. Influence of promoter variants of interleukin-10, interleukin-9, and tumor necrosis factor-alpha genes on respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Infect Dis* 2004; 189: 239-247.
23. Puthothu B, Krueger M, Forster J, et al. Interleukin (IL)-18 polymorphism 133C/G is associated with severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 1094-1098.
24. Janssen R, Bont L, Siezen CL, et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis* 2007; 196: 826-834.

- 25.** Patel JA, Nair S, Revai K, et al. Association of proinflammatory cytokine gene polymorphisms with susceptibility to otitis media. *Pediatrics* 2006; 118: 2273-2279.
- 26.** Rämert M, Löfgren J, Alho OP, Hallman M. Surfactant protein-A gene locus associated with recurrent otitis media. *J Pediatr* 2001; 138: 266-268.
- 27.** Wiertsema SP, Herpers BL, Veenhoven RH, et al. Functional polymorphisms in the mannan-binding lectin 2 gene: effect on MBL levels and otitis media. *JACI* 2006; 117: 1344-1350.
- 28.** Hawn TR, Verbon A, Lettinga KD, et al. A common dominant TLR5 stop codon polymorphism abolishes flagellin signaling and is associated with susceptibility to legionnaires' disease. *J Exp Med* 2003; 198: 1563-1572.
- 29.** Hawn TR, Verbon A, Janer M, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms are associated with resistance to Legionnaires' disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2487-2489.
- 30.** Garcia-Laorden M, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, et al. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 368-374.
- 31.** Endeman H, Herpers BL, de Jong BA, et al. Mannose-binding lectin genotypes in susceptibility to community-acquired pneumonia. *Chest* 2008; 134: 1135-1140.
- 32.** Gallagher PM, Lowe G, Fitzgerald T, et al. Association of IL-10 polymorphism with severity of illness in community acquired pneumonia. *Thorax* 2003; 58: 154-156.
- 33.** Schaaf B, Rupp J, Müller-Steinhardt M, et al. The interleukin-6 -174 promoter polymorphism is associated with extrapulmonary bacterial dissemination in *Streptococcus pneumoniae* infection. *Cytokine* 2005; 31: 324-328.
- 34.** Waterer G, Quasney M, Cantor R, Wunderink R. Septic shock and respiratory failure in community-acquired pneumonia have different TNF polymorphism associations. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1599-1604.
- 35.** Picard C, Puel A, Bonnet M, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003; 299: 2076-2079.
- 36.** Chapman SJ, Khor CC, Vannberg FO, et al. I B genetic polymorphism and invasive pneumococcal disease. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 176: 181-187.
- 37.** Cardens M, von Bernuth H, García-Saavedra A, et al. Autosomal recessive interleukin-1 receptor-associated kinase 4 deficiency in fourth-degree relatives. *J Pediatr* 2006; 148: 549-551.
- 38.** Ku CL, Picard C, Erdös M, et al. IRAK4 and NEMO mutations in otherwise healthy children with recurrent invasive pneumococcal disease. *J Med Genet* 2007; 44: 16-23.
- 39.** Roy S, Knox K, Segal S, et al. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1569-1573.
- 40.** Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet* 2007; 3: 523-527.
- 41.** Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial infection in man. *Swiss Med Wkly* 2001; 131: 445-454.
- 42.** Bornman L, Campbell SJ, Fielding K et al. Vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in West Africa: a case-control and family study. *J Infect Dis* 2004; 190: 1631-1641.
- 43.** Koch A, Melbye M, Sørensen P, et al. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001; 285: 1316-1321.
- 44.** Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000; 284: 1814-1819.
- 45.** Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. *Thorax* 1998; 53: 1018-1021.
- 46.** Von Bredow C, Birrer P, Griese M. Surfactant protein A and other bronchoalveolar lavage fluid proteins are altered in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 716-722.

- 47.** Choi E, Ehrmantraut M, Foster CB, et al. Association of common haplotypes of surfactant protein A1 and A2 (SFTPA1 and SFTPA2) genes with severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 255-262.
- 48.** Grasemann H, Knauer N, Büscher R, et al. Airway nitric oxide levels in cystic fibrosis patients are related to a polymorphism in the neuronal nitric oxide synthase gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2172-2176.
- 49.** Gabolde M, Guilloud-Bataille M, Feingold J, Besmond C. Association of variant alleles of mannose binding lectin with severity of pulmonary disease in cystic fibrosis: cohort study. *BMJ* 1999; 319: 1166-1167.
- 50.** Garred P, Pressler T, Madsen HO, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999; 104: 431-437.
- 51.** Cardinale F, Tesse R, Santostasi T, et al. Association of beta-defensin-1 gene polymorphisms with *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis. *Genes Immun* 2008; 9: 57-60.
- 52.** Tesse R, Cardinale F, Santostasi T, et al. Association of interleukin-10 gene haplotypes with *Pseudomonas aeruginosa* airway colonization in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 329-332.
- 53.** Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006; 12: 1023-1026.
- 54.** Mallia P, Johnston SL. How viral infections cause exacerbation of airway diseases. *Chest* 2006; 130: 1203-1210.
- 55.** Wark P, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201: 937-947.

Alberto Martelli, Alessandra Caddeo, Sara El Oksha, Elena Calcinai, Luigi Terracciano, Alessandro Fiocchi

Melloni Pediatria, Milano

# Allergia alimentare e asma

## *Food allergy and asthma*

**Parole chiave:** asma, allergia alimentare

**Keywords:** *asthma, food allergy*

**Riassunto.** Asma ed allergia alimentare si interfacciano in tre situazioni. 1. L'asma può essere determinato da alimenti; talvolta capita agli stessi genitori di individuarne la causa, ma più spesso si tratta di forme persistenti, non risolte, forme cioè di asma difficile. 2. L'asma si può manifestare come sintomo di anafilassi durante le reazioni immediate ad alimenti. 3. L'asma può essere preceduto e predetto dall'allergia alimentare, soprattutto in presenza di eczema. A questo terzo tema dedichiamo una riflessione in ottica possibilmente preventiva.

*Accettato per la pubblicazione il 22 settembre 2009.*

Corrispondenza: Dott. Alberto Martelli, Melloni Pediatria, Via Macedonio Melloni, 52, Milano; e-mail: albmartelli@tiscali.it

### Introduzione

Attualmente l'asma rappresenta la più comune malattia cronica dell'infanzia con una prevalenza nei bambini italiani tra i 6-7 anni del 6,4% nelle femmine e dell'11% nei maschi (1-3). Anche le allergie alimentari sono particolarmente frequenti nell'età pediatrica con una prevalenza stimata del 6%-8% (4). Entrambe sviluppano nel primo triennio le fasi più critiche per espressione clinica e momenti patogenetici. In questo articolo puntualizzeremo da una parte come l'asma può essere dovuta anche ad allergia alimentare, dall'altra come la allergia alimentare predice, prepara e facilita lo sviluppo di asma nel bambino.

### Quando l'allergia alimentare si esprime con l'asma bronchiale

Negli ultimi 20 anni numerosi studi hanno specificamente valutato i rapporti tra allergia alimentare ed asma dimostrando come la presenza di sintomi respiratori anche in assenza di altre manifestazioni (cutanee, gastrointestinali, anafilattiche) sia un evento non così raro e da tenere nella dovuta considerazione nel processo diagnostico di un bambino

con asma. Si tratta di lavori delicati da valutare, perché la delicatezza diagnostica su entrambi i fronti costituisce un moltiplicatore di difficoltà. Nell'analizzarli, un occhio deve essere tenuto alla completezza della diagnosi sia di allergia alimentare (che andrebbe posta sempre con un DBPCFC - *double blind, placebo-controlled food challenges*), che di asma bronchiale (in un'età in cui vi possono essere difficoltà anche solo nel rilevare la bronco-ostruzione in un bambino raramente collaborante). Un'altra considerazione è che ci troviamo davanti ad un crogiuolo di situazioni differenti. Orientativamente, tra i bambini con allergia alimentare sono il 33% quelli che presentano asma come unica manifestazione e un altro 33% manifesta asma e dermatite atopica (DA) (5). Alimenti ed asma sono strettamente associati anche nella *pollen food syndrome* dove la sensibilizzazione a proteine dei pollini inalanti può indurre asma dopo ingestione di alcuni tipi di frutta e vegetali a causa della presenza di proteine omologhe (6). Anche gli additivi alimentari possono essere causa di asma bronchiale, con una prevalenza inferiore al 5% nei pazienti asmatici (Tabella 1) (7, 8).

**Tabella 1** Prevalenza dell'asma indotta da alimenti (17).

Popolazione pediatrica considerata	Prevalenza stimata
Bambini con asma	5,7%
Bambini con APLV	29%
Wheezing indotto da alimento nelle reazioni acute	2%-24%
Wheezing indotto da additivi alimentari	<5%
Bambini con dermatite atopica	17%-27%

### Le caratteristiche cliniche del bambino con allergia alimentare e asma

L'asma indotta da allergia alimentare generalmente condiziona segni e sintomi più severi (9), tanto che i ricercatori di Tucson hanno inserito la sensibilizzazione ad arachidi, latte o uova tra i fattori di rischio per la persistenza di asma nell'età adulta (10). È quindi in quelle situazioni in cui la malattia condiziona negativamente la qualità di vita del bambino e della sua famiglia (11) che l'allergia alimentare va cercata con maggiore determinazione.

Gli alimenti possono scatenare asma non solo dopo ingestione ma anche mediante inalazione, eventualità riportata in letteratura per le arachidi, le carni, il pesce, i molluschi, il latte, con crisi che possono anche essere particolarmente severe (12, 13). Queste osservazioni rendono ragione delle grosse difficoltà che si incontrano nell'identificazione dell'allergene responsabile della sintomatologia.

Il bambino con asma da allergia alimentare presenta caratteristiche piuttosto uniformi in tutte le osservazioni che comprendono la sensibilizzazione prevalente per alcuni allergeni (14) (arachide, uovo, pesce, latte, molluschi, noci e soia) anche se nessun alimento può essere escluso, come dimostrato dalle numerosissime segnalazioni sporadiche di reazioni allergiche asmatiche a una grande varietà di cibi. È da segnalare come specialmente nel caso dell'asma da arachidi le crisi possano essere di assoluta gravità ed evolvere sovente nel quadro di una reazione anafilattica (15). Secondo la *position paper* della European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) del 2007, la compresenza di asma persistente ed allergia alimentare rappresenta peraltro un'indicazione assoluta alla prescrizione dell'adrenalina (16).

### La diagnosi di asma da allergia alimentare

James (17) ha puntualizzato quali criteri ricercare per poter sospettare un asma da allergia alimentare.

#### Criteri anamnestici per sospettare asma da allergia alimentare

- i sintomi respiratori acuti da allergia alimentare sono normalmente accompagnati da sintomi cutanei e/o intestinali
- sintomi respiratori cronici isolati da allergia alimentare sono rari
- sintomi di asma da additivi alimentari possono verificarsi molto raramente
- reazioni allergiche ad alimenti possono indurre asma favorendo l'instaurarsi di iperreattività bronchiale anche senza provocare sintomi acuti dopo l'assunzione dell'alimento
- i sintomi respiratori su base alimentare, in particolare l'asma, sono considerati fattori di rischio per reazioni gravi o fatali ad alimenti
- l'uovo, il latte, le arachidi, la soia, il pesce e i molluschi sono i più comuni allergeni alimentari collegati a sintomi respiratori.

#### Criteri clinici all'esame obiettivo per sospettare asma da allergia alimentare

- L'asma da alimenti è più frequente nel bambino di pochi anni di età che nel bambino più grande e nell'adulto.
- Bambini con dermatite atopica da alimenti sono a rischio maggiore di asma da alimenti

#### Criteri di laboratorio per sospettare asma da allergia alimentare

- Una sensibilizzazione precoce verso alimenti durante l'infanzia è predittiva per il successivo sviluppo di allergie respiratorie e di asma.
- La presenza di livelli elevati di IgE totali in assenza di sensibilizzazioni respiratorie orienta verso la possibile presenza di una allergia alimentare.
- Se è vero che nell'asma severo è più probabile trovare allergia alimentare, per converso nei bambini con allergia alle proteine del latte vaccino (PLY) la presenza di asma o rinite all'esordio è un fattore

predittivo di più tardiva tolleranza alle PLV (18). - Scattato il sospetto sulla base dell'anamnesi, dell'esame obiettivo e della sensibilizzazione ai più comuni allergeni alimentari, il test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo rimane il cardine per una diagnosi accurata.

Fu proprio nei bambini con asma bronchiale che per la prima volta venne condotta un'indagine sistematica per le reazioni allergiche ad alimenti utilizzando i DBPCFC (19), che rappresentano oggi il *gold standard* per la diagnosi di allergie alimentari (20, 21). Con questa metodica, Oehlig (22) prima e Rancé (23) poi, osservarono che il broncospasmo indotto da alimento era presente nell'8,5% dei bambini asmatici e che la maggior parte delle sensibilizzazioni alimentari si verificava nel primo anno di vita, specialmente nei confronti di uovo, arachidi, latte, merluzzo e senape. Anche la sensibilizzazione alle proteine del pesce può essere un fattore rischio per asma. Infatti i bambini sensibilizzati alle proteine del pesce nei primi anni di vita, oltre che come già detto all'uovo, manifestano più spesso asma e broncoreattività nella successiva età scolare (24).

Benché in assenza di studi comparativi per alcuni parametri specifici (come ad esempio l'intervallo di tempo fra due *challenge* successivi o l'incremento delle dosi proposte) non sia possibile stilare linee guida che possano uniformare ogni passaggio nelle procedure dei test di provocazione orale con alimento (TPO), la *position paper* dell'EAACI ha contribuito a definire e standardizzare alcune caratteristiche dei TPO valide anche per lo studio dell'asma da alimenti (25). In realtà mentre pare discretamente definita la modalità di preparazione degli alimenti e la metodologia per la somministrazione, più difficile sembra l'utilizzo del o dei test (a seconda dell'età del bambino) per valutare l'effetto offendentente dell'alimento sulle basse vie dell'apparato respiratorio. Nel caso del bambino collaborante, ma facciamo perlopiù riferimento al bambino di età superiore ai 6 anni, la spirometria basale e la spirometria ripetuta dopo *challenge* alimentare può essere diagnostica per le forme immediate. Più difficile la valutazione della reazione ritardata non IgE mediata che può essere fatta sia attraverso l'osservazione clinica con l'auscultazione del torace, sia attraverso la ripetizione, in ospedale, di un'altra spirometria a distanza di alcuni giorni. Ma entro quanto tempo può essere definita una reazione ritardata dopo l'assunzione

di un alimento? In casi dubbi, per quanto concerne le reazioni ritardate, la ripetizione del *challenge* e l'analoga ricomparsa dei segni respiratori possono confermare la diagnosi. Non sembra mai sicura la possibilità di affidare la diagnosi ai genitori attraverso il monitoraggio domiciliare del picco di flusso espiratorio con gli apparecchi portatili in dotazione. Anche la saturimetria pre e post *challenge* non è un parametro validato, sia perché non è stabilito di quanto dovrebbe ridursi per assegnare la positività di un *challenge*, sia perché non dobbiamo dimenticare che la diminuzione della saturimetria compare sempre in tempi successivi rispetto alla broncostruzione (ne è l'effetto). L'osservazione clinica attraverso la comparsa di tosse, la polipnea, i rientramenti toracici indotti dall'attività della muscolatura accessoria del torace e l'auscultazione del torace, con la ricerca dei segni di broncostenosi, rimangono il cardine per l'assegnazione della positività del *challenge*. In virtù di tale considerazione è molto importante che il bambino che si deve sottoporre al *challenge* non solo sia in ottime condizioni generali e senza un concomitante episodio respiratorio ma che abbia sospeso, ove possibile, la terapia farmacologica di fondo dell'asma da almeno 1 settimana. Una sospensione farmacologica più tardiva (troppo prossima all'esecuzione del *challenge*) potrebbe infatti indurre un effetto "rebound" con un peggioramento dell'asma non indotta dall'alimento testato ma dalla sospensione troppo recente della terapia farmacologica. Pertanto anche il momento ottimale dell'esecuzione del *challenge* deve essere attentamente valutato.

La valutazione clinica rimane il cardine della diagnosi anche perché, nel bambino asmatico, lo studio delle variazioni sieriche di alcune citochine durante l'esecuzione del test di provocazione orale con alimento non è risultato significativo (26). Nel sospetto di asma secondario ad inalazione di alimento il *challenge* bronchiale è lo strumento diagnostico più fine (27).

Uno strumento promettente per la valutazione obiettiva dei primissimi segni di broncostenosi in corso di *challenge* bronchiale in bambini di età prescolare è l'uso di sensori acustici più fini dell'orecchio umano. Esso è in grado di rivelare il *primo wheeze* già nei primi 2 minuti di nebulizzazione, ancora non percepibile dall'orecchio del pediatra, nel 31% dei bambini risultati positivi al

*challenge* (28). Una precoce sospensione del *challenge* positivo evita il procrastinare di un'inutile stimolazione asmogena. È auspicabile che nuove tecniche, come l'interrupter resistance (Rint) (Figura 1), adatte allo studio delle resistenze respiratorie nel bambino più piccolo, possano essere utilizzate, nel TPO, per il monitoraggio dell'effetto asmogeno dell'alimento sulle basse vie respiratorie; tuttavia la mancanza di parametri validati in tal senso pone la valutazione di queste metodiche solo su una base sperimentale.

### Asma e additivi alimentari

Gli additivi alimentari possono essere causa di asma bronchiale, con una prevalenza inferiore al 5% nei pazienti asmatici (29, 30). È anche controverso se i pazienti con asma possano presentare, rispetto alla popolazione generale, più frequenti reazioni dopo assunzione di glutammato monosodico (MSG). Woods et al. in uno studio in doppio cieco su 12 pazienti che riferivano, in anamnesi, un peggioramento dell'asma dopo assunzione di MSG non hanno evidenziato né asma dopo *challenge* con MSG né modificazione di alcuni parametri proteici di attivazione (ad esempio triptasi e proteina cationica dell'eosinofilo) (31).

### La marcia atopica

L'altro aspetto di interesse per la relazione tra asma ed allergia alimentare è lo studio della comparsa di malattia respiratoria nel contesto di quella che viene comunemente identificata come "marcia atopica". Con questo termine intendiamo un decorso della malattia atopica nel quale, in linea generale, i sintomi ed i segni delle diverse malattie allergiche si manifestano in sequenza con delle fasi di compresenza delle diverse malattie e altre in cui le stesse si susseguono in una definita sequenza temporale (32). Di solito la dermatite atopica e la sensibilizzazione ad allergeni alimentari precedono quella ad allergeni inalatori con il successivo sviluppo di rinite e di asma bronchiale (33). Talvolta la rinite precede l'asma, senza che siano evidenziabili nella storia clinica segni o sintomi di eczema o sensibilizzazione agli alimenti.

Recentemente è stato anche descritto che non solo esiste associazione fra allergia alimentare e asma ma che questa associazione è tanto più stretta quanto più il bambino presenta poliallergia alimentare o allergia alimentare severa (34).



**Figura 1** Interrupter resistance (Rint): un metodo applicabile allo studio della funzione respiratoria nel test da carico.

Secondo il modello classico di marcia atopica, circa la metà dei bambini con dermatite atopica sviluppa i segni cutanei nei primi 6 mesi di vita, e l'85% dei pazienti con eczema ha avuto i primi segni della malattia cutanea nei primi 5 anni di vita (35). Parallelamente si manifesta l'allergia alimentare che ha un picco di incidenza ad 1 anno di vita, quando colpisce il 6%-8% della popolazione, per poi declinare gradatamente fino ad una prevalenza dell'1%-2% nella popolazione adulta. La sensibilizzazione agli inalanti inizia intorno ai 3 anni di vita, nelle età immediatamente successive all'allergia alimentare e si incrementa rapidamente, tanto che il 60% degli asmatici ha l'esordio della malattia entro i primi 6 anni di vita (36). Come è noto, la sensibilizzazione ad alimenti è un potente fattore predittivo dello sviluppo successivo di sensibilizzazione allergica per i comuni aeroallergeni dell'infanzia. In particolare è stato documentato che la presenza di IgE specifiche per l'albumine ( $> 0.35$  kU/l) correla con lo sviluppo di asma. In combinazione con una anamnesi familiare positiva per atopica, questo fattore è altamente predittivo di allergia ad inalanti all'età di 3 anni con una specificità del 99% ed un valore predittivo positivo del 78% (37, 38).

Del tutto recentemente il concetto di marcia atopica è stato in parte rivisitato: ecco gli aspetti consolidati e le nuove considerazioni su questo argomento. In base ai dati osservati nei bambini della coorte MAS con dermatite atopica seguiti per 7 anni è stato osservato che, almeno in un gruppo di bambini, la DA non precede l'asma in quanto molti manifestano broncospasmo contemporaneamente alla DA (39). In questa coorte il 35,6% dei bambini ha avuto broncospasmo entro il terzo anno di

vita. I bambini con dermatite atopica più precoce o più severa avevano una maggiore prevalenza di broncospasmo precoce rispetto a quelli senza DA o con DA lieve, rispettivamente il 46,3 contro il 32,1% ( $p=0,001$ ). Questo gruppo di bambini aveva un *pattern* di sensibilizzazione caratteristico e distinto dagli altri, includente sensibilizzazioni alimentari, ed inoltre all'età di 7 anni avevano una funzionalità respiratoria significativamente ridotta rispetto agli altri bambini. Questi fattori suggeriscono l'ipotesi che ci si trovi dinanzi ad un fenotipo di malattia diverso, nel quale la progressione della marcia allergica non si verifica, in quanto DA ed asma coesistono fino dai primi momenti di espressione della malattia atopica.

Peraltro vi sono alcuni aspetti di questo studio che si conciliano bene con il modello della marcia allergica: in particolare negli 87 pazienti con DA precoce e broncospasmo precoce, la DA precedeva l'asma nel 56% dei casi, era concomitante nell'11% e invece seguiva il broncospasmo nel 33%, dati che non sono completamente conciliabili con l'ipotesi di un fenotipo che esprime coesistenza delle malattie. Inoltre i bambini con DA e sensibilizzazione precoce, ma senza broncospasmo precoce erano comunque quelli a maggior rischio di sviluppare l'asma, dato questo assolutamente coerente con il modello della marcia atopica. Se aggiungiamo che il broncospasmo precoce è sovente indotto da virus ed ha caratteristiche transitorie, possiamo concludere che anche se questo studio getta alcune ombre sul modello della marcia allergica, sono necessarie conferme per indurre ad una sostanziale revisione degli attuali concetti.

Ancora uno studio (40) condotto sulla coorte di bambini arruolata nell'isola di Wight mette in luce alcuni aspetti del decorso naturale dell'atopia e delle malattie allergiche che si inquadrano difficilmente nel concetto di marcia allergica. Sono stati arruolati 1.456 bambini, che hanno eseguito dosaggio delle IgE, prick test a 4 e 10 anni, valutazione della funzionalità polmonare e *challenge* bronchiale. I fenotipi atopici sono stati definiti come: mai atopici (68%) se i prick erano negativi a 4 e 10 anni, atopici precoci (4,3%) se i prick erano positivi solo a 4 anni, atopici tardivi (11,2%) se erano positivi solo a 10 anni e atopici cronici (16,5%) se erano positivi a 4 e 10 anni. I pazienti del fenotipo "mai atopico" avevano comunque una piccola ma ben valutabile prevalenza di malattie allergiche persistenti quali asma (8,3%), rinite (0,5%) ed eczema (3,9%).

Oltre a questo dato vi sono delle peculiarità nel *pattern* di acquisizione della sensibilizzazione perché quella agli alimenti non precede sempre quella ad inalanti. Un'osservazione è stata condotta, recentemente, anche osservando il periodo migliore per eventuali strategie di prevenzione: il primo anno di vita. Infatti anche la sensibilizzazione ad allergeni respiratori ed alimentari è riportata, specie nel primo anno di vita, come fattore predittivo di sviluppo di successive manifestazioni atopiche all'età di 6 anni in bambini con familiarità atopica (41). È noto però che la procrastinata esposizione ad allergeni alimentari, peraltro mai dimostrata come efficace nella prevenzione della sensibilizzazione e dell'asma, è spesso incompleta e difficile da realizzare nella maggior parte dei casi (42). Presi insieme, i dati di questi studi e quelli dello studio MiCMAC suggeriscono la possibilità che durante lo sviluppo della malattia allergica vi siano dei bambini per i quali il trattamento dell'allergia alimentare possa cogliere una finestra di opportunità per la prevenzione dell'asma; in altri casi, invece, lo sviluppo concomitante delle patologie allergiche rende difficile pensare ad una tale strategia.

L'importanza della sensibilizzazione allergica nella predizione dell'asma è particolarmente evidente nei bambini geneticamente predisposti, quali quelli con mutazione dei geni della filaggrina, in cui predisposizione genetica e sensibilizzazione ad allergeni alimentari si esaltano a vicenda rappresentando due differenti meccanismi che interagiscono nella patogenesi dell'asma. Infatti nei bambini con eczema e sensibilizzazione ad allergeni alimentari lo studio delle mutazioni della filaggrina potrebbero predire l'asma prima ancora dell'esordio dei segni clinici, identificando così sottogruppi specifici di bambini dove poter strategicamente mirare interventi di prevenzione nella progressione dall'eczema all'asma.

## Conclusioni

L'associazione tra allergia alimentare ed asma è probabilmente sottostimata a causa dell'ampia variabilità delle manifestazioni cliniche che talvolta conduce a diagnosi errate e della scarsa collaborazione dei bambini all'esecuzione dei test di funzionalità respiratoria. Inoltre, ad oggi, manca un esame dotato contemporaneamente di sensibilità e di specificità elevate per la diagnosi di asma secondario ad allergia alimentare. I numerosi studi realizzati hanno dimostrato che i primi anni di vita

di ogni bambino sono predittivi del rischio di insorgenza e di persistenza di asma allergico: contribuiscono la storia familiare, la presenza di dermatite atopica e la sensibilizzazione agli allergeni alimentari più comuni (43). Nell'asma, come in numerose altre malattie croniche, la prevenzione è di primaria importanza, ma purtroppo le conoscenze attuali non solo non sono sufficienti ad elaborare delle

linee guida di profilassi primaria, ma nemmeno sappiamo se tale profilassi sia possibile. Tuttavia, dato che gli studi epidemiologici lasciano intravedere qualche possibilità in tal senso, vista la gravità della patologia ci pare che sia opportuno investire nella realizzazione di programmi di *screening* per l'individuazione dei soggetti a rischio, cui far seguire gli opportuni interventi di profilassi e terapia.

## Bibliografia

1. Woolcock AJ, Peat JK. *Evidence for the increase in asthma worldwide*. Ciba Found Symp 1997; 206: 122-134.
2. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. *Worldwide variations in the prevalence of atopic disease: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*. Lancet 1998; 351: 1225-1232.
3. 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.
4. Sampson HA. *Food allergy - accurately identifying clinical reactivity*. Allergy 2005; 60 (suppl): 19-24.
5. Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. *The impact of childhood food allergy on quality of life*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001; 87: 461-464.
6. Kanny G, Moneret-Vautrin DA, Flabbee J, et al. *Population study of food allergy in France*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 133-140.
7. Onorato J, Merland N, Terral C, et al. *Placebo-controlled double-blind food challenges in asthma*. J Allergy Clin Immunol 1986; 78: 1139-1146.
8. James JM, Crespo JF. *Allergic reactions to foods by inhalation*. Curr Allergy Asthma Rep 2007; 7: 167-174.
9. Wang J, Visness CM, Sampson HA. *Food allergen sensitization in inner-city children with asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2005; 115: 1076-1080.
10. Guilbert TW, Morgan WJ, Geiger RS, et al. *Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma*. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1282-1287.
11. Everhart RS, Fiese BH. *Asthma severity and child quality of life in pediatric asthma: a systematic review*. Patient Educ Couns 2009; 75: 162-168.
12. Bahna SL. *Exquisite food allergy without eating*. Allergy 1994; 49: 129-130.
13. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. *Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study*. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 168-174.
14. Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. *Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens*. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10: 33-38.
15. Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, et al. *A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants*. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 128-132.
16. Muraro A, Roberts G, Clark A, et al. for the EAACI Task Force on Anaphylaxis in Children. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology*. Allergy 2007; 62: 857-871.
17. James J. *Respiratory manifestations of food allergy*. Pediatrics 2003; 6: 1625-1630.

- 18.** Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. *Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 166-173.
- 19.** May CD. *Objective clinical and laboratory studies of immediate hypersensitivity reactions to foods in asthmatic children.* *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 500-515.
- 20.** Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, et al. *Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an official procedure: A manual.* *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 986-997.
- 21.** Sicherer SH. *Food allergy: when and how to perform oral food challenges.* *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 226-234.
- 22.** Oehling A, Baena Cagnani CE. *Food allergy and child asthma.* *Allergol Immunopathol* 1980; 8: 7-14.
- 23.** Rancé F, Kanny G, Dutau G, Moneret-Vautrin DA. *Food hypersensitivity in children: clinical aspects and distribution of allergens.* *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10: 33-38.
- 24.** Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, et al. *Asthma symptoms and bronchial reactivity in school children sensitized to food allergens in infancy.* *J Asthma* 2008; 45: 590-595.
- 25.** Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. *Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology.* *Allergy* 2004; 59: 690-697.
- 26.** Krogulska A, Wasowska-Królikowska K, Polakowska E, Chrul S. *Cytokine profile in children with asthma undergoing food challenges.* *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 43-48.
- 27.** Roberts G, Golder N, Lack G. *Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children.* *Allergy* 2002; 57: 713-717.
- 28.** Godfrey S, Cohen S, Avital A, Springer C. *Timing and nature of wheezing at the endpoint of a bronchial challenge in preschool children.* *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 262-267.
- 29.** Onorato J, Merland N, Terral C, et al. *Placebo-controlled double-blind food challenges in asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1139-1146.
- 30.** Cardinale F, Mangini F, Berardi M, et al. *Intolerance to food additives: an update.* *Minerva Pediatr* 2008; 60: 1401-1409.
- 31.** Woods RK, Weiner JM, Thien F, et al. *The effects of monosodium glutamate in adults with asthma who perceive themselves to be monosodium glutamate-intolerant.* *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 762-771.
- 32.** Kjellman NM, Nilsson L. *From food allergy and atopic dermatitis to respiratory allergy.* *Pediatr Allergy Immunol* 1998; (s11): 13-17.
- 33.** Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. *Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airways disease at 5 years.* *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 965-970.
- 34.** Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, et al. *Food allergy is associated with an increased risk of asthma.* *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 261-270.
- 35.** Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, et al. *The prevalence of childhood atopic eczema in a general population.* *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 35-39.
- 36.** Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, et al. *A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twentytwo year follow-up of wheeze and atopic status.* *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 176-180.
- 37.** Nickel R, Kulig M, Forster J. *Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years.* *J Allergy Clin Immunol*, 1997; 99: 613-617.
- 38.** Wahn U, Bergmann R, Kulig M, et al. *The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood.* *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8 (suppl): 16-20.
- 39.** Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. *The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 925-931.
- 40.** R. J. Kurukulaaratchy, S. Matthews, S. H. Arshad. *Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease.* *Allergy* 2005; 60: 1280-1286.

- 41.** Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, et al.; GINIplus StudyGroup. *Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study.* J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19:180-187.
- 42.** Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, et al. *Dietary assessment in children adhering to a food allergen avoidance diet for allergy prevention.* Eur J Clin Nutr 2006; 60: 1384-1390.
- 43.** Marenholz I, Kerscher T, Bauerfeind A, et al. *An interaction between filaggrin mutations and early food sensitization improves the prediction of childhood asthma.* J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 911-916.

Mariangela Tosca, Giorgio Ciprandi

U.O. Pneumologia ed Allergologia, Istituto "G. Gaslini"; Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

# Rinite allergica ed asma in età pediatrica

## *Allergic rhinitis and asthma in childhood*

**Parole chiave:** rinite allergica, asma

**Keywords:** *allergic rhinitis, asthma*

**Riassunto.** Evidenze di carattere anatomico-patologico, fisiopatologico e clinico hanno ampiamente dimostrato la stretta correlazione esistente tra vie aeree superiori ed inferiori, per cui nel caso di asma e rinite allergica è possibile parlare di un'unica entità clinica.

La rinite allergica costituisce un importante fattore di rischio per lo sviluppo di asma e per tale motivo, soprattutto in campo pediatrico, va opportunamente indagata e trattata. Per quanto concerne i dati italiani, mediamente la prevalenza di sintomi nasali, di natura allergica, si attesta sul 17,6 % nella fascia 6-7 anni e sul 31,3% nella fascia 13-14 anni. La valutazione della comorbilità asma-rinite in Europa si attesta sull'1,9% nei bambini di età scolare e sul 3,7% negli adolescenti. Pur essendo l'asma molto frequente anche in età pediatrica, risulta spesso difficile stabilirne con precisione la reale prevalenza nelle diverse fasce di età. La definizione di asma in età pediatrica non è infatti affatto scontata, anche se molte evidenze anatomopatologiche suggeriscono una quasi completa sovrapposizione delle alterazioni immuno-flogistiche a livello bronchiale dell'adulto e del bambino con patologia asmatica. Pertanto, l'individuazione di fenotipi di "respiro sibilante" o di asma, anche al di sotto dei cinque anni di età, è notevolmente utile nella gestione pratica del paziente, come proposto da documenti recentemente pubblicati da diverse società scientifiche. La rinite allergica inoltre rappresenta spesso la "spia" di una patologia asmatica, non opportunamente indagata e la sua durata appare essere una causa determinante per il progressivo deterioramento sia della funzione nasale che di quella bronchiale. Quindi ogni paziente con rinite allergica, anche laddove questa appaia come un quadro isolato, dovrebbe sempre essere accuratamente valutato eseguendo quando possibile uno studio della funzionalità respiratoria, ed avviando un trattamento adeguato che controlli la sintomatologia nasale e conseguentemente prevenga l'evoluzione asmatica o migliori la funzionalità bronchiale.

Attualmente obiettivo primario di diverse società scientifiche è individuare nuove strategie farmacologiche preventive, possibilmente in grado di modificare la storia naturale della malattia allergica, in considerazione dell'alto impatto che l'asma e la rinite hanno sulle risorse finanziarie dei singoli paesi: l'elevato numero di pubblicazioni ne rimarca infatti il notevole interesse scientifico e socio-economico.

*Accettato per la pubblicazione il 31 agosto 2009.*

Corrispondenza: Dott.ssa Mariangela Tosca, Centro Malattie Allergiche, U.O. Pneumologia, Istituto "G. Gaslini", Largo G. Gaslini 5, 16147 Genova; e-mail: mariangelatosca@ospedale-gaslini.ge.it

### Introduzione

Una serie di evidenze epidemiologiche, fisiopatologiche e cliniche dimostra che asma e rinite sono spesso associate tra loro e che, specie nei bambini e negli adolescenti, la rinite costituisce un fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma (1, 2, 3). Inoltre, nei soggetti affetti da rinite è frequente riscontrare una condizione di iperreattività bronchiale non specifica, che correla con l'infiammazione

eosinofila delle vie aeree superiori (4). Infine, il trattamento di bambini affetti da rinite allergica con antistaminici di terza generazione o steroidi nasali è in grado di indurre un significativo miglioramento dei sintomi asmatici (5, 6, 7). Evidenze di carattere anatomico-patologico, fisiopatologico e clinico hanno ampiamente dimostrato la stretta correlazione esistente tra vie aeree superiori ed

inferiori, per cui nel caso di asma e rinite allergica è possibile parlare di un'unica entità clinica (*united airway disease*) (1, 8).

## Epidemiologia

La prevalenza della rinite allergica nella popolazione generale è in aumento anche nel nostro Paese. Una ricerca multicentrica condotta in Italia settentrionale nell'ambito della *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) ha infatti riportato una prevalenza della rinite allergica pari al 18,5% (9). Confrontando tali dati con quelli relativi ad alcuni decenni fa, si evidenzia chiaramente come la prevalenza di questa manifestazione clinica sia progressivamente aumentata di oltre il 50%, con importanti ripercussioni di ordine socio-economico.

Analizzando la conoscenza dei dati epidemiologici, appare inconfutabile il concetto che anche l'asma, oltre alla rinite allergica costituisca, anche in età pediatrica, una realtà con un elevato impatto epidemiologico. Al riguardo, le informazioni più precise ed attendibili sono fornite dallo studio ISAAC (*International Study of Allergy and Asthma in Childhood*) giunto già alla terza fase (10).

La prima fase dello studio dimostrava che esiste una notevole variazione della prevalenza dei sintomi di asma e di rinite nelle varie aree geografiche, così come nelle due fasce di età studiate (bambini di 6-7 anni e di 13-14 anni). Le prevalenze maggiori erano osservate nei paesi cosiddetti occidentali. Analisi più approfondite avevano individuato una serie di fattori associati con queste variazioni: lo stato socio-economico, l'alimentazione, il clima, le infezioni e le caratteristiche dei pollini (11).

La seconda fase dello studio era rivolta ad approfondire i possibili fattori etiologici coinvolti, impiegando una serie di test più approfonditi. La componente allergica appariva essere predominante sempre nei paesi che disponevano di maggiori risorse economiche (12).

La terza fase dello studio ISAAC si basa sulla ripetizione delle prime osservazioni a distanza di 5-10 anni per esaminare il *trend* in funzione del tempo trascorso, includendo un numero maggiore di centri. Per quanto concerne i dati italiani, mediamente la prevalenza di sintomi nasali si attesta sul 17,6 % nella fascia 6-7 anni e sul 31,3% nella fascia 13-14 anni (10). La valutazione della comorbidità asma-rinite è stata considerata per continenti: nell'Europa si attesta sull'1,9% nei

bambini più piccoli e sul 3,7% in quelli più grandi. Pur essendo l'asma una patologia molto frequente anche in età pediatrica, risulta spesso difficile stabilirne con precisione la reale prevalenza, per ragioni differenti, nelle diverse fasce di età. Nell'adolescente, infatti, specie nei soggetti sensibilizzati agli acari, la coesistenza di asma e rinite è quasi una costante e la presenza dei sintomi provocati dall'interessamento delle vie aeree inferiori fa talvolta sottostimare i sintomi dall'ostruzione nasale, spesso non inquadrata come una forma allergica e pertanto sottostimata, anche per la mancanza del corteo sintomatologico classico (rinorrea, starnutazioni, prurito nasale) tipico delle forme pollinose e più caratteristico delle età successive (10). In questi bambini, di età scolare e prescolare, l'esacerbazione asmatica rappresenta una complicanza comune, soprattutto nel paziente con malattia allergica respiratoria: ricordiamo infatti che ben il 90% delle esacerbazioni asmatiche sono scatenate da un'infezione virale respiratoria, di cui quasi il 60% imputabile a rinovirus. La flogosi allergica favorisce l'innescò del circolo vizioso esistente tra infezioni respiratorie ed esacerbazioni asmatiche, dal momento che il paziente allergico esposto all'allergene appare particolarmente suscettibile alle virosi respiratorie, in particolare da rinovirus, in quanto presenta, a livello mucosale, un'aumentata espressione della molecola di adesione ICAM-1 che è il principale recettore dei rinovirus umani (14).

Per quanto concerne l'asma, vi è un ampio consenso sul fatto che vada considerata non come singola patologia ma come una sindrome che riconosce molti meccanismi fisiopatologici che si possono sovrapporre pur rimanendo distinti; una storia naturale che può variare significativamente da un bambino all'altro e una risposta ai trattamenti alquanto variabile (15-17). In favore di un inquadramento unitario dei diversi fenotipi in una singola entità nosografica vi sono recenti studi effettuati su biopsie bronchiali che dimostrano una sostanziale analogia delle alterazioni tissutali immuno-flogistiche nell'asma dell'adulto e del bambino. Infatti il tessuto bronchiale del bambino asmatico presenta le stesse alterazioni strutturali del "bronco" dell'adulto (danno epiteliale, infiltrazione tissutale di cellule infiammatorie, prevalentemente eosinofili, ispessimento della membrana basale, neoangiogenesi, *remodeling*) (18, 19). Tali alterazioni appaiono presenti precocemente

anche in bambini di età pre-scolare (19) a supporto dell'importanza di un trattamento precoce, preventivo ed antiinfiammatorio, possibilmente in grado di modificare la storia naturale della malattia.

Tuttavia, sia le linee guida GINA (*Global Initiative for Asthma*) sia il *consensus document PRACTALL (Practicing Allergology)* sottolineano l'importanza dell'età nel considerare i diversi fenotipi di asma in età pediatrica ed identificano tre sottogruppi ben distinti: (a) i bambini della prima infanzia; (b) quelli dell'età prescolare; e (c) quelli della terza infanzia ed adolescenti (16, 17). Non vi è alcun dubbio che l'individuazione dei diversi fenotipi sia clinicamente rilevante e utile nella gestione dei bambini asmatici, concetto ripreso anche dal documento PRACTALL, che propone l'adozione di una classificazione basata sull'identificazione dei fattori scatenanti (17).

Non vi è dubbio che nel bambino in età prescolare i sintomi siano variabili e non specifici e che, nella pratica clinica, non sia possibile studiare adeguatamente le principali "caratteristiche" dell'asma, ovvero la flogosi delle vie aeree e la funzionalità respiratoria. Partendo da queste osservazioni, nel recente *statement* della *Task Force* del *European Respiratory Society* (20) e nel nuovo documento GINA "pediatrico" (21) è stato stabilito un principio importante: in età prescolare la definizione di asma deve essere fatta con un approccio prettamente descrittivo, ovvero basandosi esclusivamente sulla individuazione di sintomi (20, 21). La *Task Force* della *European Respiratory Society* riconosce fondamentalmente due tipi di *preschool wheezers*: (a) coloro che presentano *wheezing* in maniera episodica (*episodic wheezers*) generalmente a seguito di infezioni virali, e (b) coloro che "fischiano" dopo stimoli di varia natura (*multiple trigger wheezers*). Gli *episodic wheezers* non presentano sintomi tra un episodio e l'altro, e tendono generalmente a migliorare nel tempo sino a "guarire" intorno ai sei anni di età. Tuttavia, un sottogruppo di *episodic wheezers* può gradualmente trasformarsi in *multiple triggers wheeze*, bambini che vanno incontro a fenomeni broncospastici indotti dall'esposizione a vari *trigger*, inclusi gli allergeni.

Al contrario dell'asma, la definizione di rinite allergica, anche in età pediatrica, è più stringente e si basa, secondo il documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), sulla presenza

di sintomi tipici, quali la rinorrea, le starnutazioni, il prurito, l'ostruzione nasale, la dimostrazione della produzione di IgE e l'esposizione a fattori scatenanti specifici: gli allergeni (22). Si può quindi concordemente considerare che la rinite allergica costituisca la controparte dell'asma a livello delle vie aeree superiori.

I sintomi della rinite quali rinorrea, starnutazioni, e prurito nasale, dipendono essenzialmente dagli effetti conseguenti al rilascio di istamina e sono anche definiti "sintomi irritativi": infatti, recedono spesso in maniera significativa in seguito alla somministrazione di un antistaminico. Mentre l'ostruzione nasale è un sintomo più complesso, in quanto dipende dal concorso di più eventi fisiopatologici (l'edema mucosale, la congestione vascolare e l'iperproduzione di muco), l'ostruzione è il sintomo che maggiormente esprime la presenza della flogosi allergica. Infatti, recenti studi hanno dimostrato come il grado di gravità dell'ostruzione nasale sia correlato con l'intensità dell'infiltrato infiammatorio a livello mucosale (23). Proprio per questo motivo, l'ostruzione nasale risente maggiormente di un trattamento antiinfiammatorio, in particolare dell'impiego di corticosteroidi topici nasali.

La comparsa dei sintomi è stretta conseguenza dell'esposizione all'allergene causale, che incontrandosi con le IgE specifiche adese sulla superficie delle cellule effettrici primarie (i mastociti) innesca una cascata di reazioni biochimiche che, da una parte si traduce nel rilascio di mediatori preformati (soprattutto l'istamina) che causano la comparsa immediata dei sintomi irritativi, dall'altra determina il rilascio di citochine che danno l'avvio alla cascata infiammatoria, responsabile a sua volta della comparsa della sintomatologia ostruttiva.

La rinite allergica si basa quindi sulla presenza di sintomi nasali tipici conseguenti ad una risposta flogistica IgE-mediata, e deve essere pertanto considerata una patologia infiammatoria delle vie aeree superiori, così come lo è l'asma delle vie aeree inferiori.

### **Rapporto naso-bronchi: meccanismi patogenetici**

È stato ampiamente dimostrato che la rinite allergica costituisce uno dei più importanti fattori di rischio per l'esordio della patologia asmatica ed inoltre una volta esordita l'asma ne costituisce un importante fattore di aggravamento.

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali la rinite allergica può indurre o peggiorare l'asma sono diversi: la progressione per contiguità della flogosi allergica dalle vie aeree superiori a quelle inferiori, il rilascio sistemico di mediatori e citochine, la respirazione orale, il riflesso rino-bronchiale, il *post-nasal drip* e la ridotta sintesi rino-sinusale di NO. La flogosi allergica è caratterizzata da un tipico assetto della risposta immunitaria: la cosiddetta polarizzazione dei linfociti T *helper* 2 (Th2) (24). Nel soggetto allergico infatti prevalgono i Th2 rispetto ai Th1, che fisiologicamente sono predominanti nel soggetto normale. L'abbondanza di Th2 si traduce in un'aumentata produzione di citochine Th2-dipendenti, tra cui spiccano l'interleuchina 4 (IL-4) e l'IL-13: entrambe sono fondamentali per indirizzare la sintesi di IgE specifiche e per avviare, mantenere ed amplificare l'infiammazione mucosale, caratterizzata da un infiltrato eosinofilo. Sono quindi tre gli stipiti cellulari caratteristici della reazione allergica: i linfociti Th2 che "orchestrano" la reazione allergica, i mastociti che la scatenano dopo l'esposizione allergenica, e gli eosinofili che sono responsabili del danno tissutale. A questo riguardo, diversi studi hanno evidenziato che il grado di infiltrazione eosinofila (e quindi l'intensità della reazione infiammatoria) è significativamente correlato sia con il quadro clinico che con il dato funzionale respiratorio. Inoltre, da alcuni anni sono state scoperte nuove sottopopolazioni di linfociti T che svolgono una funzione regolatoria: i cosiddetti T regolatori (Treg) (25). È stato dimostrato che nel soggetto allergico esiste un difetto funzionale di cellule Treg allergene-specifiche, difetto che può essere colmato dopo un trattamento con immunoterapia specifica (26). Il difetto di Treg si traduce in una ridotta produzione di alcune citochine: IL-10 e TGF- $\beta$ , che, tra le numerose funzioni che esercitano, sono anche responsabili del controllo della sintesi di IgG e IgA allergene-specifiche. A questo proposito va ricordato che un allergene per definizione è comunque un antigene: ciò implica che anche un soggetto normale presenti una risposta anticorpale nei confronti di qualsiasi allergene cui è esposto, ma le classi sintetizzate sono IgG e IgA, cioè non patogene, ma espressione di tolleranza. Nell'allergico invece, essendo scarsamente efficienti le cellule Treg allergene-specifiche e quindi le citochine che orientano verso le classi IgG e IgA, la risposta anticorpale viene indirizzata verso la classe E. Ancora più recentemente è stato

suggerito che un'altra sottopopolazione T potrebbe essere coinvolta nella genesi della reazione allergica: i Th17; infatti i livelli sierici di IL-17 sono aumentati nei soggetti maggiormente allergici (27). D'altro canto sono stati individuati alcuni meccanismi ambientali, quali l'esposizione ad animali e ad endotossine che, nella prima infanzia, favorirebbero lo sviluppo di tolleranza e ridurrebbero il rischio di sensibilizzazione ad allergeni e malattia allergica. La cosiddetta ipotesi "igienica" (*hygiene hypothesis*), si basa appunto sulla dimostrazione che una ridotta esposizione a stimoli antigenici durante l'infanzia, come accade nello stile di vita "occidentale", favorisca la persistenza della polarizzazione Th2, che è fisiologica nel feto, in quanto consente di evitare il rigetto immunologico materno (il feto è ovviamente un *non-self* per la madre). L'igiene, a volte eccessiva, dello stile di vita occidentale non permetterebbe quindi un'adeguata maturazione del sistema immunitario in senso Th1 o T regolatorio, favorendo lo sviluppo delle malattie allergiche (28). Ma esistono anche (e più complessi) meccanismi genetici, o di interazione tra gene ed ambiente, che sono ad oggi in via di definizione. È stato infatti dimostrato che sia l'asma che la dermatite atopica sono collegati al polimorfismo della "flaggrina" (FLG), un gene, che contribuisce all'integrità epiteliale (29). Questo aspetto suggerisce una base genetica della cosiddetta "marcia allergica". Contribuiscono poi allo sviluppo delle malattie allergiche svariati fattori ambientali, quali infezioni virali, esposizione ad allergeni ed inquinanti, che agiscono precocemente sul sistema immunitario e sulle vie aeree in via di sviluppo (30). Ma la risposta a tali fattori è in parte "misurata" da specifici *pattern* genetici. Ad esempio specifici aplotipi del gene che codifica per il CD14, possono essere associati con un alto o basso rischio di sviluppare asma in relazione alla quantità di endotossina presente nell'ambiente (31). Ritornando all'analisi dei meccanismi fisiopatologici che sono coinvolti nel rapporto naso-bronchi, la flogosi allergica nasale si può quindi propagare verso le vie aeree inferiori attraverso meccanismi di passaggio per continuità e contiguità, non esistendo barriere anatomiche nell'ambito dell'albero respiratorio. Inoltre, durante la complessa cascata di eventi infiammatori si assiste ad un rilascio di numerosi mediatori e citochine che, oltre ad esercitare un effetto locale, giungono al torrente ematico per diffondere poi anche a livello del distretto bronchiale.

Un altro meccanismo fisiopatologico molto importante è costituito dal venir meno della funzione nasale durante la rinite allergica. Ricordiamo per inciso che il naso esercita una funzione di "climatizzazione" dell'aria inalata: cioè riscalda, umidifica e filtra l'aria dell'ambiente. Ciò avviene attraverso i turbinati: queste strutture molto vascolarizzate, grazie alla loro conformazione anatomica, generano dei moti turbolenti che consentono un'ottimale distribuzione del flusso aereo sulla maggior superficie mucosale disponibile. Così l'aria può al meglio essere riscaldata ed umidificata, grazie alla continua produzione di muco. Inoltre, il gel che riveste la mucosa nasale viene continuamente rimosso attraverso un movimento metacronale delle ciglia vibratili presenti sulla superficie epiteliale, movimento che favorisce la *clearance* delle sostanze potenzialmente nocive.

L'ostruzione nasale determina l'attivazione riflessa della respirazione orale: viene così ad essere soppressa la funzione nasale, pertanto ai bronchi giungerà aria relativamente fredda e secca, che si rivelerà essere irritante, scatenando così l'iperreattività bronchiale. Va ricordato che la respirazione orale è il principale meccanismo coinvolto nella genesi dell'asma da sforzo: aumentando l'intensità dello sforzo fisico la respirazione nasale diventa insufficiente a garantire l'ematosi e quindi subentra la respirazione orale che però induce la comparsa di iperreattività bronchiale.

Un altro meccanismo fisiopatologico è rappresentato dal cosiddetto *post-nasal drip*: cioè il passaggio retro-nasale (o rinorea posteriore) di muco. L'iperproduzione di muco da una parte prende la via anteriore e giunge alle coane, dall'altra scende in rino-faringe fino a stimolare gli *irritant receptors* elicitando il riflesso tussigeno.

Ancora, la rinite allergica induce la stimolazione di un riflesso naso-bronchiale mediato dal nervo vago, che si traduce in un riflesso broncospastico. Infine, le vie aeree superiori costituiscono un'abbondante fonte di produzione di ossido nitrico (NO) che svolge anche un'attività broncodilatatrice, la rinite allergica si caratterizza per una ridotta produzione di NO, che potrebbe quindi contribuire ad aggravare la patologia asmatica.

Alla luce di queste premesse appaiono quindi ben chiari due importanti concetti fisiopatologici: lo stretto rapporto naso-bronchi e la persistenza della flogosi allergica. Questo secondo aspetto presenta un'immediata implicazione di ordine cronologico:

maggiore è la durata dell'esposizione all'allergene, maggiore è la cronicità della rinite allergica.

In termini generali, è nozione risaputa ed ovvia che una patologia cronica col tempo, soprattutto se non adeguatamente trattata, possa presentare un'evoluzione solitamente peggiorativa: progressivo deterioramento funzionale e danno anatomico, aggravamento dei sintomi e comparsa di sequele e complicanze.

### **Studi clinici inerenti la durata della rinite ed il suo impatto sull'asma**

Peraltro, a fronte di tale considerazione, ovvero che la patologia cronica nasale può indurre un progressivo danno funzionale delle vie aeree in toto, in letteratura sono pochi gli studi che hanno affrontato questa problematica: cioè la valutazione delle possibili conseguenze della durata della rinite allergica sulla funzionalità bronchiale.

Un primo studio preliminare condotto su giovani adulti ha avuto come obiettivo la valutazione dell'andamento nel tempo, in funzione della durata della rinite allergica, dell'indagine spirometrica, valutata mediante un particolare parametro: il FEF 25-75 (32). Questo parametro merita una particolare considerazione: infatti, sebbene non rivesta un ruolo diagnostico per l'asma, rappresentando i flussi aerei distali è stato dimostrato essere un marcatore precoce di coinvolgimento bronchiale in pazienti con sola rinite allergica e "spia" di una condizione di iperreattività bronchiale. Questa indagine è stata condotta in un ampio gruppo di pazienti affetti da rinite allergica persistente che percepivano solo sintomi nasali. I risultati hanno evidenziato in maniera molto significativa che i soggetti che presentavano valori di FEF 25-75 <80% del predetto avevano una durata della rinite allergica significativamente maggiore rispetto ai soggetti con normali valori di FEF 25-75.

Per confermare tale dato è quindi condotto un successivo studio su una casistica analoga, avendo come obiettivo primario la valutazione del FEV1 in funzione della durata della rinite allergica (33). Questo studio confermava il precedente, in quanto aumentando la durata della rinite si assisteva ad un progressivo deterioramento della funzione bronchiale, valutata mediante i valori di FEV1. Inoltre, è stata dimostrata una progressione del deterioramento della funzione bronchiale strettamente correlata alla durata della rinite: infatti la

contestuale alterazione di 3 parametri spirometrici (FEV1, FVC e FEF 25-75) si osservava nei pazienti con maggiore durata, mentre la singola alterazione del solo FEF 25-75 era tipico dei soggetti con minor durata.

Questo studio ha evidenziato due importanti fattori che possono svolgere un ruolo favorente l'evoluzione della rinite allergica in asma: anzitutto la durata della rinite ed il tipo di sensibilizzazione. Infatti chi è sensibilizzato agli acari presenta un elevato rischio (OR= 11,7) di avere un FEV1 <80%. Inoltre per ogni anno di durata della rinite allergica, il fattore di rischio, relativo allo sviluppo di asma, sale di 2,3 volte. Sono entrambi valori molto significativi e rilevanti. Quindi nella pratica clinica quotidiana, di fronte ad un paziente con rinite allergica quando questa duri da tempo e/o si associ ad un'allergia agli acari bisogna sempre sospettare un possibile coinvolgimento bronchiale.

Dato che la caratteristica fisiopatologica principale dell'asma è la presenza di iperreattività bronchiale, è stato condotto un altro studio per valutare l'effetto della durata della rinite allergica sulla possibile comparsa di iperreattività bronchiale (34). Ricordiamo che anche nel soggetto con sola rinite allergica può essere documentata la presenza di iperreattività bronchiale, che in questo caso può rivestire il significato di una possibile evoluzione verso l'asma. Lo studio pertanto ha valutato, in un campione di pazienti con rinite allergica persistente, proprio la possibile presenza di iperreattività bronchiale in funzione della durata della rinite stessa. Tutti i pazienti rinitici sono stati sottoposti al test di provocazione bronchiale con metacolina al fine di definire la presenza o meno di iperreattività bronchiale e stabilirne il grado, valutando la PD20.

Questo studio ha evidenziato che una notevole percentuale di soggetti rinitici presentano iperreattività bronchiale. Correlando la presenza ed il grado di iperreattività bronchiale con la durata della rinite, si è confermato che l'iperreattività grave è significativamente associata ad una maggior durata della rinite (34). Un altro studio, appena pubblicato, ha valutato in un ampio gruppo di pazienti pediatrici con rinite allergica isolata, la risposta al test di broncodilatazione, effettuato dopo una spirometria basale, dimostrando che più del 20% di essi presentavano una risposta positiva al test. Si trattava dei pazienti con FEV1 più basso, una durata della rinite maggiore

e con allergia perenne. Questo *trial* sottolinea ulteriormente l'importanza dello studio della funzionalità respiratoria nei soggetti con sola rinite, anche nei pazienti pediatrici (35).

In conclusione, la rinite allergica è un importante fattore di rischio per l'asma e la sua durata appare essere un aspetto determinante verso questa evoluzione. Un non adeguato trattamento della flogosi allergica nasale causa infatti un rilevante deterioramento sia della funzione nasale che di quella bronchiale, che si rivelano essere progressivi nel tempo. Quindi ogni paziente con rinite allergica, anche laddove questa appaia come un quadro isolato, e non associato all'asma, deve sempre essere accuratamente indagato eseguendo sempre, se possibile, uno studio della funzionalità respiratoria, ed avviando un trattamento che controlli la flogosi allergica sottostante.

## Conclusioni

Senza dubbio la rinite e l'asma allergica, rappresentano le forme più frequenti di malattia allergica, e sono, a tutt'oggi, un argomento di estremo interesse nel campo della ricerca. I dati epidemiologici sottolineano infatti l'elevata prevalenza di queste due patologie, e la loro stretta sovrapposizione ci conduce a considerarle come un'unica patologia. Inoltre un'attenta analisi socio-economica consente di rilevare il loro alto impatto sulle risorse finanziarie e l'elevato numero di pubblicazioni scientifiche ne rimarca il notevole interesse socio-economico. D'altro canto le attuali conoscenze sulle allergie respiratorie, soprattutto in ambito pediatrico, rimangono ancora carenti. In particolare, alcuni importanti quesiti rimangono ancora insoluti: esiste la possibilità di una reale prevenzione nei bambini predisposti? Possiamo agire modificando la progressione della malattia? L'immunomodulazione è realmente efficace? Un tentativo di affrontare razionalmente l'argomento è l'obiettivo del Consorzio Internazionale sulle Allergie e l'Asma in Pediatria (iPAC) (36), che affronterà temi quali:

1. migliorare la caratterizzazione dell'asma in pediatria, determinando quali fattori genetici o ambientali indirizzano verso specifici fenotipi.
2. Identificare *marker* specifici dei singoli fenotipi.
3. Prevenire il *remodeling*, utilizzando strategie combinate (farmaci ed immunoterapia).
4. Identificare precocemente i bambini a rischio.
5. Sviluppare farmaci preventivi "anti-virali", che possano prevenire lo sviluppo di asma.

6. Condurre studi prospettici sullo sviluppo del sistema immune e l'esordio di malattia allergica.
  7. Misurare con specifici parametri lo sviluppo del sistema immune a livello delle vie aeree.
  8. Studiare le interazioni gene-ambiente e come i polimorfismi genetici interagiscono con specifici fattori ambientali nel modificare il rischio di malattia allergica cronica.
  9. Studiare i meccanismi con cui l'esposizione a specifici allergeni influenzi l'eziopatogenesi delle malattie allergiche.
  10. Valutare il rapporto costo-efficacia dei singoli trattamenti.
- Tutto ciò dovrebbe aiutarci a migliorare la comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie allergiche, favorendone la prognosi. Tali ricerche dovrebbero inoltre contribuire all'individuazione di nuove strategie farmacologiche preventive, primarie e secondarie, specifiche per i singoli fenotipi, individualizzando la terapia per "categorie" di pazienti e riducendone in tal modo i costi.

## Bibliografia

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen)*. *Allergy* 2008; 63 (suppl) 86: 8-160.
2. Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. *Methodology for development of the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update*. *Allergy* 2008; 63: 38-46. Review.
3. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. *Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-304.
4. Sale R, Silvestri M, Battistini E, et al. *Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine in atopic children with respiratory symptoms*. *Allergy* 2003; 58: 1171-1175.
5. Rossi GA, Tosca MA, Passalacqua G, et al. *Evidence of desloratadine syrup efficacy and tolerability in children with pollen-induced allergic rhinitis*. *Allergy* 2005; 60: 416-417.
6. Agondi RC, Machado ML, Kalil J, et al. *Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms*. *J Asthma* 2008; 45: 754-775.
7. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, et al. *Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid*. *Allergy* 2007; 62: 213-215.
8. 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.
9. Verlato G, Corsico A, Villani S, et al. *Is the prevalence of adult asthma and allergic rhinitis still increasing? Results of an Italian study*. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1232-1238.
10. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al. *Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three*. *Allergy* 2009; 64: 123-148.
11. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema*. *Lancet* 1998; 351: 1225-1232.
12. Asher I. *ISAAC International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 100.
13. Silvestri M, Oddera S, Rossi GA, et al. *Sensitization to airborne allergens in children with respiratory symptoms*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 239-244.

- 14.** Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites.* J. Allergy Clin Immunol 1995; 96: 971-979.
- 15.** Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-1345.
- 16.** Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. *Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary.* Eur Respir J 2008; 31: 143-178.
- 17.** Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.
- 18.** Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. *Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma.* AJRCCM 2006; 174: 975-981.
- 19.** Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. *Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers.* AJRCCM 2007; 176: 858-864.
- 20.** 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: 1096-1111.
- 21.** *The Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.* Disponibile su: <http://www.ginasthma.org>.
- 22.** Bousquet J, Bodez T, Gehano P, et al. *Implementation of Guidelines for Allergic Rhinitis in Specialist Practices. A Randomized Pragmatic Controlled Trial.* Int Arch Allergy Immunol 2009; 150: 75-82.
- 23.** Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. *Relationship between severity of rhinitis symptoms and nasal airflow.* Rhinology 2008 Sep; 46: 209-212.
- 24.** Christodoulopoulos P, Cameron L, Durham S, et al. *Molecular pathology of allergic disease. II Upper airway disease.* J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 211-223.
- 25.** Jutel M, Akdis M, Blaser K, et al. *Mechanism of allergen specific immunotherapy – T cell tolerance and more.* Allergy 2006; 61: 796-807.
- 26.** Ciprandi G, Fenoglio D, Tosca MA, et al. *Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report.* Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95: 38-44.
- 27.** Ciprandi G, Fenoglio D, De Amici M, et al. *Serum IL-17 in allergic rhinitis.* JACI 2008; 122: 650-651.
- 28.** Kramer MS, Matush L, Bogdanovich N, et al. *The low prevalence of allergic disease in Eastern Europe: are risk factors consistent with the hygiene hypothesis?* Clin Exp Allergy 2009; 39: 708-716. E-pub 2009 Mar 3.
- 29.** Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis.* Nat Genet 2006; 38: 441-446. Epub 2006 Mar 19
- 30.** Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 667-672. E-pub 2008 Jun 19.
- 31.** Martinez FD. *CD14, endotoxin, and asthma risk: actions and interactions.* Proc Am Thorac Soc 2007; 4: 221-225.
- 32.** Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. *Impact of allergic rhinitis on asthma.* JACI 2007; 119: 1558-1559.
- 33.** Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. *Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters.* Allergy 2008; 63: 255-260.
- 34.** Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, et al. *Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyper-reactivity.* Annals Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 42-46.
- 35.** Capasso M, Varricchio A, Ciprandi G. *Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test.* Allergy 2009. Epub ahead of print.
- 36.** Papadopoulos NG, Borres M, Gern J, et al. *New visions in respiratory allergy (asthma and allergic rhinitis: An iPAC summary and future trends.* Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 51-59.

# Aspergillosi broncopolmonare

## *Bronchopulmonary aspergillosis*

**Parole chiave:** aspergillosi, fibrosi cistica, terapia antifungina

**Keywords:** *aspergillosis, cystic fibrosis, antifungal therapy*

**Riassunto.** L'aspergillosi broncopolmonare è una rara complicanza nei pazienti immunocompromessi, asmatici e più frequente nei soggetti affetti da fibrosi cistica. È correlata ad una risposta IgE-mediata in presenza di aspergillus che colonizza le vie respiratorie, e in grado di condizionare la prognosi. Diversi scenari clinici sono descritti in età pediatrica, con diversa gravità e prognosi. Asma ricorrente, infiltrati polmonari e bronchiectasie, dal punto di vista clinico, ed eosinofilia, alti livelli di IgE totali, anticorpi anti Aspergillus di tipo IgE e IgG, immunoprecipitine, prick test positivi per aspergillus, dal punto di vista di laboratorio, rappresentano i principali criteri di diagnosi. Corticosteroidi per via sistemica, eventualmente associati od in alternativa ad antimicotici rappresentano il trattamento di scelta, con durata e dosaggio correlati alla sede di infezione e alla gravità della patologia.

*Accettato per la pubblicazione il 31 agosto 2009.*

Corrispondenza: Dott.ssa Valeria Raia, Dipartimento di Pediatria Università "Federico II" Napoli, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli; e-mail: raia@unina.it

### Introduzione

Le aspergillosi sono infezioni causate da varie specie di aspergillus (in particolare *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* e *A. terreus*).

Rappresentano un'importante causa di mortalità e morbilità in pazienti immunodepressi con neutropenia cronica, infezione da HIV in stadio avanzato, immunodeficienza congenita e in pazienti sottoposti a trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche e/o trapianto di polmone. Soggetti con asma possono essere maggiormente predisposti ad aspergillosi broncopolmonare.

### Patogenesi

L'inalazione di spore (2-5µm) dall'ambiente circostante seguito dalla proliferazione di ife nel muco dell'albero bronchiale stimola una risposta immune Th2 CD4+ T cellule, con conseguente produzione di anticorpi di classe IgG, IgE ed IgA (Figura 1) (1).

### Fattori predisponenti

- fattori genetici: HLA-DR2/DR5; DR4/DR7;  
 ↑ predisposizione; HLA DQ2: ruolo protettivo;

- fattori ambientali: eccessiva produzione di muco vie aeree → germinazione e rilascio Ag → attivazione Th2 → ↑ IgE, ↑ eosinofili.

### Diagnosi

Esistono tre forme principali di aspergillosi (2):

- Invasiva: comprende infezioni delle basse vie respiratorie, dei seni mascellari e della cute come via d'ingresso del germe. Il sistema nervoso centrale (SNC), l'apparato cardiovascolare ed eventuali altri tessuti possono essere infettati per disseminazione ematogena o diretta estensione da siti contigui di infezione;

- Cronica (saprofitica): otomicosi e aspergilloma polmonare;

- Allergica: comprende prevalentemente sinusiti e broncopolmoniti.

Per la aspergillosi invasiva la diagnosi si definisce in tre categorie:

- Certa: quando l'infezione è stata documentata mediante esame istopatologico (ife tipiche delle varie specie di *Aspergillus*) e colturale effettuati su campioni prelevati da sedi normalmente sterili;



La notevole variabilità di risposta individuale, l'interazione con altri farmaci quali corticosteroidi ed antibiotici, la necessità di monitoraggio farmacologico e la scarsa disponibilità di studi clinici randomizzati controllati in età pediatrica non consentono al momento attuale di definire protocolli di trattamento standard.

Promettenti risultati del voriconazolo per via inalatoria sono stati dimostrati in modelli animali per la profilassi dell'aspergillosi polmonare invasiva (6).

### Aspergillosi e fibrosi cistica

L'isolamento di specie di aspergillus (prevalentemente *A. fumigatus*) nelle secrezioni bronchiali di pazienti affetti da fibrosi cistica (FC) è un evento abbastanza frequente. Le spore di *A. fumigatus* sono ubiquitarie e mostrano una particolare predisposizione a colonizzare le vie aeree dei soggetti con FC. Ciò è dovuto prevalentemente sia alle dimensioni delle spore (diametro di 2-7 micron) che favoriscono l'inalazione e la penetrazione nelle vie aeree, che a fattori locali a livello del polmone, principalmente rappresentati da un'alterazione della struttura dell'albero bronchiale (cisti, cavità e presenza di bronchiectasie), particolarmente compromesso in FC. L'inalazione di spore di aspergillus è quindi un'evenienza frequente, ma lo sviluppo di malattia a causa dell'aspergillo è raro. Nel 10% circa dei soggetti con FC si verifica una particolare reazione allergica ad *A. fumigatus* (nota con l'acronimo ABPA, cioè aspergillosi broncopolmonare allergica), il cui quadro clinico è caratterizzato da episodi di bronco-ostruzione con infiltrati polmonari radiograficamente documentabili, cutipositività ad allergeni del fungo ed elevati

livelli sierici di IgE totali e specifiche. Spesso il quadro clinico dell'ABPA si sovrappone a quello della malattia di base, pertanto la diagnosi di questa complicanza può non essere semplice. Raramente le ife del fungo tendono a riempire le cavità polmonari, formando una lesione nota come aspergilloma.

### Epidemiologia

Circa il 50% dei pazienti FC hanno le vie aeree colonizzate da *Aspergillus fumigatus* (1). Questo fungo (inalato come spore) per lo più rimane a lungo come saprofita, ma in un certo numero di pazienti può indurre una risposta immunitaria IgE-mediata, ma anche di tipo IgG, e da attivazione di risposte specifiche da parte dei globuli bianchi della serie linfocitica. Questa complessa risposta immunitaria può indurre danno a livello broncopolmonare, con comparsa di infiltrati polmonari, bronchite e bronchiectasie. Tale complicanza viene definita "Aspergillosi broncopolmonare allergica" o ABPA. L'APBA interessa dall'1% al 15% di tutti i pazienti FC (1).

In uno studio epidemiologico europeo condotto su oltre 12.000 pazienti con FC (7) la frequenza di ABPA è risultata in media di circa l'8%: assai rara nei pazienti fino ai 6 anni di età, essa si assesta intorno al 10% nelle età successive.

Alcuni fattori predispongono a questa complicanza, quale infezione cronica da *Pseudomonas aeruginosa*, una funzionalità polmonare ed uno stato nutrizionale a lungo compromessi (7, 8) e, forse, qualche tratto genetico predisponente, oggi allo studio.

Diversi sono i quadri clinici di Aspergillosi che possono associarsi alla fibrosi cistica (Tabella 1).

**Tabella 1** Classificazione dei quadri clinici di Aspergillosi in Fibrosi Cistica.

- **ABPA:** presente nell' 8-10% dei pazienti con Fibrosi Cistica. Complicanza allergica.
- **Aspergillosi allergica dei seni paranasali**
- **Aspergillosi invasiva:** complicanza severa da *Aspergillus fumigatus*, con disseminazione in vari organi e tessuti. Rara in FC, prevalentemente in soggetti sottoposti a trapianto di organi.
- **Bronchite da Aspergillo:** presenza costante di *Aspergillus* nelle colture di escreato, associata a manifestazioni polmonari non rispondenti al trattamento antibiotico mirato ai batteri isolati, in assenza di altri segni di ABPA, responsivo al trattamento con farmaci antifungini, con esito assai favorevole (4).
- **Aspergillosi saprofitica:** colonizzazione delle vie aeree, senza coinvolgimento polmonare;
- **Aspergilloma:** massa fungina rotondeggiante che contiene ife del fungo, fibrina, cellule infiammatorie e cellule bronchiali di desquamazione. Processo benigno che, in rari casi, può essere asportato chirurgicamente con successo

L'ABPA è una complicanza che può far deteriorare il decorso della malattia polmonare in FC, ma, se trattata precocemente e adeguatamente, specie in giovane età, può risolversi senza sostanziali conseguenze. Nello studio europeo (7), nel periodo di studio di 4 anni, non è stato registrato un declino di funzione respiratoria nei pazienti con ABPA diverso rispetto agli altri pazienti.

La diagnosi di ABPA si basa:

- sul rilievo di un deterioramento respiratorio, talora con sintomi di tipo asmatico;
- comparsa di nuovi infiltrati polmonari che non rispondono al trattamento antibatterico, eventualmente bronchiectasie e impetto di muco nei bronchi;
- elevati livelli di IgE totali nel siero (oltre 1.000 unità);

- immunoglobuline IgE e IgG specifiche anti-*Aspergillus fumigatus* (1);

- positività ai test cutanei per antigeni di *A. fumigatus* (circa il 40%-60% di tutti i pazienti con FC possono presentare positività ai test cutanei - ipersensibilità, che non consente da sola di far diagnosi di ABPA e non obbligatoriamente prelude al quadro di aspergilloso broncopolmonare allergica. È consigliato uno screening annuale dell'ABPA nei pazienti di età >6 aa:

- in presenza di segni clinici di sospetto è utile testare le IgE totali;
- se i livelli sierici di IgE sono >500 κU/l è utile effettuare prick/RAST per aspergillo;
- se i livelli sierici di IgE sono <500 κU/l, in presenza di persistenti sintomi di sospetto di ABPA è necessario monitorare frequentemente le IgE.

**Tabella 2** Terapia dell'Aspergilloso in Fibrosi Cistica.

Raccomandazioni nel trattamento dell'Aspergilloso in Fibrosi Cistica			
Patologia	Terapia		
	Primaria	Seconda Scelta	Commenti
Aspergilloso broncopolmonare allergica	Cortisone per via orale a dosaggio sostenuto e per periodi protratti (mesi).	Itraconazolo, voriconazolo	Il dosaggio e la durata di trattamento non sono mai stati standardizzati e mancano studi clinici prospettici e controllati. Il cortisone non previene eventuali recidive e presenta gli effetti collaterali tipici dei cortisonici. Non c'è evidenza di efficacia di terapia con cortisonici somministrati per aerosol. Per quanto riguarda gli antifungini mancano studi clinici prospettici randomizzati controllati (6)
Aspergilloso allergica dei seni paranasali	Nessuna o itraconazolo	Pochi dati sugli altri antimicotici	
Aspergilloma	Terapia chirurgica per casi selezionati	Itraconazolo o Voriconazolo	
Aspergilloso invasiva	Voriconazolo per via parenterale	Amfotericina B, caspofungina. Itraconazolo o voriconazolo per os come farmaci di mantenimento e come terapia di prevenzione nei soggetti a rischio (7)	Non è raccomandata una terapia primaria di associazione. In età pediatrica mancano dati clinici

### Trattamento farmacologico dell'Aspergillosi in FC

- Il trattamento (Tabella 2) si basa essenzialmente sulla somministrazione protratta di cortisonici (per parecchie settimane ma talora anche per mesi);
- La durata del trattamento dipende dalla risposta clinica e dal comportamento dei livelli di immunoglobuline E (devono abbassarsi sotto una certa

soglia), il cui dosaggio periodico nel sangue serve a monitorare l'efficacia del trattamento.

- Oggi viene quasi sempre associato anche un trattamento con antibiotici antifungini (itraconazolo in particolare, ma anche voriconazolo, quest'ultimo meno sperimentato), anche se questo intervento suscita ancora qualche controversia (10).

### Bibliografia

1. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. *Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis-State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference*. Clin Infect Dis 2003; 37 (Suppl 3): S225-S264.
2. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. *Revised definitions of invasive fungal disease EORTC/MSG Consensus Group*. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-1821.
3. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. *Voriconazole in the treatment of aspergillus, scedosporios and other invasive fungal infections in children*. Pediatr Infect Dis 2002; 21: 240-248.
4. Scott LJ, Simpson D. *Voriconazole: a review of its use in the management of invasive fungal infections*. Drugs 2007; 67: 269-298.
5. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. *Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America*. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-360.
6. Tolman JA, Wiederhold NP, McConville JT, et al. *Inhaled voriconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis*. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 2613-2615.
7. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study*. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J 2000; 16: 464-471.
8. Ritz N, Ammann RA, Casaulta Aebischer C, et al. *Risk factors for allergic bronchopulmonary aspergillosis and sensitisation to Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis*. Eur J Pediatr 2005; 164: 577-582.
9. Shoseyov D, Brownlee KG, Conway SP, Kerem E. *Aspergillus Bronchitis in Cystic Fibrosis*. Chest 2006; 130: 222-226.
10. Hilliard T, Edwards S, Buchdahl R, Francis J, et al. *Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis*. J Cyst Fibrosis 2005; 4: 215-220.
11. Schoeni MH. *To treat or not to treat with anti-fungal agents?* J Cystic Fibrosis 2005; 4: 213-214.
12. Mantadakis E, Samonis G. *Novel preventative strategies against invasive aspergillosis*. Med Mycol 2006; 44 (Suppl): 327-327.

Fernando Maria de Benedictis<sup>1</sup>, Diletta de Benedictis<sup>2</sup>, Carmelo Gabriele<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Pediatria, A.O.U. "Ospedali Riuniti", Ancona; <sup>2</sup>Dipartimento di Pediatria, Università di Perugia

# Asma e apoptosi

## *Asthma and apoptosis*

**Parole chiave:** asma, apoptosi, infiammazione

**Keywords:** *asthma, apoptosis, inflammation*

**Riassunto.** I linfociti T giocano un ruolo cruciale nel riconoscimento di antigeni esterni e nell'orchestrare la risposta immune. L'apoptosi dei linfociti T attivati è essenziale per il mantenimento dell'omeostasi del sistema immune, in quanto la mancata eliminazione delle cellule attivate prolunga la risposta immune e promuove l'infiammazione cronica. Risultati sperimentali suggeriscono che i meccanismi di controllo dell'apoptosi possono essere alterati nell'asma. L'aumento del reclutamento e della sopravvivenza cellulare e la comunicazione tra linfociti T ed il microambiente circostante giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'infiammazione bronchiale, del danno della mucosa e del rimodellamento tissutale nell'asma. La ricerca su modelli animali ed umani ha concentrato l'attenzione prevalentemente sulle citochine derivate dalle cellule T come causa dominante dell'infiammazione bronchiale. I nuovi agenti "biologici" anti asma che bloccano specifici meccanismi patogenetici non hanno dimostrato particolare efficacia, nonostante sopprimano l'infiltrazione eosinofila nelle vie aeree. Farmaci antiastmatici tradizionali come i corticosteroidi o gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni, che possono indurre l'apoptosi dei linfociti T, sembrano essere associati a migliori risultati clinici. Studi futuri dovranno chiarire se è possibile modulare l'apoptosi combinando nuovi e vecchi farmaci antinfiammatori.

*Accettato per la pubblicazione il 31 agosto 2009.*

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

L'asma allergico è caratterizzato da infiammazione cronica delle vie aeree, dominata da T linfociti CD4+ specifici che producono citochine di tipo Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF) (1). Queste citochine orchestrano la risposta infiammatoria polmonare, aumentando il reclutamento locale e la sopravvivenza di diverse cellule infiammatorie come mastocellule, eosinofili e neutrofilii (Figura 1). La morte cellulare è necessaria per mantenere l'omeostasi immunologica, e la mancata eliminazione delle cellule attivate prolunga la risposta immune e promuove l'infiammazione cronica delle vie aeree (2).

Un'alterazione dell'apoptosi (una sequenza controllata di eventi che porta alla morte cellulare senza il rilascio di sostanze dannose nell'ambiente circostante) è stata implicata in diverse malattie come tumori, malattie neurodegenerative, malattie autoimmuni e asma allergico (3).

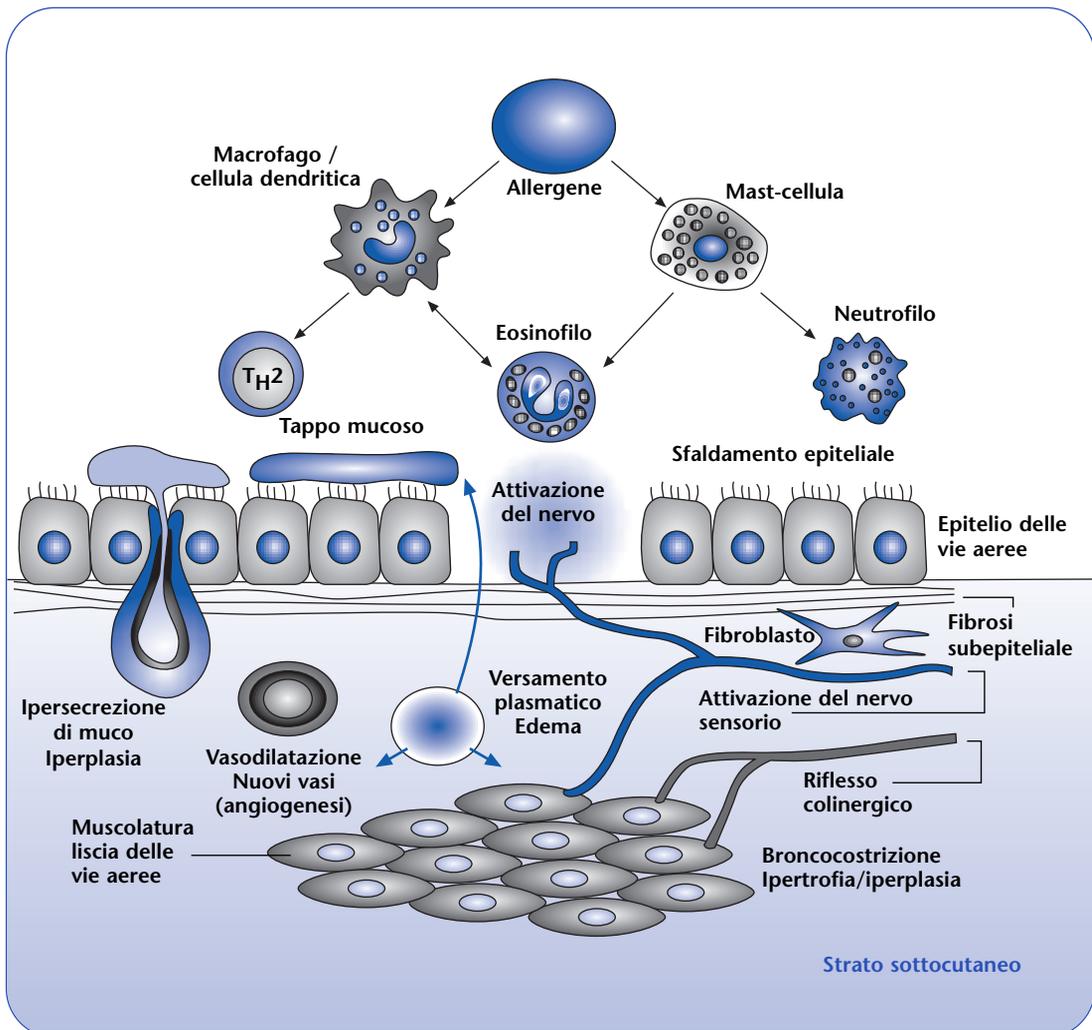
In questo articolo sono discussi i meccanismi dell'apoptosi che probabilmente giocano un ruolo

nella patogenesi dell'asma ed analizzate le attività proapoptotiche dei farmaci antiastmatici tradizionali e delle nuove terapie "biologiche".

### **Omeostasi del sistema immunitario e meccanismi dell'apoptosi**

Nonostante la costante esposizione ad antigeni esterni e ad autoantigeni, il sistema immunitario è ripristinato al livello di pre-immunizzazione, mantenendo in tal modo uno stato di equilibrio (omeostasi) tale da garantire una risposta efficace in seguito al contatto con nuovi stimoli antigenici. La risposta immune termina con l'apoptosi delle popolazioni linfoidee espanse e non più necessarie, come le cellule T e B e le cellule che presentano l'antigene (4) (Figura 2).

L'apoptosi interviene quando una cellula è danneggiata oltre la possibilità di riparazione; da un punto di vista filogenetico ha il fine di prevenire



**Figura 1** Meccanismi patogenetici dell'asma. Gli aspetti moderni della patogenesi dell'asma includono le interazioni tra gli allergeni, le cellule immuni mucosali e le terminazioni vascolari/nervose. Queste ultime possono influenzare la reattività bronchiale e le fasi precoci dell'infiammazione (edema, perdita di plasma e vasodilatazione), mentre le interazioni cellulari possono influenzare l'infiltrato infiammatorio, il rimodellamento e la fibrosi (ristampato con il permesso di Nature Publishing Group).

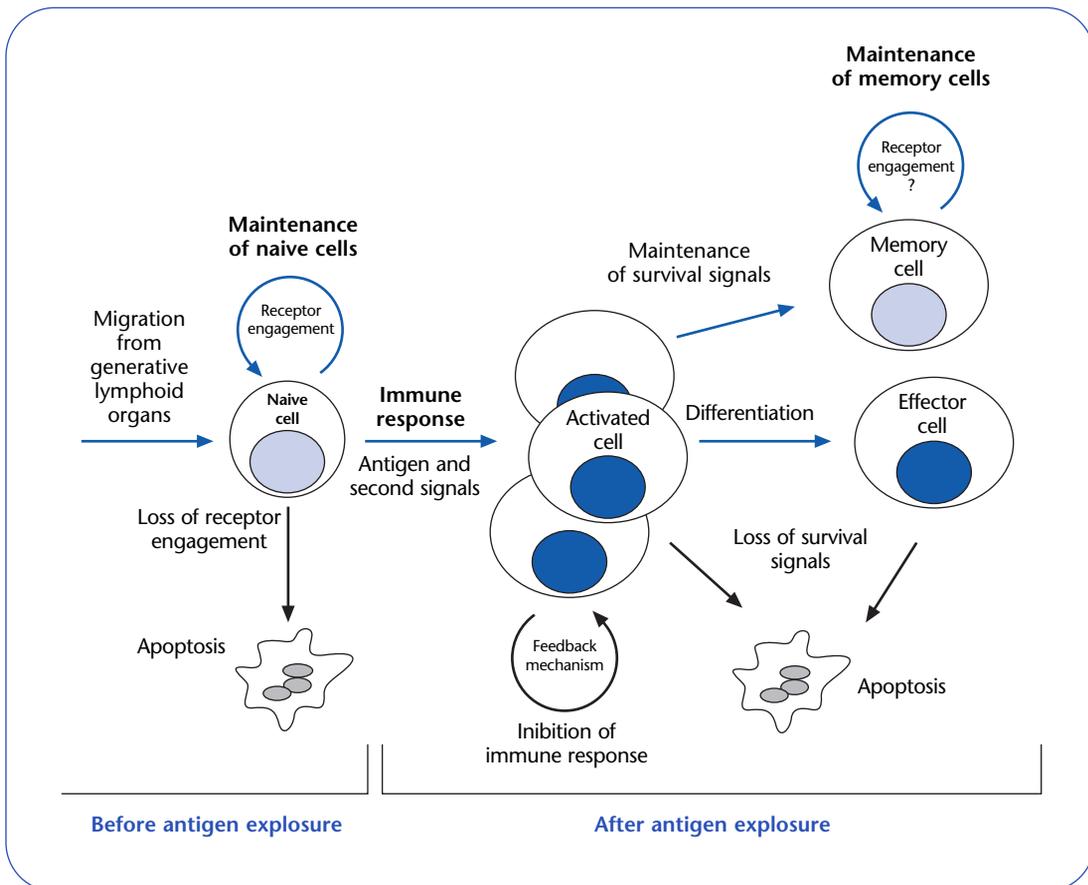
l'utilizzazione di nutrienti dell'organismo o di evitare, nel caso si tratti di una cellula infettata, l'ulteriore diffusione dell'infezione. A differenza della necrosi, l'apoptosi comporta una progressiva alterazione strutturale della cellula con protrusioni sulla membrana, contrazione della cellula, condensazione della cromatina nucleare e frammentazione del DNA. Come atto finale, i frammenti cellulari sono inglobati dai fagociti senza che vengano rilasciati all'esterno enzimi intracellulari potenzialmente pericolosi, e dunque senza indurre una risposta infiammatoria.

Il processo dell'apoptosi è controllato da diversi tipi di segnale, di origine extracellulare e intracellulare. I

segnali extracellulare (tossine, ormoni, fattori di crescita, ossido nitrico, citochine) per esercitare il loro effetto devono attraversare la membrana cellulare oppure agire tramite trasduzione. Il segnale intracellulare può indurre il suicidio cellulare in risposta a stress (radiazioni, infezioni virali, ipossia) (5) (Figura 3).

Sono stati identificati due principali meccanismi di regolazione dell'apoptosi: il sistema mitocondriale e la trasduzione diretta del segnale (Figura 4).

- **Regolazione mitocondriale:** Le proteine mitocondriali conosciute come SMACs sono rilasciate nel citosol in seguito a un aumento della permeabilità. Le SMAC si legano alle IAPs e le inattivano,



**Figura 2** Omeostasi del sistema immunitario nelle malattie allergiche. Stadi dello sviluppo e dell'omeostasi della risposta immunitaria. I segnali che inducono la proliferazione e la differenziazione linfocitaria sono indicati in blu e quelli che terminano la risposta immunitaria e mantengono l'omeostasi sono mostrati in nero. Modificata da [4].

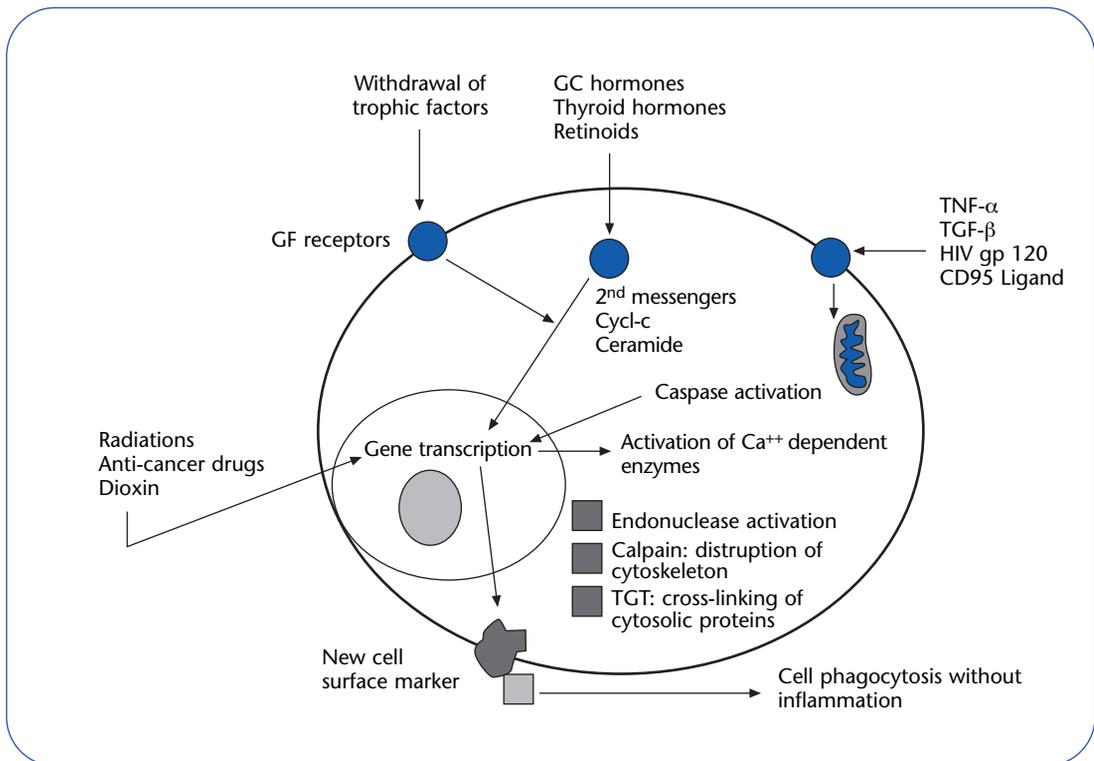
permettendo in tal modo l'attivazione delle caspasi, una famiglia di cistein proteasi, e la progressione dell'apoptosi.

- *Trasduzione diretta del segnale*: Il recettore Fas (conosciuto anche come Apo-1 o CD95) si lega al FasL, una proteina transmembrana appartenente alla famiglia del *Tumor Necrosis Factor* (TNF). L'interazione tra Fas e FasL induce la formazione di molecole come FADD (*Fas-associated protein with death domain*) e del segnale di morte DISC (*death-inducing signaling complex*), in grado sia di favorire il rilascio di fattori proapoptotici dai mitocondri sia di attivare la cascata delle caspasi.

Nel primo caso la caspasi-8 attiva la proteina che interagisce con il BCL-2 *interacting domain* (BID) inducendo il rilascio del citocromo C dai mitocondri attraverso il canale di membrana MAC. Una volta rilasciato, il citocromo C si lega al *apoptotic protease activating factor-1* (APAF-1) insieme

all'ATP formando un complesso proteico denominato apoptosoma. L'apoptosoma attiva la caspasi-9 innescando un meccanismo di attivazione a cascata delle altre caspasi. La famiglia delle proteine Bcl-2 prende parte alla regolazione del processo mitocondriale tramite un bilanciamento tra fattori proapoptotici (Bax, Bak, Bad, Bid, Bim) e antiapoptotici (Bcl-xL, Bcl-2, Bcl-xS, Bcl-w). La proporzione di Bcl-2 e Bax presenti nel mitocondrio regola il processo apoptotico: la predominanza dell'espressione di Bcl-2 blocca l'apoptosi, mentre la predominanza dell'espressione di Bax promuove l'implementazione dei segnali di morte.

Nel secondo caso, la caspasi-8 attiva direttamente la caspasi-3 che a sua volta attiva il DNA *Fragmentation Factor* (DFF) con conseguente frammentazione del DNA e condensazione della cromatina nucleare, elemento caratteristico della apoptosi.



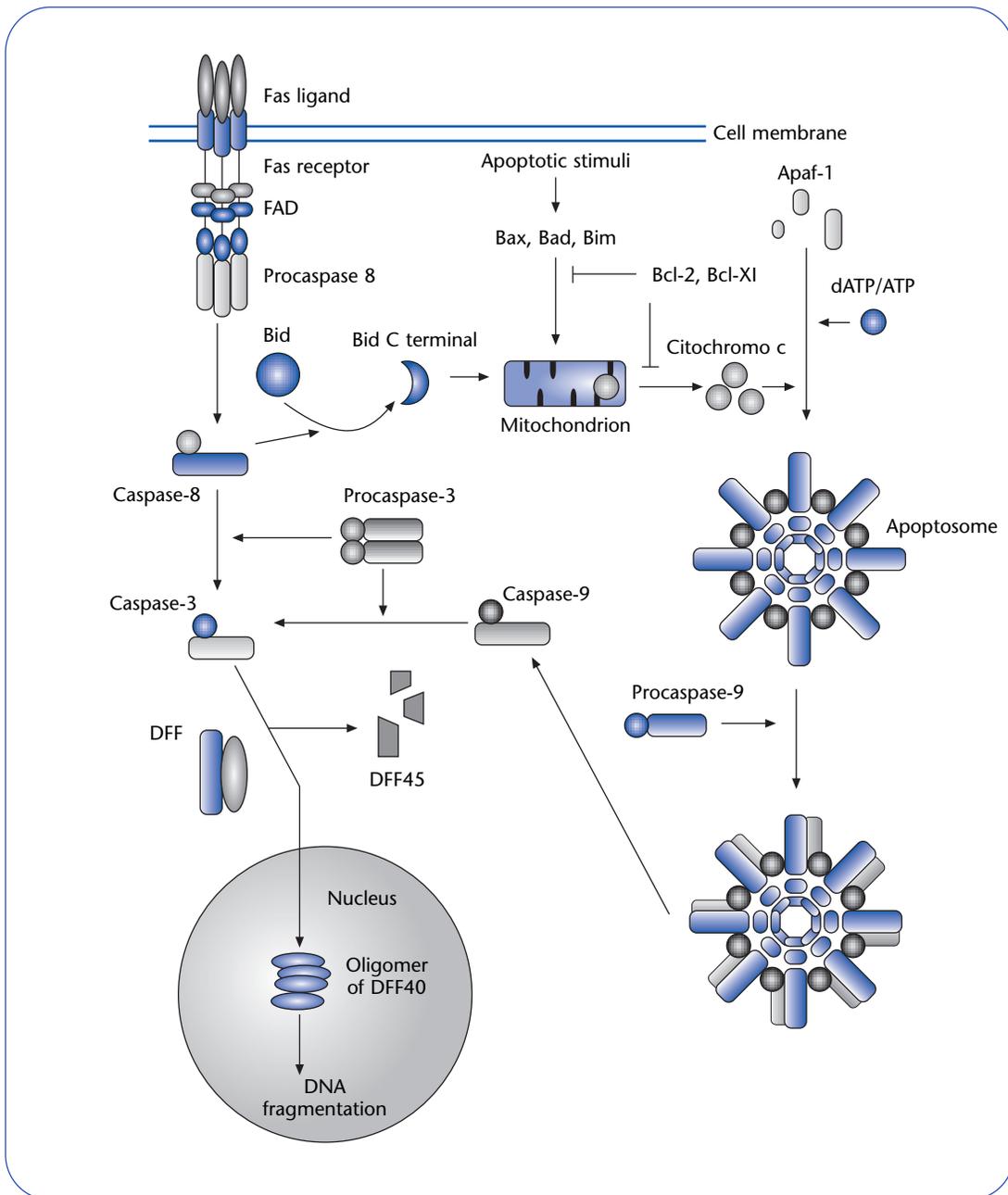
**Figura 3** Eventi metabolici nell'apoptosi. Diversi eventi (fattori di crescita, citochine) agiscono su specifici recettori. Farmaci, radiazioni e/o agenti tossici possono agire direttamente sulla trascrizione di particolari geni. Modificata da [5].

### Alterata apoptosi, allergia ed infiammazione bronchiale

Esistono diverse dimostrazioni a sostegno di un'alterazione del processo di morte cellulare programmata nell'asma. L'incapacità di eliminare le cellule attivate prolunga la risposta immune e può essere responsabile dell'infiammazione cronica delle vie aeree.

Gli eosinofili rappresentano le cellule preminenti nell'infiammazione allergica e diversi studi suggeriscono che l'alterata apoptosi degli eosinofili può avere un ruolo nell'asma. Nonostante l'apoptosi degli eosinofili non sia facile da dimostrare nei polmoni, l'ipotesi che queste cellule siano eliminate tramite apoptosi seguita da fagocitosi macrofagica non può essere esclusa, in quanto le cellule apoptotiche potrebbero essere rimosse così rapidamente da non essere più riscontrabili nei tessuti (6). Dopo *challenge* allergenico su cavie, gli eosinofili possono essere eliminati dalle vie aeree tramite meccanismi alternativi, come la progressione nel lume e la successiva *clearance* mucociliare (7). È stato dimostrato che il numero di eosinofili non-apoptotici in biopsie bronchiali è significativamente

superiore negli asmatici rispetto ai controlli e che gli eosinofili degli asmatici esprimono una maggiore quantità di Bcl-2 (3). Inoltre, studi su biopsie bronchiali (3) e sullo sputo indotto (8) evidenziano una stretta correlazione tra gravità dell'asma e numero di eosinofili apoptotici. Alla luce di questi studi si può ipotizzare che l'accumulo di eosinofili nelle vie aeree degli asmatici sia dovuto all'aumentato reclutamento locale di queste cellule e all'elevata inibizione della morte cellulare programmata. È verosimile che la ridotta apoptosi degli eosinofili nell'asma sia indotta dalle citochine proinfiammatorie espresse in eccesso. Tali citochine infatti sono in grado di indurre sia una ridotta espressione dei recettori di morte (FAS, TNF- $\alpha$ , TRAIL: *TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand*) sia un'alterazione dei meccanismi mitocondriali dell'apoptosi, come conseguenza di una *up-regulation* di geni che codificano per proteine ad azione antiapoptotica e di una *down-regulation* di geni che codificano per proteine ad azione proapoptotica (9). L'espressione del Fas mRNA è infatti ridotta in maniera dose-dipendente nelle cellule T trattate con IL-4 (10) e negli eosinofili trattati con IL-5 (11).



**Figura 4** Meccanismi di regolazione dell'apoptosi. Sistema mitocondriale e trasduzione diretta del segnale.

Inoltre, topi transgenici che esprimono IL-4, IL-5, IL-9, IL-11 ed IL-13 nei polmoni accumulano cellule infiammatorie nel BAL (*bronchoalveolar lavage*) e mostrano iperreattività bronchiale e deposizione di collagene nelle vie aeree, indicando che l'esposizione cronica a citochine di tipo Th2 induce le caratteristiche tipiche dell'asma allergico (12). L'allontanamento delle citochine al termine della risposta proliferativa è il meccanismo sottostante l'apoptosi delle cellule T e che determina la *down-*

*regulation* della risposta immune (13). Il numero dei linfociti nei polmoni dipende dall'equilibrio tra la loro entrata, l'uscita, la proliferazione e la morte. Un meccanismo di regolazione centrale potrebbe risiedere nelle cellule dendritiche intraepiteliali e nei macrofagi alveolari commissionati alla fagocitosi dei corpi apoptotici. Si ritiene che i linfociti T giochino un ruolo centrale nel controllo dell'infiammazione allergica dell'asma. L'aumentato numero di cellule T nella mucosa degli

asmatici è il risultato di un maggiore reclutamento di queste cellule nelle vie aeree, ma può anche dipendere da un'augmentata sopravvivenza. Nelle biopsie bronchiali di soggetti asmatici la maggior parte dei linfociti T appaiono infatti in fase non-apoptotica ed esprimono elevate quantità di Bcl-2 (3). Le cellule T degli asmatici non raggiungono il normale grado di apoptosi che segue il legame con il recettore Fas, inducendo ad ipotizzare un'inefficiente attivazione della trasduzione del segnale. Inoltre, i linfociti prelevati dal BAL di asmatici sono più resistenti all'apoptosi dopo inalazione di allergeni (14).

Nelle vie aeree degli asmatici il microambiente che circonda le cellule T è alterato. Questa caratteristica potrebbe modificare il comportamento delle cellule T e fornire alle cellule un complesso di citochine e fattori di crescita tale da innescare una cascata di eventi capaci di promuovere la sopravvivenza cellulare (15). La comunicazione ("cross-talk") tra i linfociti T ed il microambiente tessutale può essere uno dei meccanismi coinvolti nella persistenza e nella sopravvivenza delle cellule T attivate. Recenti studi sperimentali evidenziano che la cooperazione tra cellule strutturali aiuta a creare uno specifico microambiente che sostiene l'attivazione e la sopravvivenza delle cellule immunitarie nei tessuti infiammati (16).

D'altro canto, altre citochine come Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-2 o TGF- $\beta$ , sostengono il meccanismo apoptotico e mantengono l'omeostasi immunologica del polmone tramite una *up-regulation* del Fas mRNA e del recettore sulla superficie dei linfociti T e di altre cellule infiammatorie (17, 18). Tuttavia il TGF- $\beta$ 1, prodotto abbondantemente da cellule strutturali ed infiammatorie degli asmatici, può inibire l'espressione del FasL nelle cellule T e la conseguente morte cellulare indotta dall'attivazione (19). Una forte evidenza scientifica indica che lo sbilanciamento a favore della risposta Th2 presente nell'asma è dovuto soprattutto ad una aumentata apoptosi delle cellule Th1 (20). In particolare, il difetto della produzione di IFN- $\gamma$  caratteristico della risposta immuno-allergica potrebbe essere responsabile della ridotta apoptosi dei linfociti T attivati dall'allergene, tramite la modulazione del Fas e FasL sulla superficie delle cellule T attivate (21).

La ridotta apoptosi delle cellule T di memoria è associata ad un'augmentata espressione di Bcl-2 e può essere un meccanismo importante per l'accumulo e/o la persistenza di queste cellule nelle vie

aeree degli asmatici (22). La soppressione locale e la rimozione dei linfociti T di memoria potrebbe ridurre il rilascio di citochine proinfiammatorie contribuendo all'iperreattività bronchiale, infiammazione e rimodellamento dell'asma. È stato suggerito che l'identificazione dei meccanismi che modulano le popolazioni cellulari T di memoria potrebbe essere utilizzata come strategia terapeutica per ridurre la risposta infiammatoria nell'asma allergico.

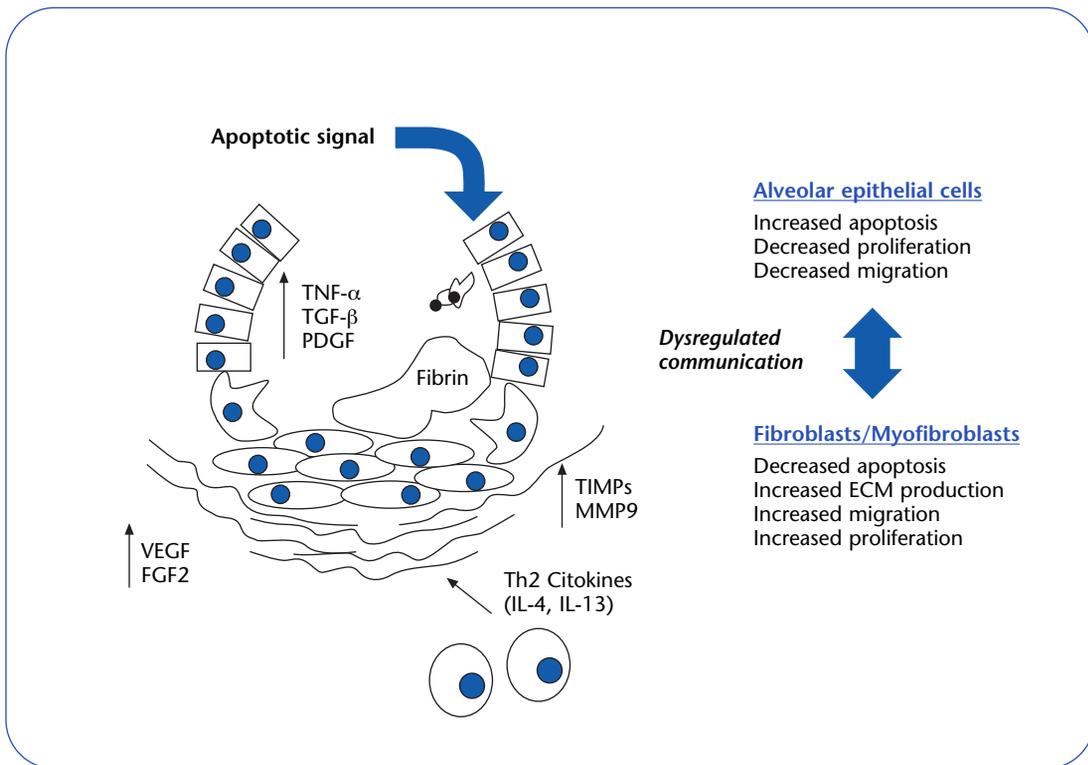
Il ruolo dei neutrofili nell'asma rimane poco chiaro. Tuttavia l'infiammazione neutrofilica delle vie aeree, verosimilmente mediata da IL-8 e GM-CSF derivati dall'epitelio, è fortemente associata all'asma grave steroide-resistente e all'asma fatale ad esordio improvviso (23). È verosimile che sia l'IL-8 sia il GM-CSF contribuiscano ad un aumentato reclutamento di neutrofili dal torrente circolatorio verso la mucosa bronchiale, ma queste citochine potrebbero anche giocare un ruolo nell'alterata regolazione dell'apoptosi dei neutrofili in soggetti con asma grave (3).

Ci sono alcune evidenze sul ruolo del NO nella regolazione dell'apoptosi dei neutrofili. Negli asmatici le citochine proinfiammatorie aumentano l'espressione della forma inducibile della NO-sintasi nelle cellule epiteliali delle vie aeree, giustificando gli elevati livelli di NO nell'esalato. La coltura di neutrofili umani con donatori di NO causa una drammatica induzione dell'apoptosi, concentrazione-dipendente (24).

Infine, è stato dimostrato che la frammentazione e la desquamazione dell'epitelio bronchiale, quadro istologico tipico dell'asma, possono essere dovute a un'augmentata apoptosi di cellule epiteliali mediate dal TGF- $\beta$  espresso in elevata quantità negli asmatici (25).

#### Alterata apoptosi, rimodellamento e fibrosi

La persistenza di T linfociti e di granulociti, in particolar modo gli eosinofili, nei siti dell'infiammazione allergica è accompagnata dal rimodellamento tissutale. Il rimodellamento delle vie aeree è caratterizzato da un'augmentata deposizione di proteine della matrice extracellulare nella membrana reticolare basale e nella mucosa bronchiale, da un aumento della muscolatura liscia, da iperplasia delle cellule calciformi e dalla neoformazione di vasi ematici (Figura 5). Gli eosinofili sono una fonte di diverse molecole implicate in questo processo di rimodellamento, incluse TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1, FGF-2, VEGF, MMP-9 (*matrix metallo proteinase*), TIMP-1



**Figura 5** Fibrosi delle vie aeree e rimodellamento. Il rimodellamento delle vie aeree è favorito dall'alterata regolazione della comunicazione tra cellule epiteliali e mesenchimali. Diverse citochine sono implicate nel favorire la morte delle cellule epiteliali (TNF-alfa, TGF-beta, PDGF) e nell'aumentare la sopravvivenza dei fibroblasti o dei miofibroblasti (IL-4, IL-13, FGF-2, VEGF), mentre l'aumentata deposizione delle proteine della matrice extracellulare, l'ipertrofia della muscolatura liscia, l'iperplasia delle cellule ghiandolari calciformi e la neoformazione di vasi ematici contribuiscono al riarrangiamento tessutale.

(*tissue inhibitor of metalloproteinase*), IL-13 e IL-17 (26). Gli eosinofili ed altre cellule infiammatorie come i macrofagi, le cellule T, le mastcellule ed i fibroblasti secernono TGF- $\beta$ 1, il quale aumenta la presenza di procollagene 3, proteoglicani, tenascina e lumicano nella membrana basale e favorisce l'infiltrazione da parte di precursori di miofibroblasti derivati dai fibrociti circolanti (27). Anche i linfociti CD4+ attivati possono contribuire al rimodellamento della muscolatura liscia delle vie aeree. Nell'asma sperimentale il contatto diretto tra le cellule T CD4+ e i miociti aumenta la proliferazione ed inibisce l'apoptosi dei miociti delle vie aeree, suggerendo che l'interazione tra cellule partecipa alla regolazione del *turnover* dei miociti ed all'induzione del rimodellamento (28).

Le cellule epiteliali bronchiali possono giocare un ruolo attivo nello sviluppo dell'infiammazione delle vie aeree e del rimodellamento dell'asma. Le cellule epiteliali esprimono diversi *marker* di membrana, incluse le molecole di adesione, e rilasciano

un ampio spettro di molecole che partecipano alla riparazione nelle vie aeree, incluse la fibronectina, i fattori di crescita, le citochine, le chemochine e l'eotassina (27). Nell'asma il rimodellamento delle vie aeree potrebbe essere la conseguenza di eccessivi tentativi di riparazione che fanno seguito al danno infiammatorio cronico. Tuttavia l'apoptosi delle cellule epiteliali può giocare un ruolo addizionale (3, 25, 29).

Il rimodellamento delle vie aeree è stato osservato in diverse sindromi fibrotiche, quali le malattie polmonari interstiziali, dove le citochine Th2 possono giocare un ruolo proinfiammatorio (30). Studi in modelli umani ed animali di polmonite interstiziale mostrano che il danno alveolare si presenta per primo ed è seguito da infiltrazione dei linfociti B e T, di leucociti polimorfonucleati, plasmacellule e macrofagi, tale da portare all'organizzazione finale dell'essudato alveolare. In pazienti con sclerosi sistemica, l'infiltrato linfocitario segue il danno epiteliale ed è probabilmente sostenuto

dalla produzione di citochine Th2 attraverso la produzione oligoclonale delle cellule CD8<sup>+</sup> (31). La bleomicina, le tossine che danneggiano il DNA, i virus e le reazioni immuni sono agenti scatenanti dell'apoptosi di cellule epiteliali, sia direttamente sia tramite citochine quali il TNF- $\alpha$  ed il TGF- $\beta$ . Infatti, in topi lpr (Fas<sup>-/-</sup>) e gld (Fas-L<sup>-/-</sup>) l'iniezione di bleomicina attenua l'apoptosi delle cellule epiteliali e protegge dalla fibrosi (30). Risultati simili sono stati osservati in topi normali quando un antagonista solubile del recettore Fas o un anticorpo anti-FasL era somministrato per via endovenosa o tramite inalazione (30). Questi dati chiariscono i meccanismi tramite i quali le citochine Th2 possono interferire con la risoluzione del processo infiammatorio. Il loro meccanismo di azione antiapoptotico aumenta la sopravvivenza di linfociti, granulociti, plasmacellule e macrofagi, ma l'attività profibrotica dovuta alla prolungata sopravvivenza dei fibroblasti dovrebbe anche essere considerata come un fattore importante dell'infiammazione e del rimodellamento delle vie aeree.

### Orchestrare l'apoptosi per controllare l'infiammazione delle vie aeree

La terapia bersaglio (*target therapy*) è comunemente definita come un trattamento farmacologico che agisce specificamente su un meccanismo biologico ben definito che, quando inattivato, porta alla regressione del processo patologico. Gli anticorpi monoclonali diretti contro molecole di superficie o recettori delle citochine rappresentano alcuni dei nuovi approcci "biologici" nel trattamento del cancro e delle malattie autoimmuni. Negli anni passati la complessa cornice delle interazioni biochimiche e cellulari che caratterizzano l'asma ha favorito lo sviluppo di strategie terapeutiche rivolte verso specifici aspetti dell'infiammazione allergica (ad es., IgE elevate, IL-4, IL-5). Tali interventi immunologici sono stati basati principalmente su studi animali (ad es. modelli di topi *knock-out* e sul ben noto paradigma delle citochine Th2 nell'asma allergico) (32). Tuttavia, la maggior parte di questi trattamenti non sono stati associati con importanti risultati nei *trial* clinici.

### Terapie biologiche

Le IgE giocano un ruolo centrale nelle malattie allergiche. In individui sensibilizzati, le IgE si legano a recettori presenti sulla superficie delle mastcellule e dei

basofili e rilasciano mediatori preformati e prodotti de novo, che iniziano una cascata immunologica responsabile dell'infiammazione. Nonostante i topi *knock-out* per IgE mostrino infiltrati eosinofili dopo stimolazione allergenica, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE (*recombinant humanized monoclonal antibody* rhu mAb-E25, omalizumab) è stato somministrato in *trial* controllati per il trattamento delle malattie allergiche. In pazienti con asma allergico moderato-grave, il farmaco ha diminuito i livelli di IgE circolanti, ma la riduzione della dose di corticosteroidi inalatori è stata modesta e il controllo dell'asma non è durato nel tempo (33). In pazienti con asma scarsamente controllato nonostante alte dosi di corticosteroidi inalatori, l'omalizumab ha ridotto la dose di corticosteroidi ed ha migliorato la qualità della vita (34). Il meccanismo d'azione degli anticorpi anti-IgE non è ancora chiaro, ma è stato ipotizzato che possa interferire con i linfociti B di memoria che esprimono recettori transmembrana per le IgE (mIgE). L'apoptosi di linfociti B mIgE<sup>+</sup> inibisce la loro differenziazione in plasmacellule IgE secernenti riducendo la produzione di IgE totali (35).

È stato ipotizzato che gli anticorpi monoclonali umanizzati contro IL-5 antagonizzano il *pattern* di produzione di citochine di tipo Th2 nei polmoni, particolarmente l'infiltrazione eosinofila dipendente da IL-5. Nei pazienti con asma moderato, questo tipo di trattamento ha determinato una deplezione degli eosinofili nel sangue periferico, ma non è stato evidenziato alcun effetto sulla risposta asmatica tardiva o sull'iperreattività bronchiale (36). Un anticorpo anti-IL-5 (SCH55700) ha ridotto l'eosinofilia periferica in maniera dose-dipendente nei pazienti con asma grave inducendo un miglioramento della funzionalità polmonare (37). Infine, in biopsie bronchiali di asmatici trattati con mAb anti-IL5, mepolizumab, è stata riscontrata una riduzione significativa dell'espressione di tenascina, lumicano e procollagene-3 nella membrana reticolare basale della mucosa bronchiale, così come del TGF- $\alpha$ 1 nel BAL (38).

Poiché IL-12 prodotta dalle cellule dendritiche è risultata capace di stimolare i linfociti T a secernere citochine di tipo Th1 in vitro e di aumentare il numero di cellule apoptotiche CD4<sup>+</sup> in un modello murino di asma (39), è stato condotto un *trial* clinico con IL-12 umana ricombinante sottocute in pazienti con asma lieve. Dopo l'inalazione

dell'allergene, è stata osservata una riduzione significativa degli eosinofili nel sangue e nell'espettorato, ma il trattamento non ha mostrato alcun effetto sull'iperreattività bronchiale all'istamina o sulla risposta asmatica tardiva (40).

Infine, poiché l'espressione del TNF- $\alpha$  è aumentata nelle vie aeree di pazienti con asma grave refrattario alla terapia, è stato somministrato a questo tipo di pazienti il recettore solubile ricombinante per il TNF- $\alpha$ . Sono stati ottenuti significativi miglioramenti sui sintomi, sulla qualità di vita, sulla funzionalità polmonare e sull'iperreattività bronchiale, ma sono stati riscontrati scarsi effetti sugli indici di infiammazione delle vie aeree (41, 42).

Altre terapie "biologiche" promettenti nell'asma grave, includono l'uso di IFN- $\gamma$ , anti-IL-13 ed anticorpi monoclonali anti-CD25 (daclizumab) (43, 44, 45). Il numero sostanziale di pazienti in cui l'asma non è adeguatamente controllato con terapia convenzionale giustifica gli sforzi per cercare di identificare nuovi meccanismi molecolari verso cui possono essere diretti gli agenti biologici (46). Queste terapie costose sono ancora più importanti per i nuovi sub-fenotipi di asma, in modo da poter identificare coloro che hanno maggiore probabilità di rispondere a specifici trattamenti.

### Farmaci antiasmatici tradizionali

Uno degli obiettivi principali della terapia antiasmatica è recuperare la sensibilità all'apoptosi da parte delle cellule che infiltrano le vie aeree. Poco è noto relativamente alla potenziale attività proapoptotica dei farmaci antiasmatici tradizionali.

Dalla prima descrizione di apoptosi indotta dai corticosteroidi nei timociti corticali, numerosi studi hanno dimostrato l'effetto dei corticosteroidi sulle cellule T periferiche attivate (47). Nonostante i linfociti T del sangue periferico siano relativamente resistenti all'apoptosi indotta dal desametasone, i cloni di cellule T attivate o di cellule T allergene-specifiche derivate dalla mucosa mostrano un'aumentata suscettibilità all'apoptosi indotta da vari steroidi, inclusi desametasone, beclometasone e deflazacort per via orale, e fluticasone per via inalatoria (48-51). Il salmeterolo da solo non ha influenzato l'apoptosi delle cellule T periferiche negli asmatici, ma l'associazione con il fluticasone ha mostrato un effetto sinergico sull'apoptosi (52). Prove indirette dell'attività degli steroidi nell'asma vengono anche da studi sul BAL o su biopsie bronchiali di soggetti asmatici. Inoltre, la riduzione dei

linfociti T infiltrati può persistere per settimane anche dopo la riduzione degli steroidi (49).

Solo pochi studi hanno valutato l'effetto degli steroidi sull'apoptosi degli eosinofili (53). Il miglioramento clinico indotto dai corticosteroidi negli asmatici è stato associato ad un elevato numero di eosinofili apoptotici nel BAL e nelle biopsie bronchiali (54). Inoltre, l'entità dell'apoptosi degli eosinofili in pazienti che assumono corticosteroidi è maggiore di quello dei pazienti che non usano steroidi e non differisce da quello di soggetti sani (55).

La teofillina, un broncodilatatore a lungo utilizzato in passato per il trattamento dell'asma, è stata recentemente rivalutata per il suo meccanismo di azione antinfiammatoria (56). In vitro, la teofillina ha indotto l'apoptosi di eosinofili attivati dalla IL-3, probabilmente attraverso una diminuzione dell'espressione del Bcl-2 (57). Inoltre, l'incubazione con la teofillina ha ridotto la sopravvivenza degli eosinofili stimolata dalla IL-3, come verosimile conseguenza dell'attivazione della caspasi-3 (58). La teofillina riduce la sopravvivenza dei neutrofilii tramite un meccanismo che sembra indipendente dall'inibizione delle fosfodiesterasi.

Nonostante l'efficacia clinica degli antagonisti recettoriali dei leucotrieni e degli inibitori della sintesi dei leucotrieni sia stata attribuita principalmente all'inibizione della broncoostrizione e della chemiotassi dei monociti, studi recenti suggeriscono che questi farmaci possono anche accelerare l'apoptosi degli eosinofili (59). L'inibizione dei leucotrieni riduce il numero degli eosinofili nel sangue circolante, nello sputo e nel BAL dopo challenge allergenico (60). In una serie di studi in vitro, il montelukast (antagonista dei recettori dei cisteinil-leucotrieni, Cys-LT-R) ha indotto l'apoptosi di diversi cloni di cellule T (61). In vitro, l'interazione del montelukast con i suoi recettori, che sono espressi dalle cellule T attivate, inibisce la risposta proliferativa ed induce parziale perdita di vitalità. Colture di cellule T anti-CD3 attivate con differenti quantità di montelukast non modificano la produzione di IL-4, mentre la produzione di IFN- $\gamma$  aumenta in maniera lineare con l'incremento delle concentrazioni del montelukast. L'apoptosi delle cellule T attivate aumenta in maniera significativa in modo dose-dipendente dopo esposizione al montelukast e può essere dovuta all'inibizione di geni associati alla sopravvivenza come Bcl-2 e/o all'attivazione di geni proapoptotici come il p53, Fas e TRAIL.

## Conclusioni

L'infiammazione, il danno tissutale e il rimodellamento sostengono il complesso processo che si verifica nelle vie aeree degli asmatici. La riduzione dell'apoptosi dei linfociti T sembra essere la caratteristica dell'infiammazione persistente. Ulteriori studi sono necessari per definire come la conoscenza sperimentale dell'apoptosi delle cellule T possa essere tradotta in vivo. Poiché gli obiettivi del trattamento dell'asma sono l'ottimizzazione del controllo della malattia, il prevenire la riduzione

della funzionalità polmonare, la minimizzazione della necessità di farmaci al bisogno e il raggiungimento di una buona qualità della vita (*Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention*. Update December 2008. Disponibile su: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com)), bisognerebbe compiere ogni sforzo per evitare il trattamento in difetto della malattia. Per ottenere un buon controllo dell'asma potrebbe essere necessaria in futuro la combinazione di opzioni terapeutiche biologiche e tradizionali (62).

## Bibliografia

1. Busse WW, Lemanske RF. *Asthma*. N Engl J Med 2001; 344: 350-362.
2. Cohen JJ. *Apoptosis: mechanisms of life and death in the immune system*. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 548-554.
3. Vignola AM, Chiappara G, Gagliardo R, et al. *Apoptosis and airway inflammation in asthma*. Apoptosis 2000; 5: 473-485.
4. Van Parijs L, Abbas AK. *Homeostasis and self-tolerance in the immune system: turning lymphocytes off*. Science 1998; 280: 243-248.
5. Spinozzi F, de Benedictis D, de Benedictis FM. *Apoptosis, airway inflammation and anti-asthma therapy*. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19: 287-295.
6. O'Sullivan MP, Tyner JW, Holtzman MJ. *Apoptosis in the airways: another balancing act in the epithelial program*. Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29: 3-7.
7. Erjefalt JS, Uller L, Malm-Erjefalt M, Persson CG. *Rapid and efficient clearance of airway tissue granulocytes through transepithelial migration*. Thorax 2004; 59: 136-143.
8. Duncan CJ, Lawrie AS, Blaylock MG, et al. *Reduced eosinophil apoptosis in induced sputum correlates with asthma severity*. Eur Respir J 2003; 22: 484-490.
9. Segal M, Niazi S, Simons MP, et al. *Bid activation during induction of extrinsic and intrinsic apoptosis in eosinophils*. Immunol Cell Biol 2007; 85: 518-524.
10. Spinozzi F, Fizzotti M, Agea E, et al. *Defective expression of Fas mRNA and Fas receptor on pulmonary T cells from patients with asthma*. Ann Intern Med 1998; 128: 363-369.
11. Robinson DS, Kay AB, Wardlaw AJ. *Eosinophils*. Clin Allergy Immunol 2002; 16: 43-75.
12. Spinozzi F, Agea E, Bertotto A. *Bronchial allergic inflammation: how it begins and why it persists*. Current Trends Immunol 1998; 1: 149-157.
13. Strasser A, Pellegrini M. *T lymphocyte death during shutdown of an immune response*. Trends Immunol 2004; 25: 610-615.
14. Muller M, Grunewald J, Olgart Hoglund C, et al. *Altered apoptosis in bronchoalveolar lymphocytes after allergen exposure of atopic asthmatic subjects*. Eur Respir J 2006; 28: 513-522.
15. Cormican L, O'Sullivan S, Burke CM, Poulter LW. *IFN- but not IL-4 T cells of the asthmatic bronchial wall show increased incidence of apoptosis*. Clin Exp Allergy 2001; 31:731-739.
16. Darveau ME, Jacques E, Rouabhia M, et al. *Increased T-cell survival by structural bronchial cells derived from asthmatic subjects cultured in an engineered human mucosa*. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 692-699.
17. Spinozzi F, Fizzotti M, Agea E, et al. *Defective expression of Fas mRNA and Fas receptor on pulmonary T cells from patients with asthma*. Ann Intern Med 1998; 128: 363-369.

- 18.** Spinozzi F, Agea E, Fizzotti M, et al. *Role of T-helper type 2 cytokines in down-modulation of Fas mRNA and receptor on the surface of activated CD4+ T cells: molecular basis for the persistence of the allergic immune response.* FASEB J 1998; 12: 1747-1753.
- 19.** Genestier L, Kasibhatla S, Brunner T, Green DR. *Transforming growth factor beta 1 inhibits Fas ligand expression and subsequent activation-induced cell death in T cells via downregulation of c-Myc.* J Exp Med 1999; 189: 231-239.
- 20.** Akkoc T, de Koning PJA, Ruckert B, et al. *Increased activation-induced cell death of high IFN- $\gamma$  producing TH1 cells as a mechanism of TH2 pre-dominance in atopic diseases.* J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 652-658.
- 21.** De Rose V, Cappello P, Sorbello V, et al. *IFN- $\gamma$  inhibits the proliferation of allergen-activated T lymphocytes from atopic, asthmatic patients by inducing Fas/FasL-mediated apoptosis.* J Leukoc Biol 2004; 76: 423-432.
- 22.** Lamb JP, James A, Carroll N, et al. *Reduced apoptosis of memory T-cells in the inner airway wall of mild and severe asthma.* Eur Respir J 2005; 26: 265-270.
- 23.** Kamath AV, Pavord ID, Ruparelia PR, Chilvers ER. *Is the neutrophil the key effector cell in severe asthma?* Thorax 2005; 60: 529-530.
- 24.** Ward C, Wong TH, Murray J, et al. *Induction of human neutrophil apoptosis by nitric oxide donors: evidence for a caspase-dependent, cyclic-GMP-independent, mechanism.* Biochem Pharmacol 2000; 59: 305-314.
- 25.** Pelaia G, Cuda G, Vatrella A, et al. *Effects of transforming growth factor- $\beta$  and budesonide on mitogen-activated protein kinase activation and apoptosis in airway epithelial cells.* Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29: 12-18.
- 26.** Kay AB, Phipps S, Robinson DS. *A role for eosinophils in airway remodelling in asthma.* Trends Immunol 2004; 25: 477-482.
- 27.** Fedorov IA, Wilson SJ, Davies DE, Holgate ST. *Epithelial stress and structural remodelling in childhood asthma.* Thorax 2005; 60: 389-394.
- 28.** Ramos-Barbòn B, Presley JF, Hamid QA, et al. *Antigen-specific CD4+ T cells drive airway smooth muscle remodelling in experimental asthma.* J Clin Invest 2005; 115: 1580-1589.
- 29.** O'Sullivan MP, Tyner JW, Holtzman MJ. *Apoptosis in the airways: another balancing act in the epithelial program.* Am J Respir Cell Mol Biol 2003; 29: 3-7.
- 30.** Kuwano K, Hagimoto N, Kawasaki M, et al. *Essential role of the Fas-Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis.* J Clin Invest 1999; 104: 13-19.
- 31.** Atamas SP, Yurovsky VV, Wise R, et al. *Production of type-2 cytokines by CD8+ lung cells is associated with greater decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis.* Arthritis Rheum 1999; 42: 1168-1178.
- 32.** Romagnani S. *The Th1/Th2 paradigm and allergic disorders.* Allergy 1998; 53: 12-15.
- 33.** Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. *Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody.* N Engl J Med 1999; 341: 1966-1973.
- 34.** Holgate ST, Djukanovic R, Casale T, Busquet J. *Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory activity and clinical efficacy.* Clin Exp Allergy 2005; 35: 408-446.
- 35.** Infürh D, Cramer R, Lamers R, Achatz G. *Molecular and cellular targets of anti-IgE antibodies.* Allergy 2005; 60: 977-985.
- 36.** Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, et al. *Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and late asthmatic response.* Lancet 2000; 356: 2144-2148.
- 37.** Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, et al. *Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody in severe persistent asthma: a pilot study.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1655-1659.
- 38.** Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, et al. *Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics.* J Clin Invest 2003; 112: 1029-1036.
- 39.** Kodama T, Kuribayashi K, Nakamura H, et al. *Role of interleukin-12 in the regulation of CD4+ T cell apoptosis in a mouse model of asthma.* Clin Exp Immunol 2003; 131: 199-205.
- 40.** Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, et al. *Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response.* Lancet 2000; 356: 2149-2153.

41. Howarth PH, Babu KS, Arshad Hs, et al. *Tumour necrosis factor (TNFalpha) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid-dependent asthma.* *Thorax* 2005; 60: 1012-1018.
42. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, et al. *Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma.* *N Engl J Med* 2006; 354: 697-708.
43. Simon HU. *Cytokine and anti-cytokine therapy for asthma.* *Curr Allergy Asthma Rep* 2006; 6: 117-121.
44. Kroegel C, Bergmann N, Foerster M, et al. *Interferon-alphacon-1 treatment of three patients with severe corticosteroid asthma. Effect on disease control and systemic glucocorticosteroid dose.* *Respiration* 2006; 73: 566-570.
45. Busse WW, Baker JW, Charous BL, et al. *Preliminary safety and efficacy of daclizumab in the treatment of patients with moderate to severe persistent asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S286-S287.
46. Holgate ST, Polosa R. *The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults.* *Lancet* 2006; 368: 780-793.
47. Spinozzi F, Agea E, Bistoni O, et al. *T lymphocytes bearing the  $\gamma\delta$  T cell receptor are susceptible to steroid-induced programmed cell death.* *Scand J Immunol* 1995; 41: 504-508.
48. Watanabe K, Shirasaki H, Kanaizumi E, Himi T. *Effects of glucocorticoids on infiltrating cells and epithelial cells of nasal polyps.* *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113: 465-473.
49. Spinozzi F, Agea E, Bistoni O, et al. *Increased allergen-specific, steroid-sensitive T cells in bronchoalveolar lavage fluid from patients with asthma.* *Ann Intern Med* 1996; 124: 223-227.
50. Melis M, Siena L, Pace E, et al. *Fluticasone induces apoptosis in peripheral T-lymphocytes: a comparison between asthmatic and normal subjects.* *Eur Respir J* 2003; 219: 257-266.
51. O'Sullivan S, Cormican L, Burke CM, Poulter LW. *Fluticasone induces T cell apoptosis in the bronchial wall of mild to moderate asthmatics.* *Thorax* 2004; 59: 657-661.
52. Pace E, Gagliardo R, Melis M, et al. *Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on in vitro T-cell activation and apoptosis in asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1216-1223.
53. Druilhe A, Létuvé S, Pretolani M. *Glucocorticoid-induced apoptosis in human eosinophils: mechanism of action.* *Apoptosis* 2003; 8: 481-495.
54. Uller L, Persson GC, Kallstrom L, Erjefalt JF. *Lung tissue eosinophils may be cleared through luminal entry rather than apoptosis: effects of steroid treatment.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1948-1956.
55. Kankaanranta H, Lindsay MA, Giembycz MA, et al. *Delayed eosinophil apoptosis in asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 77-83.
56. Markham A, Faulds D. *Theophylline. A review of its potential steroid sparing effects in asthma.* *Drugs* 1998; 56: 1081-1091.
57. Takeuchi M, Hayakawa A, Takagi K, et al. *Theophylline induces apoptosis of the IL-3-activated eosinophils of patients with bronchial asthma.* *Apoptosis* 1999; 4: 461-468.
58. Sullivan P, Bekir S, Jaffar Z, et al. *Anti-inflammatory effects of low-dose oral theophylline in atopic asthma.* *Lancet* 1994; 343: 1006-1008.
59. 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.
60. Calhoun WJ, Lavins BJ, Minkwitz MC, et al. *Effect of zafirlukast on cellular mediators of inflammation. Bronchoalveolar lavage fluids findings after segmental antigen challenge.* *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1381-1389.
61. Spinozzi F, Russano AM, Piattoni S, et al. *Biological effects of montelukast, a cysteinyl-leukotriene receptor-antagonist, on T lymphocytes.* *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1876-1882.
62. de Benedictis FM, de Benedictis D, Spinozzi F. *Apoptosis in asthma.* In: *Modern insight into disease from molecule to man: Apoptosis.* Ed: Preedy VR 2009 (in press).

Nicola Fuiano

Pediatria ed Allergologia Pediatrica, Presidio Polispecialistico, Distretto Sanitario n. 1 San Severo, ASL della Provincia di Foggia

# Le malattie respiratorie ad eosinofili nel bambino

## *Eosinophil-associated respiratory disease in children*

**Parole chiave:** eosinofilo, NARES, polmoniti eosinofile, sindrome ipereosinofila, sindrome di Churg-Strauss

**Keywords:** eosinophil, NARES, eosinophilic pneumonitis, hypereosinophilic syndrome, Churg-Strauss syndrome

**Riassunto.** Gli eosinofili sono cellule leucocitarie particolarmente importanti nella flogosi allergica, coinvolte anche in una serie di patologie non allergiche, spesso a carico delle vie respiratorie. Per quanto riguarda le riniti, la forma più nota è la rinite non allergica eosinofila ("NARES" nella letteratura internazionale), mentre le vie respiratorie inferiori possono essere interessate da un'ampia serie di disordini che comprendono bronchite eosinofila e polmoniti eosinofile. Queste ultime si distinguono in "idiopatiche" (primitive, intrinseche), che includono polmonite eosinofila acuta e cronica, sindrome di Churg-Strass, sindrome ipereosinofila (HES) e granuloma eosinofilo o istiocitosi polmonare X, e "secondarie o estrinseche", cioè provocate da fattori esterni quali farmaci, parassiti, funghi e altri microrganismi, che causano il reclutamento e l'attivazione degli eosinofili e il successivo danno a carico dell'apparato respiratorio.

L'età pediatrica è interessata dalle riniti eosinofile e in particolare dalla NARES, che costituisce una quota piuttosto rilevante delle riniti non allergiche. Per quanto riguarda le vie respiratorie inferiori, bronchite e polmoniti eosinofile, sindrome ipereosinofila e granuloma eosinofilo sono da considerare rare nel bambino, sebbene soprattutto per le polmoniti si disponga di una serie di case report. La sindrome di Churg-Strauss dispone anche di revisioni sistematiche che hanno permesso di delinearne le similarità e gli aspetti contrastanti tra bambino e adulto, che riguardano soprattutto il coinvolgimento polmonare e cardiaco (superiore nel bambino) e la mortalità.

*Accettato per la pubblicazione il 31 agosto 2009.*

Corrispondenza: Dott. Nicola Fuiano, Pediatria e Allergologia Pediatrica, Presidio Polispecialistico, Distretto Sanitario n. 1, Via Turati 44, 71016 San Severo Foggia; e-mail: fuiano50@tin.it

### Introduzione

Gli eosinofili hanno rappresentato una scoperta fondamentale nel campo della immuno-allergologia e, grazie alle acquisizioni degli ultimi anni, meritano un ruolo di primo piano nella patogenesi della flogosi allergica (1).

Gli eosinofili costituiscono le cellule maggiormente responsabili delle alterazioni strutturali conseguenti alla flogosi allergica, al punto da meritarsi la definizione di "braccio armato" di questo tipo di infiammazione (2).

Descritti per la prima volta nel 1879 da Paul Ehrlich, furono successivamente riscontrati nel sangue periferico e a livello tissutale in soggetti

con asma bronchiale, ad opera di Ellis. Nel 1922 un fondamentale articolo sulla patogenesi dell'asma, a firma di Huber e Koessler, evidenziava l'associazione tra eosinofilia ematica e tissutale nei polmoni di soggetti deceduti per asma (3).

Nel 1975 Horn e collaboratori dimostravano come in pazienti affetti da asma si registrasse un più elevato numero di eosinofili nel sangue periferico in presenza di più bassi livelli di VEMS, a dimostrazione del ruolo degli eosinofili nella patogenesi dell'asma (4).

In realtà, la principale caratteristica della patologia dell'asma è rappresentata dalla massiva infiltrazione

del parenchima polmonare da parte degli eosinofili e dal danneggiamento della mucosa (5).

Nel corso di un attacco d'asma si calcola che più di mezzo miliardo di eosinofili possano accumularsi nel tessuto polmonare rendendosi responsabili del danno tissutale (6).

Gli eosinofili devono il loro nome alla peculiare colorazione che, in virtù del metodo Romanowsky, in presenza di eosina, evidenzia i numerosi granuli intracitoplasmatici all'interno dei quali è presente un elevato numero di mediatori, proteine, citochine e chemochine (*Tabella 1*).

Anche la membrana cellulare presenta costituenti tra i quali la proteina di Charcot-Leyden ad attività lisofosfolipidica, frequentemente presente nell'escreato di pazienti con asma bronchiale e soprattutto nella sindrome di Churg-Strauss (7).

Sulla membrana plasmatica degli eosinofili sono presenti recettori ad alta affinità per le IgE (FcεRI) e, in piccola percentuale, anche recettori a bassa affinità per le IgE (FcεRII).

Gli eosinofili attivati esprimono varie molecole di adesione, soprattutto integrine e antigeni di istocompatibilità di classe I e II (7).

Gli eosinofili sono leucociti post-mitotici, della linea mieloide, prodotti nel midollo osseo grazie alla stimolazione di GM-CSF, IL-1, IL-3, IL-5 (8). Queste stesse citochine sono responsabili della morte programmata degli eosinofili.

Della grandezza di 10 μ-12 μ, in condizioni normali di riposo, dopo aver stazionato nel midollo per circa 4 giorni, gli eosinofili si trasferiscono nel sangue periferico per brevi periodi (6-12 ore)

rappresentando l'1%-6% del pool totale dei leucociti, in concentrazione inferiore a 350/μl, con livelli diurni che variano in misura inversa al livello del cortisolo plasmatico. Il picco si registra nel corso della notte; il minimo, invece, al mattino.

Successivamente, con la cooperazione delle chemochine (eotaxin-1, eotaxin-2, RANTES), gli eosinofili attraversano le giunzioni intercellulari endoteliali per diapedesi e migrano nei tessuti (prime vie respiratorie, tratto gastrointestinale, cute, utero) con emivita di 1-5 giorni (9).

Dal punto di vista funzionale, si distinguono tre diverse popolazioni di eosinofili: 1. eosinofili normodensi a riposo; 2. eosinofili normodensi attivati; 3. eosinofili ipodensi attivati. Gli eosinofili dei gruppi 2 e 3 presentano maggior numero di recettori di membrana e sono pertanto dotati di attività funzionale aumentata (7).

L'attivazione degli eosinofili e la conseguente degranulazione si traducono in una perdita di densità della cellula. Il numero degli eosinofili ipodensi si correla con la gravità della reazione (2).

### Le eosinofilie

Sono oltre 30 le malattie che possono essere causa di un numero di eosinofili superiore a 350/μl, sia per aumentata produzione sia per rilascio dai tessuti al sangue periferico (10).

Un incremento di eosinofili può riscontrarsi anche in altri fluidi corporei (per esempio, liquido cerebrospinale, urine) e anche nei tessuti (cute, polmone, cuore, fegato, intestino, vescica, midollo osseo (11).

**Tabella 1** Mediatori prodotti dagli eosinofili. Modificata da [2, 7].

mediatori presenti nei granuli citoplasmatici
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Citochine IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-16, GM-CSF, TGF-α, TGF-β, TNF-α</li> <li>• Chemochine RANTES, MIP-1α</li> <li>• Enzimi arilsulfatasi, catalasi, collagenasi, esterasi non specifiche, fosfatasi acide, fosfolipasi-D, istaminasi</li> <li>• Proteine basiche perossidasi eosinofila (EPO), proteina basica maggiore (MBP), proteina cationica eosinofila (ECP), proteina X degli eosinofili (EPX), neutrotossina eosinofila (EDN)</li> </ul>
mediatori derivati dalla membrana
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LCT<sub>4</sub>, PAF, 15HETE, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, TXB<sub>2</sub></li> </ul>

Negli Stati Uniti e nei paesi occidentali la causa più frequente di eosinofilia resta la malattia allergica. Meno frequenti invece sono le infezioni parassitarie, l'ipersensibilità a farmaci, le malattie polmonari, le gastroenteriti, le malattie autoimmuni e i tumori maligni (12, 13). Non si registrano differenze significative di prevalenza per età, sesso, etnia (14).

Talvolta molto comuni e di facile approccio diagnostico, talaltra le eosinofilie necessitano di un approccio multidisciplinare e specialistico.

Le eosinofilie (15) si distinguono in idiopatiche e secondarie, ovviamente definendo idiopatiche (*idiopathic hypereosinophilic syndrome*, HES) quelle con eosinofilia prolungata (>6 mesi) con coinvolgimento di più organi ma senza anomalie citogenetiche né molecolari (16).

In funzione del numero degli eosinofili presenti nel sangue periferico (Tabella 2), si distinguono: a. eosinofilie lievi; b. eosinofilie moderate; c. eosinofilie severe (17).

Più elevato è il numero di eosinofili circolanti, maggiore è il rischio di complicanze direttamente correlate alla presenza di eosinofili nei tessuti. Gli organi più frequentemente coinvolti sono la cute, i polmoni, l'apparato digerente, il sistema nervoso, il cuore (12).

### Riniti eosinofile

La corretta diagnosi di rinite (o meglio rinosinusite) (18) resta un autentico banco di prova. Un considerevole contributo (Tabella 3) viene dal documento ARIA (*Allergic rhinitis and its impact on*

*Asthma*) (19) e dalla successiva classificazione (Tabella 4) proposta da Settipane e Lieberman (20). La più nota delle riniti eosinofile è la NARES (*non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome*), la cui prima segnalazione risale al 1981 (21) ed era relativa a 52 pazienti con sintomi nasali perenni di starnuti parossistici e rinorrea acquosa profusa senza poliposi, sinusite, otite media o asma, con test allergologici negativi e con eosinofilia nasale.

La diagnosi di NARES è quindi una diagnosi di esclusione che si fonda sulla presenza dei segni e sintomi della rinite allergica in soggetti non atopici (con *prick test* e determinazione delle IgE sieriche negativi) con marcata presenza di eosinofili all'esame citologico della mucosa nasale) (18, 20-24).

Numerosi studi hanno indicato nel 20% la presenza di eosinofili alla citologia nasale (18, 20-24) anche se altri suggeriscono un *range* compreso tra 5% e 25% (25, 26).

I soggetti con NARES tendono a presentare sintomi nasali più intensi rispetto ai pazienti con rinite allergica o rinite vasomotoria. Frequente è il riscontro di anosmia (21, 22), molto comune lo sviluppo di poliposi e micropoliposi nasale (20-24).

Kramer e collaboratori (27) in uno studio con 26 soggetti affetti da apnee notturne (10 affetti da NARES e 16 senza segni e sintomi nasali) ha concluso che la NARES costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di sindrome delle apnee notturne. Più frequentemente a carico dell'adulto e del sesso femminile (28), la NARES non risparmia l'età pediatrica (29). È presente nel 13%-33% dei soggetti con

Tabella 2 Cause comuni e rare di eosinofilia. Modificata da [17].

Cause comuni	Cause meno comuni o rare
<b>Eosinofilia lieve (351-1,500/<math>\mu</math>L)</b>	
Rinite allergica Asma Reazioni a farmaci Dermatite atopica	Malattie autoimmuni Infezioni parassitarie Neoplasie Malattia polmonare occupazionale
<b>Eosinofilia moderata (1,501-5,000/<math>\mu</math>L)</b>	
Asma Reazioni a farmaci Parassiti	Neoplasie Malattie autoimmuni Sindrome ipereosinofila
<b>Eosinofilia severa (&gt;5,000/<math>\mu</math>L)</b>	
Sindrome eosinofila polmonare Sindrome ipereosinofila Parassitosi severe	Reazioni a farmaci Neoplasie

**Tabella 3** Classificazione della rinite secondo il documento ARIA. Modificata da [19].

- **Infettiva**
  - Virale
  - Batterica
- **Allergica**
  - Intermittente
  - Persistente
- **Occupazionale (allergica/non allergica)**
  - Intermittente
  - Persistente
- **Indotta da farmaci**
  - Aspirina
  - Altri farmaci
- **Ormonale**
- **Da altre cause**
  - Rinite non allergica con sindrome eosinofila (NARES)
    - Da irritanti
    - Da alimenti
    - Da emozioni
    - Atrofica
    - Da reflusso gastroesofageo
- **Idiopatica**

rinite nonallergica (22). Non ancora sufficientemente definita da punto di vista etiologico e fisiopatologico (23, 24), la NARES può costituire il precursore clinico della caratteristica triade: poliposi nasale, asma intrinseco e intolleranza all'aspirina (30). Frequentemente si registra familiarità positiva per NARES e si riconoscono quali fattori scatenanti

eventi aspecifici, come variazioni meteorologiche e odori forti (31).

Una chiave di lettura in funzione della fisiopatologia delle NARES è suggerita da Ellis e Keith (24) che enfatizzano il ruolo dell'infiammazione cronica eosinofila che, insieme allo sviluppo della poliposi e micropoliposi, conduce all'auto-perpetuazione della flogosi stessa.

Un ruolo trovano anche i mastociti (24, 32) la cui infiltrazione dà vita alla rinite non allergica mastocitaria (NARMA), meno frequente della NARES, per la quale è necessaria la citologia ai fini della diagnosi. Non infrequentemente nel rinocitogramma di soggetti con NARMA è possibile ritrovare neutrofili, eosinofili e linfociti (32). Di recente Gelardi e collaboratori hanno individuato nuove entità di riniti non allergiche: "NARNE" laddove l'infiltrato è costituito da neutrofili, e "NARESMA" quando sia eosinofili sia mastociti partecipano alla costituzione dell'infiltrato. La variante NARESMA rappresenta un quadro clinico particolarmente severo caratterizzato da poliposi nasale importante facilmente associata ad asma. La variante NARNE è più frequentemente presente nei lavoratori dell'industria, dell'artigianato, oltre che nei fumatori cronici (32).

Un modello particolarmente efficace per comprendere lo sviluppo e la cronicizzazione nelle NARES è stato proposto da Moneret-Vautrin e collaboratori (33) che hanno individuato nella migrazione degli eosinofili dal letto vascolare alle secrezioni nasali la prima tappa. Successivamente gli eosinofili penetrano nella mucosa dando luogo

**Tabella 4** Classificazione delle riniti non allergiche (in base a caratteristiche immunologiche e citologiche). NARES, non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome; BENARS, blood eosinophilia nonallergic syndrome. Modificata da [20].

Rinite non allergica perenne (infiammatoria)	Rinite non infiammatoria non allergica	Rinite da alterazioni strutturali
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia nasale eosinofila (NARES, BENARS)</li> <li>• Malattia nasale basofila metacromatica</li> <li>• Infettiva</li> <li>• Poliposi nasale</li> <li>• Rinite atrofica</li> <li>• Malattia nasale immunologica (non-IgE mediata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinite medicamentosa</li> <li>• Rinite neurovegetativa (luce intensa o altri stimoli fisici)</li> <li>• Rinite vasomotoria               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rinite irritativa</li> <li>- Rinite da aria fredda</li> <li>- Rinite gustatoria</li> </ul> </li> <li>• Rinite secca</li> <li>• Rinite metabolica (da estrogeni o da ipotiroidismo)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deviazione del setto, deformazioni dei turbinati, disfunzione nasale</li> <li>• Neoplasie e masse non neoplastiche</li> <li>• Miscellanea (atresia coanale, trauma da corpo estraneo, malformazioni, palatoschisi, ipertrofia adenoidea)</li> </ul>

a poliposi e micropoliposi (33). Con gli eosinofili partecipa alla flogosi la ECP responsabile di effetto citotossico a carico dell'epitelio, di ciliostasi e lisi dell'epitelio (34). Alla flogosi partecipa anche la triptasi, proteina presente nei mastociti, che -unitamente all'istamina rilasciata per effetto della degranulazione- esalta la permeabilità vascolare.

La "BENARS" (*blood eosinophilia nonallergic rhinitis syndrome*) è un sottogruppo delle NARES, caratterizzato da ipereosinofilia nel sangue periferico spesso non associata a sinusite, con negatività dei *prick test*, normalità delle IgE sieriche, incrementata eosinofilia nelle secrezioni nasali. È presente inibizione dell'attività delle cilia della mucosa nasale con conseguente sviluppo di infezioni e di poliposi nasale (28).

Per quanto riguarda la terapia, lo steroide intranasale costituisce la prima opzione: riduce la sintomatologia rinitica, migliora la respirazione nasale, ridimensiona la grandezza delle poliposi (21), non migliora però l'olfatto (35). Utile l'impiego di steroide intranasale associato a loratadina che sortisce un effetto migliore rispetto a quello dei farmaci adoperati singolarmente (24). Anche i cromoni (36) e gli antagonisti dei leucotrieni (37) sono stati suggeriti nella terapia delle NARES.

### Bronchite eosinofila

La tosse cronica, definita da una durata superiore a 8 settimane, è frequente e costituisce un importante problema di salute (38, 39). Le sue cause includono patologie con coinvolgimento degli eosinofili, quali asma, tosse *asthma-like*, tosse atopica e bronchite eosinofila non asmatica (39, 40). Quest'ultima si segnala sempre più frequentemente come causa di tosse cronica: dal 10% al 30% dei soggetti con tosse cronica hanno bronchite eosinofila (41) che si caratterizza, come l'asma, per la presenza di eosinofili nello sputo indotto (42) ma che, a differenza dell'asma, non presenta broncocostrizione reversibile né iperreattività bronchiale (43).

In realtà l'iperreattività bronchiale nel soggetto asmatico resta una delle più importanti conseguenze dell'infiammazione e del rimodellamento. Un contributo utile a capire le differenze tra asma e bronchite eosinofila viene da Park e collaboratori che hanno condotto uno studio su pazienti con asma, pazienti con bronchite eosinofila, e soggetti sani (44), riscontrando una percentuale di area di parete delle vie aeree significativamente maggiore negli asmatici rispetto ai pazienti con

bronchite eosinofila e ai soggetti sani, mentre ambedue i gruppi di pazienti presentavano una prominenza centrolobulare e un intrappolamento di aria significativamente superiore rispetto ai soggetti sani. Tali osservazioni portavano gli Autori a ipotizzare che l'elemento maggiormente correlato alla presenza di iperreattività bronchiale sia la percentuale di area delle vie respiratorie interessata.

Una ulteriore chiave di lettura nel comprendere le diversità che si registrano tra asma e bronchite eosinofila, viene proposta da Berry e collaboratori che hanno riscontrato livelli significativamente elevati di espressione di IL-13 nell'espettorato indotto nei soggetti con asma vs soggetti con bronchite eosinofila e soggetti sani (45). Inoltre, il reclutamento dei mastociti sulla superficie delle vie respiratorie e la loro attivazione appaiono essere una caratteristica della bronchite eosinofila, a confronto con l'infiltrazione mastocitaria nel muscolo liscio significativamente più elevata nell'asma; nella bronchite eosinofila, l'assenza di alta espressione di IL-13 può contribuire alla normale reattività bronchiale (46).

Esiste infine una recente ipotesi relativa al fatto che la diversa funzionalità delle vie respiratorie nei pazienti con asma e con bronchite eosinofila possa esser causata da uno squilibrio nella produzione di broncocostrittori quali leucotriene LTC<sub>4</sub> e broncoprotettori quali prostaglandine PGE<sub>2</sub>. Ciò è stato suggerito dai risultati di uno studio su 13 pazienti con asma, 13 con bronchite eosinofila e 11 soggetti sani, che ha dimostrato, in presenza di livelli paragonabili di eosinofili, citochine proinfiammatorie e leucotrieni nell'espettorato dei due gruppi di malati, livelli significativamente più elevati di PGE<sub>2</sub> nei pazienti con bronchite eosinofila (47).

L'esito più comune della bronchite eosinofila è la cronicizzazione, mentre la risoluzione completa risulta piuttosto rara. Una analisi mediante regressione multipla lineare ha identificato nel fumo di sigaretta, nel sesso femminile e nell'area sotto la curva del conteggio di eosinofili nel tempo, gli indici maggiormente predittivi di declino del VEMS (48). La terapia della bronchite eosinofila non può prescindere dall'impiego dei corticosteroidi inalatori (CSI) pur con i limiti attuali che non ci consentono di stimare dosaggi e tempi di trattamento (49). In realtà il dosaggio e i tempi di trattamento differiscono da paziente a paziente. I pazienti con bronchite eosinofila possono anche necessitare di corticosteroidi per via sistemica orale a lungo termine (46).

### Polmoniti eosinofile

Le polmoniti eosinofile (EP) si caratterizzano per l'incrementato numero di eosinofili nel sangue periferico, nel tessuto polmonare, nell'espettorato e nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL). Le EP si presentano con sintomatologia respiratoria, evidenza di anomalie radiografiche, rischio di manifestazioni sistemiche (50).

In chiave di fisiopatologia le EP rappresentano il risultato dell'infiltrazione del tessuto polmonare da parte degli eosinofili, che costituiscono meno del 2% della popolazione cellulare nel BAL di soggetti normali, mentre la percentuale può raggiungere il 5%-25% delle cellule nel BAL in numerose condizioni tra cui le EP (51). Una popolazione di eosinofili superiore al 25% nel BAL è sicuro indice di polmonite eosinofila (51-54).

Le EP si distinguono in due gruppi:

a. EP idiopatiche, primitive, intrinseche (51-54)

- Polmonite eosinofila acuta (AEP)
- Polmonite eosinofila cronica (CEP)
- Sindrome di Churg- Strass (CSS)
- Sindrome ipereosinofilica (HES)
- Granuloma eosinofilo (EG) noto anche come istiocitosi polmonare X

b. EP secondarie, estrinseche (52, 54, 55) provocate da fattori esterni quali polveri, farmaci, parassiti, funghi e altri microrganismi, fattori che causano il reclutamento e l'attivazione degli eosinofili e il successivo danno a carico dell'apparato respiratorio. Tra queste EP "secondarie" vi è la sindrome di Loeffler.

### Polmonite eosinofila acuta e cronica

Le EP sono il risultato del reclutamento e dell'attivazione degli eosinofili da parte di IL-5 a sua volta attivata dai linfociti Th2. IL-5 e IL-18 sono presenti in elevate concentrazioni nel BAL. IL-5 peraltro inibisce l'apoptosi degli eosinofili (53, 55). Anche IL-6 e IL-10 sono implicate nella patogenesi delle EP (52). Gli eosinofili reclutati degranulano nell'interstizio e negli alveoli con rilascio di proteina basica maggiore, proteina cationica, neurotossine e conseguente danno tissutale; il successivo rilascio di leucotrieni porta a broncospasmo che unitamente alle secrezioni bronchiali presenti nelle vie respiratorie conduce all'insufficienza respiratoria (56). Le EP possono essere secondarie, le possibili cause sono elencate nelle *Tablelle 5 e 6*.

La polmonite eosinofila acuta (AEP nella nomenclatura internazionale) è stata descritta la prima volta nel 1989 e ha poi ricevuto numerose segnalazioni, più spesso in soggetti di giovane età (età media 29 anni), prevalentemente di sesso maschile, e sovente (circa il 40%) con storia di fumo di sigaretta (51, 57). Un recente articolo ha descritto un caso di AEP in un bambino di 12 anni, con eosinofilia periferica corrispondente a 33.800/mm<sup>3</sup> con il 90% di eosinofili nel BAL, trattato con successo con ventilazione meccanica e terapia corticosteroidica (58).

In diagnosi differenziale, un *rash* cutaneo può orientare verso una reazione da farmaci, infezione parassitaria, Churg-Strauss o HES. La rino-sinusite è anche presente nella sindrome di Churg-Strauss.

**Tabella 5** Cause di AEP secondaria. AEP, polmonite eosinofila acuta. Modificata da [51, 53].

Fattori	Cause
Vaccinazioni e farmaci	Vaccinazione BCG, minociclina, fludarabina, progesterone, sertralina
Infezioni	Aspergillus, Coccidioidomycosis
Ambiente	Fumo, polveri ambientali, benzina

**Tabella 6** Cause di CEP secondaria. CEP, polmonite eosinofila cronica. Modificata da [56].

Fattori	Cause
Farmaci	FANS, salicilati, minociclina, cotrimossazolo, fludarabina, progesterone, sertralina
Infezioni	Aspergillus (Aspergilloso broncopolmonare allergica), parassiti

L'insufficienza cardiaca può indirizzare a HES o a Churg-Strauss. Di solito, piuttosto rapidamente (meno di 7 giorni), si sviluppa tosse e dispnea (51). La febbre, presente abbastanza spesso, raggiunge solitamente 38°C. Il dolore al torace è presente nel 73% dei casi. Spesso la AEP è impropriamente diagnosticata come polmonite da comunità (51). La *Tabella 7* sintetizza i segni e sintomi della AEP.

Il quadro della polmonite eosinofila acuta si caratterizza per l'ipossiemia di severa entità, con conta degli eosinofili nel sangue periferico non elevata, IgE normali o elevate. Solitamente sono presenti elevati livelli di surfattante nel siero. Nel liquido

pleurico si rileva elevato numero di eosinofili. Nel BAL gli eosinofili sono presenti in misura del 25%, spesso degranulati, multilobati e perciò confondibili con i neutrofilii. Nello stesso BAL c'è una elevata percentuale di linfociti (circa il 20%) e neutrofilii (circa il 15%) (51). La valutazione respiratoria documenta un quadro di ostruzione-restrizione con bassa capacità di diffusione alla DLCO.

Radiologicamente nella AEP in fase precoce sono riscontrabili aspetti reticolari, strie di Kerley, piccole effusioni pleuriche, successivamente un infiltrato reticolo-alveolare che esita in un diffuso infiltrato alveolare. La tomografia computerizzata (TC) del torace può rivelare infiltrati interstiziali diffusi, a placche oppure a vetro smerigliato. Il quadro radiologico del torace si normalizza dopo 3-4 settimane di terapia (51, 54).

I criteri diagnostici, posti a confronto con quelli per CEP, sono riportati nella *Tabella 8*.

È fondamentale la diagnosi differenziale dalle forme da funghi che possono peggiorare in presenza di trattamento con steroidi.

La terapia si fonda sulla ventilazione meccanica che si rende necessaria in circa i 2/3 dei pazienti, unitamente a steroidi per via sistemica (per esempio metilprednisolone 125 mg QID) sino a risoluzione dell'insufficienza respiratoria. Successivamente glucocorticoidi *per os* per 2-12 settimane. Le recidive sono rare (51, 54).

**Tabella 7** Sintomi e segni di AEP. AEP, polmonite eosinofila acuta. Modificata da [51].

	Prevalenza
Dispnea e tosse	100 %
Febbre	Quasi 100%
Dolore toracico	73%
Mialgie	50%
Crepitii	80%
Crepitii e sibili	13%
"Clear lungs"	20%

**Tabella 8** Confronto delle caratteristiche di AEP e CEP. AEP, polmonite eosinofila acuta; CEP, polmonite eosinofila cronica. Modificata da [56].

	AEP	CEP
• Durata e presentazione	Solitamente meno di 2 settimane	Solitamente più di 2 settimane
• Anamnesi di asma	Non associata	Frequente
• Anamnesi di fumo	Rischio aumentato nei fumatori, specialmente recenti	Non associata
• Rapporto maschi/femmine	Circa 1:1 (lievemente a favore dei maschi)	1:2
• Eosinofilia ematica >1000/mm <sup>3</sup>	Insolita	Comune
• PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	Solitamente <300 mmHg	Solitamente >300mmHg
• Quadri di imaging	Pattern alveolo-interstiziale diffuso, frequente effusione pleurica bilaterale	Pattern alveolare a placche, effusione pleurica rara
• Ricaduta dopo interruzione di terapia steroidea	Rara	Frequente, fino al 50%

La AEP può portare a decesso per insufficienza respiratoria laddove non venga diagnosticata e trattata prontamente. Un netto miglioramento, con diagnosi e trattamento corretti e tempestivi, si registra dopo 24-48 ore. La guarigione solitamente è completa, possono registrarsi come esito modesti quadri di tipo restrittivo (51, 54).

La polmonite eosinofila cronica (CEP) può coinvolgere pazienti di ogni età, più spesso soggetti intorno ai 45 anni circa (56, 57). Si stima che la CEP corrisponda al 2,5% dei casi di interstiziopatie. È più frequente nel sesso femminile, dal 50% al 67% dei pazienti con CEP hanno storia di asma alla diagnosi (56). Anamnesticamente spesso si tratta di atopici. Meno del 10% sono fumatori. Le forme di CEP secondarie sono riportate nella *Tabella 6*.

Spesso si tratta di un problema di salute che coinvolge il paziente da un mese o più (anche 20 settimane) con tosse di tipo produttivo, dispnea solo eccezionalmente tanto severa da meritare la ventilazione meccanica. Dolore al torace e emottisi sono rari. Sibili espiratori sono presenti nel 50% dei pazienti; crepitii inspiratori solo occasionalmente (57).

Perdita di peso, sudorazione notturna, febbre, astenia devono far considerare una patologia tumorale. La CEP può raramente avere una presentazione con dolori al torace, artralgie, sintomi neurologici, coinvolgimento della cute, fegato, intestino così da simulare sindrome di Churg-Strauss o HES (56).

L'ipossiemia è di tipo lieve-moderato, l'eosinofilia nel sangue periferico è marcata (più di 1.000 eosinofili/mm<sup>3</sup>). Gli indici di flogosi (VES e PCR) sono elevati, elevati anche i livelli di IgE specialmente negli asmatici (56). Il BAL si caratterizza per elevata presenza di eosinofili (12%-95% della componente cellulare). La percentuale di eosinofili spesso è più elevata di quella dei linfociti. È inoltre presente degranulazione degli eosinofili (possibile il controllo valutando la neurotossina nelle urine). Il quadro respiratorio è in 1/3 dei pazienti di tipo ostruttivo, ma è possibile registrare anche quadri di tipo restrittivo. Nella CEP il 25% dei pazienti presenta lieve riduzione della capacità di diffusione alla DLCO. È importante cercare una possibile patologia autoimmune associata come poliartrite nodosa, artrite reumatoide, sclerodermia (54, 56).

I quadri radiologici evidenziano infiltrati alveolari che comprendono aspetti a vetro smerigliato o di consolidamento, generalmente bilaterali e

periferici, con i lobi superiori come sedi predominanti. Gli infiltrati sono caratteristicamente migranti, come si può rilevare con monitoraggio radiologico, la TC può essere utile per rilevare le piccole lesioni a vetro smerigliato non visibili alla radiografia standard (54).

I criteri diagnostici, posti a confronto con quelli per AEP, sono riportati nella *Tabella 8*.

Il trattamento richiede solo raramente la ventilazione assistita. I glucocorticoidi rappresentano la terapia di scelta con dosaggi da 0,3-1 mg/kg/die di prednisolone (56) da ridurre gradualmente nell'arco di 6-12 mesi.

Circa il 50% dei soggetti con CEP presentano recrudescenza dopo la sospensione degli steroidi e un numero significativo di soggetti sviluppa asma e necessita di terapia corticosteroidica cronica.

### Sindrome di Churg-Strauss

Questa sindrome è espressione della possibile correlazione tra una condizione di atopia e l'insorgenza di vasculite. Malattia sistemica, con prevalenza stimata in 0,75-1,3/100mila, più frequente in soggetti asmatici, molto rara in età pediatrica, con età d'esordio tra i 15 e 70 anni. Può coinvolgere polmoni, seni paranasali, tratto intestinale, reni, cuore (59).

L'American College of Rheumatology richiede per la diagnosi di Churg-Strauss (CSS) la presenza di almeno quattro delle seguenti caratteristiche: asma, eosinofilia, neuropatia, infiltrati polmonari, anomalie dei seni paranasali, vasculite eosinofila.

L'asma è costante, l'eosinofilia periferica elevata (dal 10% al 75% della formula leucocitaria). La CSS è stata suddivisa in tre fasi: a. la prima con asma con/senza rinite allergica; b. la seconda con eosinofilia nel sangue periferico e infiltrazioni eosinofile nei tessuti con quadri simili alla sindrome di Loeffler, alla polmonite eosinofila cronica, alla gastroenterite eosinofila; c. la terza, quella vasculitica, con coinvolgimento di polmoni, cuore, sistema nervoso periferico, fegato, linfonodi, muscoli, cute. Il 40% dei soggetti con CSS presenta anticorpi anticitoplasmatici antineutrofili p-ANCA/MPO-ANCA. Considerati gli anticorpi ANCA, possiamo distinguere due fenotipi: a. ANCA-positivi: con coinvolgimento renale, neuropatia periferica, biopsie positive per vasculite. La positività degli ANCA indica lo stato di flogosi e necrosi dei vasi di piccolo calibro di tipo vasculitico; b. ANCA-negativi, con febbre e malattia cardiaca (60).

Di rilievo la revisione sistematica effettuata da Zwerina e collaboratori dal 2003 al 2007 sono stati segnalati 33 soggetti pediatrici, età media 12 anni, M:F *ratio* 0,74, tutti con eosinofilia ed asma. In tutti i soggetti studiati era presente eosinofilia e/o vasculite all'istologia, gli ANCA erano positivi nel 25% del totale. Questi dati indicano le differenze della CSS in età adulta ed in età pediatrica: quest'ultima si caratterizza per la prevalenza di manifestazioni cardiopolmonari, minore invece il coinvolgimento del sistema nervoso periferico, la mortalità è peraltro elevata (61).

La diagnosi differenziale si pone con la granulomatosi di Wegener, la sindrome ipereosinoflica, la sindrome di Langherans, le reazioni a farmaci, le infezioni fungine e parassitarie, i tumori maligni.

I glucocorticoidi in monoterapia e gli immunosoppressori (per es., ciclofosfamide) nelle forme più aggressive, costituiscono la base del trattamento; restiamo in attesa di maggiori evidenze in merito all'impiego di anticorpi monoclonali anti-interleukina-5 e anti-immunoglobulina E e di interferone  $\alpha$ .

#### Sindrome ipereosinoflica

La sindrome ipereosinoflica (HES) è un disordine mieloproliferativo caratterizzato da persistente eosinofilia associato a danneggiamento multiorgano. L'eosinofilia periferica in soggetti con patologie organiche è stata notata da più di 80 anni, ma il riconoscimento della sindrome è dovuto a Hardy e Anderson nel 1968 (62). Le tre caratteristiche richieste per la diagnosi di HES sono: una conta assoluta superiore a 1.500 per più di sei mesi, l'assenza di cause identificabili di eosinofilia e la presenza di segni e sintomi di interessamento di organi interni (63). La malattia colpisce in prevalenza il sesso maschile (rapporto M:F 9:1., solitamente in un'età compresa tra 20 e 50 anni, è rara nel bambino. Indolente nella maggior parte dei casi, la malattia può risultare fatale. Uno studio condotto in Francia ha notato una sopravvivenza dell'80% a 5 anni e del 42% a 15 anni (64).

Il trattamento si basa su corticosteroidi e immunosoppressori, ma anche su chemioterapici quali chlorambucil, etoposide, vincristina e cytarabina e sulla terapia specifica per le localizzazioni d'organo.

#### Granuloma eosinofilo (EG)

Questa forma viene definita anche come granulomatosi X di Langerhans o granulomatosi polmonare a cellule di Langerhans o istiocitosi polmonare X,

dove il termine istiocitosi descrive disordini proliferativi degli istiociti o macrofagi caratterizzati da proliferazione delle cellule di Langherans, che possono coinvolgere polmoni, ossa, ipofisi. Idiopatica, rappresenta il 2,8% delle malattie interstiziali polmonari; più frequente nella 3a e 4a decade di vita; il 75% dei soggetti colpiti sono fumatori (65). Può decorrere in modo asintomatico, altrimenti ha un esordio con tosse, dispnea; il 37,5% dei pazienti presenta pneumotorace (66), può verificarsi insufficienza respiratoria.

Alla spirometria si osservano *pattern* variabili, mentre alla DLCO si rilevano alterazioni significative. Lo studio radiografico può rivelare lesioni osteolitiche per accumulo di cellule di Langherans a effetto erosivo. Alla Rxgrafia del torace possono osservarsi immagini di aspetto nodulare o cistico e infiltrati reticolari o reticolo-nodulari (65), che possono essere meglio valutati mediante TC ad alta risoluzione (67). La presenza di cellule di Langherans nel BAL in soggetti con malattia in fase attiva conferma la diagnosi. La diagnosi differenziale si pone con sarcoidosi, TBC, linfomi, polmoniti eosinofile, fibrosi interstiziali polmonari. Il decorso è variabile ma la malattia tende al peggioramento. La terapia con corticosteroidi e immunosoppressori non ha effetto determinante e in circa il 25% dei pazienti è necessario prendere in considerazione il trapianto di polmone (65).

#### Polmoniti eosinofile secondarie o estrinseche

La più nota è la sindrome di Loeffler; presentata nella sua prima descrizione come espressione di risposta immunitaria alla migrazione di larve di parassiti (più spesso ascaridi). nel parenchima polmonare. Si distingue una forma asintomatica, reversibile, transitoria, che si autolimita senza necessità di terapia e una forma sintomatica (52).

Occasionalmente associata ad asma, con febbre non elevata; la sintomatologia respiratoria (tosse, dispnea, facile affaticabilità) può essere minima o assente. E' raro l'interessamento sistemico. L'eosinofilia ematica periferica è spiccata (60-80% dei leucociti), può essere riscontrata ipergammaglobulinemia e presenza di parassiti nelle feci. La Rxgrafia del torace dimostra solitamente infiltrati unilaterali che si sviluppano e scompaiono rapidamente in diversi lobi oppure interessamento diffuso con lesioni miliari o nodulari (52).

La risoluzione è generalmente rapida e la prognosi eccellente. La terapia, se necessaria, si basa su cortisonici e controllo dell'infestazione parassitaria.

## Conclusioni

Le patologie respiratorie con coinvolgimento degli eosinofili comprendono un gruppo eterogeneo di malattie unificate proprio dalla presenza di quantità elevate di tali leucociti. L'età pediatrica è interessata dalle riniti eosinofile e in particolare dalla NARES, che costituisce una quota piuttosto rilevante delle riniti non allergiche. Per quanto riguarda le vie respiratorie inferiori, bronchiti e polmoniti eosinofile, sindrome ipereosinofila e

granuloma eosinofilo o istiocitosi X sono da considerare rare nel bambino, sebbene soprattutto per le polmoniti si disponga di una serie di "case report". La sindrome di Churg-Strauss dispone anche di revisioni sistematiche che hanno permesso di delinearne le similarità e gli aspetti contrastanti tra bambino e adulto, che riguardano soprattutto il coinvolgimento polmonare e cardiaco (superiore nel bambino) e la mortalità (61).

## Bibliografia

1. Martin LB, Kita H, Leiferman KM, Gleich GJ. *Eosinophils in allergy: role in disease, degranulation and cytokines*. Int Arch Allergy Immunol 1996; 109: 207.
2. Boner AL. *Disregolazione del sistema immune: iperreattività allergica*. In: Plebani A. Immunologia Pediatrica. Mc Graw-Hill Italia, 1998: 96.
3. Frigas E, Gleich GJ. *The eosinophil and the pathophysiology of asthma*. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 527-537.
4. Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. *Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma*. N Engl J Med 1975; 292: 1152.
5. Naylor B. *The shedding of the mucosa of the bronchial tree in asthma*. Thorax 1962; 17: 69.
6. Filley WV, Holley KE, Kephart GM, Gleich GJ. *Identification by immunofluorescence of eosinophil granule major basic protein in lung tissues of patients with bronchial asthma*. Lancet 1982; 2: 11.
7. Errigo E. *Malattie Allergiche*. Lombardo Editore, Roma, 1999, vol. I, pagg. 142-147.
8. Wardlaw AJ. *Eosinophils in the 1990s: new perspectives on their role in health and disease*. Postgrad Med J 1994; 70: 536-552.
9. Jose PJ, Griffiths-Johnson DA, Collins PD, et al. *Eotaxin: a potent eosinophil chemoattractant cytokine detected in a guinea pig model of allergic airways inflammation*. J Exp Med 1994; 179: 881-887.
10. Rothenberg ME. *Eosinophilia*. N Eng J Med 1998; 338: 1592-1600.
11. Spry CJF. *Eosinophils: a comprehensive review and guide to the scientific and medical literature*. Oxford, England: Oxford Medical Publications, 1988.
12. Roufousse F, Cogan E. *Practical approach to hypereosinophilia*. Rev Med Brux 2008; 29: 400-408.
13. Seifert M, Gerth J, Gajda M, et al. *Eosinophilia – a challenging differential diagnosis*. Med Klin 2008; 103: 591-597.
14. Teffari A. *Modern diagnosis and treatment of primary eosinophilia*. Acta Haematologica 2005; 114: 52-60.
15. Roufousse F, Cogan E, Goldman M. *Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes*. Allergy 2004; 59: 673-863.
16. Hardy WR, Anderson RE. *The hypereosinophilic syndromes*. Ann Intern Med 1968; 68: 1220-1229.
17. Brigden ML. *A practical workup for eosinophilia*. Postgrad Med 1999; 105: 193-210.
18. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. *EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary*. Allergy 2005; 60: 583-601.
19. Bousquet J, van Cauwenberge P. *World Health Organisation Initiative, allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA)*. Geneva: WHO, 2000.

- 20.** Settipane RA, Lieberman P. *Update on nonallergic rhinitis*. *Ann Allergy asthma Immunol* 2001; 86: 494-507.
- 21.** Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome). Clinical and Immunologic presentation*. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 67: 253-262.
- 22.** Schiavino D, Nucera E, Milani A, et al. *Nasal lavage cytometry in the diagnosis of non allergic rhinitis with eosinophilia syndrome (NARES)*. *Allergy Asthma Proc* 1997; 18: 363-366.
- 23.** Fokkens WJ. *Thoughts on the pathophysiology of nonallergic rhinitis*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 3: 203-209.
- 24.** Ellis AK, Keith PK. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome and related disorders*. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19: 87-100.
- 25.** Mygind N, Dirksen A, Johnsen NJ, Weeke B. *Perennial rhinitis: an analysis of skin testing serum IgE and blood and smear eosinophilia in 201 patients*. *Clin Otolaryngol* 1978; 3: 189-196.
- 26.** Crobach M, Hermans J, Kaptein A et al. *Nasal smear eosinophilia for the diagnosis of allergic rhinitis and eosinophilic nonallergic rhinitis*. *Scand J Prim Health Care* 1996; 14: 116-121.
- 27.** Kramer MF, de la Chaux R, Fintelmann R, Rasp G. *NARES: a risk factor for obstructive sleep apnea?* *Am J Otolaryngol* 2004; 25: 173-177.
- 28.** Settipane GA, Klein DE. *Nonallergic rhinitis: demography of eosinophils in nasal smear, blood total eosinophil counts, and IgE levels*. *N Engl Reg Allergy Proc* 1985; 6: 363-366.
- 29.** Gelardi M, Russo C, Fiorella ML. *Fisiopatologia della mucosa nasale: dalla tipologia cellulare al ripristino terapeutico della "Integrità di barriera"*. *It J Allergy Clin Immunol* 2009; 19: 1-9.
- 30.** Moneret-Vautrin DA, Hsieh V, Waioff M. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad: nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin*. *Ann Allergy* 1990; 64: 513-518.
- 31.** Swierczynska M, Streck P, Skladzien J, et al. *Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome: state of knowledge*. *Otolaryngol Pol* 2003; 57: 81-84.
- 32.** Gelardi M, Maselli del Giudice A, Fiorella ML, et al. *Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells constitutes a new several disorder*. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2008; 21: 325-331.
- 33.** Moneret-Vautrin DA, Jankowski R, Wayoff M. *Clinical and pathogenetic aspects of NARES (nonallergic rhinitis with eosinophilic syndrome)*. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1991; 112: 41-44.
- 34.** Kramer MF, Burow G, Pfrogner E, Rasp G. *In vitro diagnosis of chronic nasal inflammation*. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1086-1092.
- 35.** Mygind N. *Effects of corticosteroid therapy in non-allergic rhinosinusitis*. *Acta Otolaryngol* 1996; 116: 164-166.
- 36.** Nelson BL, Jacobs RL. *Response of nonallergic rhinitis with eosinophilia (NARES) syndrome to 4% cromolyn sodium nasal solution*. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 125-128.
- 37.** Peters-Golden M, Henderson WR Jr. *The role of leukotrienes in allergic rhinitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 609-618.
- 38.** Scott KA, Wardlaw J. *Eosinophilic airway disease*. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27: 128-131.
- 39.** Chung KF, Pavord ID. *Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough*. *Lancet* 2008; 371: 1364-1374.
- 40.** Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. *Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough*. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22: 114-120.
- 41.** Brightling CE. *Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2006; 129: 1165-1215.
- 42.** Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, et al. *Chronic cough eosinophilic bronchitis without asthma*. *Lancet* 1989; 1: 1346-1348.
- 43.** Brightling CE, Ward R, Goh KL, et al. *Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 406-410.
- 44.** Park SW, Park JS, Lee YM, et al. *Differences in radiological/HRCT findings in eosinophilic bronchitis and asthma: implication for bronchial responsiveness*. *Thorax* 2006; 61: 41-47.

45. Berry MA, Parker D, Neale N, et al. *Sputum and bronchial submucosal IL-13 expression in asthma and eosinophilic bronchitis*. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1106-1109.
46. Gonlugur U, Gonlugur TE. *Eosinophilic bronchitis without asthma*. Int Arch Allergy Immunol 2008; 147: 1-5.
47. Sastre B, Fernández-Nieto M, Mollà R, et al. *Increased prostaglandin E2 levels in the airway of patients with eosinophilic bronchitis*. Allergy 2008; 63: 58-66.
48. Berry MA, Hargadon B, McKenna S, et al. *Observational study on the natural history of eosinophil bronchitis*. Clin Exp Allergy 2005; 35: 598-601.
49. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. *Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment*. Thorax 2002; 57: 178-182.
50. Wechsler ME. *Pulmonary eosinophilic syndromes*. Immunol Allergy Clin North Am 2007; 27: 477-492.
51. Allen J. *Acute eosinophilic pneumonia*. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 142-147.
52. Alberts WM. *Eosinophilic interstitial lung disease*. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 419-424.
53. Cottin V, Cordier JF. *Eosinophilic pneumonias*. Allergy 2005; 60: 841-857.
54. Katz U, Shoenfeld Y. *Pulmonary eosinophilia*. Clin Rev Allergy Immunol 2008; 34: 367-371.
55. Tefferi A, Patnaik MM, Pardanani A. *Eosinophilia: secondary, clonal and idiopathic*. Br J Haematol 2006; 133: 468-492.
56. Marchand E, Cordier JF. *Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia*. Semin Respir Crit Care Med 2006; 27: 134-141.
57. Voss M, Allewelt M, Lode H. *Chronic eosinophilic pneumonia*. Dtsch Med Wochenschr 2004; 29: 1858-1860.
58. Khèmiri M, Quederni M, Ben Mansour F et al. *Acute respiratory failure revealing an idiopathic acute eosinophilic pneumonia: report of a pediatric case*. Ann Fr Anesth Reanim 2008; 27: 502-504.
59. Katzenstein AL. *Diagnostic features and differential diagnosis of Churg-Strauss syndrome in the lung. A Review*. Am J Clin Pathol 2000; 114: 767-772.
60. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. *Churg-Strauss syndrome*. Curr Opin Rheumatol 2007; 19: 25-32.
61. Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, et al. *Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients*. Semin Arthritis Rheum 2008; 16. E-pub ahead of print.
62. Hardy WR, Anderson RE. *The hypereosinophilic syndromes*. Ann Inter Med 1968; 68: 1220-1229.
63. Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al, for the Hypereosinophilic Syndromes Working Group. *Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report*. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 1292-1302.
64. Lefebvre C, Bletry O, Degoulet P, et al. *Prognostic factors of hypereosinophilic syndrome. Study of 40 cases*. Ann Med Interne 1989; 140: 253-257.
65. Callebaut W, Demedts M, Verleden G. *Pulmonary Langherans'cell granulomatosis (histiocytosis X): clinical analysis of 8 cases*. Acta Clin Belg 1998; 53: 337-343.
66. Bianchi M, Cataldi M. *Pneumothorax secondary to pulmonary histiocytosis X*. Minerva Chir 1999; 54: 361-366.
67. Lynch DA, Hay T, Newell JD, et al. *Pediatric diffuse lung disease: diagnosis and classification using high-resolution CT*. AJR Am J Roentgenol 1999; 173:713-718.

Enrico Opocher<sup>1</sup>, Marco Balzani<sup>1</sup>, Marta Zambolin<sup>1</sup>, Luca Bartolini<sup>1</sup>, Eugenio Baraldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gruppo Redazione Journal Club, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Padova

# Corticosteroidi per via orale in bambini di età pre-scolare con wheezing episodico virale: cosa resta di questa terapia?

## *Corticosteroids treatment in pre-school children with viral induced wheezing: where does this leave us?*

**Parole chiave:** Wheezing virale, corticosteroidi, prednisolone, età prescolare

**Keywords:** viral wheezing, corticosteroids, prednisolone, preschool age

**Riassunto.** Il trattamento con steroidi per via orale in bambini di età prescolare con broncospasmo indotto da infezioni respiratorie virali rappresenta una pratica consolidata nella pediatria. Tuttavia tale approccio terapeutico è mutuato dall'efficacia che gli steroidi hanno nei bambini con asma acuto. Un recente trial clinico randomizzato controllato pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2009, mostra invece come, in bambini condotti in ospedale, un breve ciclo di prednisolone per via orale non migliora i sintomi di broncospasmo lieve-moderato indotto da virus, né accorcia l'ospedalizzazione. Da questo studio lo steroide per os sembra non essere efficace neppure in un sottogruppo di pazienti che risulta ad alto rischio di sviluppare asma in età scolare. Il trial clinico è metodologicamente corretto con una buona validità interna, pertanto non può essere ignorato e invita a ripensare alla nostra pratica medica quotidiana di fronte ad un bambino con wheezing episodico virale.

*Accettato per la pubblicazione il 31 agosto 2009.*

Corrispondenza: Dott. Enrico Opocher, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: eopocher@libero.it

Il wheezing episodico virale è una condizione assai frequente in età prescolare che si presenta con sintomatologia respiratoria tipo broncospasmo di severità variabile, che spesso richiede un intervento diagnostico-terapeutico da parte del pediatra di base od in ospedale. Di solito questi bambini sono asintomatici fra gli episodi di broncospasmo (1). L'impiego di una terapia corticosteroidica (per via inalatoria o per via sistemica) nel trattamento degli episodi di *wheezing episodico virale* è una pratica clinica largamente adottata dalla maggior parte dei pediatri, ma che in realtà sembra basata su evidenze provenienti da studi condotti su bambini in età scolare e con caratteristiche di asma. (2, 3).

L'efficacia di tale strategia terapeutica, in bambini di età prescolare, in cui una diagnosi di asma non è spesso possibile né chiara, è stata posta in discussione dal gruppo inglese coordinato da Jonathan Grigg, in un *trial* randomizzato controllato pubblicato su *the Lancet* nel 2003 (4): un ciclo breve di corticosteroidi (prednisolone 1 mg/kg/die per via orale per 5 giorni) somministrato dai genitori in bambini di età prescolare che a domicilio presentavano sintomi compatibili con *wheezing virale* non si è dimostrato efficace nel prevenire la ospedalizzazione o ridurre la gravità clinica dei sintomi respiratori acuti. Il gruppo di *Vuillermin et al*, nel 2007, hanno pubblicato con la Cochrane Collaboration una revisione

sistematica di due *trial* randomizzati controllati, dimostrando che non vi è evidenza di efficacia di un trattamento precoce con corticosteroidi per via orale (intrapreso a domicilio dai familiari) rispetto al placebo in termini di necessità di ospedalizzazione, miglioramento dei sintomi respiratori e utilizzo di broncodilatatori per via inalatoria nei bambini con "wheezing" virale (5).

Più di recente, Panickar et al (6), dello stesso gruppo londinese, hanno pubblicato sul *New England Journal of Medicine (NEJM)* a Gennaio 2009 un *trial* randomizzato controllato con il medesimo schema di trattamento con prednisolone orale, somministrato in bambini di età prescolare con wheezing virale che venivano ricoverati in ospedale per la persistenza di sintomi respiratori acuti dopo un' iniziale terapia con broncodilatatore per via inalatoria (salbutamolo). I risultati di questo *trial* indicano chiaramente che la terapia corticosteroidica per via orale non è efficace nel ridurre la durata della ospedalizzazione né l'entità dei sintomi respiratori acuti.

Questi studi, in modo complementare, sembrano affermare che questa sia una pratica clinica quantomeno "imperfetta" e debba quindi essere ridiscussa ed eventualmente modificata (7).

In particolare, lo studio di Panickar et al. è un *trial* randomizzato controllato, in cui sono stati arruolati lattanti e bambini di età compresa tra i 10 mesi ed i 6 anni con segni e sintomi di un'infezione virale delle alte vie respiratorie, diagnosticata clinicamente e che si presentavano in uno degli Ospedali inglesi partecipanti allo studio.

I bambini eleggibili, arruolati nello studio, venivano trattenuti in ospedale se, nonostante la somministrazione di broncodilatatore (10 puff di Salbutamolo tramite spray + distanziatore oppure di 2,5 mg in soluzione se <3 anni o 5 mg se > 3 anni mediante nebulizzatore) non vi era miglioramento dei sintomi respiratori. I bambini ricoverati venivano quindi randomizzati ad assumere 1 capsula *per os* di prednisolone 10 mg se età ≤24 mesi, 20 mg se età > 24 mesi in polvere, oppure 1 capsula *per os* contenente placebo in polvere, entrambi miscelati con 10 ml di una bevanda aromatizzata, una volta al giorno per 5 giorni. Sono stati esclusi bambini con patologie croniche cardiache o polmonari, in terapia immunosoppressiva o affetti da qualche immuno-deficienza congenita e quelli esposti di recente a casi di varicella.

Nel corso dell'ospedalizzazione, oltre al farmaco in studio poteva essere somministrato salbutamolo

al bisogno per aerosol e ossigeno tramite maschera facciale, in caso di ipossia, a discrezione del medico curante.

Ai pazienti che erano stati assegnati ai 2 gruppi, subito dopo il ricovero, a 5' dalla somministrazione del broncodilatatore, veniva assegnato uno score clinico basale, PRAM (*Preschool Respiratory Assessment Measure*), che prevedeva un punteggio variabile crescente da 0 a 12, dipendente dalla gravità del *distress* respiratorio e che veniva registrato, anche dopo 4, 12 e 24 ore. Al momento della dimissione (decisa dal pediatra del reparto in base alle stesse variabili utilizzate per ricoverare) veniva fornito ai genitori un diario sul quale registrare a casa i sintomi respiratori del figlio, per una durata di 7 giorni e le capsule residue per continuare il trattamento per i 5 giorni previsti.

Nello studio sono stati valutati un *outcome* principale (durata dell'ospedalizzazione) e alcuni *outcome* minori (PRAM score a 4, 12, 24 ore; dosi totali di salbutamolo durante l'ospedalizzazione; media dello score dei sintomi su 7 giorni; media delle dosi di salbutamolo a casa; tempo per il "ritorno alla normale attività"; nuova ospedalizzazione per *wheezing* entro 1 mese dalla dimissione).

Sono stati valutati 1180 pazienti per l'arruolamento; di questi, 700 sono stati randomizzati. Dei 480 scartati, 162 non soddisfacevano i criteri di eleggibilità, mentre di 318 i genitori non hanno dato il consenso. Dei 700 bambini randomizzati, a 343 è stato somministrato prednisolone ai dosaggi sopra citati. L'altro gruppo (344 pazienti) è stato trattato con placebo. I due gruppi possedevano caratteristiche cliniche omogenee e paragonabili.

Nei risultati viene sottolineato come la differenza della durata dell'ospedalizzazione, tra gruppo trattato con prednisolone e gruppo trattato con placebo, per quanto presente (-1.9 ore di differenza mediana a favore dei trattati con cortisonici) non risulti significativa ( $p=0,16$ ) e non sia comunque significativa dal punto di vista clinico (una differenza di meno di 2 ore di durata di ospedalizzazione). Gli Autori concludono quindi che non vi sono differenze tra i 2 gruppi analizzati per quanto riguarda gli *outcome* considerati.

Gli stessi *outcome* inoltre sono stati valutati anche per un sottogruppo di pazienti (124 bambini-58 nel gruppo placebo e 66 nel gruppo prednisolone) considerati ad "alto rischio" di sviluppare asma in età scolare (secondo i criteri di Castro-Rodriguez) (8). Tuttavia, neppure in questo sottogruppo, sono

state rilevate differenze statisticamente significative tra i pazienti trattati con prednisolone e quelli trattati con placebo.

Viene quindi suggerito da Panickar et al. di non usare il prednisolone *per os* "di routine" nei pazienti in età prescolare che vengono condotti in ospedale con un "acute, mild-to-moderate virus-induced wheezing".

La validità metodologica (validità interna) dello studio di Panicker et al. è ben dimostrata e lascia veramente pochi dubbi od "ombre".

Lo studio è prospettico randomizzato-controllato, a carattere multicentrico (4 centri dell'Inghilterra), con una numerosità campionaria soddisfacente, è stato condotto a doppio cieco, con partecipanti randomizzati a blocchi di 10, con una lista di randomizzazione inaccessibile prima della conclusione dello studio. L'analisi è stata condotta secondo l'Intention-To-Treat (ITT) (Tabella 1) ed il *follow-up* è di durata adeguata e include praticamente tutti gli arruolati.

Tra le limitazioni metodologiche "minori" vi è la scelta di includere partecipanti con limite inferiore di età pari a 10 mesi, una situazione che non esclude la possibilità che siano stati inclusi casi di bronchiolite, condizione quest'ultima in cui non vi è evidenza di alcun effetto della terapia corticosteroidica; un altro limite, che nella pratica clinica ha però scarsa applicabilità e rilevanza è il non aver eseguito alcun esame colturale per confermare la presenza di un'infezione virale respiratoria concomitante, la cui diagnosi era esclusivamente clinica. Dei 318 bambini eleggibili ma non arruolati nello studio per rifiuto da parte dei genitori, resta inoltre il dubbio sulle loro condizioni cliniche ("più gravi? meno gravi?") e la possibile influenza sui dati di *outcome*.

In un numero successivo del NEJM, Salman Mroueh commenta come la gravità del *wheezing* (score PRAM) prima della somministrazione di salbutamolo è assente nello studio di Panicker et al. ciò non permette di determinare chiaramente l'efficacia della terapia con broncodilatatore (prima della randomizzazione con prednisolone), tale da poter eventualmente selezionare chi ha più bisogno di una terapia cortisonica (9).

Questo limite, insieme al fatto che i dati sono provenienti da una realtà dove la pediatria sul territorio è assente ed i criteri di ricovero discutibili (sintomatologia spesso lieve-moderata con score PRAM medio pari a 4,3) sebbene non mettano in discussione la "forza" del messaggio finale dello studio di Panickar et al., non permettono di dimostrarne con certezza la sua generalizzabilità (validità esterna).

Emerge, come sottolineato dagli stessi autori, che la gravità dei sintomi nei bambini effettivamente randomizzati era "lieve-moderata". I dati di questo studio non escludono quindi l'efficacia della terapia corticosteroidica in bambini con *wheezing* virale "severo".

Vi sono in letteratura alcuni studi che cercano di distinguere un *sottogruppo* di bambini che potrebbe beneficiare più di altri della terapia cortisonica nel *wheezing* virale.

Jartti et al. (10) dimostrerebbe infatti come un ciclo di 3 giorni di prednisolone *per os* in bambini di un anno di età, ospedalizzati per un episodio di broncospasmo (venivano esclusi, tra gli altri, i pazienti che avevano presentato in passato più di un episodio di *wheezing*), pur non riuscendo a ridurre la durata del ricovero, diminuiva però in maniera statisticamente significativa, rispetto al

**Tabella 1** Metodologia in pillole.

Cosa è l'Intention to treat (ITT) analysis?	Che cosa implica per la validità di uno studio?
<p>L'ITT è un metodo di analisi per gli studi clinici controllati in cui per ogni individuo l'outcome di interesse viene valutato sulla base del gruppo di trattamento cui la randomizzazione ha assegnato l'individuo stesso e non sulla base del trattamento che ha effettivamente ricevuto.</p> <p>ITT è la valutazione dei risultati di tutti i pazienti, secondo il loro gruppo di appartenenza, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno completato lo studio e che abbiano o meno assunto la terapia.</p>	<p>Una analisi non condotta secondo ITT potrebbe portare ad un'analisi dei risultati influenzata dalle modifiche di trattamento dei pazienti in base ad un decorso differente (sfavorevole?)</p>

placebo, le ricadute nei 2 mesi successivi. La scelta di includere nello studio di Panickar anche bambini al primo episodio di *wheezing*, rischierebbe quindi di confondere (almeno in parte) i dati finali. Sarebbe utile ed interessante, a nostro modo di vedere, confrontare gli effetti della terapia cortisonica su un *first episode of wheezing* rispetto ad un bambino con episodi ripetuti pregressi.

Lo stesso autore, in altri due interessanti studi (10, 11) dimostra in una *post-hoc analysis*, come bambini con alcuni tipi di infezione virale (rhinovirus) oppure con associate caratteristiche di atopia (sensibilizzazione per allergeni respiratori, livello IgE totale, numero di allergeni, eczema, eosinofilia, livelli di ossido nitrico esalato), avrebbero una migliore risposta al cortisone in termini di durata di ospedalizzazione e di minori ricadute.

Tuttavia, tra i risultati dello studio (anche se non viene particolarmente sottolineato dagli autori) sembra non esserci alcuna risposta alla terapia steroidea nemmeno nei cosiddetti "atopic wheezers", cioè soggetti con predisposizione allergico-atopica.

## Conclusioni e "take home message"

In due studi simili (3, 5) che complessivamente hanno arruolato più di 900 bambini, è stato dimostrato che iniziare una terapia orale con corticosteroidi nella maggior parte dei bambini di età prescolare affetti da *wheezing* virale episodico, non è necessario, in quanto non riduce in modo significativo la gravità dei sintomi né previene la necessità o la durata dell'ospedalizzazione.

Vista la scarsa efficacia della terapia orale corticosteroidica nei bambini in età prescolare, i possibili effetti collaterali di dosi ripetute di corticosteroidi (particolarmente rilevanti se consideriamo gli episodi ripetuti e frequenti di *wheezing* virale), questo articolo apre un'importante discussione e costringe a ripensare sulla nostra pratica medica quotidiana perché l'uso routinario della terapia orale corticosteroidica nel *wheezing* virale lieve-moderato nei bambini in età prescolare sembrerebbe non più giustificato, sia a domicilio che in ospedale ed il suo utilizzo dovrebbe essere riservato ai bambini ospedalizzati con *wheezing* severo.

## Bibliografia

1. Brand PLP, 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. Smith M, Iqbal S, Elliott TM, et al. *Cortico-steroids for hospitalised children with acute asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2003;1: CD002886.
3. Weinberger M. *Consensus statement from a conference on treatment of viral respiratory infection-induced asthma in young children*. J Pediatr 2003; 142 (suppl): S45-S46.
4. 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.
5. Vuillermin PJ, Robertson CF, South M. *Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children: systematic review*. Paediatr Child Health 2007; 43: 438-442.
6. Panickar J, Lakhanpaul M, Lambert PC, et al. *Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing*. N Engl J Med 2009; 360: 329-338.
7. Bush A. *Practice imperfect - treatment for wheezing in pre-schoolers*. N Engl J Med 2009; 360: 409-410.
8. Castro-Rodriguez JA, Wright AL, Taussig LM, 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.
9. Weinberger M. *Oral corticosteroids in children with wheezing*. N Engl J Med 2009; 16; 360: 1673-1674; author reply 1675-1676.
10. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, et al. *Efficacy of prednisolone in children hospitalized for recurrent wheezing*. Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 326-334.
11. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T et al. *Atopic characteristics of wheezing children and responses to prednisolone* Pediatr Pulmonol. 2007; 42: 1125-1133.

# Congressi

## Congresses

### SETTEMBRE 2009

#### **Il test da sforzo cardio-polmonare (CPET): basi e applicazioni**

Parma 24 - 25 settembre 2009

Organizzato da:

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Segreteria organizzativa:

Planning congressi Srl

Tel. 051. 300100

E-mail: [a.martino@planning.it](mailto:a.martino@planning.it)

Info: [www.planning.it](http://www.planning.it)

### OTTOBRE 2009

#### **XIII Convegno della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili**

Napoli 15 - 17 ottobre 2009

Organizzato da:

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Segreteria organizzativa:

iDea congress Srl

Tel. 06. 36381573

E-mail: [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)

#### **Pneumomeeting 2009**

#### **La gestione integrata in Medicina Respiratoria**

Taormina 16 - 17 ottobre 2009

Organizzato da:

iDea congress Srl

Tel. 06. 36381573

E-mail: [info@ideacpa.com](mailto:info@ideacpa.com)

### CHEST 2009

San Diego (Stati Uniti) 31 ottobre - 5 novembre 2009

Organizzato da:

American College of Chest Physicians

Tel. +39. 847. 498. 1400

Info: <http://www.chestnet.org/>

### NOVEMBRE 2009

#### **Medical aerosols: ins and outs of inhalation therapy**

Amsterdam (Olanda) 12 - 14 novembre 2009

Organizzato da:

European Respiratory Society

Tel. +41. 21. 213 0101

E-mail: [school@ersnet.org](mailto:school@ersnet.org)

Info: <http://dev.ersnet.org/>

#### **Bambino e attività sportiva.**

#### **Stili di vita, prevenzione e terapia.**

#### **Corso teorico pratico sul test da sforzo cardiopolmonare e corso PBLs-D (Pediatric Basic Life Support and early Defibrillation)**

Roma 20 - 21 novembre 2009

Segreteria organizzativa:

Center Comunicazione e Congressi

Tel. 081 19578490

Fax 081 19578071

Info: [www.centercongressi.com/basp](http://www.centercongressi.com/basp)

#### **Empiema pleurico e pleuriti infettive**

Brescia 28 novembre - 2 dicembre 2009

Organizzato da:

U.O. Pneumologia, A.O. "Spedali Civili"

Segreteria organizzativa:

SPi.c

Tel. 030. 382336

E-mail: [congress@essepistudio.it](mailto:congress@essepistudio.it)

### DICEMBRE 2009

#### **Certezze scientifiche e criticità organizzative in Pneumologia**

Milano 2 - 5 dicembre 2009

Organizzato da:

Associazione Italiano Pneumologi Ospedalieri e

Unione Italiana per la Pneumologia

Segreteria organizzativa:

iDea congress

Tel. +39 06 36381573

E-mail: [aipo2009@ideacpa.com](mailto:aipo2009@ideacpa.com)

Info: [www.ideacpa.com](http://www.ideacpa.com)



## Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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

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

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

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

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

### NORME GENERALI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

*articoli e riviste:*

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

*libri:*

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

*capitoli di libri o atti di Congressi:*

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

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

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

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

### RICHIESTA ESTRATTI

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

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

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

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

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

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

### ABBONAMENTI

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

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

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

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

# Articoli del prossimo numero

## SIMRI e Ricerca

La ricerca italiana in pneumologia pediatrica:  
il presente con uno sguardo sul futuro

**1** *A. Rubino*

Il fumo di sigaretta altera la funzione meccanica di barriera  
dell'epitelio bronchiale attraverso la disorganizzazione delle  
giunzioni strette tra le cellule epiteliali

**2** *L. Petecchia, et al.*

Fisiologia e patologia del tessuto adenoideo

**3** *G.L. Marseglia, et al.*

Variazioni circadiane di citochine e cortisolo in bambini con OSAS

**4** *L. Nosetti, et al.*

L'asma in bambini in età prescolare in Italia:  
prevalenza, fattori di rischio e utilizzo delle risorse sanitarie

**5** *D.G. Peroni, et al.*

Funzionalità respiratoria nella displasia broncopolmonare:  
il follow-up del grippe di Padova

**6** *E. Baraldi, et al.*

Markers nel condensato dell'aria espirata e fenotipi dell'asma

**7** *S. Carraro, et al.*

Il lavaggio broncoalveolare e la biopsia bronchiale nei bambini  
asmatici e negli atopici non asmatici

**8** *D. Snijders, et al.*

Discinesia ciliare primaria: problemi d'interpretazione diagnostica

**9** *F. Saretta, et al.*

Un nuovo strumento per l'imaging polmonare: vibration response  
imaging (VRI). Esperienza in una casistica pediatrica

**10** *F. Saretta, et al.*

- Inflammatione delle vie aeree e declino della funzione respiratoria nella bronchiolite obliterante post-infettiva del bambino
- 11** *S. Cazzato, et al.*
- Desensibilizzazione orale al latte: come scegliere la dose iniziale?
- 12** *C.O. Battaglini, et al.*
- Impedenza respiratoria e risposta al broncodilatatore in bambini sani in età prescolare
- 13** *C. Calogero, et al.*
- Sintomi respiratori, funzionalità polmonare e markers di infiammazione bronchiale in bambini che vivono in un'area sottoposta ad inquinamento industriale
- 14** *F. Rusconi, et al.*
- Le colture cellulari da brushing nasale: un nuovo metodo per semplificare l'iter diagnostico nei casi dubbi di Discinesia Ciliare Primaria
- 15** *M. Pifferi, et al.*
- Sensibilizzazione allergica in bambini con dermatite atopica: confronto tra studi internazionali
- 16** *F. Franceschini, et al.*
- Sensibilizzazione per allergeni respiratori ed elevati livelli di IgE totali sono associati ad iperresponsività bronchiale in bambini con wheezing in età prescolare
- 17** *M. Verini, et al.*
- FeNO come marker di infiammazione delle vie aeree: possibili implicazioni nella gestione dell'asma nel bambino
- 18** *M. Verini, et al.*
- Deossiribonucleasi umana ricombinante nel trattamento di bambini con bronchiolite moderata-severa
- 19** *F. Midulla, et al.*
- Virus respiratorio sinciziale, bocavirus umano e rinovirus in bambini con bronchiolite
- 20** *F. Midulla, et al.*
- La capacità funzionale e la valutazione della dispnea in bambini operati per correzione di ernia diaframmatica congenita
- 21** *A. Turchetta, et al.*

Caratteristiche del sonno in bambini con sindrome di Prader-Willi ed effetti della terapia con GH

**22** *E. Verrillo, et al.*

La presenza di anomalie parossistiche all'elettroencefalogramma in una popolazione di bambini con sindrome delle apnee ostruttive in sonno

**23** *S. Miano, et al.*

Basi biochimiche dell'infiammazione nei bambini con sindrome delle apnee ostruttive notturne e nei bambini con obesità

**24** *M.P. Villa, et al.*

Flogosi ed iperreattività bronchiale aspecifica in bambini con asma bronchiale

**25** *C. Capristo, et al.*

Valutazione del danno polmonare mediante risonanza magnetica ad alto campo nella malattia polmonare cronica non dovuta a fibrosi cistica: confronto con la tomografia computerizzata ad alta risoluzione e correlazione con la funzionalità respiratoria

**26** *S. Montella, et al.*

Disturbi respiratori nel sonno in bambini obesi del sud Italia

**27** *L. Brunetti, et al.*

Markers di flogosi nel condensato di aria espirata: recenti applicazioni diagnostiche nel bambino con wheezing/asma e dermatite atopica

**28** *L. Brunetti, et al.*

Correlazione tra ossido nitrico nell'esalato (FeNO) e consumo di lipidi e antiossidanti nella dieta di bambini con asma

**29** *F. Cardinale, et al.*

I determinanti che influenzano il livello di FeNO: studio su un campione di adolescenti italiani

**30** *S. La Grutta*

Efficacia a lungo termine dell'immunoterapia sublinguale: follow-up a 8 anni

**31** *S. Leonardi, et al.*

Efficacia a lungo termine dell'immunoterapia sublinguale: follow-up a 8 anni

**32** *S. Leonardi, et al.*