

SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 10, n. 38

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

La terapia del respiro sibilante nel bambino in età prescolare

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Wheezing in età prescolare:
verso un approccio terapeutico
basato sul fenotipo

Gli antagonisti
dei recettori dei leucotrieni:
le evidenze della letteratura

Gli steroidi per via inalatoria
nel trattamento del respiro sibilante
in età prescolare

Gli steroidi sistemici

L'immunoterapia specifica
nel respiro sibilante del bambino

Multiple trigger wheeze.
Descrizione di un caso

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Wheezing in età prescolare: verso un approccio terapeutico basato sul fenotipo	5
<i>Wheezing in preschool children: towards a therapeutic approach based on phenotype</i>	
<i>C. Cardarelli, S. Carraro, S. Bozzetto, A. Barlotta, S. Zanconato, E. Baraldi</i>	
Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni: le evidenze della letteratura	13
<i>Leukotriene Receptor Antagonists: evidences from the literature</i>	
<i>S. De Stefano, S. Montella, V. Mirra, A. Esposito, A. Manna, F. Santamaria</i>	
Gli steroidi per via inalatoria nel trattamento del respiro sibilante in età prescolare	23
<i>Inhaled corticosteroids in preschool children wheezing treatment</i>	
<i>G. Paiola, L. Trenero, F. Olivieri, G. Piacentini</i>	
Gli steroidi sistemici	30
<i>Systemic steroids</i>	
<i>F. Tansella, P. Piccarreta, I. Chinellato, D. Posa, A. Dellino, M. Berardi, T. Tronci, F. Cristofori, F. Mastrotoaro, F. Carella, F. Cardinale</i>	
L'immunoterapia specifica nel respiro sibilante del bambino	38
<i>Specific immunotherapy in wheezing infants</i>	
<i>A. Fiocchi, S. Arrigoni, A. Caddeo, E. Calcinaï</i>	
RUBRICA: caso clinico	
Multiple trigger wheeze. Descrizione di un caso	42
<i>Multiple trigger wheeze. A case description</i>	
<i>R. Nenna, G. Cangiano, F. Soscia, V. Ferro, D. De Angelis, M. Mennini, P. Papoff, C. Moretti, F. Midulla</i>	
Congressi	47
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	50
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

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

Volume 10, n. 38 - Giugno 2010

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
Renato Cutrera (Roma)

Codirettori scientifici
Franca Rusconi (Firenze)
Francesca Santamaria (Napoli)

Segreteria scientifica
Francesco Paolo Rossi (Roma)

Comitato editoriale
Mauro Baldini (Ravenna)
Eugenio Baraldi (Padova)
Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Angelo Capristo (Napoli)
Fernando Maria de Benedictis (Ancona)
Ahmad Kantar (Misurina, Belluno)
Diego Peroni (Verona)
Lydia Pescollerungg (Bolzano)
Massimo Pifferi (Pisa)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Luigi Terracciano (Milano)

Gruppo Allergologia
coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno
coord. Luigia Brunetti (Bari)

Gruppo Educazione
coord. Stefania La Grutta (Palermo)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e
delle Urgenze respiratorie*
coord. Fabio Midulla (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria
coord. Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria
coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

Gruppo Infettivologia
coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile
Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2010 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
Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale
Primula Multimedia S.r.L.

Stampa
Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

Cari colleghi e lettori,

con questo numero assumo l'incarico di direttore della rivista "Pneumologia Pediatrica". Sono molto grato di questo onore al presidente della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI), professor Giovanni A. Rossi e a tutto il Direttivo.

Vorrei condividere con i lettori il fatto che accolgo questo incarico con preoccupazione e con un certo timore. In primo luogo perché questa è appunto la rivista della SIMRI, la società nella quale sono cresciuto professionalmente fin da giovane specializzando (si chiamava ancora Gruppo di Studio) e alla quale devo molto sia come stimolo formativo che come aggiornamento professionale.

Inoltre, sono stati direttori della Rivista personaggi di primo piano della Pneumologia Pediatrica, che hanno portato ognuno il loro personale e prezioso contributo alla realizzazione della sua veste grafica e editoriale, spero, nonostante ciò, di essere all'altezza del compito. In particolare al professor Eugenio Baraldi, precedente direttore della Rivista, va il ringraziamento mio personale, insieme a quello di tutti i soci, per il lavoro svolto con serietà e dedizione. Sarò certamente aiutato e supportato nel mio lavoro dal permanere come codirettori scientifici delle colleghe e amiche Franca Rusconi e Francesca Santamaria. Loro sapranno sicuramente come mantenere salda la rotta tracciata e suggerire qualche innovazione.

La Rivista si caratterizza per una specificità, quella dei numeri monografici, che è peculiare nel panorama dell'attività editoriale pediatrica nazionale. Credo che questa peculiarità la renda apprezzabile al lettore che tende a conservare i numeri della Rivista per un certo periodo, come fonte di rapido aggiornamento. Continueremo pertanto seguendo questo solco dei numeri monografici, cercando di migliorare l'integrazione con il sito web della nostra Società, con l'aiuto del suo direttore, il professor Angelo Barbato.

Sarei infine molto lieto di ricevere i vostri commenti ai singoli articoli e alla Rivista nel suo complesso, per instaurare un dialogo attraverso lo strumento cartaceo (la Rivista) oppure quello telematico (il sito web).

Qualche parola sul numero della Rivista che avete in mano. Il problema del bambino con respiro sibilante in età prescolare è certamente sotto gli occhi di chiunque si occupi di Pediatria, sia esso un pediatra di famiglia oppure un medico che eserciti in ambiente ospedaliero o universitario. Si stima che in Italia circa il 25% dei bambini abbia sofferto di respiro sibilante ricorrente. Questo numero di bambini genera ingenti costi clinici e sociali, diretti e indiretti, nonché preoccupazioni nelle famiglie per i rapporti ancora non perfettamente chiari tra il respiro sibilante in età prescolare e l'asma bronchiale dell'età adolescenziale e adulta.

Sono stati fatti differenti tentativi di classificazione del fenotipo clinico dei bambini affetti da tale patologia allo scopo di personalizzare l'approccio diagnostico e soprattutto terapeutico. In questo numero cerchiamo di fornire ai pediatri italiani, con l'aiuto di alcuni colleghi leader nel settore, un aggiornamento sulle conoscenze disponibili nel trattamento dei bambini in età prescolare affetti da respiro sibilante ricorrente.

Buona lettura

Renato Cutrera
cutrera@opbg.net

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**

Chiara Cardarelli, Silvia Carraro, Sara Bozzetto, Alessia Barlotta, Stefania Zanconato, Eugenio Baraldi

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

Wheezing in età prescolare: verso un approccio terapeutico basato sul fenotipo

Wheezing in preschool children: towards a therapeutic approach based on phenotype

Parole chiave: wheezing episodico virale, multi-trigger wheezing, steroidi inalatori, montelukast, asma

Keywords: *episodic viral wheeze, multiple trigger wheeze, inhaled corticosteroids, montelukast, asthma*

Riassunto. Studi epidemiologici dimostrano che la prevalenza cumulativa del respiro sibilante in età prescolare all'età di sei anni raggiunge quasi il 50%. A dispetto dell'alta prevalenza del respiro sibilante in età pediatrica, le evidenze circa la storia naturale e il trattamento del bambino con wheezing prescolare sono ancora scarse. Diversi fenotipi sono stati proposti per una sua migliore definizione, recentemente una task force della European Respiratory Society ha proposto due fenotipi identificati con criteri temporali (multi-trigger wheezing e wheezing episodico virale) che possono essere utili nella pratica clinica per impostare una terapia basata sul fenotipo. Sulla base delle evidenze disponibili un trial con montelukast o steroidi per via inalatoria può essere considerato in bambini con wheezing ricorrente. Non sono attualmente disponibili farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia asmatica. È auspicabile che in un prossimo futuro nuovi biomarkers possano venire in aiuto al pediatra nel decidere come e quando iniziare un trattamento farmacologico personalizzato in questi bambini.

Accettato per la pubblicazione il 14 giugno 2010.

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

Introduzione

Il respiro sibilante in età prescolare è un fenomeno molto frequente con il quale il pediatra si confronta molto spesso nella pratica clinica. Studi epidemiologici dimostrano che circa il 30% dei bambini presenta almeno un episodio di *wheezing* entro i primi tre anni di vita e che, all'età di sei anni, la prevalenza cumulativa del respiro sibilante raggiunge quasi il 50% [1, 2]. La maggior parte degli episodi è scatenata da infezioni virali, come confermato da studi sul lavaggio nasale che hanno identificato un agente virale nell'80-90% delle riacutizzazioni in età prescolare [3, 4]. Bisogna però ricordare che il respiro sibilante può anche essere espressione di patologie congenite o acquisite a carico delle vie aeree,

quali la tracheomalacia che è causa non rara di *wheezing* ricorrente/persistente [5] (Figura 1). Nonostante l'alta prevalenza del respiro sibilante, sono purtroppo ancora scarse le evidenze circa la storia naturale e il trattamento farmacologico del bambino con *wheezing* in età prescolare. Per meglio comprendere questi aspetti, nel passato sono stati condotti diversi studi di coorte che hanno portato ad una migliore conoscenza del fenomeno, senza però fornire contributi significativi da applicare alla pratica clinica.

A Fernando Martinez del Tucson Children's Hospital [1] va riconosciuto uno dei più importanti studi di coorte sull'argomento che ha permesso

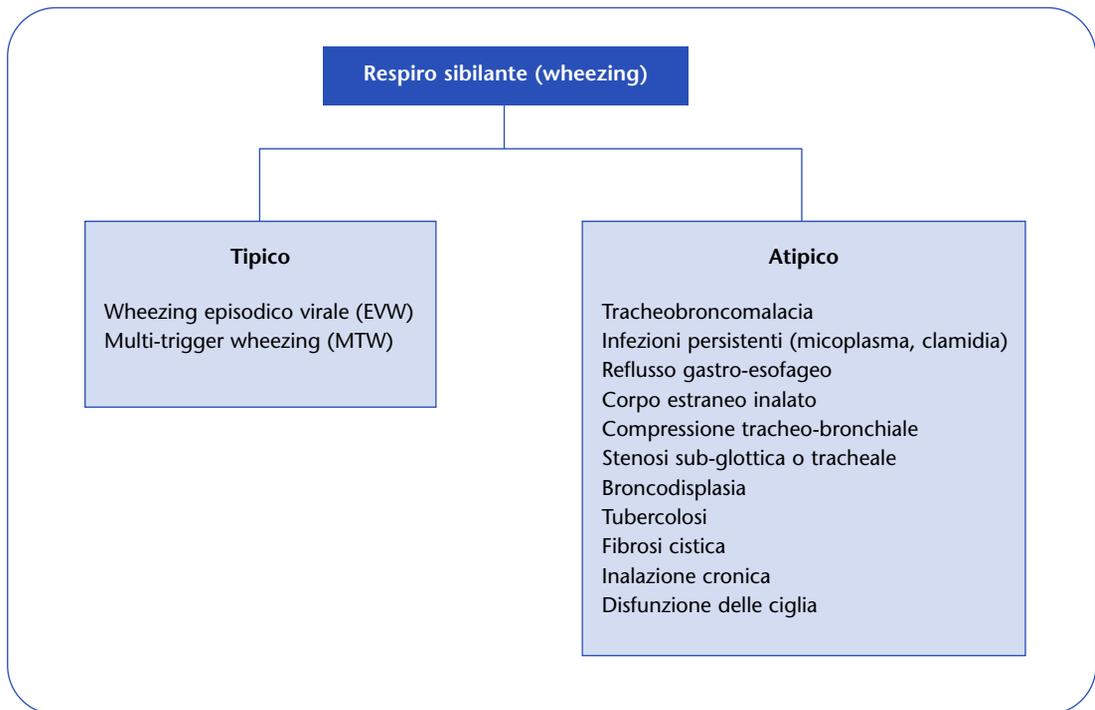


Figura 1 Diagnosi differenziale dei bambini con respiro sibilante in età prescolare. Modificata da [5].

la comprensione della storia naturale del *wheezing* tramite l'identificazione di diversi fenotipi, definiti in base all'età di esordio ed alla persistenza dei sintomi nel tempo. Nella coorte di Tucson sono stati definiti tre diversi fenotipi epidemiologici: "transient early wheezers", "persistent wheezers", "late-onset wheezers". Tali fenotipi, identificati retrospettivamente, non sono però facilmente utilizzabili nella pratica clinica.

Altri Autori [6] hanno cercato di fenotipizzare il bambino con *wheezing* utilizzando un'altra variabile, la presenza o meno di atopia, senza però apportare contributi significativi all'approccio clinico e terapeutico, come confermato da una recente metanalisi [7] che ha dimostrato che l'atopia non può essere utilizzata come sicuro fattore predittivo di risposta alla terapia steroidea.

Da qui la necessità di identificare nuovi fenotipi che possano aiutare nella gestione pratica di questi bambini. In quest'ottica, una recente *task force* della European Respiratory Society (ERS) [8] ha pubblicato delle linee guida interamente dedicate al bambino con *wheezing* in età prescolare, redatte con un approccio "evidence based" utilizzando la metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) [9].

Fenotipi proposti dalla ERS Task Force

Il documento prodotto dalla European Respiratory Society [8] propone due diversi fenotipi (Figura 2), *wheezing* virale episodico e *multi-trigger wheezing*, distinti in base alle caratteristiche temporali degli episodi di respiro sibilante. La raccolta dell'anamnesi rappresenta lo strumento diagnostico principale nella definizione di tali fenotipi.

Con il termine *Wheezing Virale Episodico (Episodic Viral Wheezing, EVW)* vengono identificati episodi di *wheezing* che si verificano solo in determinati periodi di tempo e che ricorrono con una certa stagionalità, ma sono intervallati da periodi di benessere e generalmente preceduti da segni clinici di un'infezione virale a carico delle prime vie aeree. Gli agenti virali maggiormente implicati nelle riacutizzazioni sono il rhinovirus, il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), il coronavirus, il metapneumovirus, i virus parainfluenzali e l'adenovirus [10].

I fattori di rischio associati ad una maggiore ricorrenza degli episodi e ad una maggiore severità degli stessi sono: la severità del primo episodio; la presenza di atopia; la storia di prematurità e l'esposizione a fumo passivo [11, 12]. Non è chiaro se anche il tipo di agente eziologico responsabile del primo episodio abbia un ruolo in questo

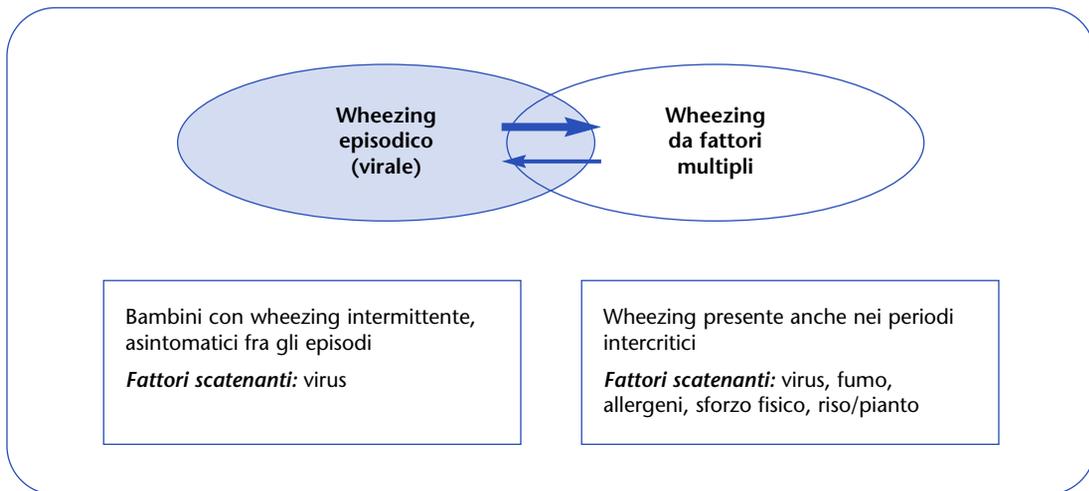


Figura 2 Fenotipi di wheezing in età prescolare. Modificata da [8].

senso. Tra i vari agenti virali, rhinovirus e VRS sembrano quelli più frequentemente associati alla persistenza di *wheezing* ricorrente [4, 13, 14].

Il *multi-trigger wheezing* (*Multiple Trigger Wheezing*, MTW), invece, si caratterizza per il fatto di essere indotto da vari stimoli, tra cui esposizione al fumo di tabacco, allergeni, freddo, pianto/riso, attività fisica. Anche in questa condizione un importante fattore scatenante è rappresentato dalle infezioni virali [15]. A differenza dell'EVW, il bambino con questo fenotipo di respiro sibilante può presentare sintomi che persistono anche al di fuori degli episodi acuti. Numerosi Autori ritengono che il MTW sia la manifestazione clinica di un'inflammatione cronica a carico delle vie aeree e che potrebbe quindi essere classificato come asma. Tuttavia le evidenze dirette (biopsie bronchiali) di tale quadro infiammatorio sono scarse, pertanto gli Autori del documento ERS preferiscono non utilizzare il termine asma per i bambini in età prescolare.

Data la natura multifattoriale del respiro sibilante è altamente probabile che anche questi due fenotipi, che talvolta si sovrappongono, siano solo gli estremi di uno spettro molto più ampio di situazioni che si manifestano con *wheezing* [16, 17].

È possibile che in futuro, con l'ausilio di nuovi strumenti, saremo in grado di definire con maggiore chiarezza i diversi fenotipi. Per questo alcuni Autori [18, 19, 20] hanno studiato un possibile utilizzo dell'ossido nitrico esalato (FENO) nel differenziare i diversi fenotipi di *wheezing* prescolare. In particolare due studi [19, 20] suggeriscono che valori elevati di ossido nitrico (NO), compatibili con la

presenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree, siano correlati al fenotipo di bambini con maggior rischio di sviluppare sintomi asmatici persistenti. Rimane tuttavia ancora da provare che questo *biomarker* possa effettivamente rendere più semplice l'identificazione dei vari fenotipi.

Anche lo studio del condensato dell'aria esalata (EBC), biofluido la cui composizione rispecchia quella del liquido di superficie delle vie aeree e che può essere raccolto con metodica non invasiva, potrà fornire nuove informazioni per la definizione dei vari fenotipi. Inoltre, l'applicazione al condensato di tecniche innovative come la metabolomica, potrebbe in futuro fornire nuovi *biomarker* per una classificazione biologica di questi fenotipi [21].

Storia naturale dei diversi fenotipi

Poche sono le evidenze disponibili circa l'*outcome* a lungo termine nei bambini con respiro sibilante in età prescolare. Dati su bambini ospedalizzati per *wheezing* severo in età prescolare hanno documentato che circa il 50% dei bambini con forme severe prima dei due anni erano liberi da sintomi a cinque anni ed il 70% a dieci anni, ma solo il 57% era ancora asintomatico tra i diciassette e i venti anni, mostrando la tendenza alla ricomparsa dei sintomi durante l'adolescenza [22].

La storia naturale del *wheezing* virale episodico prevede che generalmente gli episodi si risolvano entro i sei anni, ma talvolta accade che questi possano protrarsi anche in età scolare, tramutarsi in *wheezing* indotto da fattori multipli, o scomparire più tardivamente [1, 23].

Per questo nella ERS *task force* si sottolinea il fatto che i fenotipi così definiti non possono essere considerati completamente esaustivi, motivo per cui molti soggetti risultano spesso difficilmente inquadrabili nell'uno o nell'altro fenotipo e possono passare da un fenotipo all'altro (*switch* fenotipico) nel corso del tempo. A questo proposito un recente studio [24] condotto su 132 bambini fra i due e i sei anni, valutati con visite trimestrali di *follow-up* nell'arco di un anno, ha confermato questo andamento. Il *follow-up* ha infatti dimostrato che il 54% dei pazienti nell'arco di un anno era virato da un fenotipo all'altro, a dispetto di un 46% di bambini che mantenevano le stesse caratteristiche fenotipiche nel tempo.

Da questo, come da altri studi condotti nel passato, emergono informazioni utili nella gestione del bambino con respiro sibilante in età prescolare che evidenziano la necessità di monitorare questi pazienti nel tempo, sottolineando che una singola valutazione all'epoca di comparsa della sintomatologia non è in grado di predire il pattern di *wheezing* negli anni successivi.

Fattori di rischio

Molte ipotesi sono state proposte per spiegare il possibile *switch* fenotipico e per aiutare a identificare i bambini a maggior rischio di sviluppare sintomi asmatici persistenti [25]. Alcuni studi chiamano in causa tra i fattori ipotizzati l'atopia, ritenendo che bambini con EVW vadano frequentemente incontro a MTW se atopici. Tuttavia, nello studio di Schultz e collaboratori, viene segnalato che lo *switch* fenotipico nella popolazione studiata si manifestava indipendentemente dalla presenza o meno di atopia [24]. Per una più facile identificazione dei fattori di rischio per lo sviluppo di asma è stato proposto

un indice predittivo (*Asthma Predictive Index*, API) sulla base dei dati ottenuti dal *follow-up* della coorte di Tucson (*Tabella 1*) [25, 26]. In caso di API positivo la probabilità di sviluppare asma tra i sei e i tredici anni viene considerata da quattro a dieci volte maggiore, mentre, si assume che più del 95% dei bambini con API negativo nei primi tre anni di vita, non sviluppi sintomi asmatici tra sei e tredici anni.

La terapia del wheezing in età prescolare: come orientarsi?

Obiettivo della terapia del *wheezing* deve essere non solo la risoluzione dei sintomi durante l'attacco acuto, ma anche il controllo dei sintomi intercritici e la prevenzione delle ricadute [8, 27]. Data la natura multifattoriale del respiro sibilante, l'eterogeneità del quadro clinico e la mancanza di buoni livelli di evidenza circa i meccanismi fisiopatologici e le opzioni terapeutiche, risulta purtroppo difficile standardizzare l'approccio terapeutico e il documento ERS dichiara chiaramente che le evidenze sul trattamento farmacologico sono di basso livello.

La *terapia della riacutizzazione*, indipendentemente dal fenotipo, si fonda principalmente sull'utilizzo di beta2-agonisti a breve durata d'azione per via aerosolica. L'azione broncodilatatrice di questi farmaci e il loro effetto protettivo contro gli stimoli broncostruttivi sono stati ampiamente dimostrati da studi clinici randomizzati controllati in età prescolare [28, 29]. L'ipratropio bromuro può essere considerato come terapia aggiuntiva al beta2-agonista nella fase acuta; la tollerabilità del farmaco è buona e sembra essere utile soprattutto nelle forme moderate-severe [27].

L'efficacia degli steroidi per via sistemica nella terapia in acuto del *wheezing* virale episodico in età

Tabella 1 Fattori di rischio per lo sviluppo di asma in bambini con wheezing ricorrente in età prescolare. API, Asthma Predictive Index. Modificata da [25].

Maggiore o uguale a 3-4 episodi di wheezing nell'ultimo anno più		
Un criterio maggiore	oppure	Due criteri minori
<ul style="list-style-type: none"> • Un genitore con asma • Dermatite atopica • Sensibilizzazione a pneumoallergeni 		<ul style="list-style-type: none"> • Sensibilizzazione ad alimenti • Wheezing al di fuori di episodi infettivi • Eosinofilia (>4%)

Quando un bambino presenta un indice API positivo ha una probabilità di sviluppare asma tra i sei e i tredici anni aumentata da 4 a 10 volte. Più del 95% dei bambini con API negativo nei primi tre anni di vita non sviluppa asma tra i sei e i tredici anni.

prescolare è stata recentemente messa in discussione. Le attuali evidenze dimostrano la mancanza di efficacia di un breve ciclo di terapia con steroidi sistemici nel *wheezing* episodico post-virale inducendo a riflettere sull'approccio alla terapia delle riacutizzazioni in questo fenotipo [30]. Uno studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* [31] ha infatti dimostrato che il trattamento con prednisone in bambini con *wheezing* lieve-moderato virus-indotto non comporta differenze statisticamente significative né nella durata dell'ospedalizzazione né nella prevenzione delle ricadute. Gli steroidi somministrati per via sistemica continuano tuttavia ad avere un ruolo nelle riacutizzazioni severe di *wheezing*.

Terapia di mantenimento. Al di là del trattamento dell'episodio acuto vi è indicazione a intraprendere una terapia di fondo nei bambini con sintomi respiratori non controllati tra gli episodi, nei bambini con episodi ricorrenti scatenati dalle infezioni con frequenza superiore a uno ogni sei settimane e nei bambini che hanno avuto episodi severi con necessità di accesso in pronto soccorso (PS) e/o ricovero [8, 27, 32]. Per la terapia di mantenimento del *wheezing* prescolare, in base alle indicazioni fornite dalla *ERS task force* [8], vengono raccomandati diversi approcci terapeutici a seconda del fenotipo. L'obiettivo comune è quello di ridurre il rischio di ricadute e di controllare i sintomi nei periodi intercritici.

Nell'*EWV* le evidenze disponibili sono a favore dell'utilizzo di *montelukast* che, nella terapia di fondo, porta a riduzione della frequenza delle riacutizzazioni del 32% circa rispetto al placebo [33]. Come terapia di secondo livello, nei bambini con episodi molto frequenti, può essere considerata l'associazione di *montelukast* e steroidi inalatori [17].

Nell'*MTW* le evidenze sono a favore dell'uso di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) al dosaggio massimo di 400 mcg/die di beclometasone equivalente. Dosi superiori non sembrano fornire ulteriori benefici, anche se la relazione dose-risposta degli ICS in età prescolare non è chiara.

Diversi studi [34, 35, 36] hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci nel fenotipo *MTW* nel ridurre la gravità dei sintomi, l'iperreattività bronchiale e la frequenza delle riacutizzazioni (fino al 50%) [34, 35], oltre che nel migliorare la funzionalità respiratoria [8, 27, 32].

Il *PEAK study* [26], studio randomizzato controllato, a doppio cieco, condotto su 285 bambini tra i

due e i tre anni di vita con indice API positivo trattati con ICS per due anni, ha dimostrato che gli steroidi inalatori rispetto al placebo riducono i sintomi, ma non modificano la storia naturale dell'asma una volta sospesa la terapia. Infatti, in questo studio si assisteva ad una significativa riduzione del numero di ricadute durante il periodo di trattamento con ICS; effetto che, però, poi scompariva rapidamente alla sospensione della terapia, riportando i due gruppi allo stesso livello in termini di numero di ricadute, giorni liberi da malattia e funzionalità respiratoria. Tali dati suggeriscono che gli ICS non sono in grado di modificare la progressione della malattia asmatica e non possono essere usati con lo scopo di modificare la storia naturale dell'asma. Una successiva analisi *post hoc* condotta da Bacharier e collaboratori [36] su questo studio ha dimostrato che sesso maschile, razza caucasica, episodi di maggiore severità e sensibilizzazione ad inalanti rappresentano fattori predittivi di una migliore risposta agli ICS. Va sottolineato che le caratteristiche predittive di persistenza di sintomi asmatici (familiarità per asma, eczema, sensibilizzazione ad aeroallergeni) non possono essere utilizzate come *marker* predittivi di responsività agli steroidi [36]. Le attuali linee guida consigliano un *trial* di tre mesi con ICS per valutarne l'efficacia negli *MTW*. In caso di sintomi persistenti nonostante la terapia con ICS, può essere considerata l'associazione con *montelukast* [17, 27, 32].

Considerato che una percentuale non trascurabile di bambini con *wheezing* va incontro a risoluzione spontanea dei sintomi in età scolare, dopo un periodo di trattamento, indipendentemente dal fenotipo, va valutata l'opportunità di sospendere la terapia di mantenimento per monitorare l'evoluzione dei sintomi in assenza di terapia [32, 37].

Qualora invece non vi fosse una risposta significativa alla terapia, le raccomandazioni della *ERS task force* suggeriscono di avviare il bambino ad un centro specialistico per ulteriori accertamenti al fine di escludere eventuali altre patologie alla base del respiro sibilante (*Figura 1*).

Nuove strategie terapeutiche

Oltre alla terapia in acuto e a quella di mantenimento, alcuni Autori hanno proposto una linea d'intervento terapeutico precoce in caso di riacutizzazione, la terapia intermittente, da mettere in atto ai primi sintomi respiratori.

Studi sull'utilizzo intermittente di montelukast, a partire dai primi sintomi di raffreddamento in bambini con EVW, hanno dimostrato una riduzione delle visite in urgenza, ma non dell'uso di broncodilatatori o steroidi per via sistemica [33, 38].

Il ruolo dell'utilizzo intermittente di corticosteroidi per via inalatoria nella fase acuta rimane tutt'ora controverso, soprattutto nell'EVW [39, 40, 41]. Ducharme e collaboratori [40] hanno valutato l'efficacia degli ICS ad alte dosi ad uso intermittente (fluticasone propionato 750 mcg per due volte/die), somministrati precocemente all'esordio dei sintomi respiratori in una popolazione selezionata di bambini, tra i sei e i dodici mesi, classificati come EVW. In questi bambini è stata dimostrata una ridotta necessità di steroidi per via orale ed un concomitante ridotto utilizzo di beta2-agonisti in acuto, a fronte però di effetti collaterali sulla crescita e sul peso.

Bacharier e collaboratori [39] hanno confrontato l'uso intermittente (per sette giorni in fase acuta) di ICS ad alte dosi (budesonide 1000 mcg per due volte/die) e di montelukast (4 mg/die) in bambini tra i dodici e cinquantanove mesi con *wheezing* moderato-severo. In entrambi i gruppi è stata dimostrata una riduzione della severità degli episodi con simile efficacia tra ICS e montelukast; l'effetto era maggiore nei bambini con API positivo. La terapia intermittente con steroidi inalatori ad alto dosaggio sembra quindi promettente, ma porta con sé il limite dei potenziali effetti collaterali. Vi è pertanto la necessità di ulteriori studi che permettano di stabilire quali dosi di ICS usate in

modo intermittente consentano di ottenere un buon controllo dei sintomi senza però associarsi ad effetti collaterali significativi, a breve o a lungo termine [40].

In generale, per quanto riguarda altre possibili terapie, le evidenze attuali non danno indicazione all'utilizzo di beta2-agonisti a lunga durata d'azione, antistaminici, cromoni, derivati xantini, immunoterapia desensibilizzante nel bambino con *wheezing* [8, 27].

Conclusioni

Tutte le linee guida sottolineano la difficoltà nel fare una diagnosi precisa di asma sotto i cinque anni e la necessità di identificare fenotipi che possano aiutare il pediatra nelle scelte terapeutiche. Il documento ERS enfatizza l'importanza di inquadrare il bambino con *wheezing* in età prescolare all'interno dei fenotipi clinici recentemente proposti (*wheezing* episodico virale e *multi-trigger wheezing*). In questo modo si apre la strada verso un approccio terapeutico basato sul fenotipo. Sulla base delle evidenze disponibili, un *trial* con montelukast o steroidi per via inalatoria può essere considerato in bambini con *wheezing* ricorrente. Non sono attualmente disponibili farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia asmatica. È auspicabile che in un prossimo futuro nuovi *biomarker* possano venire in aiuto al pediatra nel decidere come e quando iniziare un trattamento farmacologico personalizzato in questi bambini.

Bibliografia

1. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
2. Bisgaard H, Szeffler S. *Prevalence of asthma-like symptoms in young children*. Pediatr Pulmonol 2007; 42: 723-728.
3. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM, et al. *Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. IgE and eosinophil analyses*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 785-790.
4. 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.
5. Baraldi E, Donegà S, Carraro S, et al. *Tracheo bronchomalacia in wheezing young children poorly responsive to asthma therapy*. Allergy 2009. Dec 17. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2009.02289.
6. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. *Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood*. Thorax 1997; 52: 946-952.
7. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and pre-schoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis*. Pediatrics 2009; 123: e519-e525.
8. 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.
9. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. *Grading quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ 2004 Jun 19; 328 (7454): 1490.
10. Papadopoulos NG, Kalobatsou A. *Respiratory viruses in childhood asthma*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007; 7: 91-95.
11. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjanen A, Reijonen TM, et al. *Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up*. Pediatr Pulmonol 2005; 40: 316-323.
12. Simoes EA, King SJ, Lehr MV, Groothuis JR. *Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection*. Am J Dis Child 1993; 147: 303-306.
13. Bont L, van Aalderen WMC, Kimpen JLL. *Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis*. Paediatr Respir Rev 2000; 1: 221-227.
14. Lemanske RF Jr, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. *Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing*. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 571-577.
15. Martinez FD, Godfrey S. *Wheezing Disorders in the Preschool Child: Epidemiology, Diagnosis and Treatment*. London: Martin Dunitz. 2003.
16. Bush A. *Coughs and wheezes spread diseases: but what about the environment?* Thorax 2006; 61: 367-368.
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. Brussee JE, Smit HA, Kerkhof M, et al. *Exhaled nitric oxide in 4-year-old children: relationship with asthma and atopy*. Eur Respir J 2005; 25: 455-461.
19. Malmberg LP, Pelkonen AS, Haahtela T, Tupeinen M. *Exhaled nitric oxide rather than lung function distinguishes preschool children with probable asthma*. Thorax 2003; 58: 494-499.
20. Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, et al. *Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms*. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 705-709.
21. Carraro S, Giordano G, Reniero F et al. *Metabolomics: a new frontier for research in pediatrics*. J Pediatr 2009; 154 (5): 638-44.
22. Piippo-Savolainen E, Remes S, Kannisto S, et al. *Asthma and lung function 20 years after wheezing in infancy: results from a prospective follow-up study*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 1070-1076.
23. Doull IJM, Lampe FC, Smith S, et al. *Effect of inhaled corticosteroids on episodes of wheezing associated with viral infection in school age children: randomized double blind placebo controlled trial*. BMJ 1997; 315: 858-862.

- 24.** Schultz A, Devadason SG, Savenije OEM, et al. *The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze.* Acta Paediatrica 2010; 99: 56-60.
- 25.** Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AI, et al. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.
- 26.** Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk of asthma.* N Engl J Med 2006; 354: 1985-1997.
- 27.** GINA Report, *Global Strategy for Asthma Management and Prevention.* 2009 (downloaded from: <http://www.ginasthma.org>).
- 28.** Nielsen KG, Bisgaard H. *Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 554-559.
- 29.** Holmgren D, Bjure J, Engstrom I, et al. *Transcutaneous blood gas monitoring during salbutamol inhalations in young children with acute asthmatic symptoms.* Pediatr Pulmonol 1992; 14: 75-79.
- 30.** Saglani S, Bush A. *Asthma in preschool children: the next challenge.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 141-145.
- 31.** Panickar J, Lakhanpaul M, Kenia P, et al. *Oral prednisolone for preschool children with acute virus-induced wheezing.* N Engl J Med 2009; 360 (Suppl): 329-338.
- 32.** National Asthma Education and Prevention Program. *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.* Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute, 2009.
- 33.** Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315-322.
- 34.** Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C, an International study Group. *The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children. A dose comparison study.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 126-131.
- 35.** de Blic J, Delacourt C, Le Bourgeois M, et al. *Efficacy of nebulized budesonide in treatment of severe infantile asthma: a double-blind study.* J Allergy Clin Immunol 1996; 98: 14-20.
- 36.** Bacharier LB, Guilbert TW, Zeiger RS, et al. *Patient characteristics associated with improved outcomes with use of an inhaled corticosteroid in preschool children at risk for asthma.* J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1077-1082.
- 37.** Baraldi E, Bonetto G, Miraglia del Giudice M, et al. *La terapia del respiro sibilante.* Pneumol Pediatr 2008; 31: 43-55.
- 38.** Robertson CF, Price D, Henry R, et al. *Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 323-329.
- 39.** Bacharier LB, Philips BR, Zeiger RS, et al. *Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing.* J Allergy Clin Immunol 2008; 122 (6): 1127-1135.
- 40.** Ducharme FM, Lemire C, Noya FJD, et al. *Preemptive use of high-dose fluticasone for virus-induced wheezing in young children.* N Engl J Med 2009; 360: 339-353.
- 41.** Papi A, Nicolini G, Baraldi E, et al. *Regular vs prn nebulized treatment in wheeze preschool children. Beclomethasone and Salbutamol Treatment (BEST) for Children Study Group.* Allergy 2009; 64 (10): 1463-1471.

Sara De Stefano, Silvia Montella, Virginia Mirra, Antonella Esposito, Angelo Manna, Francesca Santamaria

Dipartimento di Pediatria, Settore di Malattie Respiratorie Pediatriche, Università "Federico II", Napoli

Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni: le evidenze della letteratura

Leukotriene Receptor Antagonists: evidences from the literature

Parole chiave: asma, antagonisti dei recettori dei leucotrieni, iperreattività bronchiale, bambini in età prescolare

Keywords: *asthma, leukotriene receptor antagonists, bronchial hyperresponsiveness, preschool children*

Riassunto. I leucotrieni sono sintetizzati a partire dall'acido arachidonico in diverse cellule dell'organismo, tra cui quelle residenti nelle vie aeree, e la loro produzione è aumentata in corso di asma. Essi esplicano attività costrittiva sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree e, in corso di asma, sono responsabili di fenomeni quali l'ipersecrezione mucosa e l'aumento di permeabilità vascolare. Gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni riducono l'iperreattività bronchiale ed esercitano un effetto protettivo nei confronti della bronco-ostruzione indotta da stimoli fisici. Il montelukast è l'antagonista dei recettori dei leucotrieni più specifico e potente, ed è autorizzato in Italia da poco più di un decennio anche in età prescolare. Nei bambini con broncospasmo di età inferiore a cinque anni, le raccomandazioni terapeutiche relative agli antagonisti dei recettori dei leucotrieni sono estrapolate da quelle redatte per i bambini più grandi, e si basano sui risultati di pochi studi randomizzati e controllati. La monoterapia con montelukast nel bambino prescolare è efficace in quanto aumenta i giorni liberi da sintomi e l'uso di steroidi sistemici. Per quanto riguarda la terapia di associazione, in età prescolare mancano evidenze sufficienti per confermare l'efficacia del trattamento combinato con montelukast e steroidi inalatori. Il montelukast è un farmaco generalmente ben tollerato, con eventi avversi modesti. In conclusione, il montelukast può essere considerato un'alternativa al trattamento di prima linea nell'asma lieve persistente nei bambini in età prescolare, in quanto si è dimostrato efficace sia nel controllo del broncospasmo legato alle infezioni virali che in quello scatenato da fattori multipli. Ulteriori punti da discutere in futuro sono l'individuazione dei fenotipi clinici che possono beneficiare della monoterapia o della terapia combinata con montelukast, nonché la valutazione del reale beneficio derivante dall'uso di montelukast nel broncospasmo severo post-bronchiolite e nell'asma acuto.

Accettato per la pubblicazione il 7 giugno 2010.

Corrispondenza: Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Via Pansini 5, 80131 Napoli, e-mail santamar@unina.it

Farmacologia

I leucotrieni (LT) sono sintetizzati a partire dall'acido arachidonico, un acido grasso, rilasciato dai fosfolipidi di membrana grazie all'azione dell'enzima fosfolipasi A2 [1]. Successivamente, l'acido arachidonico può essere metabolizzato attraverso due vie enzimatiche principali: la via dell'enzima ciclossigenasi, da cui derivano molecole quali le prostaglandine e i trombossani, o la via enzimatica della lipossigenasi, attraverso cui si formano appunto gli LT (Figura 1). Attraverso questa seconda via

metabolica l'acido arachidonico viene trasformato, per azione combinata della 5-lipossigenasi (5-LO) e della sua proteina attivante (*Five Lipoxigenase Activating Protein*, FLAP) a livello della membrana cellulare, in acido 5-idroperossieicosatetraenoico (5-HPETE) e in LTA₄ (leucotriene A₄). Da questo composto derivano i cisteinil-leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄) che sono potenti costrittori della muscolatura circolare dei vasi e dei bronchi e tra i principali mediatori dell'asma [1].

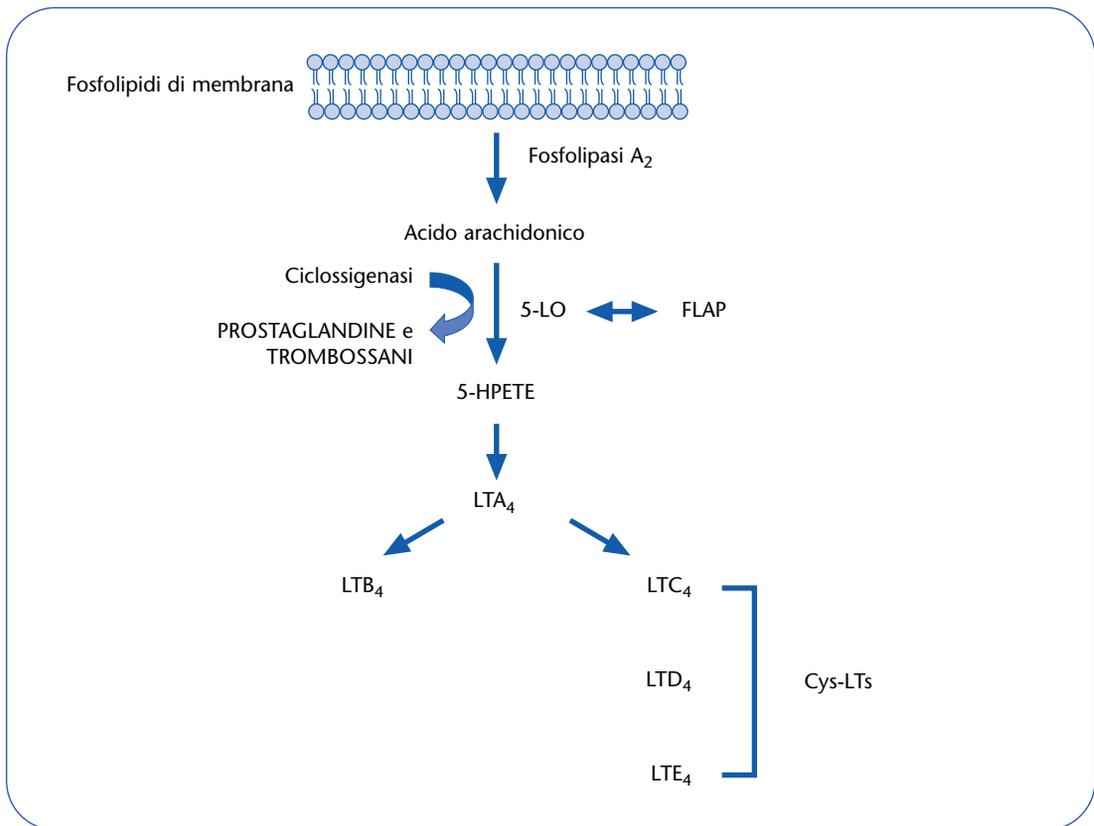


Figura 1 Sintesi dei leucotrieni; LT, leucotriene; 5-LO, 5-lipossigenasi; FLAP, Five Lipoxygenase Activating Protein; 5-HPETE, acido 5- idrossiperoisicosatetraenoico; Cys-LTs, cisteinil-leucotrieni.

I LT sono sintetizzati in diverse cellule dell'organismo, come i granulociti neutrofili, gli eosinofili, i monociti e i mastociti. Essi sono prodotti anche da cellule residenti nelle vie aeree, in particolare dai macrofagi alveolari, dalle cellule epiteliali, dalle cellule endoteliali dei vasi, e da cellule infiltranti le vie aeree in corso di flogosi (eosinofili) (Tabella 1). La sintesi dei singoli leucotrieni da parte dei differenti tipi cellulari dipende dalla selettiva espressione degli enzimi implicati nelle diverse tappe metaboliche. Grazie a un particolare tipo di trasporto trans membrana, il LTA₄ può essere rilasciato direttamente nell'ambiente extracellulare per poi essere metabolizzato da altre cellule (biosintesi transculturale). Questo permette la sintesi del LTB₄ da parte delle cellule epiteliali bronchiali, altrimenti impossibile per l'assenza dell'enzima 5-LO [1].

È noto che la produzione di cisteinil-leucotrieni è aumentata in corso di asma, e un suo ulteriore incremento si osserva nel corso delle esacerbazioni, siano esse secondarie ad allergeni o indotte da esercizio [2].

Effetti biologici dei leucotrieni

L'LTB₄ ha una spiccata attività proinfiammatoria, essendo capace di indurre il reclutamento, l'attivazione e la migrazione di neutrofili, eosinofili e monociti. Inoltre, esso stimola la produzione di interleuchine da parte di linfociti T e monociti, determinando aumento della permeabilità microvascolare e iperproduzione delle secrezioni mucose [3].

I cisteinil-leucotrieni, invece, agiscono sulle cellule muscolari lisce delle vie aeree esplicando un'attività costrittiva di gran lunga superiore rispetto a quella della metacolina e dell'istamina. Essi sono responsabili inoltre dell'ipersecrezione di muco e dell'aumento di permeabilità vascolare nelle vie aeree, oltre che della riduzione della clearance muco ciliare, tutti fenomeni tipicamente presenti nelle vie aeree in corso di asma [4].

Gli antagonisti recettoriali dei cisteinil-leucotrieni svolgono la loro azione legandosi al recettore per LTD₄ [5]. Il legame degli antagonisti non evoca alcuna risposta, ma impedisce meccanicamente ai ligandi fisiologici di interagirvi. I leucotrieni pertanto,

Tabella 1 Origine dei leucotrieni nei vari tipi di cellule.

	LTB ₄	LTC ₄
Sintesi cellulare		
Neutrofili	+	
Macrofagi	+	
Monociti	+	+
Eosinofili		+
Mastociti		+
Sintesi transcellulare		
Eritrociti	+	
T-linfociti	+	
Cellule endoteliali	+	+
Piastrine		+

trovando i recettori saturi, non possono attivare la trasduzione del segnale che induce la broncocostrizione. Tra queste molecole, zafirlukast, pranlukast e montelukast sono stati approvati in molte nazioni per il trattamento dell'asma in adulti e in bambini. Il composto MK-0476 (montelukast) rappresenta l'antagonista recettoriale più specifico e potente ed è l'unico antileucotriene autorizzato in Italia da poco più di un decennio, in età prescolare (a partire dall'età di sei mesi) ad un dosaggio giornaliero di 4 mg, come farmaco antiasmatico di fondo. Esso è in grado di ridurre l'iperreattività bronchiale e di esercitare un effetto protettivo nei confronti della bronco-ostruzione indotta da stimoli fisici nei bambini in età prescolare [6].

Tra linee guida e raccomandazioni

Tutte le principali linee guida per la gestione dell'asma (*Global Initiative for Asthma*, GINA; *British Thoracic Society*, BTS; *National Institute of Health*, NIH) hanno confermato nei bambini di età superiore a cinque anni l'utilità clinica degli antileucotrieni nel trattamento dell'asma [7, 8, 9]. Di essi, è riconosciuta l'efficacia nel prevenire il broncospasmo indotto da esercizio fisico, anche a distanza di ore dalla loro assunzione, senza che si perda l'effetto bronco-protettivo [10]. L'uso che più frequentemente viene suggerito in questa fascia di età è come aggiunta ai corticosteroidi per via inalatoria nell'asma non responsivo alla terapia, con

questi ultimi, con effetti benefici sulla condizione clinica dei pazienti e riduzione delle esacerbazioni [11], in particolare se un precedente *trial* con broncodilatatori a lunga durata d'azione non è stato efficace [8]. La linea guida del National Institute of Health americano raccomanda l'uso degli antileucotrieni come terapia di seconda scelta, nell'asma lieve persistente, in alternativa agli steroidi inalatori, oppure in aggiunta agli steroidi nell'asma moderato persistente, in alternativa al solo steroide utilizzato a dosi medie [9].

Nei bambini di età inferiore, e cioè nei primi cinque anni di vita, le raccomandazioni terapeutiche relative agli antagonisti dei recettori dei leucotrieni sono estrapolate da quelle redatte per i bambini più grandi, e pochi sono gli studi randomizzati e controllati pubblicati finora.

Analizzando in dettaglio le tre linee guida principali, le linee guida GINA consigliano l'utilizzo della terapia con gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni in quanto essi determinano miglioramento delle riacutizzazioni asmatiche virus-indotte estremamente frequente in età prescolare [7]. La linea guida BTS suggerisce l'utilizzo degli antileucotrieni nella terapia di fondo dell'asma al posto dei corticosteroidi inalatori, o come terapia *add-on* nei casi non del tutto responsivi alla terapia steroidea [8]. Infine, la linea guida NIH, che ha il pregio di sottolineare gli aspetti pratici relativi alla somministrazione del farmaco ed all'aderenza alla terapia nei bambini piccoli, raccomanda di usare gli antileucotrieni nei casi di

difficoltà all'uso del *device* inalatorio, ossia soprattutto quando la *compliance* è scarsa [9]. Nel corso del 2008 sono stati pubblicati due importanti documenti, che hanno fornito suggerimenti per la gestione dell'asma in età prescolare [12, 13]. Il primo (definito "PRACTALL", *PRAC*Ticing *ALL*ergy) ha concluso che nei bambini da zero a due anni gli antileucotrieni, sia a lungo che a breve termine, sono in grado di controllare gli episodi di asma virus indotto, e che nella fascia successiva (tre-cinque anni), essi possono essere utilizzati in monoterapia al posto degli steroidi inalatori se l'asma è intermittente o lieve persistente [12]. Il secondo è stato realizzato dalla European Respiratory Society che, preso atto delle difficoltà di gestione del bambino in età prescolare, ha costituito una *task force* di esperti internazionali che hanno stilato una serie di raccomandazioni su diagnosi, prevenzione e terapia dell'asma di questa fascia di età [13].

L'originalità della *task force* europea sta nell'aver schematicamente classificato l'asma prescolare in due fenotipi: a) indotto da infezioni virali, episodico, caratterizzato da sintomi solo durante l'episodio acuto e da intervalli intercritici liberi; b) indotto non solo da infezioni virali, ma anche da sforzo, da allergeni o attività fisica e fumo passivo, caratterizzato da intervalli intercritici non liberi da sintomi (anche detto "multi-trigger", ossia da stimoli multipli). Le raccomandazioni della *task force*, dirette prevalentemente a queste due diverse forme cliniche di asma, sono state etichettate con un "grade" di evidenza che prevede quattro livelli di forza, dal più forte ("la raccomandazione dovrebbe essere attuata") al più debole ("la raccomandazione non dovrebbe essere attuata") [13].

A proposito degli antagonisti dei recettori dei leucotrieni, il documento conclude che un *trial* con montelukast può essere considerato nei bambini con broncospasmo *multiple-trigger*, e che lo stesso trattamento può essere indicato anche nel broncospasmo episodico (virale) [13]. Tuttavia tali raccomandazioni sono basate su un basso grado di evidenza e gli esperti concludono che sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati per tentare di rafforzarne la forza.

Molte sono le perplessità circa la distinzione dei fenotipi adottata dalla *task force* europea e le raccomandazioni sulla terapia. *In primis*, distinguere tra differenti fenotipi di asma, e scegliere la terapia più appropriata è molto impegnativo o addirittura

impossibile per il pediatra, in quanto la classificazione nei due fenotipi, basata su sintomi clinici, scaturisce generalmente da notizie riferite dai genitori e non tiene conto dell'ampia sovrapposizione nella realtà pratica delle due categorie proposte [14]. In realtà, i fenotipi dell'asma prescolare non costituiscono entità fisse, ma possono cambiare nel tempo. Ciò è stato dimostrato in un recente studio australiano che ha concluso che il fenotipo nel corso di un anno di osservazione può cambiare, rendendo molto instabili e quindi non sempre valide le decisioni terapeutiche prese in precedenza [15].

Le evidenze fornite dagli studi scientifici

Senza dubbio, l'aspetto più critico degli studi che valutano il trattamento di una qualsiasi patologia riguarda la scelta delle variabili in base alle quali si misura l'efficacia terapeutica. Un farmaco è tanto più utile quanto maggiori sono i giorni in cui il paziente che lo assume non riferisce sintomi. Pertanto, una terapia antiasmatica può essere considerata realmente efficace se essa è in grado di ridurre in maniera significativa i giorni di malattia (o di aumentare, analogamente, i giorni liberi da sintomi) [16].

Monoterapia con montelukast

Terapia a breve termine

Uno studio del 2000, condotto in un gruppo di bambini asmatici di due-cinque anni con test di reattività con aria fredda positivo, ha mostrato che quando si somministra montelukast per due giorni al dosaggio di 5 mg/die, si ottiene protezione clinicamente rilevante nei confronti dell'iperreattività bronchiale così indotta [17]. Questa prima osservazione è stata di recente confermata in soggetti della stessa età in cui dopo quattro settimane di montelukast la reattività bronchiale indotta da metacolina si riduceva in maniera significativa [6]. La monoterapia con montelukast è risultata efficace anche in termini di riduzione della flogosi bronchiale misurata con l'ossido nitrico esalato e di miglioramento delle resistenze delle vie aeree in bambini asmatici allergici [18].

Infine, uno studio australiano di un gruppo di soggetti di cui l'81% di età tra due e cinque anni, ha dimostrato che il suo utilizzo per una durata media di sette giorni, ma ripetuta più volte in un anno al primo manifestarsi dei sintomi di flogosi delle prime vie aeree, produce riduzione significativa

delle visite d'urgenza in ospedale per asma, dei giorni di assenza da scuola e dei giorni di lavoro persi dai genitori [19]. Tuttavia tale intervento non ha effetti sul tasso di ospedalizzazione, sulla durata dei sintomi e sull'uso dei broncodilatatori e degli steroidi sistemici, ed il "Number Needed to Treat" (NNT), e cioè il numero minimo di soggetti da trattare per prevenire un singola riacutizzazione, è pari a undici, dunque ancora discutibilmente elevato nonostante i benefici arrecati dal trattamento. Inoltre, gli Autori non considerano tra i parametri il numero di giorni liberi da sintomi, che è una delle più importanti misure di efficacia terapeutica.

Terapia prolungata

Nel 2001 un grosso studio multicentrico internazionale in doppio cieco condotto su un totale di 689 bambini tra due e cinque anni con respiro sibilante indotto da fattori scatenanti multipli e sintomi persistenti per sei giorni su sette, ha dimostrato che l'utilizzo quotidiano del montelukast per tre mesi consecutivi è associato a maggior numero di giorni liberi da sintomi respiratori (34% versus 28% nel gruppo placebo; $p=0,002$) e a minor ricorso a steroidi sistemici (19% versus 28% nel gruppo placebo; $p=0,008$) [16]. Ad analogo conclusione è giunto un altro gruppo di Autori che hanno dimostrato che non ci sono differenze nel ricorso alle cure mediche tra bambini con asma persistente lieve-moderato in terapia per tre mesi con montelukast rispetto a quelli trattati con corticosteroidi per via inalatoria o con cromoni [20]. Nel 2005 sono stati pubblicati i risultati dello studio PREVIA (*PREvention of Viral Induced Asthma*), che ha mostrato in un *trial* randomizzato controllato come la terapia della durata di un anno con montelukast in bambini con broncospasmo intermittente virus indotto sia in grado di ridurre in maniera significativa il numero delle riacutizzazioni respiratorie e l'uso dei farmaci *rescue* [21]. Nonostante non siano mancate le critiche importanti, ad esempio che il montelukast non ha ridotto significativamente l'uso di cortisone per via sistemica e che il numero di giorni liberi da sintomi risultava non drammaticamente diverso nei due gruppi (76% versus 73% nel gruppo placebo, $p=0,059$) [22], lo studio PREVIA rimane uno dei pochi ad aver dimostrato gli effetti benefici della terapia con montelukast in un ampio numero di soggetti in età prescolare con asma lieve intermittente.

Interessanti sono i dati di confronto degli antagonisti dei leucotrieni verso gli steroidi per via inalatoria da cui emerge le non inferiorità del montelukast come farmaco antiasmatico anche nei bambini in età prescolare. Uno dei primi studi ha paragonato l'efficacia del montelukast rispetto alla budesonide in 349 bambini con asma lieve persistente di cui il 65% circa di età tra due e cinque anni [23]. Nell'ambito di 52 settimane di studio, entrambi i farmaci somministrati quotidianamente risultavano ben tollerati e non vi erano differenze significative fra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda il tempo trascorso prima di ricorrere a farmaci antiasmatici aggiuntivi e quello intercorso prima di una riacutizzazione severa.

Un piccolo studio randomizzato controllato pubblicato di recente ha valutato l'effetto del montelukast e del fluticasone somministrati per tre mesi in monoterapia, rispetto al placebo [24]. Entrambi i farmaci sono risultati efficaci nel ridurre i sintomi asmatici e migliorare il punteggio clinico di gravità anche se, rispetto al placebo, è più efficace il fluticasone. Purtroppo, questo studio si presta a diverse critiche, tra le quali quella che un miglioramento significativo dello *score* clinico viene riportato anche nel gruppo placebo, confermando che esiste un'evoluzione naturale dei sintomi in età prescolare, epoca in cui l'asma è per la maggior parte dei casi di natura virale e perciò transitorio. Infine, come riconosciuto dagli stessi Autori, lo studio ha il grosso limite di possedere una potenza statistica inferiore al 90% a causa della scarsa numerosità campionaria (63 casi).

Uno studio simile, ma della durata di un anno, ha valutato l'effetto del trattamento per sette giorni con montelukast e budesonide rispetto al placebo in aggiunta al salbutamolo in corso di riacutizzazione respiratoria, in un gruppo di bambini tra uno e cinque anni di cui il 61% presentava positività dei criteri predittivi per asma (criteri API) [25]. Lo studio conclude che né la budesonide né il montelukast, assunti ai primi sintomi di infezione, sono efficaci nell'aumentare i giorni liberi da sintomi rispetto al placebo, né vi è riduzione nell'uso degli steroidi sistemici come farmaci *rescue*, nel ricorso a visite mediche, o miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Tuttavia entrambi i farmaci risultano utili nel ridurre la gravità dei sintomi in corso di riacutizzazione respiratoria, e ciò vale soprattutto per i bambini API positivi o con manifestazioni cliniche più severe.

Un'analoga analisi retrospettiva condotta su 2.034 bambini con asma allo scopo di valutare l'impatto della monoterapia con montelukast o fluticasone sul ricorso ai trattamenti *rescue* e sugli accessi in ospedale, ha dimostrato la sostanziale efficacia di entrambi i farmaci [26]. In particolare, nella fascia d'età tra due e cinque anni, il trattamento con montelukast è apparso correlato a minore ricorso al pronto soccorso rispetto ai soggetti tra sei e quattordici anni. Ciò porta a concludere che sono proprio i bambini in età prescolare a ricevere i maggiori benefici dal trattamento con gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni.

In conclusione, pochi sono gli studi randomizzati controllati di paragone tra montelukast e steroidi topici in bambini prescolari affetti da broncospasmo, nonostante ne sia stata sottolineata l'importanza e la necessità [27, 28]. Infine, mancano anche studi di efficacia del montelukast somministrato in maniera intermittente nelle forme più severe di broncospasmo ricorrente [29].

Terapia di associazione (montelukast più steroidi inalatori)

Pochi studi considerano la terapia combinata con montelukast e steroidi inalatori per il trattamento dell'asma in età prescolare. In uno studio condotto su 194 bambini di cui il 22% tra due e cinque anni, il montelukast aggiunto alla terapia tradizionale è risultato efficace rispetto al placebo nel ridurre il numero di giorni con peggioramento dei sintomi e nel diminuire il numero di visite durante l'epidemia virale di settembre, molto comune negli asmatici di tutte le età [30]. A conclusioni simili era giunto anche uno studio precedente che confermava che l'efficacia del montelukast nel ridurre le riacutizzazioni respiratorie non cambia nel corso dell'anno, ma è maggiore quando la terapia è intrapresa prima dell'inizio delle virosi stagionali e la percentuale di esacerbazioni infettive è più alta [21].

In conclusione, pochissime sono le dimostrazioni di efficacia del montelukast in aggiunta ai corticosteroidi inalatori nella terapia di fondo e/o in corso di riacutizzazione asmatica severa [27, 29]. Anche in questo caso le raccomandazioni nei bambini piccoli sono estrapolate da quelle adottate nella fascia d'età superiore. Da ciò l'urgenza di studi corretti sotto il profilo metodologico ed effettuati su un campione numericamente adeguato di casi.

Montelukast e Bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale

L'effetto degli antagonisti dei leucotrieni è stato giustamente valutato nella malattia infettiva che più comunemente si associa a broncospasmo in età prescolare: la bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS). Il montelukast, rispetto al placebo, determina miglioramento dello score clinico dei pazienti trattati durante il ricovero per bronchiolite e riduzione dei sintomi notturni e della tosse diurna [31]. Di contro a tali conclusioni molto incoraggianti, dati successivi derivanti da un grosso studio condotto in doppio cieco su 979 bambini di 3-24 mesi, hanno mostrato l'assenza di beneficio significativo, rispetto al placebo, in seguito alla somministrazione continua di montelukast sia a quattro che a venti settimane dall'inizio dei sintomi [32]. Alla luce di tali risultati, prodotti tra l'altro dagli stessi Autori, possiamo solo concludere che sono necessari ulteriori studi in bambini con broncospasmo ricorrente post bronchiolite da VRS per stabilire la reale efficacia di tale terapia.

Asma acuto

Poco esplorato è il capitolo del trattamento dell'asma acuto con montelukast. È noto che nelle urine dei pazienti con esacerbazione asmatica è presente una concentrazione maggiore di cisteinil-leucotrieni come espressione di flogosi [33]. Per tale motivo la somministrazione di antagonisti dei recettori dei leucotrieni in corso di attacco d'asma potrebbe essere utile nel controllo dei sintomi. Uno studio randomizzato e controllato condotto su 51 bambini tra due e cinque anni con asma lieve-moderato in corso di riacutizzazione, ha valutato l'effetto dell'aggiunta di montelukast al trattamento convenzionale con salbutamolo, al primo manifestarsi della crisi [33]. Il gruppo di bambini trattati con montelukast presentava a novanta minuti dall'inizio della crisi asmatica una minore gravità dei sintomi respiratori rispetto al gruppo trattato con solo broncodilatatore. Tale differenza persisteva fino a quattro ore dall'inizio della crisi asmatica e i pazienti trattati mostravano anche minore necessità di steroidi sistemici. Tuttavia, considerata la relativa mancanza di studi ci sentiamo di concludere che al momento non esistono evidenze sufficienti che supportino l'uso di tale terapia.

Effetti avversi

Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni sono generalmente ben tollerati. La maggior parte degli eventi avversi segnalati sono stati infatti modesti (cefalea, disturbi gastrointestinali, faringite, *rash* cutanei e alterazioni reversibili delle transaminasi) e non differiscono in maniera significativa da quelli evidenziati nei soggetti trattati con placebo.

In Italia, tra i farmaci usati in pediatria per le affezioni respiratorie, il montelukast è raramente somministrato come *off-label* per l'età, ma si registra, tuttavia, un generale incremento nel suo uso [34]. Tale *trend* riflette le raccomandazioni delle linee guida internazionali attuali, che supportano gli effetti benefici del montelukast anche al di sotto dei sei anni [13].

Una recente revisione della letteratura, riassume le caratteristiche relative al profilo di sicurezza del montelukast in bambini di differenti gruppi di età, comprendenti soggetti con asma episodico virus indotto e persistente *multiple-trigger* [35]. Essa prende in considerazione, tra gli altri, tre studi condotti in bambini tra due e cinque anni. Le conclusioni concordano con quanto già noto, confermando che il farmaco è generalmente ben tollerato e con un profilo di sicurezza simile al placebo. Gli effetti avversi più frequentemente riportati comprendono infezioni del tratto respiratorio superiore, peggioramento dell'asma, faringite e febbre. In particolare nell'età prescolare, la tosse è risultata l'evento avverso più frequente, sebbene autolimitantesi, suggerendo che tale sintomo non influisce significativamente sul profilo di sicurezza del farmaco.

Il rischio di tossicità epatica è inferiore per il montelukast rispetto ad altre molecole della stessa classe. L'ipertransaminasemia è poco frequente in ciascun gruppo di età considerato, e il suo riscontro nei soggetti in trattamento con montelukast non differisce in maniera statisticamente significativa rispetto ai soggetti sottoposti ad altri regimi di trattamento [35]. Uno studio condotto su una vasta casistica di bambini da zero a cinque anni trattati tra il 2000 e il 2005 con montelukast ha registrato 3.698 casi di sovradosaggio [36]. Gli Autori concludono che per ingestione di dosi superiori a 536 mg o pari a circa 34 mg/kg, non c'è rischio di importanti effetti avversi, e tali eventi possono in genere essere gestiti con successo anche a domicilio. Effetti tossici non sono stati riportati anche in caso di sovradosaggio accidentale del farmaco, come nel caso di due bambini asmatici di due e cinque anni gestiti

rispettivamente a domicilio e in ambiente ospedaliero protetto. La segnalazione conclude che per dosi inferiori a 4,5 mg/kg, il montelukast non produce effetti tossici [37].

Riguardo ad alcuni disturbi neuropsichiatrici riportati in età superiore a sei anni, su cui peraltro non ci sono evidenze sufficienti al punto da poterli considerare effetti avversi, non esistono segnalazioni in età prescolare [38].

Questi dati forniscono informazioni di conforto nella pratica clinica, confermando anche in età prescolare, il favorevole profilo di sicurezza del montelukast. Studi futuri a lungo termine condotti in questa fascia d'età potranno comunque portare ulteriori informazioni sui potenziali problemi avversi legati all'utilizzo di questa molecola.

Conclusioni

Ulteriori studi in età prescolare sono necessari per confermare l'efficacia della terapia con montelukast da sola o combinata con steroidi inalatori, in quanto le attuali raccomandazioni terapeutiche in questa fascia d'età sono estrapolate da quelle redatte per i bambini più grandi [11]. In particolare, rispetto alla monoterapia, la terapia combinata potrebbe risultare sia più efficace per la salute respiratoria del singolo, sia più vantaggiosa per la spesa sanitaria pubblica, riducendosi il ricorso ad altri farmaci ed i ricoveri o visite per riacutizzazione.

Importanti punti chiave da approfondire sono relativi anche alla individuazione della tipologia o fenotipo di pazienti che può beneficiare della monoterapia o della terapia combinata.

Il montelukast è un farmaco sicuro, che al momento è considerato un'alternativa valida al trattamento nell'asma lieve persistente nei bambini in età prescolare (Tabella 2) [12]. Si è dimostrato efficace sia nel controllo del broncospasmo legato alle infezioni virali che in quello scatenato da fattori multipli [12, 13]. Il suo utilizzo esplica un effetto broncoprotettivo [17], ed è in grado di ridurre l'infiammazione delle vie aeree [18]. L'eccellente profilo di sicurezza, il vantaggio della somministrazione orale, e di conseguenza la possibile migliore aderenza al trattamento da parte del bambino rappresentano i punti di forza del montelukast in età prescolare. Pertanto tale farmaco va considerato in alternativa alla terapia steroidea per via inalatoria nei bambini poco complianti, o in quelli che manifestano effetti collaterali derivanti dall'uso prolungato di corticosteroidi [9].

Tabella 2 Punti chiave dell'uso di Montelukast nel broncospasmo in età prescolare.

Certezze	Incertezze
<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia nel broncospasmo secondario a infezioni virali 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia dell'uso intermittente nel broncospasmo ricorrente
<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia nel broncospasmo scatenato da fattori multipli 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia della terapia combinata con steroidi inalatori
<ul style="list-style-type: none"> • Riduzione dell'infiammazione delle vie aeree 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia nel broncospasmo severo post-bronchiolite da virus sinciziale
<ul style="list-style-type: none"> • Eccellente profilo di sicurezza 	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacia nell'asma acuto
<ul style="list-style-type: none"> • Buona aderenza al trattamento grazie alla somministrazione orale 	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipi clinici che beneficiano della monoterapia/terapia combinata

Bibliografia

1. Arm JP, Lee TH. *Chemical mediators: Leukotrienes and eicosanoids*. In Weiss EB, Stein M, eds. "Bronchial asthma: mechanisms and therapeutics". Boston: Little Brown, 1993: 112-134.
2. Bisgaard H. *Role of leukotrienes in asthma pathophysiology*. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30: 166-176.
3. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. *Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway: biochemistry and relation to pathobiology in human diseases*. *N Engl J Med* 1990; 323: 645-655.
4. Arm JP, Lee TH. *Sulphidopeptide leukotrienes in asthma*. *Clin Sci* 1993; 84: 501-510.
5. Bernstein PR. *Chemistry and structure activity relationships of leukotriene receptor antagonists*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S220-S226.
6. Hakim F, Vilzoni D, Adler A, et al. *The effect of montelukast on bronchial hyperreactivity in pre-school children*. *Chest* 2007; 13: 180-186.
7. *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2009* (da www.ginasthma.com consultato a maggio 2010).
8. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *British Guideline on the management of asthma. 2009* (da <http://www.brit-thoracic.org.uk> consultato a maggio 2010).
9. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, 2007* (da <http://www.nhlbi.nih.gov> consultato a maggio 2010).
10. de Benedictis FM, del Giudice MM, Forenza N, et al. *Lack of tolerance to the protective effect of montelukast in exercise-induced bronchoconstriction in children*. *Eur Respir J* 2006; 28: 291-295.
11. Simons FE, Villa JR, Lee BW, et al. *Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study*. *J Pediatr* 2001; 138: 694-698.

- 12.** Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.
- 13.** Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach.* Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
- 14.** Schultz A, Payne D. *Danger of using an unreliable classification system for preschool wheeze.* Eur Respir J 2009; 33: 944-945.
- 15.** Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, et al. *The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze.* Acta Paediatr 2010; 99: 56-60.
- 16.** Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, et al. *Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years.* Pediatrics 2001; 108: e48.
- 17.** Bisgaard H, Nielsen KG. *Bronchoprotection with a leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 187-190.
- 18.** Straub DA, Minocchieri S, Moeller A, et al. *The effect of montelukast on exhaled nitric oxide and lung function in asthmatic children 2 to 5 years old.* Chest 2005; 127: 509-514.
- 19.** Robertson CF, Price D, Henry R, et al. *Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomised controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 323-329.
- 20.** Davies GM, Dasbach EJ, Santanello NC, et al. *The effect of montelukast versus usual care on health care resource utilization in children aged 2 to 5 years with asthma.* Clin Ther 2004; 26: 1895-1904.
- 21.** Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, et al. *Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315-322.
- 22.** Weinberger M. *Montelukast for Viral Respiratory Infection-induced Exacerbations of Asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 783.
- 23.** Szeffler SJ, Baker JW, Uryniak T, et al. *Comparative study of budesonide inhalation suspension and montelukast in young children with mild persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1043-1049.
- 24.** Kooi EM, Schokker S, Marike Boezen H, et al. *Fluticasone or montelukast for preschool children with asthma-like symptoms: Randomized controlled trial.* Pulm Pharmacol Ther 2008; 21: 798-804.
- 25.** Bacharier LB, Phillips BR, Zeiger RS, et al. *Episodic use of an inhaled corticosteroid or leukotriene receptor antagonist in preschool children with moderate-to-severe intermittent wheezing.* J Allergy Clin Immunol 2008; 122: 1127-1135.
- 26.** Allen-Ramey FC, Markson LE, Riedel AA, et al. *Patterns of asthma-related health care resource use in children treated with montelukast or fluticasone.* Curr Med Res Opin 2006; 22: 1453-1461.
- 27.** Smyth AR, Barbato A, Beydon N, et al. *Respiratory medicines for children: current evidence, unlicensed use and research priorities.* Eur Respir J 2010; 35: 247-265.
- 28.** Bush A. *Practice imperfect-treatment for wheezing in preschoolers.* N Engl J Med 2009; 360: 409-410.
- 29.** Lenney W, Boner AL, Bont L, et al. *Medicines used in respiratory diseases only seen in children.* Eur Respir J 2009; 34: 531-551.
- 30.** Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, et al. *Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy.* Pediatrics 2007; 120: e702-e712.
- 31.** Bisgaard H. *A randomized trial of montelukast in respiratory syncytial virus postbronchiolitis.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 379-383.
- 32.** Bisgaard H, Flores-Nunez A, Goh A, et al. *Study of montelukast for the treatment of respiratory symptoms of post-respiratory syncytial virus bronchiolitis in children.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 854-860.
- 33.** Harmanci K, Bakirtas A, Turktas I, Degim T. *Oral montelukast treatment of preschool-aged children with acute asthma.* Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 96: 731-735.

- 34.** Baiardi P, Ceci A, Felisi M, et al. *In-label and off-label use of respiratory drugs in the Italian paediatric population.* Acta Paediatr 2010; 99: 544-549.
- 35.** Bisgaard H, Skoner D, Boza ML, et al. *Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions.* Pediatr Pulmonol 2009; 44: 568-579.
- 36.** Forrester MB. *Pediatric montelukast ingestions reported to Texas poison control centers, 2000-2005.* J Toxicol Environ Health A 2007; 70: 1792-1797.
- 37.** Cobb DB, Abbott CL, Watson WA, Fernández MC. *High-dose montelukast exposures in a 3-year-old and a 5-year-old child.* Vet Hum Toxicol 2002; 44: 91-92.
- 38.** Philip G, Hustad C, Noonan G, et al. *Reports of suicidality in clinical trials of montelukast.* J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 691-696.

Giulia Paiola, Laura Trenero, Francesca Olivieri, Giorgio Piacentini

Clinica Pediatrica, Università di Verona

Gli steroidi per via inalatoria nel trattamento del respiro sibilante in età prescolare

Inhaled corticosteroids in preschool children wheezing treatment

Parole chiave: corticosteroidi inalatori, wheezing, bambini in età prescolare

Keywords: *inhaled corticosteroids, wheezing, preschool children*

Riassunto. L'uso di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) in bambini con wheezing in età prescolare è ampiamente diffuso nella pratica pediatrica. L'obiettivo principale è la riduzione degli episodi di riacutizzazione, nel miglioramento dei sintomi e della funzionalità respiratoria. Gli ICS agiscono principalmente sui diversi meccanismi dell'infiammazione, sui processi di rimodellamento e sull'iperreattività bronchiale che si associa al fenotipo asmatico in quanto hanno come bersaglio l'infiammazione eosinofila che a quest'ultimo si associa. L'efficacia nell'impiego di tali farmaci nel bambino piccolo, che presenta wheezing ricorrente spesso associato a infezione virale, è, al contrario, molto dibattuta. La principale sfida nel trattamento del respiro sibilante in età prescolare resta la definizione del fenotipo in modo tale da poter attuare un trattamento farmacologico più idoneo a migliorare la clinica e la progressione di malattia del paziente.

Accettato per la pubblicazione il 7 giugno 2010.

Corrispondenza: Giorgio Piacentini, Clinica Pediatrica, Università di Verona
e-mail: giorgio.piacentini@univr.it

Introduzione

Il respiro sibilante è una situazione molto frequente nei bambini in età prescolare. Si stima, infatti, che circa il 50% dei bambini sviluppi almeno un episodio di *wheezing* prima dei sei anni di vita.

La scelta del trattamento farmacologico nei bambini con respiro sibilante si basa sul tentativo di identificare lo specifico fenotipo di *wheezing* che caratterizza quel particolare bambino.

Tuttavia, la caratterizzazione nelle diverse classi fenotipiche rimane tuttora un problema nella pratica clinica del pediatra, e di conseguenza, anche la definizione del trattamento farmacologico da attuare presenta difficoltà oggettive.

L'approccio al bambino con episodi ricorrenti di respiro sibilante deve considerare, accanto al trattamento dell'episodio acuto, la possibilità di un

trattamento di fondo, finalizzato anche alla prevenzione delle riacutizzazioni [1, 2, 3].

Tale trattamento ha come obiettivo il controllo della sintomatologia, la prevenzione delle riacutizzazioni e il mantenimento di una buona funzionalità polmonare.

Razionale d'impiego degli steroidi inalatori

L'uso di corticosteroidi per via inalatoria (ICS) in bambini con *wheezing* in età prescolare è ampiamente diffuso nella pratica pediatrica.

Esistono in commercio diverse formulazioni di steroide per via inalatoria caratterizzate da un meccanismo d'azione comune ma con significative

differenze dai punti di vista farmacocinetico e farmacodinamico.

In particolare, nei soggetti in età prescolare il successo di un trattamento con questa classe di farmaci appare condizionato dai diversi fenotipi di *wheezing*: virale, associato all'esposizione ad allergeni, da sforzo, legato al fumo di tabacco e allo smog. La questione più importante relativa all'utilizzo di questa classe di farmaci nel trattamento degli episodi ricorrenti di respiro sibilante consiste nella determinazione di un loro ruolo nella riduzione degli episodi di riacutizzazione, nel miglioramento dei sintomi e della funzionalità respiratoria.

I bambini con *wheezing* in età prescolare che sicuramente possono trarre vantaggio da una terapia regolare con steroidi inalatori sono sicuramente coloro che presentano una maggiore predisposizione allo sviluppo di asma, più spesso affetti anche da dermatite atopica o rinite allergica. Questi bambini, infatti, appartengono ad un fenotipo presoché sovrapponibile a quello del bambino più grande e dell'adulto con asma bronchiale e sembrano avere una risposta migliore al trattamento con ICS rispetto agli altri fenotipi di *wheezing*.

Questa considerazione è perfettamente in linea con le indicazioni delle linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) [2], che definiscono il trattamento con lo steroide inalatorio "la più potente ed efficace terapia a lungo termine per l'asma". Tale affermazione si basa sull'ampiamente dimostrata efficacia che la terapia regolare con questa classe ha nel controllo dei sintomi, della frequenza delle riacutizzazioni e nel mantenimento del livello di funzionalità respiratoria [2].

Gli steroidi inalatori, infatti, agiscono sui diversi meccanismi dell'infiammazione che caratterizzano la patologia asmatica e possono, inoltre, avere un ruolo di controllo di diversi meccanismi sottostanti i processi di rimodellamento, con riflessi significativi anche sull'ipereattività bronchiale che a questo si associa [2].

La caratteristica principale del fenotipo asmatico è rappresentata dalla flogosi eosinofila, verso la quale il trattamento steroideo ha maggior efficacia, poiché gli eosinofili rappresentano uno dei più sensibili bersagli per questa classe di farmaci [4]. Relativamente alla componente di rimodellamento delle vie aeree, oggi è noto che tale fenomeno vede la compartecipazione di diversi tipi cellulari e coinvolge diverse componenti strutturali della parete delle vie aeree stesse.

In particolare, sono coinvolti i fibroblasti e le cellule vascolari, con conseguenti alterazioni strutturali della parete bronchiale caratterizzate dalla deposizione di maggiori quantità di proteine dell'interstizio, ispessimento della membrana basale, e aumento della vascolarizzazione.

Nonostante negli ultimi anni siano emerse notevoli informazioni sui processi di rimodellamento, che hanno consentito di comprendere meglio la loro fisiopatologia e di testare l'impiego di diversi farmaci nel controllo delle diverse componenti, lo studio dell'alterazione strutturale delle vie aeree nel bambino con asma presenta difficoltà oggettive legate all'invasività delle metodiche necessarie alla valutazione di questa componente di malattia.

In studi su biopsie polmonari, Hoshino e altri Autori hanno dimostrato come il beclometasone dipropionato (800 µg) sia in grado di modificare il processo di rimodellamento agendo sulla deposizione del materiale fibroso e sulla vascolarizzazione [5, 6]. Successivamente, uno studio condotto da Feltis e collaboratori ha puntualizzato lo specifico ruolo di uno steroide inalatorio, il fluticasone propionato, nel controllo della neoangiogenesi a livello delle vie aeree di soggetti asmatici [7].

Inoltre, diversi studi hanno dimostrato un potenziale effetto degli steroidi inalatori sui meccanismi di deposizione delle proteine strutturali dell'interstizio e sulle cellule coinvolte in tali meccanismi [8, 9, 10].

Collocazione degli ICS nella pratica clinica

I bambini in età prescolare che sviluppano asma sono caratterizzati da una funzionalità polmonare normale alla nascita, che si riduce progressivamente nei primi anni di vita e cui si associa il rimodellamento strutturale delle vie aeree. Sono stati, pertanto, eseguiti numerosi studi volti a valutare se l'effetto di un trattamento steroideo precoce possa agire sul controllo e sulla storia naturale dell'asma.

Tra questi, lo studio del gruppo START (*inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in early asthma*) definisce come il trattamento con budesonide per via inalatoria somministrato al comparire dei primi sintomi sia in grado di contrastare il peggioramento della funzionalità respiratoria e di migliorare il controllo della sintomatologia [11].

Un altro studio, il cosiddetto CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) Study, ha rilevato

un miglioramento della funzionalità respiratoria più evidente nelle prime fasi di un trattamento prolungato con budesonide, accompagnato da una riduzione dei livelli di iperreattività bronchiale [12]. Un'ulteriore valutazione sperimentale che ha previsto un trattamento di due anni con fluticasone in un gruppo di poco inferiore a 300 bambini arruolati sulla base di un elevato indice predittivo di asma, suggerisce che il beneficio della terapia sarebbe limitato al tempo del trattamento, mentre non si avrebbe nessun significativo effetto sui parametri clinici osservati nei mesi successivi [13]. Sulla base di questa osservazione, gli Autori suggeriscono che un trattamento prolungato con steroidi inalatori in bambini asmatici non sia in grado di interferire con la storia naturale della malattia. Tuttavia, l'importanza di un trattamento prolungato con steroidi deve considerare che i possibili effetti di tale trattamento non sono limitati ai comuni parametri clinici di controllo della malattia, ma può avere ricadute meno prontamente rilevabili. Infatti, uno studio su oltre 7.000 asmatici ha dimostrato che un trattamento prolungato con budesonide è in grado di attenuare il declino della funzionalità respiratoria nei pazienti con esacerbazioni gravi [14] e quindi di condizionare positivamente la storia naturale della malattia in questi soggetti.

Mentre l'efficacia della terapia steroidea inalatoria è chiaramente sostenuta dalle evidenze sperimentali nei bambini più grandi con asma bronchiale, l'impiego di questa classe di farmaci nel bambino piccolo, che presenta *wheezing* ricorrente spesso associato a infezione virale tal efficacia, è, al contrario, molto dibattuto.

L'efficacia di un trattamento prolungato con corticosteroidi per via inalatoria in bambini in età prescolare con episodi ricorrenti di respiro sibilante o asma è stata recentemente considerata in una revisione con metanalisi dei risultati di numerosi studi disponibili in letteratura [15].

Gli Autori hanno esaminato 29 studi clinici randomizzati, comprendenti 3.592 bambini che avevano ricevuto almeno quattro settimane di trattamento continuativo con corticosteroidi per via inalatoria per frequenti episodi di respiro sibilante. In questa metanalisi viene dimostrato che gli ICS sarebbero clinicamente superiori al placebo nei bambini con *wheezing* ricorrente.

Tale effetto sarebbe dimostrabile sia nei lattanti sia in bambini in età prescolare indipendentemente dalla predisposizione atopica. Gli Autori, tuttavia,

evidenziano un maggiore effetto degli ICS nel ridurre le riacutizzazioni in bambini con una diagnosi di asma rispetto a quelli con una diagnosi di respiro sibilante appartenente ad altro fenotipo [15]. Nel complesso degli studi considerati, gli Autori di questa metanalisi concludono che ICS sono utili in particolare nel fenotipo asmatico in termini di riduzione delle esacerbazioni e di miglioramento dei parametri clinici e di funzionalità respiratoria. Tuttavia, ad una più approfondita lettura dei dati, appare evidente che il "peso specifico" del contributo dei singoli studi è stato solo parzialmente considerato ai fini del risultato complessivo. Se, infatti, si esaminano i dati provenienti dai singoli studi considerati nella metanalisi, si rileva che il risultato è fortemente guidato dal peso di alcune grosse popolazioni incluse nella metanalisi stessa i cui pazienti hanno caratteristiche di veri asmatici. Pertanto, la generalizzazione della conclusione nell'affermazione che gli ICS siano utili nei neonati e nei bambini in età prescolare con *wheezing*/asma può rappresentare un messaggio non del tutto appropriato per il lettore. Infatti, tale generalizzazione indurrebbe a considerare la potenziale utilità di un trattamento di mantenimento con ICS anche nel gruppo di bambini che presentano il cosiddetto *wheezing* transitorio, sia per il controllo dell'episodio acuto che per la prevenzione delle riacutizzazioni. Tali conclusioni, tuttavia non sono di fatto sostenibili sulla base delle maggiori evidenze, in quanto allo stato attuale, non vi è alcuna indicazione che un trattamento di mantenimento con ICS possa essere efficace nel ridurre il numero o la gravità degli accessi di *wheezing* virale in soggetti non asmatici [16].

Analizzando in maggior dettaglio gli studi considerati dalla metanalisi di Castro-Rodriguez [15], quello condotto da Bisgaard e altri Autori [17] ha valutato la risposta dose-correlata al Fluticasone Propionato (FP) per via inalatoria nei bambini con asma moderata. Lo studio è stato condotto su un campione di 237 bambini con sintomi di asma moderata. I pazienti, in età prescolare con sintomi di asma moderato, trattati con FP mostravano un miglioramento clinico dopo dodici settimane di trattamento, ma l'effetto clinico si manifesta già dopo due settimane di terapia. Questo studio ha dimostrato pertanto un effetto clinico significativo del fluticasone propionato (100 e 200 µg) nel trattamento dei sintomi asmatici in bambini da uno a tre anni. I risultati si sono, inoltre, ottenuti

anche a dosaggi più bassi e ciò indica che vi è una risposta dose-correlata e pertanto la dose deve essere sempre personalizzata al paziente.

Anche Roorda e collaboratori [18] hanno studiato la risposta del fluticasone propionato per via inalatoria (200 µg/die) in bambini dai 12 ai 47 mesi. L'analisi dei dati ottenuti in questo studio ha dimostrato come la presenza di sintomi cronici persistenti rimanga un buon predittore della risposta al fluticasone propionato in bambini di età inferiore a due anni e in quelli di età compresa tra due o più anni. Lo studio ha inoltre dimostrato che, anche in età prescolare, i bambini con una storia familiare di asma hanno un significativo beneficio dal trattamento con fluticasone propionato in termini di riduzione dei sintomi rispetto al placebo, mentre quelli senza una storia di famiglia di asma tale beneficio non sarebbe evidente. Inoltre, la presenza di storia familiare sembrava essere importante in quanto associata a una significativa efficacia del trattamento nella riduzione della frequenza di esacerbazioni. I risultati ottenuti suggeriscono pertanto che i bambini piccoli con sintomi frequenti, e quelli con una storia familiare di asma possono beneficiare in un precoce trattamento profilattico con fluticasone propionato. Gli Autori tuttavia commentano i loro stessi risultati concludendo che studi longitudinali sono necessari per verificare questa ipotesi nella vita reale. Un messaggio più generale che può emergere da questo studio è riassumibile nell'affermazione che i pazienti con una familiarità per asma, a prescindere dalla storia personale di eczema o rinite, hanno mostrato una significativa riduzione dei sintomi ed esacerbazioni dopo trattamento con fluticasone propionato. Un altro studio di rilievo incluso nella metaanalisi di Castro-Rodriguez [15] è quello di Baker e collaboratori [19]. Questo studio multicentrico in doppio cieco è stato condotto per valutare la sicurezza e individuare il dosaggio più appropriato di budesonide per via inalatoria nel bambino asmatico. Lo studio è stato eseguito su 480 bambini e, di questi, il 30% aveva utilizzato in precedenza un corticosteroide per via inalatoria. Tutti i regimi di dosaggio con budesonide per via inalatoria (0,25 mg una volta al dì, 0,25 mg due volte al giorno o 0,5 mg) hanno prodotto un miglioramento statisticamente significativo in diverse misure di efficacia clinica per il controllo dell'asma rispetto al placebo. L'efficacia è stata valutata sulla misurazione del picco di flusso e del volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1).

I risultati di questo studio dimostrano che la somministrazione di budesonide per via inalatoria rappresenta un trattamento efficace e sicuro per latitanti e bambini con asma persistente-moderata sia con somministrazioni multiple sia mediante somministrazione di una singola dose giornaliera.

Pertanto le informazioni provenienti da questi studi "maggiori", unitamente a quello sostenuto da un numero di altre pubblicazioni su casistiche meno numerose, conferma il rilevante ruolo degli steroidi inalatori nel trattamento a lungo termine del bambino con *wheezing* persistente e con elevato rischio predittivo di asma.

L'utilità dell'impiego degli steroidi inalatori in questa classe di pazienti è stato recentemente recepita anche nell'ambito del documento prodotto dall'European Respiratory Society (ERS) [1] sul bambino con respiro sibilante in età prescolare. In questo documento, largamente condiviso tra esperti europei, si puntualizza, infatti, l'opportunità di un trattamento prolungato con steroidi inalatori nella categoria di pazienti definita come "multiple-trigger wheezers", anche se viene ribadito che, nel bambino in età prescolare, il risultato atteso è inferiore rispetto a quello dimostrato in studi sull'adulto [1]. La problematica di più difficile risoluzione è invece relativa ai bambini con respiro sibilante a seguito d'infezioni respiratorie, definiti nel documento ERS come "viral wheezers" per i quali un impiego degli steroidi inalatori è definito dagli Autori del documento stesso come controverso [1]. Sfortunatamente, ad oggi, la maggior parte dei lavori disponibili relativi all'impiego degli steroidi inalatori in questa classe di bambini è basata su studi con casistiche limitate e quindi poco efficaci nel contribuire significativamente alla soluzione del quesito.

Uno studio pubblicato molto recentemente dal gruppo coordinato da Castro-Rodriguez [20] ha cercato di valutare la risposta ad un trattamento di tre mesi con budesonide in bambini con *wheezing* ricorrente confrontando, all'interno della popolazione dello studio, tra bambini atopici e non atopici. Gli Autori concludono che il trattamento con budesonide può ridurre il numero di episodi di *wheezing* indipendentemente dall'atopia. Tuttavia, anche questo studio risente di alcune limitazioni molto importanti, riconosciute dagli Autori stessi nella discussione, tra le quali la mancata dimostrazione oggettiva di una sensibilizzazione allergica. Anche dopo la pubblicazione di questo studio, pertanto, è ancora necessario attendere ulteriori dimo-

strazioni sperimentali, che superino i limiti degli studi attualmente disponibili, al fine di stabilire chiaramente il ruolo, o il non-ruolo, di questa classe di farmaci nei bambini con *wheezing* virale ricorrente.

Allo stato attuale delle conoscenze, un'indicazione di efficacia per l'uso di uno steroide inalatorio in bambini con *wheezing* virale acuto viene, invece, dallo studio di Ducharme e collaboratori [21]. In tale studio è stato dimostrato che alte dosi di fluticasone (750 mcg / *bis in die*) per via inalatoria possono essere efficaci nel prevenire l'uso di corticosteroidi per via orale in bambini in età prescolare con *wheezing* associato ad infezione virale di grado moderato-grave. Tuttavia, in questo studio è stato osservato un rischio potenziale di effetti collaterali sulla crescita nei bambini trattati con una dose elevata di fluticasone e ciò ha messo in discussione da parte degli stessi Autori la sicurezza di tale approccio terapeutico.

Pertanto allo stato attuale delle conoscenze, in accordo con quanto raccomandato dalla *task force* dell'ERS [1], non si può raccomandare l'impiego della strategia suggerita nello studio di Ducharme [21] nella pratica clinica.

La sfida di un trattamento basato sul fenotipo

Di recente Andy Bush [22] ha definito la caratterizzazione della sintomatologia asmatica ed il relativo trattamento come la prossima sfida in pneumologia pediatrica.

Una corretta tipizzazione del fenotipo del singolo bambino rappresenta un'esigenza per la corretta scelta terapeutica, ed in particolare per la decisione di iniziare o meno un trattamento prolungato con steroidi inalatori.

Allo stato attuale, tale definizione fenotipica si basa sostanzialmente su criteri la cui validità è prevalentemente retrospettiva. In altre parole, mentre è relativamente semplice definire a quale fenotipo di *wheezing* appartiene un bambino in età scolare, gli strumenti per una corretta identificazione dei bambini a rischio elevato di asma nei primi anni di vita sono ancora piuttosto mal definiti. Un'interessante informazione viene, tuttavia, dall'impiego della misurazione dei livelli di ossido nitrico in bambini molto piccoli. Moeller e collaboratori [23], hanno, infatti, dimostrato che la misurazione dell'ossido nitrico esalato in bambini di età compresa tra 3 e 47 mesi di età dimostra livelli significativamente più elevati nei

bambini appartenenti al gruppo che presenta *wheezing* ricorrente ed elevato indice predittivo positivo per asma rispetto agli altri gruppi considerati nello studio. Nonostante questa metodica sia di difficile applicazione pratica, il significato di un tentativo di caratterizzazione fenotipica basato sull'ossido nitrico esalato appare di particolare interesse. Infatti, i risultati di questo studio assumono particolare valore in termini di scelta terapeutica in considerazione che è stato dimostrato in bambini in età scolare che il livello di ossido nitrico esalato è l'unico marcatore predittivo di una significativa risposta alla terapia steroidea inalatoria [23]. In assenza della possibilità di valutare l'ossido nitrico, è possibile cercare di seguire l'algoritmo diagnostico recentemente proposto nel documento PRACTALL (*PRACTical ALLergy*) [25]. In questo documento [25] vengono proposti criteri clinici pratici utili ad identificare i soggetti che potenzialmente appartengono ad uno dei fenotipi maggiori attualmente considerati e, di conseguenza, ad operare una razionale scelta terapeutica.

Non essendo, di fatto, disponibili nella pratica clinica quotidiana marcatori sicuri di malattia, l'asma deve essere sospettata quando un bambino in età presenti episodi ricorrenti di difficoltà respiratoria e tosse. Spesso, la diagnosi è possibile solo attraverso un lungo periodo di *follow-up*, prendendo in esame le diverse diagnosi differenziali e avvalendosi di un'attenta valutazione periodica dell'efficacia del trattamento scelto per il singolo paziente [25]. Da un punto di vista pratico, pertanto, nel caso specifico degli ICS nel bambino in età prescolare, il monitoraggio della risposta al trattamento può essere utile, al di là dello specifico significato terapeutico, a confermare o meno l'ipotesi diagnostica di base. Nel caso di una mancata soddisfacente risposta evidenziabile in quattro-sei settimane, il trattamento dovrà essere interrotto e terapie alternative o una diagnosi alternativa dovrebbe essere presa in considerazione. Viceversa, se vi è una risposta chiara ed un effetto tangibile a seguito di un trattamento continuativo con ICS per diverse settimane, verosimilmente quel bambino apparterrà al gruppo dei cosiddetti "multiple trigger wheezers" [1]. È proprio per questi bambini che, sulla base delle evidenze ad oggi disponibili, in linea con le più recenti raccomandazioni del documento GINA pediatrico [3] appare opportuno attendersi, anche in età prescolare, un efficace contributo al controllo della patologia con una terapia di base con steroidi inalatori.

Bibliografia

1. Brand LP, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *ERS Task Force Report. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children - an evidence based approach.* Eur Respir J 2008; 32: 1096-1119.
2. *GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2007* (downloaded from www.ginasthma.com on December 6 2007).
3. *Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger, Global Initiative for Asthma (GINA) 2009.* Available from: <http://www.ginasthma.org>.
4. El-Radhi AS, Hogg CL, Bungre JK, et al. *Effect of oral glucocorticoid treatment on inflammatory markers in acute asthma.* Arch Dis Child 2000; 83: 158-162.
5. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y, Sim J. *Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of the balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma.* J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 356-363.
6. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y et al. *Inhaled corticosteroids decrease vascularity of the bronchial mucosa in patients with asthma.* Clin Exp Allergy 2001; 31: 722-730.
7. Feltis BN, Wignarajah D, Reid DW et al. *Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma.* Thorax 2007; 62: 314-319.
8. Cazes E, Giron-Michel J, Baouz S, Doucet C, Cagnoni F, Oddera S, Körner M, Dasic G, Testi R, Azzarone B, Canonica GW. *Novel anti-inflammatory effects of the inhaled corticosteroid fluticasone propionate during lung myofibroblastic differentiation.* J Immunol 2001; 167: 5329-5337.
9. Profita M, Gagliardo R, Di Giorgi R et al. *In vitro effects of flunisolide on MMP-9, TIMP-1, fibronectin, TGF- β 1 release and apoptosis in sputum cells freshly isolated from mild to moderate asthmatics.* Allergy 2004; 59: 927-932.
10. Vignola AM, Riccobono L, Profita M et al. *Effects of low doses of inhaled fluticasone propionate on inflammation and remodelling in persistent-mild asthma.* Allergy 2005; 60: 1511-1517.
11. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. (START Investigators Group). *Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial.* Lancet 2003; 361: 1071-1076.
12. *The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma.* N Engl J Med 2000; 343: 1054-1063.
13. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma.* N Engl J Med 2006; 354: 1985-1997.
14. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, et al. *Severe exacerbations and decline in lung function in asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 19-24.
15. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. *Efficacy of inhaled corticosteroids in infants and preschoolers with recurrent wheezing and asthma: a systematic review with meta-analysis.* Pediatrics 2009; 123: e519-e525.
16. Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, et al. *Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma.* J Pediatr 1997; 131: 381-385.
17. Bisgaard H, Gillies J, Groenewald M, Maden C. *The effect of inhaled fluticasone propionate in the treatment of young asthmatic children: a dose comparison study.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 126-131.
18. Roorda RJ, Mezei G, Bisgaard H, Madenc *Response of preschool children with asthma symptoms to fluticasone propionate.* J Allergy Clin Immunol 2001; 108: 540-546.
19. Baker JW, Mellon M, Wald J, Welch M, Cruz-Rivera M, Walton-Bowen K. *A multiple-dosing, placebo-controlled study of budesonide inhalation suspension given once or twice daily for treatment of persistent asthma in young children and infants.* Pediatrics 1999; 103: 414-421.
20. Campusano L, Pastenes M, Fontecilla C, Escalona J, Salazar C, Castro-Rodriguez JA. *Response to budesonide among atopic and non-atopic infants/preschoolers with recurrent wheezing.* Allergol Immunopathol 2010; 38 (1): 31-36.

- 21.** Ducharme FM, Lemire C, Noya FJD, Davis GM, Alos N, Leblond H, Savdie C, Collet JP, Khomenko L, Rivard G, Platt RW. *Preemptive Use of High-Dose Fluticasone for Virus-Induced Wheezing in Young Children.* N Engl J Med 2009; 22; 360: 339-353.
- 22.** Saglani S, Bush A. *Asthma in preschool children: the next challenge.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 141-145.
- 23.** Moeller A, Diefenbacher C, Lehmann A, Rochat M, Brooks-Wildhaber J, Hall GL, Wildhaber JH. *Exhaled nitric oxide distinguishes between subgroups of preschool children with respiratory symptoms.* JACI 2008; 121: 705.
- 24.** Zeiger RS, et al. *Response profiles to fluticasone and montelukast in mild-to-moderate persistent childhood asthma.* J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 45-52.
- 25.** Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, Helms PJ, Hunt J, Liu A, Papadopoulos N, Platts-Mills T, Pohunek P, Simons FE, Valovirta E, Wahn U, Wildhaber J; *European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.

Francesco Tansella*, Paola Piccarreta**, Iolanda Chinellato**, Daniela Posa**, Alessandro Dellino**, Mariangela Berardi**, Tommaso Tronci**, Fernanda Cristofori**, Felicia Mastrototaro**, Francesca Carella**, Fabio Cardinale*

*U.O.C. di Medicina e Allergo-Pneumologia Pediatrica, **Clinica Pediatrica "Maggiore", Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico "Giovanni XXIII", Bari

Gli steroidi sistemici

Systemic steroids

Parole chiave: xxxxxxxx

Keywords: xxxxxxxxxxxxxxxx

Riassunto. xxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx
xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx xxxxxxxx xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx
xxxxxxxxxxxx xxxxxxxx

Accettato per la pubblicazione il 7 giugno 2010.

Corrispondenza: Fabio Cardinale, U.O.C. di Medicina e Allergo-Pneumologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico di Riferimento Regionale "Giovanni XXIII", Via G. Amendola 207, 70100 Bari, e-mail: fabiocardinale@libero.it

Introduzione

Esiste un generale consenso sul fatto che l'asma rappresenti una patologia eterogenea. Infatti, sotto il comune epifenomeno del respiro sibilante (*wheezing* nella terminologia anglosassone), si raccolgono fenotipi di malattia differenti sotto il profilo dei fattori di rischio, della storia naturale e della risposta alla terapia [1, 2, 3]. Ancora oggi, peraltro, non sono del tutto chiari i meccanismi fisiopatologici di questa patologia e non abbiamo soddisfacenti livelli di evidenza sulle migliori scelte terapeutiche per quanto riguarda il controllo a breve e a lungo termine nel bambino [4, 5, 6]. Questo è particolarmente vero in età prescolare, epoca di vita in cui molti bambini presentano transitoriamente sintomi di broncoostruzione nel corso di infezioni virali, non riportando sintomi nei periodi intercritici. Da molto tempo è noto che, in rapporto all'area geografica, al periodo storico e al contesto socio-epidemiologico e clinico, una percentuale variabile

tra il 17 e il 48% dei bambini presenta una o più manifestazioni di *wheezing* nei primi anni di vita [7]. Questa percentuale è ovviamente molto superiore alla prevalenza dell'asma in età scolare, a dimostrazione di come molti bambini con respiro sibilante precoce non siano di fatto inquadrabili come asmatici. Questa semplice nozione, insieme all'aumentare delle conoscenze sui rapporti che legano il fenomeno *wheezing* con l'atopia, il calibro delle vie aeree alla nascita e l'ipereattività bronchiale, ha portato gli epidemiologi e i clinici a coniare il termine "fenotipo" per definire le varie forme di respiro sibilante in età prescolare. Nelle parti che seguiranno verranno presentate le evidenze sull'efficacia dei GlucoCorticoidi (GC) sistemici nel *wheezing* prescolare, tralasciando patologie come la displasia broncopolmonare o la bronchiolite obliterante che, pur comportando manifestazioni di respiro sibilante, si differenziano

dalle forme più comuni di *wheezing* per gli aspetti patogenetici e anatomo-funzionali.

Wheezing prescolare: dall'epidemiologia al fenotipo clinico

Il gruppo di Tucson, già a partire dagli anni Novanta del Novecento, ha osservato che il 34% dei bambini accusa respiro sibilante durante i primi tre anni di vita, ma il 60% di essi cessa di avere sintomi entro i sei anni [8, 9, 10, 11]. Questi Autori, già nel 1995, hanno prospettato l'esistenza di almeno quattro diversi fenotipi di *wheezing* in età prescolare, in rapporto all'epoca di esordio e persistenza dei sintomi, alla presenza di atopia e di iperreattività bronchiale.

Secondo Martinez e collaboratori i bambini con "transient early wheezing" ('respiro sibilante transitorio') mostrano una riduzione della funzionalità respiratoria già prima del primo episodio di broncoostruzione, presentano un picco d'incidenza nei primi tre anni di vita, e cessano generalmente di fischiare entro i sei anni, pur continuando a presentare a questa età alterazioni del calibro delle vie aeree [8]. Questi bambini avrebbero quali principali fattori di rischio l'esposizione al fumo materno in gravidanza e il basso peso alla nascita o la prematurità, non presentano una storia personale o familiare di atopia (DA, asma nei genitori) e non sviluppano una sensibilizzazione allergica [8, 9, 10]. Il secondo fenotipo è rappresentato dai bambini che iniziano ad avere respiro sibilante tra i tre e i sei anni, e continuano a fischiare dopo questa età. Questo fenotipo, definito "late-onset wheezing" ('respiro sibilante ad esordio ritardato'), è rappresentato da bambini, più spesso di sesso maschile, atopici, soprattutto per la presenza di rinite o asma materno, con normale funzionalità respiratoria alla nascita, ma anche a sei anni e nelle età successive [3, 7, 8, 9, 10].

Il terzo fenotipo è quello del "persistent wheezing" ('respiro sibilante persistente'), costituito da bambini con esordio del respiro sibilante già nei primi tre anni di vita e persistenza dei sintomi in età scolare. Questi bambini sarebbero più frequentemente figli di genitori asmatici, hanno a loro volta spesso una storia di DA e/o allergia alimentare e/o di rinite allergica precoce e tendono a sviluppare una sensibilizzazione verso comuni aeroallergeni [8, 9, 10, 11]. Nella coorte di Martinez, questi bambini sembrerebbero avere un calibro delle vie aeree

normale alla nascita, ma già a sei anni presentano significative alterazioni della funzionalità respiratoria [8]. Il primo dei due dati non è comunque confermato da tutti gli studi, in quanto altri gruppi di ricercatori hanno osservato nei *persistent wheezers* alterazioni della funzione polmonare già nei primi mesi di vita e prima dell'esordio dei sintomi [12, 13, 14]. Nei *persistent wheezers*, sarebbero dimostrabili anche precoci disfunzioni della reattività bronchiale, a loro volta predittive di perdita di funzione polmonare nelle epoche successive [15]. Martinez e collaboratori hanno descritto un quarto fenotipo, rappresentato dal "non-atopic wheezing" ('respiro sibilante non atopico') sulla scorta della osservazione che nella loro coorte un'infezione delle vie respiratorie inferiori da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) nei primi tre anni di vita si associa ad un'aumentata ricorrenza di sintomi broncoostruttivi e alterazioni della funzionalità polmonare persistenti fino a undici anni, in assenza di segni di atopia [9, 16]. Questo effetto a distanza sembra spiegabile con la capacità del VRS, nel ratto quanto nell'uomo, di favorire, in modo età-dipendente, lo sviluppo di una flogosi neurogenica attraverso l'*up-regulation* di neurotrofine quali l'NGF (*Nerve Growth Factor*) e il recettore NK-1 per la sostanza-P a livello delle vie aeree [17, 18]. Questo fenotipo non è stato comunque ripreso nei documenti più recenti della Società Respiratoria Europea (ERS) [3, 6]. Ciò, probabilmente, in considerazione del fatto che, in altre coorti di lattanti ospedalizzati per bronchiolite, l'infezione precoce da VRS si associa ad un rischio aumentato di asma allergico all'età di tredici anni e, soprattutto, del fatto che altri virus, tra cui in particolare modo i rhinovirus, sembrano svolgere un ruolo nelle origini del *wheezing* e del suo persistere in età scolare [19, 20].

Invece, in epoche più recenti, è stato descritto un ulteriore fenotipo di *wheezing* prescolare, rappresentato da bambini con respiro sibilante intermittente, cioè con lunghi periodi di benessere, che presentano però sintomi severi tali da richiedere l'uso di steroidi sistemici durante le riacutizzazioni [2, 21]. Questi pazienti sarebbero caratterizzati da un *Asthma Predictive Index* (API) positivo, da una sensibilizzazione verso pneumoallergeni e da un'alta frequenza di accesso ai dipartimenti di emergenza [21]. Ancora più recentemente, uno studio longitudinale su 6.265 bambini, ha identificato altri due fenotipi di *wheezing* prescolare: un fenotipo "prolonged early" ('precoce protratto'), rappresentato da bambini

non atopici in cui il respiro sibilante precoce continua fino alle soglie dell'età scolare, in presenza di alterazioni della *lung function*, e da un fenotipo *intermediate* rispetto al *persistent* e *late onset* –piuttosto raro–, caratterizzato da un esordio più tardivo rispetto al primo dei due e da una forte associazione con l'atopia e l'iperreattività bronchiale [22].

In realtà, per quanto utile sotto il profilo epidemiologico e speculativo, nella comprensione dei fenomeni che sottendono i rapporti tra respiro sibilante prescolare e asma, ancora oggi questa suddivisione in fenotipi resta un fenomeno più scolastico che clinico, innanzitutto per la possibile esistenza di situazioni di *overlap*, favorita dal progressivo aumento dei neonati di basso peso nella popolazione generale, e anche per la difficoltà di assegnare il singolo bambino in base a criteri puramente clinici all'una o all'altra popolazione [2, 3].

Per questa ragione la *task force* dell'ERS nel 2008 ha proposto ai fini clinici una classificazione del respiro sibilante precoce basata su un unico criterio, e cioè la presenza o meno di sintomi nei periodi intercritici, distinguendo un "wheezing (virale) episodico" e un "wheezing multitrigger" [3]. In questa classificazione, il primo dei due fenotipi sarebbe caratterizzato dal ricorrere intermittente di wheezing in associazione a sintomi e segni di infezione virale, con completo benessere tra gli episodi, a differenza di quanto accadrebbe nella forma *multitrigger*, in cui i sintomi, pur essendo spesso scatenati da agenti virali, ricorrono anche in rapporto ad altri stimoli, quali gli allergeni, l'esercizio fisico, il pianto o altri fattori. Lo stesso documento, pur sottolineando che nell'opinione comune il *wheezing multitrigger* si associa ad una flogosi cronica delle vie aeree sostenuta dall'atopia, afferma che vi sono poche evidenze su questo [3].

Pertanto, la *task force*, pur mantenendo la definizione di *transient*, *late-onset* e *persistent* per i tre principali fenotipi di respiro sibilante del bambino piccolo, basata sull'andamento cronologico dei sintomi, enfatizza come ognuno di questi tre possa a sua volta connotarsi come episodico o *multitrigger*. Dati ottenuti su biopsie bronchiali confermerebbero questa tesi, dimostrando che bambini con *wheezing multitrigger*, pur non atopici, presentano le stesse anomalie istopatologiche dell'asma atopico (ispessimento della membrana basale, neoangiogenesi, infiltrazione eosinofila) [23].

Lo stesso documento ERS sottolinea comunque come il termine "asma" va evitato per definire il

respiro sibilante in età prescolare, in considerazione della mancanza di sufficienti conoscenze sulla cellularità delle vie aeree in questa popolazione di pazienti [3]. Un lavoro storico, comunque, pubblicato più di dodici anni or sono da Stevenson e collaboratori, dimostrava, in una popolazione di bambini di età media otto anni, con wheezing virale intermittente, una cellularità infiammatoria nel Lavaggio Bronco-Alveolare (BAL) di tipo prevalentemente neutrofilo, sebbene non significativamente superiore rispetto a bambini con asma allergico e controlli sani [24].

Dal fenotipo clinico alla terapia: gli steroidi sistemici servono nel wheezing virale?

Infezioni virali sono ritenute causa di esacerbazioni del wheezing e dell'asma a qualunque età e rappresentano il *trigger* di maggiore importanza nel respiro sibilante del bambino in età prescolare [3]. Dati della letteratura dimostrano che i virus sinergizzano con l'esposizione ad allergeni inalatori nel provocare un'esacerbazione dei sintomi anche nell'asma atopico, nel bambino come nell'adulto [24, 25, 26]. Per quanto riguarda l'età prescolare, vi è un consenso generale sul fatto che i virus agiscano da principali scatenanti nel wheezing a prescindere dal fenotipo [3, 27].

Sulla scorta di queste premesse, non c'è da meravigliarsi se l'utilizzo dei GlucoCorticoidi (GC) sistemici ha fornito risultati contrastanti nel wheezing prescolare di origine virale e nella bronchiolite. A questo proposito va sottolineato come il termine bronchiolite riveste spesso significati differenti nella comunità scientifica internazionale. Infatti, negli USA e in alcuni Paesi europei esso è spesso adoperato come sinonimo di wheezing acuto virus-indotto, mentre nel Regno Unito e in Italia con questo termine ci si riferisce solitamente ad un lattante che presenti un quadro ostruttivo delle vie aeree inferiori causato dal VRS e caratterizzato da tosse produttiva, reperti rantolari, distress respiratorio con ipossia e difficoltà di alimentazione, variamente combinati tra loro.

Fatta questa premessa, per quanto riguarda la bronchiolite, le revisioni sistematiche hanno generalmente concluso per una mancanza di beneficio nell'utilizzo dei GC sistemici nella bronchiolite, tanto per i sintomi clinici quanto per la durata della ospedalizzazione [28, 29]. Alcuni studi, comunque, compiuti su popolazioni di bambini

numericamente ridotte, afferiti ad un Dipartimento d'Emergenza e Accettazione (DEA) [30] ovvero ospedalizzati [31] per bronchiolite, hanno riportato una certa efficacia del desametasone a dosaggio elevato (0,6-1 mg/kg/die) rispetto al placebo su *outcomes* come lo *score* clinico [30], la probabilità di ricovero [30], e la durata del distress respiratorio e della degenza [31]. Altri Autori hanno registrato in bambini ricoverati in Unità di Terapia Intensiva (UTI) per bronchiolite l'efficacia del desametasone alla dose di 0,15 mg/kg/dose quattro volte al giorno per 48 ore nel ridurre la durata della ventilazione meccanica e dell'ossigeno-dipendenza [32].

Un grosso trial multicentrico, comunque, su 600 bambini di età due-dodici mesi afferiti ad un DEA per bronchiolite, non ha dimostrato alcun effetto del desametasone per via orale (1 mg/kg in unica dose) rispetto al placebo su alcuno degli *outcomes* misurati, compresa la frequenza di ricovero [33]. Due anni dopo, un altro grosso studio controllato e randomizzato (RCT) ha fatto osservare come la somministrazione combinata di adrenalina (due dosi 1:1000 di 3 ml a distanza di mezz'ora) e desametasone (1 mg/kg il primo giorno, seguiti da 0,6 mg/kg nei cinque giorni successivi) può fornire effetti superiori rispetto al placebo e ai due farmaci assunti singolarmente, riducendo –comunque di poco– la probabilità di ricovero [34].

Per quanto riguarda il *wheezing* acuto virale *sensu strictiori*, si comprende quanto difficile, oltre che improbabile, possa essere, per il medico di Pronto Soccorso, distinguere nel singolo paziente tra un episodio di *wheezing* episodico virale e un *wheezing multitrigger* riacutizzato [6]. D'altra parte, è noto da tempo che i GC esercitano un'azione opposta su alcuni componenti cellulari della flogosi, favorendo l'apoptosi degli eosinofili e, viceversa, riducendo quella dei neutrofilii [35].

Venendo quindi raggruppate sotto la denominazione "Wheezing Virale Prescolare" (WVP) categorie diverse di pazienti, con differente cellularità delle vie aeree e altrettanto differente probabilità di rispondere al trattamento antinfiammatorio, si comprende come l'utilità dei GC sistemici in questa patologia sia del tutto controversa [36]. Una revisione sistematica della Cochrane conclude per la mancanza di evidenze sull'uso a domicilio da parte dei genitori dei GC nel *wheezing* intermittente virale del bambino [37]. La revisione, d'altra parte, si basa sui risultati di appena due studi randomizzati e controllati con placebo, ritenuti eleggibili dagli Autori.

Csonka e collaboratori in un RCT hanno studiato l'efficacia di un breve ciclo di prednisolone orale (2 mg/kg/die) *versus* placebo per tre giorni nel WVP in una popolazione di 230 bambini di età tra i 6 e i 35 mesi osservati in un DEA [38]. Nei pazienti arruolati una storia di "asma" antecedente alla visita veniva esclusa sulla scorta della presenza o meno nell'anamnesi di due o più episodi pregressi di *wheezing*. Nello studio, quantunque non venissero osservate differenze nella percentuale di ospedalizzazione nei due gruppi, gli Autori riportavano nel gruppo trattato con il farmaco una durata della degenza significativamente inferiore (due vs tre giorni) e una minor necessità di farmaci aggiuntivi (18% vs 37%).

Dopo questo studio, altri tre lavori invece fatto registrare una mancanza di effetto dei GC sistemici nel WVP.

Oommen e collaboratori hanno studiato l'utilità di un ciclo di terapia con prednisolone 20 mg/die per cinque giorni *versus* placebo, iniziata a domicilio dai genitori, in un gruppo di 217 bambini di età tra uno e cinque anni osservati per la prima volta in ospedale per WVP e stratificati in base ai livelli di ECP ematica e proteina X degli eosinofili [39]. I dati ottenuti nei bambini (120 su 153) soggetti a ricaduta dei sintomi non consentivano di osservare differenze nel gruppo trattato con il GC rispetto al placebo per nessun *outcome*, compresi i sintomi e il consumo di beta-2, indipendentemente dai marcatori di attivazione eosinofila.

Ad analoghi risultati aveva d'altra parte portato uno studio antecedente, randomizzato e in parziale *cross-over*, su soli 38 bambini con "wheezy bronchitis" (verosimilmente quindi affetti da WVP), nel quale una terapia con prednisolone 2 mg/kg/die per cinque giorni non aveva fatto registrare alcuna superiorità rispetto al placebo [40].

Un lavoro molto recente condotto su un'ampia popolazione (settecento bambini di età 10-60 mesi) di pazienti condotti al Pronto Soccorso per *wheezing* acuto virale, la maggior parte dei quali con storia di *wheezing* virale episodico, non ha dimostrato differenze nel gruppo trattato con prednisolone alla dose di 10-20 mg/die per cinque giorni rispetto al gruppo trattato con placebo, per quanto riguardava la durata di osservazione in ospedale e gli *outcome* di severità della malattia [41]. Anche attraverso una stratificazione dei pazienti in base all'*Asthma Predictive Index* secondo i criteri di Castro-Rodriguez [11] non si dimostravano differenze tra i

bambini con indice positivo rispetto a quelli con indice negativo nella risposta al prednisolone. Infine, uno studio finlandese condotto in bambini di età media 1,1 anni con *wheezing* virale, pur non osservando differenze nella durata della ospedalizzazione tra i trattati con prednisolone (2 mg/kg/die per tre giorni) e i trattati con placebo, ha osservato nei primi un minor numero di ricadute a due mesi, limitatamente ai soggetti con infezione da rhinovirus [42]. Gli stessi Autori, in un'analisi *post-hoc*, dimostravano una minor durata di malattia e una minor frequenza di *wheezing* ricorrente a dodici mesi nei bambini trattati con prednisolone, se infetti da rhinovirus o portatori di eczema [43, 44].

Gli steroidi sistemici sono tutti uguali?

I GC di sintesi sono prodotti a partire dall'acido colico, di origine animale, o dalla diosgenina, ricavata da piante della famiglia delle Liliacee o dalle Dioscoreacee. Diverse modificazioni ne modificano l'emivita: la metilazione in posizione 2 e/o 16; l'alogenazione in posizione 9; l'insaturazione del legame tra il carbonio 1 e 2. Pertanto è possibile raggruppare i GC per uso sistemico in tre categorie:

- a) a durata di azione breve (emivita 8-12 ore): cortisone e idrocortisone;
- b) a durata di azione intermedia (emivita 12-36 ore): prednisone, prednisolone, 6 α -metilprednisolone;
- c) a durata di azione lunga (emivita 36-72 ore): betametasona, desametasona, parametasona.

A ciascuno di essi corrisponde una diversa potenza antinfiammatoria: fatta 1 la potenza dell'idrocortisone, il prednisone ed prednisolone hanno una potenza antiflogistica relativa di 4, il 6 α -metilprednisolone di 5, mentre il betametasona e il desametasona hanno una potenza relativa di 25 [45]. Alla diversa potenza antinfiammatoria relativa corrispondono effetti sistemici differenti. Ad esempio, il prednisone, un profarmaco, ha un'attività sodio-ritentiva uguale a quella del suo metabolita attivo,

il prednisolone, ovvero di circa il 20% inferiore rispetto all'idrocortisone. A sua volta il 6 α -metilprednisolone possiede un'attività sodio-ritentiva ancora minore, e cioè pari al 50% di quella dell'idrocortisone [45]. Per quanto riguarda il rapporto di equipotenza, si ritiene che alla dose di 20 mg di idrocortisone corrisponda una dose equivalente di 5 mg di prednisone e prednisolone, 4 mg di 6 α -metilprednisolone e 0,75 mg di betametasona e desametasona.

Nell'ambito dei GC a durata di azione intermedia, studi nel coniglio hanno riportato una maggiore emivita e un volume di distribuzione superiore per il 6 α -metilprednisolone rispetto al prednisolone, il quale avrebbe anche una minore capacità di concentrarsi nei liquidi di lavaggio broncoalveolare rispetto al primo, soprattutto all'aumentare dei livelli ematici del farmaco [46, 47].

Ad ogni modo ad oggi non esistono dimostrazioni della superiorità clinica di un composto rispetto ad un altro, nell'asma come nel *wheezing* prescolare, e la via parenterale non si ritiene offra particolari vantaggi rispetto a quella orale, anche nel bambino piccolo, a condizione che egli non presenti vomito e/o difficoltà ad assumere farmaci *per os* [48, 49].

Conclusioni

I dati finora in nostro possesso non consentono di trarre evidenze definitive rispetto all'efficacia dei GC sistemici nel respiro sibilante prescolare. Evidenze della letteratura degli ultimi anni sembrano dimostrare che, tanto nella bronchiolite da VRS quanto nel *wheezing* virale episodico i GC non esercitano un'azione clinicamente misurabile. Pur tuttavia è difficile non ammetterne una potenziale utilità nelle ricorrenze del *wheezing* acuto, specie se severo, a prescindere dalla concomitanza di segni di virosi, specialmente nei casi in cui gli elementi clinico-anamnestici e di laboratorio suggeriscono un'asma ad esordio precoce.

Bibliografia

1. Grigg J, Silverman M. *Wheezing disorders in young children: one disease or several phenotypes?* Eur Respir J 2006; 37: 135-169.
2. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.
3. 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.
4. Kurukulaaratchy RJ, Fenn MH, Watherhouse LM, et al. *Characterization of wheezing phenotypes in the first 10 years of life.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 573-578.
5. Hess J, de Jongste JC. *Epidemiological aspects of paediatric asthma.* Clin Exp Allergy 2004; 34: 680-685.
6. Lenney W, Boner AL, De Benedictis FM, et al. *Medicines used in respiratory disease only seen in children.* Eur Respir J 2009; 34: 531-551.
7. Rusconi F, et al. *Epidemiologia del respiro sibilante in età prescolare.* In *Consensus sul respiro sibilante nel bambino in età prescolare*, Pneumologia Pediatrica 2008; 31: 7-13.
8. Martinez FD, Wrigth AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life.* N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
9. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. *Peakflow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood.* Thorax 1997; 52: 946-952.
10. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, et al. *Tucson children's respiratory study: 1980 to present.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 661-675.
11. Castro-Rodriguez JA, Halberg CJ, Wrigth AL, Martinez FD. *A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing.* Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1403-1406.
12. Delacourt C, Benoist M-R, Waernessyckle W, et al. *Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze a four-year prospective study.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1382-1386.
13. Turner SW, Palmer SJ, Rye PJ, et al. *The Relationship between infant airway function, childhood airway responsiveness, and asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 921-927.
14. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, et al. *Wheeze phenotypes and lung function in preschool children.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 231-237.
15. Delacourt C, Benoist M-R, Le Burgeois M, et al. *Relationship between bronchial hyperresponsiveness and impaired lung function after infantile asthma.* PLoS One 2007; 11: e1180.
16. Martinez FD. *Development of wheezing disorders and asthma in preschool children.* Pediatrics 2002; 109: 362-367.
17. Hu C, Wedde-Beer K, Auais A, et al. *Nerve growth factor and nerve growth factor receptors in respiratory syncytial virus-infected lungs.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2002; 284: L494-L502.
18. Tortorolo L, Langer A, Polidori G, et al. *Neurotrophin overexpression in lower airways of infants with respiratory syncytial virus infection.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 233-237.
19. Sigurs N, Gustafsson P, Bjarnason R, et al. *Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 137-141.
20. 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.
21. Bacharier LB, Phillips BR, Bloomberg GR et al. *Severe intermittent wheezing in preschool children: a distinct phenotype.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 604-610.
22. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. *Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood.* Thorax 2008; 63: 974-980.
23. Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. *Non atopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 476-482.

- 24.** Johnston SL, Pattermore PK, Sanderson G, et al. *Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children.* *BMJ* 1995; 310: 1225-1229.
- 25.** Pattermore PK, Johnston SL, Bardin PG. *Viruses as precipitants of asthma symptoms.* *J Epidemiology. Clin Exp Allergy* 1992; 22: 325-336.
- 26.** Green RM, Custovic A, Sanderson G, et al. *Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study.* *BMJ* 2002; 324: 1-5.
- 27.** Spycher BD, Silverman M, Barben J, et al. *A disease model for wheezing disorders in preschool children based on clinicians' perceptions.* *PLoS One* 2009; 4: e8533.
- 28.** Patel H, Platt R, Lozano JM, et al. *Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD004878.
- 29.** Zorc JJ, Breese Hall C. *Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management.* *Pediatrics* 2010; 125: 342-349.
- 30.** Schuh S, Coates AL, Binnie R, et al. *Efficacy of oral dexamethasone in outpatients with acute bronchiolitis.* *J Pediatr* 2002; 140: 27-32.
- 31.** Teeratakulpisarn J, Limwattananon C, Tanupattarachai S, et al. *Efficacy of dexamethasone injection for acute bronchiolitis in hospitalized children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 433-439.
- 32.** van Woensel JB, van Aalderen WM, de Weerd W, et al. *Dexamethasone for treatment of patients mechanically ventilated for lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus.* *Thorax* 2003; 58: 383-387.
- 33.** Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, et al. *A multi-center, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis.* *N Engl J Med* 2007; 357: 331-339.
- 34.** Plint AC, Johnson DW, Patel H, et al. *Epinephrine and dexamethasone in children with bronchiolitis.* *N Engl J Med* 2009; 360: 2079-2089.
- 35.** Meagher LC, Cousin JM, Seckl JR, et al. *Opposing effects of glucocorticoids on the rate of apoptosis in neutrophilic and eosinophilic granulocytes.* *J Immunol* 1996; 156: 4422-4428.
- 36.** Panickar JR, Grigg J. *Controversies in the management of preschool viral wheeze.* *Paediatr Respir Rev* 2006; 7: 293-298.
- 37.** Vuillermin P, South M, Robertson C. *Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD005311.
- 38.** Csonka P, Kaila M, Laippala P, et al. *Oral prednisolone in the acute management of children age 6 to 35 months with viral respiratory infection-induced lower airway disease: a randomized, placebo-controlled trial.* *J Pediatr* 2003; 143: 725-730.
- 39.** Oommen A, Lamber 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.
- 40.** Webb MSC, Henry HL, Milner AD. *Oral corticosteroids for wheezing attacks under 18 months.* *Arch Dis Child* 1986; 61: 15-19.
- 41.** Panikar 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.
- 42.** Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, et al. *Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus.* *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 482-488.
- 43.** Jartti T, Lehtinen P, Vanto T et al. *Atopic characteristics of wheezing children and responses to prednisolone.* *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1125-1133.
- 44.** Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, et al. *Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema.* *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 570-575.
- 45.** Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia.* VI edizione. Bologna: Grasso. 1982: 1567-1598.
- 46.** Vichyanond P, Irvin CG, Larsen GL, et al. *Penetration of corticosteroids into the lung: evidence for a difference between methylprednisolone and prednisolone.* *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 867-873.

- 47.** Greos LS, Vichyanond P, Bloedow DC, et al. *Methylprednisolone achieves greater concentrations in the lung than prednisolone. A pharmacokinetic analysis.* Am Rev Respir Dis 1991; 144: 586-592.
- 48.** Hendeles L, *Selecting a systemic corticosteroid for acute asthma in young children.* J Pediatr 2003; 142: S40-S44.
- 49.** Fiel SB, Vincken W. *Systemic corticosteroid therapy for acute asthma exacerbations.* J Asthma 2006; 43: 321-331.

L'immunoterapia specifica nel respiro sibilante del bambino

Specific immunotherapy in wheezing infants

Parole chiave: rinite, asma, immunoterapia specifica, immunoterapia sublinguale

Keywords: *rhinitis, asthma, specific immunotherapy, sublingual immunotherapy*

Riassunto. In questa review narrativa valutiamo l'opportunità e la possibilità di utilizzare l'immunoterapia allergene-specifica nei bambini con respiro sibilante. Premesso che nell'asma infantile vi sono diversi fenotipi, dei quali quello allergico è solo uno dei tanti, rivediamo sotto la luce della efficacia i lavori pubblicati con l'impiego di questo presidio terapeutico. Ne scaturisce che, quando vi siano le indicazioni corrette, nulla osta alla prescrizione di un trattamento iposensibilizzante anche in piccoli bambini in età prescolare.

Accettato per la pubblicazione il 7 giugno 2010.

Corrispondenza: Alessandro Fiocchi, U.O. di Pediatria "M. Melloni", Via Melloni 52, 20129 Milano; e-mail: allerg@tin.it

Introduzione

Sempre più spesso nella pratica quotidiana ci poniamo il quesito se e come sottoporre un bambino in età prescolare, con asma o rinite di sicura eziologia allergica, ad un'immunoterapia specifica. L'età minima per iniziare l'immunoterapia per allergeni inalanti in campo pediatrico non è stata ancora stabilita in maniera definitiva, ed in passato varie argomentazioni ne scoraggiavano l'utilizzo sotto i cinque anni. In particolare si riteneva difficile spiegare ai piccoli bambini lo scopo della terapia, con scarsa *compliance* familiare, e riconoscere i sintomi precoci di un'eventuale reazione sistemica.

Lo storico *position paper* del WHO (*World Health Organization*) [1] sanciva così che "l'età inferiore ai 5 anni costituisce una controindicazione relativa" e che erano "necessarie ulteriori valutazioni", rifacendosi ad un lavoro del gruppo di Jean Bousquet [2]. In questo studio in realtà era stata utilizzata un'immunoterapia sottocutanea "rush" per tre giorni, in ambiente ospedaliero, senza premedicazione. Confrontando l'incidenza di reazioni sistemiche fra i vari gruppi d'età, la differenza fra i gruppi 3-5 anni (oltre il 40%) e 6-9 anni (poco più del 20%) era

statisticamente significativa. Tra le pieghe del protocollo traspariva però che indistintamente, ed indipendentemente dal peso, veniva somministrata ai bambini fino ai nove anni una dose di 1.500 BAU (*Bioequivalent Allergy Unit*); inoltre i bambini che avevano avuto reazioni erano solamente due. Nel 2001 il documento ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) stabilì che il trattamento immunoterapico, compresa la via sublinguale, doveva essere iniziato precocemente, ma l'età minima per l'inizio del trattamento non veniva specificata [3]. Nel *position paper* del 2003 della *task force* congiunta dell'ACAAI (*American College of Asthma, Allergy and Immunology*) e dell'AAAAI (*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*) si ribadiva come l'età (inferiore a cinque anni) rimaneva un problema di "cooperazione" con un programma di immunoterapia e il curante avrebbe dovuto considerare attentamente i benefici e i rischi dell'Immunoterapia Specifica (ITS) ed individualizzare il trattamento [4]. Nell'*update* ARIA del 2008 [5] sono state ribadite le perplessità per l'utilizzo dell'ITS sotto i cinque anni e segnalate le prime

esperienze dell'Immuno-Terapia SubLinguale (ITSL) in età prescolare. Nello stesso anno, il *consensus PRACTALL (PRACTical ALLergy)* [6] ha ribadito come l'ITSL possa essere una valida e sicura alternativa all'ITS, benché l'efficacia sia ancora ben da definire nei bambini sotto i cinque anni. Inoltre gli Autori hanno sottolineato come l'età non sia una controindicazione assoluta, e l'immunoterapia specifica possa essere proposta dai tre anni. Più recentemente il documento GINA (*Global INitiative of Asthma*), dedicato alla gestione dell'asma in bambini sotto i cinque anni, si è invece categoricamente espresso in modo negativo e lapidario: "no studies of immunotherapy for asthma have been performed in this age group. Therefore, immunotherapy is not recommended for the treatment or prophylaxis of asthma in children 5 years and younger" [7]. Infine nella recente *position* della WAO (*World Allergy Organization*) [8] è stata richiamata l'ormai dimostrata efficacia, sicurezza ed affidabilità dell'ITSL anche nei bambini più piccoli.

Ancora scetticismo?

Le resistenze all'utilizzo dell'ITS nei piccoli pazienti sono numerose e affondano le radici in lavori storici che hanno segnato lo sviluppo e l'indirizzo degli studi dell'ITS in Pediatria. Nello specifico, l'ITS nei piccoli bambini viene affrontata da Linda Cox nel 2007 [9]. Nello *statement 1* ("There is difficulty in communicating with the child regarding systemic reactions") viene addotta la motivazione che nel bambino piccolo sia più difficile comunicare i sintomi riferibili ad un'insorgente reazione anafilattica. Ma è proprio così? In un importante lavoro australiano [10] sono stati studiati gli accessi di pronto soccorso riferibili a 526 reazioni allergiche generalizzate e 57 casi di anafilassi. Il 30% dei pazienti era rappresentato da bambini sotto i due anni, ma nonostante ciò i segni ed i sintomi erano chiaramente evidenti alla valutazione clinica con chiara anamnesi. Lo *statement 2* ("Injections can be traumatic to very young children") non trova chiaro riscontro in letteratura, e si potrebbe argomentare a lungo se sia peggio lo stress di una terapia iniettiva piuttosto che la gestione di una malattia cronica. Comunque nel corso degli ultimi anni la somministrazione sublinguale è giunta in soccorso dei piccoli pazienti, liberandoli dalla possibilità d'importanti effetti collaterali e dimostrandosi una modalità assolutamente non invasiva, ben gestibile anche dai genitori a domicilio.

Proporla precocemente?

Il razionale per una proposta precoce dell'immunoterapia specifica poggia su alcuni capisaldi ormai consolidati:

- *Limiti della terapia farmacologica.* L'utilizzo degli steroidi inalatori migliora il controllo dell'asma, ma nel bambino con respiro sibilante nell'età prescolare non ha dimostrato di poter modificare la storia naturale della malattia, né ridurre stabilmente l'iperreattività bronchiale e/o prevenire il declino della funzionalità polmonare [11];
- *Arresto dello sviluppo della malattia allergica.* Dal momento in cui l'ITS è stata riconosciuta in grado di modificare il decorso della malattia allergica, si è ipotizzato che potesse in qualche misura arrestare la marcia atopica, riducendo il numero di ulteriori sensibilizzazioni ed il rischio, per i soggetti rinitici, di sviluppare asma [12];

- *Avvento dell'ITSL.* Questa modalità di somministrazione, priva di effetti collaterali sistemici rilevanti, di facile assunzione e non dolorosa, è apparsa recentemente un mezzo ideale per prevenire l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni fino al punto da essere proposta ed essere in fase di studio quale terapia preventiva in soggetti ad alto rischio di sviluppare la malattia allergica, ancora prima della sensibilizzazione nei primi tre anni di vita [13].

In conclusione, alla luce della più recente letteratura, l'ITS non sembra più proporsi come intervento curativo tardivo, ma come precoce prevenzione secondaria, quando i piccoli pazienti non presentano ancora asma grave e manifestano poche sensibilizzazioni ad inalanti.

Sì ... Ma cosa ci propone la letteratura?

Diversi sono i lavori che hanno incluso nelle proprie casistiche bambini dai tre anni di età, ma comprendono spesso popolazioni eterogenee che si spingono fino all'adolescenza. In questi anni si sono però avuti sporadici tentativi di utilizzo dell'ITS solo in bambini sotto i cinque anni, valutandone l'efficacia e la sicurezza.

Efficacia

Nel 2002 Di Bernardino e collaboratori [14] hanno studiato l'ITS iniettiva per acari in un lavoro caso-controllo in piccoli asmatici (28 vs 28 bambini, con età compresa fra 23 mesi e 5,2 anni).

Hanno riscontrato riduzione statisticamente significativa dei punteggi dei diari clinici relativi agli attacchi asmatici del gruppo trattato con ITS rispetto ai

controlli nel primo anno di terapia. L'ITS è risultata ben tollerata ed ha ottenuto una buona compliance. Analogamente, nello stesso anno, un gruppo spagnolo [15] ha valutato l'efficacia dell'ITS in 22 bambini sotto i cinque anni, con riscontro di riduzioni delle esacerbazioni asmatiche e degli accessi ospedalieri. In un recente lavoro [16] 138 bambini, fra i due ed i cinque anni, allergici agli acari, sono stati divisi in due gruppi; 69 hanno ricevuto ITSL e 69 solo terapia farmacologica. I pazienti trattati con ITSL hanno dimostrato un numero di accessi in pronto soccorso significativamente ridotto ed un minor uso di steroidi inalatori.

Sicurezza

Le perplessità sulla sicurezza dell'ITS nei piccoli bambini sono state progressivamente sciolte negli ultimi anni, con la comparsa di lavori sia sull'ITSL, sia sull'ITS. Nel 2005, in uno studio osservazionale, è stata valutata la sicurezza e la tollerabilità di un vaccino sublinguale allergicoide monomero in gocce in trentatré bambini di età compresa da un anno ed undici mesi a tre anni e dieci mesi all'epoca dell'inizio dello studio, affetti da asma intermittente o lieve persistente o da rinite persistente. Il trattamento prevedeva una fase iniziale di tre settimane; durante la fase di mantenimento lo schema prevedeva la somministrazione quotidiana di quattro gocce di una soluzione pari a 3.000 AU/ml. La durata media del *follow-up* è stata di 22,3 mesi e sono state somministrate circa 25.200 dosi.

Nel complesso la terapia è stata ben tollerata; in due bambini (5% dei pazienti) si è avuto un episodio di addominalgia (0,071 per 1.000 dosi) durante la fase d'induzione. In un caso l'episodio si è risolto spontaneamente in meno di trenta minuti, mentre l'altro ha richiesto un transitorio aggiustamento della dose. La ragione che più frequentemente ha determinato la sospensione momentanea della dose è stata la dimenticanza oppure episodi febbrili intercorrenti [17].

Nello stesso anno, in un secondo lavoro osservazionale, 65 bambini di età compresa fra 38 e 80 mesi sono stati trattati con ITSL per pollini o per acari, per una media di 246 ± 161 giorni. Dopo una fase iniziale di undici giorni a dosi crescenti, la dose di mantenimento prevedeva la somministrazione di una dose di 300 IR (Indice di Reattività) tre volte alla settimana (dose circa 300 volte più alta di quella raccomandata per la terapia sottocutanea). La dose media cumulativa è stata di 36.900 IR. Scopo

dello studio era quello di valutare la reattività in rapporto all'età; pertanto i bambini furono divisi in due gruppi: trentatré bambini dai 38 ai 60 mesi e trentadue bambini dai 61 agli 80 mesi. Furono segnalate sei reazioni avverse (quattro casi di orticaria, una reazione gastrointestinale ed un caso di prurito al cavo orale) in cinque (15%) pazienti nel gruppo di età inferiore ai cinque anni contro i sette casi (due orticarie, tre reazioni gastrointestinali e due casi di prurito al cavo orale) in sei (18%) pazienti nel gruppo di età superiore ai cinque anni. Sei episodi di reazioni avverse si sono verificati durante la fase d'induzione e sette casi durante il mantenimento, con nessuna differenza fra i due gruppi sia per il numero sia per l'entità delle reazioni.

La gravità delle reazioni avverse variava da lieve a moderata e nessun paziente dovette interrompere il trattamento. Da questo studio si evince come l'ITSL ad alto dosaggio in una popolazione pediatrica al di sotto dei cinque anni non comporti reazioni avverse in numero ed entità superiore rispetto a quelle verificatesi in soggetti pediatrici di maggiore età [18].

In un'altra rassegna *post-marketing* policentrica di 126 bambini di età compresa fra i tre e cinque anni, affetti da rinite allergica e/o asma, trattati per due anni con l'ITSL per diversi allergeni, sono stati registrati dai genitori gli effetti collaterali insorti. Il numero totale delle somministrazioni è stato circa 39.000. In sette bambini si sono registrate nove reazioni collaterali (corrispondente al 5,6% dei pazienti ed allo 0,2/1.000 dosi), tutte durante la fase d'induzione: due episodi di prurito al cavo orale e sette reazioni sistemiche con lievi dolori addominali [19].

Rodriguez e collaboratori [20] hanno valutato in un lavoro prospettico una casistica di 239 bambini asmatici, fra uno e cinque anni, sottoposti a ITS (6689 somministrazioni). Hanno segnalato una sola reazione sistemica, risoltasi prontamente e senza complicazioni.

Conclusioni

Da quanto detto, è evidente che, laddove esistano i presupposti per garantirne l'efficacia, non vi sono limiti di età che possano sconsigliare la prescrizione di una immunoterapia specifica. Ed infatti i documenti più recenti non accennano ad un limite di età inferiore per la considerazione di un tale trattamento [21]. Certo nel "respiro sibilante" non tutto è allergia, e forse non molto è allergia in molti casi. Tuttavia, quando il caso si verifica, l'immunoterapia specifica è certamente l'unico mezzo per modificare la storia naturale della malattia [22].

Bibliografia

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy. Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper.* J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 558-562.
2. Hejjaoui A, Dhivert H, Michel F, Bousquet J. *Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract: IV. Systemic reactions according to the immunotherapy schedule.* J Allergy Clin Immunol 1990; 85: 473-479.
3. 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 (5 suppl): S147-S334.
4. Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, Portnoy JM, Nicklas RA, eds. *Allergen immunotherapy: a practice parameter.* American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. American College of Allergy, Asthma and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 2003; 90: 1-40.
5. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update* Allergy 2008; 63: 8-160.
6. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. *Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.
7. *Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger.* www.ginasthma.org 2009.
8. Bousquet PJ, Cox L, Durham SR, et al. *Sublingual Immunotherapy. WAO position paper 2009.* Allergy 2009; 64 (S91): 1-59.
9. Cox L, Li J, Nelson H, et al. *Allergen Immunotherapy: A practice parameter second update.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120: S25-S85.
10. Braganza SC, Braganza JP, Acworth DRL, et al. *Paediatric emergency department anaphylaxis: Different patterns from adults.* Arch Dis Child 2006; 91: 159-163.
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. *Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma.* N Engl J Med 2006; 354: 1985-1997.
12. Jacobsen L, Niggeman B, Dreborg S, et al. *Specific immunotherapy has long term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10 year follow-up on the PAT study.* Allergy 2007; 62: 943-948.
13. Inal A, Altintas DU, Yilmaz M, et al. *Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite.* J Investig Allergol Clin Immunol 2007; 17: 85-91.
14. Di Berardino C, Di Berardino F, Colombo R, Angrisano A. *A case control study of dermatophagoides immunotherapy in children below 5 years of age.* Allerg Immunol 2002; 34 (2): 56-59.
15. Paniagua MJ, Bosque M, Asensio O, Larramona H, et al. *Immunoterapia con un extracto de acaros en niños menores de cinco años.* Allergol Immunopathol 2002; 30: 20-24.
16. Rodriguez Santos O. *Sublingual immunotherapy in allergic rhinitis and asthma in 2-5 year old children sensitized to mites.* Rev Alerg Mex 2008; 55: 71-75.
17. Agostinis F, Tellarini L, Canonica GW, et al. *Safety of sublingual immunotherapy with a monomeric allergoid in very young children.* Allergy 2005; 60: 133.
18. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, et al. *Safety of sublingual- swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years.* Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 95: 254-258.
19. Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A. *Post-marketing survey of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years.* Clin Exp Allergy 2005; 35: 560-564.
20. Rodriguez Perez N, De Jesus Ambriz Moreno M. *Safety of immunotherapy and cutaneous tests with allergens in children under 5 years of age* Rev Alerg Mex 2006; 53: 47-51.
21. Duse M, Minasi D, Pajno GB, Pifferi M, Scala G, Terracciano L, Tosca M. *ImmunoTerapia allergene-Specifica: se, quando, come eseguirla. Revisione della letteratura e indicazioni. Documento della Commissione ITS della SIAIP, RIAIP 2010; 24: Suppl 2: 1-30.*
22. Fiocchi A, Fox AT. *Preventing progression of allergic rhinitis – the role of specific immunotherapy.* Arch Dis Child 2010, in press.

Raffaella Nenna, Giulia Cangiano, Francesca Soscia, Valentina Ferro, Daniela De Angelis, Maurizio Mennini, Paola Papoff, Corrado Moretti, Fabio Midulla

Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma

Multiple trigger wheeze. Descrizione di un caso

Multiple trigger wheeze. A case description

Parole chiave: respiro sibilante, bambini, doppio arco aortico

Keywords: *wheezing, children, double aortic arch*

Riassunto. Il respiro sibilante, disordine frequente nei bambini soprattutto in età scolare, può richiedere l'esecuzione di esami di secondo livello quando presenta segni di allarme come nel caso in cui sia monofonico, localizzato o continuo, anche in assenza di sospetta infezione virale. Descriviamo il caso di una bambina di dieci mesi, con multiple-trigger wheeze dovuto ad una compressione estrinseca della trachea da doppio arco aortico che è stata sottoposta ad intervento correttivo.

Accettato per la pubblicazione il 7 giugno 2010.

Corrispondenza: Fabio Midulla, Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma, Viale Regina Elena 324, 00161 Roma, e-mail: midulla@uniroma1.it

Introduzione

Il respiro sibilante (*wheezing*), dovuto al flusso espiratorio turbolento d'aria in seguito al restringimento del calibro bronchiale, è una condizione molto frequente nei bambini in età pre-scolare [1]. Si stima che circa un bambino su tre sperimenta almeno un episodio di *wheezing* prima dei tre anni di età [2]. Studi osservazionali [3, 4] hanno dimostrato la causa virale del *wheezing* in età pediatrica ed in particolare hanno definito l'importanza del virus respiratorio sinciziale nei bambini di età inferiore ai due anni e del rhinovirus nel respiro sibilante del bambino più grande. Generalmente il *wheezing* è polifonico, dovuto ad un'ostruzione variabile dell'albero bronchiale e accompagnato da rantoli inspiratori all'auscultazione del torace [5]. Recentemente, la società europea di malattie respiratorie ha pubblicato i risultati di una *task force* [4] dove il *wheezing* in età scolare è stato classificato, in termini di tempo, come episodico

(senza problemi tra gli episodi) e *multiple-trigger* (con sintomi tra un episodio e l'altro). Inoltre, in termini di durata, il *wheezing* è stato diviso in transitorio (se i sintomi compaiono prima dei tre anni e durano fino ai sei anni), persistente (se i sintomi durano oltre i sei anni) e ad esordio tardivo (se i sintomi compaiono dopo i tre anni di età).

I bambini piccoli sono più soggetti a presentare respiro sibilante a causa del ridotto calibro ed alla diversa *compliance* delle vie aeree [6]. Questa caratteristica risulta amplificata nei casi di broncomalacia. Quando, al contrario, un bambino presenta sibili localizzati, soprattutto se accompagnati da asimmetria dei rumori respiratori, è necessario pensare ad una lesione delle vie aeree centrali. In questi pazienti, infatti, è indicato effettuare esami strumentali al fine di escludere la presenza di un corpo estraneo o di una massa che comprime estrinsecamente l'albero bronchiale, come la presenza di una fistola

tracheoesofagea, di una atresia esofagea, di patologie mediastiniche, di bronchi o lobi accessori, di una cisti broncogena, di una duplicazione esofagea, di un sequestro polmonare o di anomalie vascolari [5]. Tra queste ultime, le più frequenti sono: l'arteria innominata aberrante, lo *sling* dell'arteria polmonare e il doppio arto aortico. In generale se da un'attenta anamnesi traspare la precoce comparsa dei sintomi, la loro persistenza e refrattarietà alla terapia, deve essere considerata una causa ostruttiva intrinseca o estrinseca.

Descriviamo il caso di una bambina con respiro sibilante dovuto ad una compressione estrinseca della trachea causata da un doppio arco aortico.

Caso clinico

Una bambina di dieci mesi, precedentemente sana, giungeva alla nostra osservazione, per approfondimento diagnostico per *wheezing* ricorrente. Nulla di rilevante veniva riferito all'anamnesi familiare; la bambina, secondogenita, era nata a termine (peso neonatale: 2,840 kg) da parto cesareo per peggiorato cesareo, dopo gravidanza normocondotta. Il periodo neonatale veniva riferito regolare; la bambina era stata allattata al seno per un mese. Al quinto mese era stato effettuato lo svezzamento, con introduzione del glutine al sesto mese, senza problemi degni di nota. La bambina aveva eseguito le vaccinazioni di Legge e la crescita era regolare. Non venivano riferite allergie, né patologie nell'anamnesi patologica remota.

All'età di cinque mesi veniva riferito un episodio di dispnea, respiro sibilante e cianosi che richiedeva il ricovero per sospetta bronchiolite, trattata con ossigeno terapia. Per il persistere del *wheezing*, la bambina nel mese successivo veniva sottoposta ad altri due ricoveri per bronchite asmatica e le veniva somministrato terapia antibiotica e aerosolica con cortisonici. Venivano inoltre effettuate prove allergologiche dalle quali si evidenziava allergia alle proteine del latte vaccino e si intraprendeva dieta di esclusione. A causa del persistere della sintomatologia ed alla comparsa di rigurgiti frequenti, scialorrea e febbricola, la bambina veniva nuovamente ricoverata. Durante il ricovero, per il peggioramento della sintomatologia respiratoria e per la comparsa di episodi di desaturazione (SaO_2 : 82% a/a) veniva inviata presso il nostro Dipartimento. Alla prima osservazione la bambina presentava condizioni generali buone, cute rosea, mucose ben

idratate. L'accrescimento era buono (50°C sia per il peso che per l'altezza). La bambina era eufonica. All'auscultazione del torace si rilevavano sibili polifonici diffusi, sibilo monofonico inspiratorio ed espiratorio a livello tracheale, nulla da segnalare al restante esame obiettivo. Gli esami ematochimici di routine e la valutazione elettrocardiografica risultavano nella norma.

La radiografia del torace in proiezione laterale mostrava la trachea, nel tratto intratoracico, leggermente spostata anteriormente e lateralmente e il mediastino lievemente deviato verso destra, in assenza di *air-trapping* o lesioni pleuro-parenchimali in atto (Figura 1).

All'esofagogramma, dopo somministrazione *per os* di bario, si evidenziava un'impronta esofagea posteriore sul margine sinistro tra il terzo prossimale e i due terzi distali, al di sopra del livello della carena (Figura 2).

Al fine di caratterizzare e confermare un'ostruzione a livello tracheale, si effettuavano le curve flusso-volume (Figura 3a) e volume-tempo (Figura 3b) a respiro tranquillo che mostravano uno schiacciamento ed un prolungamento della fase espiratoria. La morfologia delle curve ed i parametri delle prove di funzionalità respiratoria confermavano la presenza di un'ostruzione della trachea.

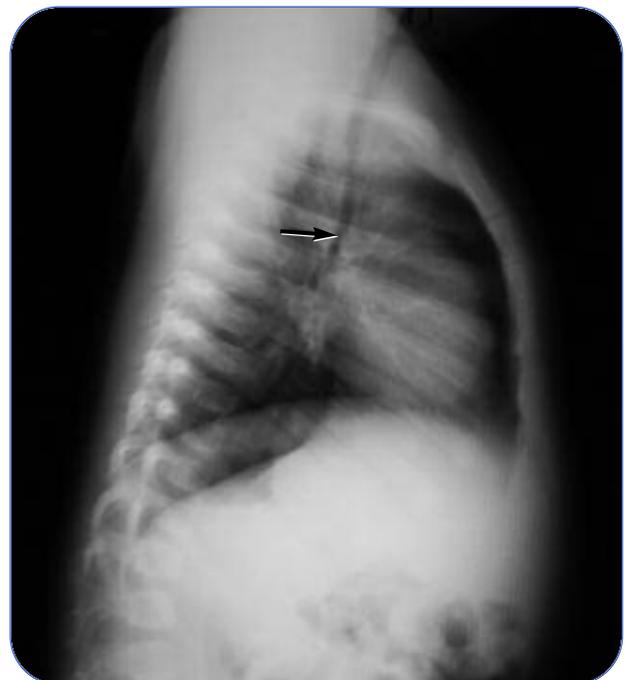


Figura 1 Radiografia del torace, proiezione laterale. Spostamento laterale della trachea indicato dalla freccia.



Figura 2 Esofagogramma. La freccia indica un'impronta postero-laterale sull'esofago prossimalmente rispetto alla carena.

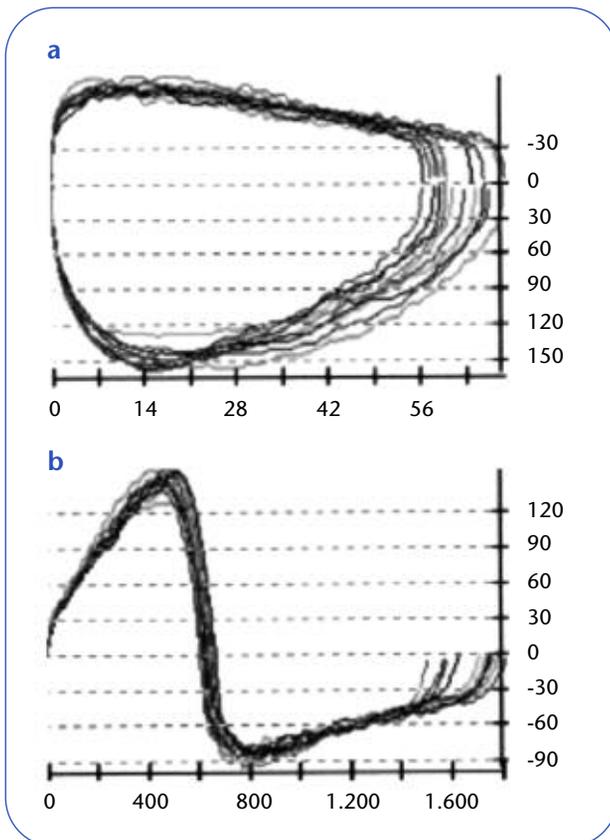


Figura 3 Pattern ostruttivo della trachea. **a**, Curva flusso-volume (appiattimento della curva espiratoria). **b**, Curva volume-tempo (prolungamento della fase espiratoria).

Si decideva quindi di sottoporre la bambina ad una fibrobroncoscopia diagnostica. L'esame, condotto con broncoscopio pediatrico flessibile Pentax (3,5 mm), evidenziava tra il terzo medio e il terzo inferiore della trachea un restringimento antero-laterale-posteriore destro, con assenza completa degli anelli cartilaginei, come da compressione estrinseca, che occludeva circa il 70% del lume tracheale (Figura 4). Il quadro endoscopico deponesse per ostruzione estrinseca da anello vascolare ed in particolare un doppio arco aortico.

Allo scopo di evidenziare e di descrivere l'anomalia vascolare, si è deciso di eseguire un esame di angio-risonanza magnetica (angio-RMN), in anestesia generale, che confermava la presenza di un doppio arco aortico (Figura 5).

La bambina veniva quindi sottoposta ad un intervento di interruzione dell'arco aortico sinistro dopo l'origine della succlavia sinistra e sezione del legamento di Botallo. Il decorso post-operatorio è stato regolare, la bambina, apiretica, ha ripreso ad alimentarsi, con graduale miglioramento della sintomatologia respiratoria ed è stata dimessa dopo quattro settimane.

Le prove di funzionalità respiratoria, sostanzialmente immutate dopo cinque mesi dall'intervento chirurgico, a circa un anno di distanza mostravano un miglioramento dei parametri respiratori con persistenza di una curva suggestiva di ostruzione intratoracica delle vie aeree.

Discussione

Abbiamo descritto il caso di una bambina di dieci mesi in buone condizioni generali e con buon accrescimento staturo-ponderale, con episodi ricorrenti di respirazione rumorosa che però, ad un'analisi più attenta, mostravano segni di allarme. Secondo la classificazione recentemente pubblicata [4] la bambina presentava un *multiple-trigger wheeze*. La diagnosi di respiro sibilante in età pediatrica richiede solo la valutazione clinica. Quando però i sintomi respiratori sono gravi e persistenti, sono presenti dalla nascita, continuano anche in assenza di sospetta infezione virale e la guarigione è lenta ed incompleta, l'algoritmo diagnostico richiede l'utilizzo di indagini di secondo livello [4]. È inoltre importante sottolineare la necessità di effettuare indagini approfondite in presenza di segni di ostruzione delle vie aeree centrali (sibilo monofonico) ed episodi di *wheezing* di dubbia natura.

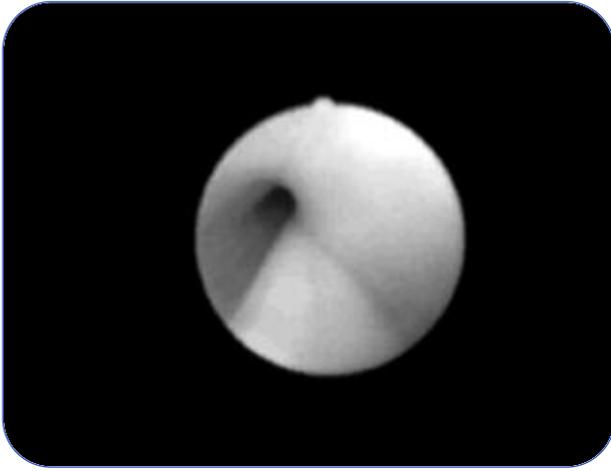


Figura 4 Immagine broncoscopica. Compressione estrinseca della parete anteriore-destra. Assenza degli anelli cartilaginei.



Figura 5 Angio-risonanza magnetica dei vasi epiaortici. Referto di doppio arco aortico.

Le anomalie vascolari causa di compressione estrinseca delle vie respiratorie intratoraciche sono ben descritte nella letteratura pediatrica. Il doppio arco aortico si manifesta generalmente più precocemente delle altre varietà vascolari. Nella nostra bambina la ricorrenza di respiro sibilante, in assenza di segni d'infezione e di familiarità per allergia, ci ha spinto ad effettuare indagini di secondo livello al fine di escludere una causa organica. Le caratteristiche auscultatorie di sibilo monofonico e localizzato ci hanno indirizzato verso un sospetto di patologia ostruttiva intrinseca o estrinseca. Le prove di funzionalità respiratoria, che dovrebbero sempre essere effettuate prima della broncoscopia, nei bambini con sospetto clinico d'ostruzione "fissa", hanno inoltre confermato il *pattern* di tipo ostruttivo. Nel doppio arco aortico sono presenti due archi: uno anteriore alla trachea, come rilevato dalla broncoscopia, e l'altro posteriore all'esofago, evidenziato dall'esofagogramma. L'esame angio-RMN, che rappresenta il *gold standard* per la diagnosi, ha comunque permesso di identificare con esattezza l'anomalia vascolare e di definirne l'influenza emodinamica, fornendo importanti informazioni utili per le scelte terapeutiche.

Nei bambini l'ostruzione delle vie aeree può persistere dopo correzione chirurgica, a causa di una residua tracheomalacia che, se marcata, può richiedere un ulteriore intervento di legatura della trachea all'aorta (aortopessi) o di posizionamento di *stent*. La nostra paziente ha presentato un quadro ostruttivo alle prove di funzionalità respiratoria fino a diciotto mesi dall'intervento. Il *follow-up* a sei anni ha evidenziato la persistenza di respirazione rumorosa che però non ha richiesto ulteriori interventi, date le buone condizioni generali, l'accrescimento soddisfacente e la scarsa ricorrenza di episodi infettivi polmonari.

Bibliografia

1. Boudewyns A, Claes J, Van de Heyning. *Clinical practice. An approach to stridor in infants and children*. Eur J Pediatr 2010; 169: 135-141.
2. Bloomberg GR. *Recurrent wheezing illness in preschool-aged children: assessment and management in primary care practice*. Postgrad Med 2009; 121: 48-55.
3. Carroll KN, Hartert TV. *The impact of respiratory viral infection on wheezing illnesses and asthma exacerbations*. Immunol Allergy Clin North Am 2008; 28: 539-561.
4. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
5. Mellis C. *Respiratory noises: how useful are they clinically?* Pediatr Clin N Am 2009; 56: 1-17.
6. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.

Congressi

Congresses

LUGLIO 2010

www.pneumologiaparma.it

Parma 2-3 luglio 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress S.r.l. - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682

Pratica clinica in neurologia pediatrica con focus sui problemi respiratori nelle patologie neuromuscolari

Catania 2-3 luglio 2010
Segreteria organizzativa:
ASC Europromo - Catania
Tel. 09.57571514
Fax 09.57571514
E-mail domenicoara@tiscali.it

Giornate Pediatriche Meridionali 2010

Castellaneta Marina (TA) 4-9 Luglio 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress S.r.l. - Roma
Tel. 06.36381573
Fax 06.36307682

Settimane in pneumologia interventistica. Broncoscopia flessibile e rigida. TBNA

Ancona 5-9 luglio 2010
Segreteria organizzativa:
AIPO ricerche s.r.l. - Milano
Tel. 02.36590350
Fax 02.36590360
E-mail segreteria@aiporicerche.it

Basic and Advanced Bronchoscopy Skills With a Focus on Endobronchial Ultrasound

Northbrook (USA) 30 luglio-1° agosto 2010
Segreteria scientifica:
American College of Chest Physicians -
Northbrook (Illinois - USA)
Tel. +(847)498-1400
Fax +(847)498-5460

AGOSTO 2010

The 26th International Pediatric Association Congress of Pediatrics (IPA 2010)

Johannesburg (South Africa) 4-9 agosto 2010
Segreteria organizzativa:
Liraz Bregman
Tel. 41-229-080-488
Fax 41-227-322-850
E-mail IPAcongress@ipa-world.org

Focus on carcinoma del polmone e della mammella

Monza (MB) 7-13 agosto 2010
Segreteria organizzativa:
T&C srl - Milano
Tel. 02.29534181
Fax 02.29532309
E-mail segreteria@tccompany.it

SETTEMBRE 2010

Firenze Pneumologica

Firenze 11 settembre 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress s.r.l. - Firenze Certosa
Tel. 055.2373684
Fax 055.2374947
E-mail info@ideacpa.com

ERS Annual Congress 2010

Barcellona 18-22 Settembre 2010
Segreteria organizzativa:
ERS 2010 c/o K.I.T. Group - Berlin (Germania)
Tel +49(0)30.246.032.20
Fax +49(0)30.246.032.00
E-mail ers2010registration@kit-group.org

Progetto Face To Face - La comunicazione medico-paziente per un miglior controllo dell'asma

Lecce 24-26 settembre 2010

Segreteria organizzativa:

AIM Meeting - Milano

Tel 02.566011

Fax 02.56609059

E-mail info.mi@aimgroup.it**Dubbi e risposte in Allergologia e Pneumologia**

Verona 24-25 settembre 2010

Segreteria organizzativa:

iDea congress s.r.l. - Roma

Tel 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail info@ideacpa.com**I-TECH. L'innovazione tecnologica nelle malattie respiratorie**

Milano 30 settembre-1° ottobre 2010

Segreteria organizzativa:

MED Stage srl - Inzago (MI)

Tel 02.91764385

Fax 02.91764383

E-mail ecm@medstage.it**OTTOBRE 2010****66° Congresso Nazionale SIP
"I bambini ci guardano"**

Roma 20-23 ottobre 2010

Segreteria organizzativa:

iDea congress srl - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

XI Congresso Nazionale della Pneumologia - UIP

Milano 20-23 ottobre 2010

Segreteria Organizzativa:

AIM Group - AIM Congress Srl - Milano

Tel. 02.56601.1

Fax 02.56609045

E-mail uip2010@aimgroup.it**DICEMBRE 2010****Il pediatra ospedaliero e il bambino con patologia grave: l'insufficienza respiratoria in età pediatrica - III° corso residenziale**

Roma 2-3 dicembre 2010

Segreteria organizzativa:

Center Comunicazione e congressi - Napoli

Tel. 081.19578490

Fax 081.19578071

E-mail info@centercongressi.it**Thesis 2010, Percorsi interattivi e formativi pediatrici**

Napoli 16-18 dicembre 2010

Segreteria organizzativa:

iDea congress srl - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682



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, materialmente digitato, 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 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo digitale, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Mac OS e Win).

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 devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), e numerate progressivamente.

Figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* 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:

Kmpotic-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:

Dott. Renato Cutrera
Direttore UOC Broncopneumologia
Dipartimento di Medicina Pediatrica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS
Piazza Sant'Onofrio, 4
00165 Roma
cutrera@opbg.net

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

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

Forthcoming articles

Novità dal Congresso SIMRI 2010

SEZIONE 1

Le novità che il pediatra deve conoscere

1 *News for pediatricians*

TAC e RMN

F. Santamaria, et al.

Discinesia ciliare primitiva

M. Pifferi, et al.

Bronchite batterica protratta

M. Baldini, et al.

SEZIONE 2

I giovani ricercatori

2 *The young researchers*

Esposizione al fumo passivo e OSAS

N. Tovaglieri, et al.

Vitamina D sierica, funzione respiratoria e controllo dell'asma

I. Chinellato, et al.

Funzione respiratoria e rimodellamento delle vie aeree nella discinesia ciliare primitiva

M. Di Cicco, et al.

Diagnosi e sierotipizzazione delle polmoniti pneumococciche con realtime-PCR

E. Bartolini, et al.

SEZIONE 3

I casi clinici

3 *Clinical cases*

Quando una polmonite non risponde alla terapia

F. Bernardi, et al.

Polmonite necrotizzante e follow up

C. Cardarelli, et al.

Difficoltà respiratoria da gorgonzola: quando non è colpa del latte

C. Orsi-Battaglini, et al.