

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione
Fabio Cardinale, Giovanni Cerimoniale,
Silvia Di Michele, Marina Macchiaciolo, Daniele Radzik,
Luigi Terracciano

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Segreteria di Redazione
Lisa Andreazzi

Progetto Grafico
Massimo Arcidiacono

Editore
Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Stampa
Industrie Grafiche Pacini - Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



Presidente
Francesco Paravati

Consiglio Direttivo
Roberto Bernardini, Fabio Cardinale,
Gian Luigi Marseglia, Stefano Miceli Sopo,
Daniele Radzik, Guglielmo Scala

01

febbraio 2009 • anno XXIII

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Per la corrispondenza scientifica:
Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada
E-mail: redazioneriap@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:
Manuela Mori
Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacinieditore.it

Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.

Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).

I prezzi di abbonamento per l'anno 2009

per i non soci sono i seguenti:

Italia: Euro 73; Estero: Euro 83;

Singolo fascicolo: Euro 26.

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

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

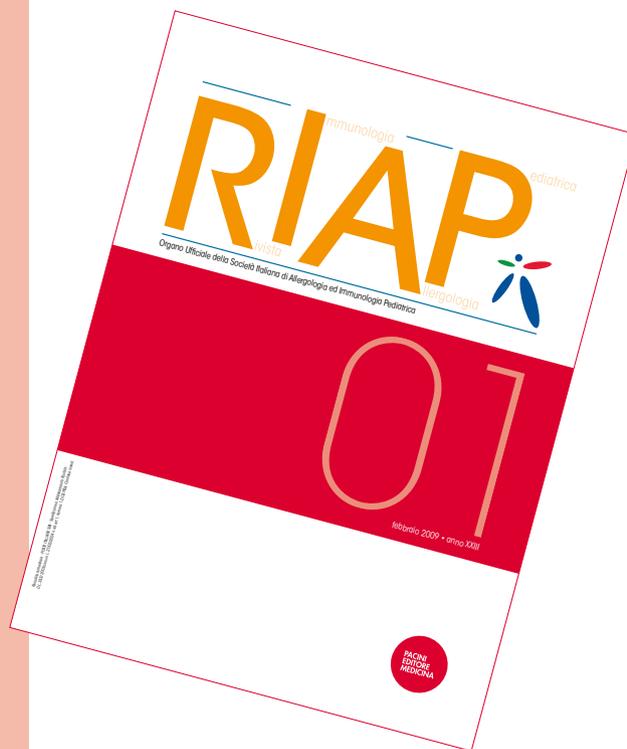
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it

<http://www.pacinieditore.it>

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

Finito di stampare
presso le Industrie Grafiche
della Pacini Editore S.p.A. - Pisa
Febbraio 2009



Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: segreteria@aidro.org e sito web: www.aidro.org.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/1/86

EDITORIALE

1 **La paura dei vaccini**

NEWS E CONGRESSI



3-4

CONGRESSO SIAIP 5

7 **La Desensibilizzazione Orale Per Alimenti (DOPA): già routine o ancora sperimentazione?**

OUTSIDER

Stefano Miceli Sopo



L'ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI)

PIÙ IN DETTAGLIO

Maria La Rocca, Simona Graziani, Loredana Chini, Marco Chianca, Stefania Corrente, Roberta Iannini, Marie Laure Yammine, Romina Silenzi, Silvia Di Cesare, Ilaria Tresoldi, Paolo Rossi, Viviana Moschese

13

CLICK

Asma acuto ed atelettasia del lobo medio: sindrome del lobo medio?

19

Antonio M. Cardona, Carla Vagliasindi, Simona Barni, Claudia Calogero



Ma ci vuole la p?

Marina Macchiaiolo

24

LA CASSETTA DEGLI ATTREZZI

CAT CRITICALLY APPRAISED TOPIC

Nell'asma persistente lieve la somministrazione giornaliera di steroidi inalatori consente un miglior controllo dei sintomi asmatici rispetto a quella intermittente, ma ha maggiori effetti sistemici

26



A cura della Commissione Asma della SIAIP

Daniele Radzik, Michele Pellegrino, Ahmad Kantar, Giancarlo Tancredi, Giovanni Cosimo Indirli, Renato Cutrera, Giovanni Cerimoniale

DALLA PARTE DEI VACCINI

Ambulatorio vaccinale: il caso del mese

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Franco Giovanetti, Milena Lo Giudice



33

36

TENDENZE



RIAP Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Norme editoriali

La rivista fornisce un aggiornamento periodico su argomenti relativi all'allergologia, all'immunologia pediatrica e alle vaccinazioni, tenendo conto del largo pubblico che comprende anche pediatri generalisti e privilegiando comunque i metodi della medicina basata sulle evidenze.

Le rubriche alle quali gli autori possono contribuire sono le seguenti:

Edizione straordinaria

Si tratta di contributi originali dedicati a lavori scientifici che non sono stati ancora pubblicati oppure di articoli che meritano di essere letti il più presto possibile. A questi contributi viene data la massima priorità per la pubblicazione.

Più in dettaglio

La rubrica contiene revisioni narrative o sistematiche su un argomento specifico. In alternativa la rubrica ospita un approfondimento su un tema tra quelli oggetto della rivista strutturato in domande e risposte.

La casella

La rubrica contiene una discussione su un argomento clinico che può essere sviluppata su una lista di discussione elettronica o ex novo con il contributo di più autori ognuno dei quali esprime il proprio punto di vista o parere.

Click

Si tratta di brevi contributi che formulano un quesito clinico con relativa risposta a partire da un'immagine fotografica relativa a un caso clinico o altri argomenti tra quelli trattati nella rivista.

Per voi giovani

Un contributo relativo agli argomenti della rivista sviluppato da autori con età inferiore o uguale a 40 anni. Possono essere presi in considerazione contributi da tesi di specializzazione o altri contributi originali o di revisione.

La cassetta degli attrezzi

In questa rubrica vengono ospitati contributi circa le caratteristiche di una molecola utilizzata per la terapia o di strumenti diagnostici. Il contributo è sintetico e prevede una mini-review per stabilire parametri di efficacia e di performance (inclusi NNT e NNH per le terapie, e valori predittivi e likelihood ratio per le tecniche diagnostiche). In alternativa la rubrica ospita contributi sintetici sull'uso di strumenti di base dell'EBM, delle risorse disponibili sul web ed altre innovazioni tecnologiche.

Linee guida

Una revisione critica o una presentazione di una o più linee guida o revisioni sistematiche su un argomento clinico, privilegiando la discussione sulle difficoltà di implementazione ed applicabilità delle raccomandazioni.

La parola ai genitori

Uno spazio riservato all'interazione tra pediatri e genitori. Ospita moduli informativi originali o tradotti da altre lingue riguardo i problemi clinici trattati dalla rivista, contributi originali sviluppati direttamente dai genitori come indagini di opinione, oppure discussioni su argomenti clinici e di EBM.

Consegna e revisione dei contributi

I contributi devono essere inviati alla redazione della rivista all'indirizzo email redazioneriap@gmail.com indicando la rubrica alla quale si vuole contribuire. Qualora per motivi editoriali (di stile e contenuto) si suggeriscano delle modifiche ai contributi, questi vengono restituiti all'autore e successivamente inviati alla casa editrice. Una volta ricevute dalla casa editrice le bozze impaginate dei contributi, queste verranno inviate via email agli autori, che avranno 4 giorni per poterle approvare ed inviare al direttore. In caso di mancato feedback dagli autori, la casa editrice procederà alla stampa. Il referente per gli autori è sempre il direttore della rivista.

Formato dei contributi

Tutti i contributi devono essere inviati con un file elettronico in formato word (o open office). Per il calcolo della lunghezza dei contributi riassunti nella tabella che segue, si raccomanda di utilizzare lo strumento "strumenti-conteggio parole" e leggere il numero di caratteri spazi inclusi di tutto il testo. A titolo di esempio una pagina ad interlinea singola scritta in carattere a corpo 12 Times New Roman conta circa 4700 caratteri spazi inclusi.

Il numero di caratteri orientativo per ciascuna rubrica è:

Rubrica	Numero di caratteri	Numero tabelle e/o figure
Edizione straordinaria	15.000-18.000	4
Più in dettaglio	15.000-18.000	4
La casella	10.000-12.000	
Click	4.000	3-4
Per voi giovani	10.000-12.000	2
La cassetta degli attrezzi	10.000-12.000	2-3
Linee guida	15.000-20.000	3-4
La parola ai genitori	10.000-12.000	2

Foto, figure e tabelle

Tutte le immagini che accompagnano un contributo devono essere corredate di una didascalia. Le tabelle e le figure devono avere un titolo e devono essere numerate, in modo da facilitare il riferimento nel testo. Le figure devono essere inviate in un file separato da quello di testo in formato JPG, TIFF o PPT.

Bibliografia

La bibliografia deve limitarsi ai riferimenti più rilevanti. Questi sono identificati nel testo con numeri arabi ed elencati alla fine del manoscritto in ordine di citazione. Il titolo dell'articolo deve essere in corsivo. Di seguito un esempio di bibliografia corretta:

Moher D, Schulz KF, Altman G. *The Consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials*. Lancet 2001;357:1191-4.

Quando gli autori non sono più di sei devono essere indicati tutti in bibliografia; se invece sono più di sei, si scrivono i nomi degli autori fino al sesto compreso, e si aggiunge et al. Ecco riportato un esempio:

Allen J, Wilcox, Rolv Terje Lie, Kari Solvoll, Jack Taylor, D Robert McConaughy, Frank Åbyholm, et al. *Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study*. BMJ 2007;437:322-9.

La paura dei vaccini

Mauro lavora nel mio ospedale. Da piccolo ha avuto la polio ma se l'è cavata. Ha difficoltà a fare le scale e se può evitarle è contento, e cerca di parcheggiare il più vicino possibile all'ingresso. Arianna è di un paese vicino Napoli e da più di 6 anni sta sulla sedia a rotelle. Ha avuto il morbillo nel 2002 e gli esiti di un'encefalite le hanno cambiato la vita. Luca era il figlio tanto desiderato di Andrea e Caterina. Chi se l'aspettava che la pertosse potesse uccidere? Eppure se n'è andato all'età di 6 mesi. Giacomo ha una cataratta congenita e una tetralogia di Fallot. La madre ha avuto la rosolia durante la gravidanza ed ora aspetta all'uscita della sala operatoria qualcuno che le dica come è andato l'intervento. Denise aveva solo la febbre, sembrava una banale influenza. Poi ha cominciato a stare male, sono comparse le petecchie ed i genitori sono corsi in ospedale. Ha lottato tra la vita e la morte per 10 giorni e ce l'ha fatta. Il meningococco l'ha risparmiata, anche se le ha lasciato orribili cicatrici su tutto il corpo.

Vorrei che qualche volta un giornalista cominciasse così un articolo sui vaccini. Andrebbe bene, no? C'è il pugno nello stomaco che bisogna dare al lettore per costringerlo a leggere il seguito dell'articolo. Sono notizie vere. Permetterebbero di affrontare il difficile argomento della paura di essere vaccinati. Già, oltre il 66% dei genitori che hanno risposto al sondaggio del TG1, ormai citato ovunque, ha votato per la risposta "Troppi vaccini, ho paura". Molti hanno reagito in maniera inconsulta. Qualcuno ritiene che le vaccinazioni siano ormai considerate una specie di religione, è una questione di ideologia.

Ma c'è una lettura che ci più sfugge e che è molto più allarmante. Non siamo capaci di comunicare con i genitori. La paura viene quando non si hanno conoscenze sufficienti per valutare i rischi rispetto ai benefici. Siamo principalmente noi a dover fornire queste informazioni, ma per spiegare bene le cose ci vuole tempo. Ne abbiamo? Certamente le vaccinazioni sono una cosa complicata. Ci sono alcuni aspetti tuttora controversi, sui quali bisogna ancora studiare. Bisogna ragionare sui dubbi. Bisogna condividere con le famiglie le certezze e le incertezze. Bisogna dire la verità. Le bugie, in questo campo più che in altri, hanno le gambe corte. E non bisogna scandalizzarsi. Pensate, della riemergenza del morbillo in Europa si sono occupate tante testate, tra cui anche dei quotidiani nazionali. La sintesi dei dati di sorveglianza più recenti sul morbillo in Europa, pubblicata su Lancet, ha fatto notizia. I più superficiali hanno pensato che la colpa è dell'immigrazione. Peccato che la maggior parte dei casi che hanno innescato focolai di morbillo vengono da altri paesi europei e che la riemergenza della malattia dipende dal fatto che le coperture vaccinali in alcune zone si sono abbassate: in Gran Bretagna per paura che il vaccino contro il morbillo faccia venire l'autismo, in Germania per l'opposizione alle vaccinazioni soprattutto da parte dei gruppi antroposofici, in Olanda per le obiezioni religiose, nei paesi dell'est europeo per la disintegrazione dei servizi di sanità pubblica...

C'è una figura che usiamo spesso tra le nostre diapositive quando parliamo delle strategie vaccinali. Fa vedere come, quando i casi di malattia sono ormai pochissimi, il pubblico pensa che vaccinare sia inutile e potenzialmente dannoso. In quella fase il rischio di perdita di fiducia da parte del pubblico e di diminuzione della copertura vaccinale è altissimo. La maggior parte delle volte ci vuole una nuova epidemia per capire che non si scherza e che se vogliamo arrivare al traguardo dell'eliminazione di alcune malattie trasmesse da persona a persona in tutto il mondo, in modo che non sia più necessario vaccinare, bisogna tenere duro fino alla fine. Non tutti hanno vissuto il morbillo in Campania nel 2002, ma noi l'esperienza di una epidemia che ci ricorda i rischi della malattia che vogliamo prevenire l'abbiamo già fatta.

Cosa ci manca allora? Una cosa fondamentale: una strategia di comunicazione. L'American Academy of Pediatrics nel 2008 ha sottoscritto un impegno che recita "marketing immunizations to families". Mi raccomando, marketing non si traduce vendere, si traduce studiare

le tecniche migliori per promuovere le vaccinazioni, per informare. E a noi chi ce le insegna le tecniche di comunicazione per informare le famiglie? Non ce le hanno fatte mai studiare. È possibile che per la vendita del più insignificante detersivo si mettano in campo energie e risorse alcune centinaia di volte maggiori di quelle che si investono per la salute? Davvero pensiamo che l'opuscolo carino oppure lo spot con l'infermiera che sorride siano sufficienti a promuovere la salute? Provate a pensare a quanti messaggi espliciti o subliminali ricevete in una sola giornata sulla bibita energetica più in voga, e fate un confronto con quelli che ricordate sulle vaccinazioni, oppure sulla prevenzione più in generale. La comunicazione efficace con i pazienti è probabilmente la scommessa più importante che dovremo affrontare nei prossimi anni, per una prevenzione e per una pediatria migliore. Sapendo che spendere risorse per questi scopi significa guadagnare salute. E anche soldi.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com



Giuseppe Pingitore, coordinatore della Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP e amico di tanti lettori, è stato aggredito il 13 gennaio scorso mentre usciva dall'Ospedale in cui lavora ad Ostia. Gli aggressori lo hanno colpito con una fiocina alle spalle ferendolo gravemente. Grazie al cielo Giuseppe sta molto meglio e, ai numerosi messaggi di auguri e di solidarietà che sono comparsi su tutte le liste e i forum frequentati dagli amici della SIAIP, sono felice di aggiungere quelli di tutto il Comitato di Redazione della RIAP. Ciao Giuseppe!

IL MORBILLO NON L'ABBIAMO ANCORA SCONFITTO

Attenti al morbillo. Nonostante l'Organizzazione Mondiale della Salute abbia come obiettivo l'eliminazione di questa malattia entro il 2010 nella regione europea, la situazione epidemiologica nel nostro continente non sembra suggerire che questo obiettivo sia raggiungibile. Il progetto EUVAC-NET, che ha permesso di aggregare dati sui casi di morbillo in 32 paesi europei tra il 2006 e il 2007, ci dice che in questo periodo numerosi focolai sono stati osservati in vari paesi d'Europa a causa di una copertura vaccinale non ancora ottimale in tutti i paesi. Nel periodo in studio i 32 paesi hanno segnalato un totale di oltre 12000 casi. L'85% di questi casi è stato segnalato dalla Romania, dalla Germania, dalla Gran Bretagna, dalla Svizzera e dall'Italia. La strada verso l'eliminazione del morbillo è ancora in salita ma è necessario continuare a promuovere la vaccinazione e mantenere l'attività di sorveglianza per questa malattia.

Muscat M, Bang H, Wohlfahrt J, et al. Measles in Europe: an epidemiological assessment. *Lancet* 2009; 373:383-9.

LA GENETICA DELLA MALATTIA DI KAWASAKI

Una delle ipotesi più accreditate sul meccanismo fisiopatologico della malattia di Kawasaki è che una infezione non identificata inneschi la malattia in individui geneticamente predisposti. Un gruppo australiano ha condotto uno studio genetico su 119 casi di malattia di Kawasaki e 135 controlli, ed un successivo studio di coorte giungendo all'osservazione di 893 casi di malattia di Kawasaki che sono stati confrontati a controlli di popolazione e familiari. Gli autori hanno esaminato l'associazione di 40 SNPs e di 6 aplotipi giungendo al termine dello studio con l'identificazione di 5 geni che sono potenzialmente legati alle attività di infiammazione, apoptosi, ed in generale alle patologie cardiovascolari. Le varianti genetiche identificate potrebbero rappresentare un profilo genetico suscettibile anche ad altre malattie cardiovascolari.

Burgner D, Davila S, Breunis WB, et al. A genome-wide association study identifies novel and functionally related susceptibility loci for Kawasaki disease. *PLoS Genet* 2009;5:e1000319.

LA MAPPA DELLE RINOCONGIUNTIVITI

Lo studio ISAAC aveva stimato la prevalenza e la gravità della rinocongiuntivite nelle aree del mondo tra il 1993 e il 1997. Questo studio ripete le misure 10 anni dopo utilizzando la stessa metodologia. Lo studio è stato in grado di raccogliere informazioni su più di un milione di bambini da 98 paesi diversi. La prevalenza media di sintomi compatibili con la diagnosi di rinocongiuntivite nei bambini tra 13 e 14 anni è risultata del 14,6% con un'ampia variabilità per paese, dall'1% al 45%. La prevalenza di rinocongiuntivite grave era più elevata in Africa (2,3%) rispetto all'Europa occidentale (0,4%). La prevalenza di rinocongiuntivite nei bambini da 6 a 7 anni di età era invece dell'8,5%, anche in questo caso con ampie variazioni geografiche. La comorbidità con asma era elevata soprattutto in Africa, nel Nord America e in Oceania.

Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.

9° CONGRESSO NAZIONALE SOCIETÀ ITALIANA DI INFETTIVOLOGIA PEDIATRICA

Firenze - Toscana - Palazzo dei Congressi
26-27/3/2009

9° SIMPOSIO DI SCIENZE INFERMIERISTICHE

Firenze - Toscana - Palazzo dei Congressi
26-27/3/2009

CONVEGNO SATELLITE SOCIETÀ ITALIANA DI IMMUNOLOGIA E ALLERGOLOGIA PEDIATRICA SIAIP TOSCANA

Allergia oggi: le risposte a nuovi e vecchi quesiti
Firenze - Toscana - Palazzo dei Congressi
28/3/2009
www.siaip.it

NOVITÀ IN ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA - III CORSO

Benevento - Campania
2-3/4/2009
www.siaip.it

IX GIORNATE PEDIATRICHE DELL'ISOLA D'ELBA

Aggiornamento interattivo in Pediatria Clinica e Neonatologia
Capoliveri - Isola d'Elba (LI) - Toscana
21-23/5/2009
www.pediatria.it

X GIORNATE PEDIATRICHE SALERNITANE CONGRESSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO IN PEDIATRIA

Amalfi (SA) - Campania
28-31/5/2009
www.pediatria.it

5° CONGRESSO NAZIONALE "IL BAMBINO DEL MEDITERRANEO. TERRITORIO ED OSPEDALE"

Nuove frontiere del Mediterraneo
Copanello di Staletti (CZ) - Calabria
28/5/2009 - 2/6/2009
www.sjp.it

VIETATO FUMARE

Che fumare fa male lo sappiamo. Che il fumo possa favorire l'insorgenza di allergie respiratorie è una questione discussa. Un gruppo austriaco ha tentato di testare questa ipotesi con un modello in vitro. Il modello aveva lo scopo di verificare se l'esposizione al fumo modificasse la permeabilità dell'epitelio bronchiale ad una serie di allergeni respiratori. Un monolayer di cellule epitelio bronchiali umane in coltura è stato esposto ad un estratto standardizzato di fumo di sigaretta. La permeabilità è stata studiata con allergeni respiratori marcati con I₁₂₅ e misurando la liberazione di istamina. L'esposizione al fumo di sigaretta ha aumentato più di tre volte la permeabilità dell'epitelio ed ha provocato un aumento della liberazione di istamina da parte dei basofili sensibilizzati. Gli autori concludono che il fumo di sigaretta può contribuire ad aumentare l'infiammazione in corso di allergia e a favorire la produzione di IgE.

Gangl K, Reininger R, Bernhard D, et al. Cigarette smoke facilitates allergen penetration across respiratory epithelium. *Allergy*. 2008 Dec 16 (Epub ahead of print).

SPORT E ALLERGIE

Su queste pagine avevamo già parlato dell'iperreattività respiratoria negli atleti. Un gruppo canadese ha studiato l'effetto a lungo termine dell'allenamento di nuotatori e di atleti che si allenavano all'aria aperta in confronto ad un gruppo di soggetti con asma lieve ed un gruppo di soggetti sani, in totale 128 individui. Il 69% dei nuotatori ed il 28% degli atleti avevano una iperreattività respiratoria. Il numero di neutrofili nello sputo era proporzionale al numero di ore di allenamento nelle due categorie di atleti. Il numero di eosinofili era massimo negli asmatici, intermedio nei nuotatori, e minimo nei soggetti sani e negli atleti che si allenavano all'aria aperta. Il numero di cellule dell'epitelio bronchiale non era correlato con l'iperreattività ma era significativamente aumentato nei nuotatori rispetto ai controlli sani e a quelli con asma.

Bougault V, Turmel J, St-Laurent J et al. Asthma, airway inflammation, and epithelial damage in swimmers and cold-air athletes. *Eur Respir J* 2009 Jan 7 (Epub ahead of print).

11° Congresso Nazionale SIAIP



CI SIAMO QUASI

Manca poco oramai, l'11° Congresso Nazionale della SIAIP è alle porte, che ci vuole che arrivi il 15 aprile? Non vedete l'ora? Siete emozionati? Già con la valigia in mano? Bè, noi sì, non vediamo l'ora.

Sarà un Congresso diverso, qualcosa di suo rimarrà nella vostra memoria, ripensandoci dopo anni e anni direte "Però, una fortuna aver deciso di parteciparvi". Forse ci stiamo sbilanciando un po' troppo, magari invece ci aspetterete all'uscita per farvi restituire i soldi (meno male che ancora nessuno ha mai pensato ad applicare la formula "soddisfatti o rimborsati" agli eventi scientifici), si vede che siamo audaci, che amiamo il rischio. Ma fino ad un certo punto, ché ci crediamo che sarà particolare. Non dal punto di vista della scenografia, sarà sobria; l'impegno c'è stato, invece, sui contenuti e sul modo di porgerli.

Ci siamo insomma domandati: "Cosa vorremmo avere, come partecipanti, dall'11° Congresso della SIAIP? Cosa vorremmo nel 2009, tempo di globalizzazione anche riguardo all'aggiornamento professionale? Perché si dovrebbe partire da Castrovillari, per dire, affrontare spese e disagi per giungere all'11° Congresso SIAIP, per imparare quello che le numerose e valide riviste pediatriche, le mailing list, Pubmed e tutto il resto ci portano fino a casa?" Il motivo può essere uno solo: il Confronto, con la C maiuscola.

Se non si può ampiamente approfittare della presenza contemporanea in una sala di più persone interessate ad un dato argomento, che senso ha utilizzare tante risorse per allestire un evento dal vivo? E il meglio dell'approfittamento non consiste esattamente nell'ascoltare una persona via l'altra, per quanto competenti, con scarse o nulle possibilità di interloquire. Già noi siamo molto timidi, se poi ci dicono "Siamo in forte ritardo, c'è tempo solo per due domande e che siano brevi" è il caso che ci ammutoliamo del tutto. E invece dobbiamo parlare, chiedere, rispondere, cambiare le nostre idee se ci sono validi motivi per farlo, per far sì che i Punti Fermi siano ben chiari e le Virgole Mosse un terreno fertile per brillanti intuizioni ed iniziative.

Quindi l'11° Congresso Nazionale SIAIP sarà incardinato sul Confronto, sulla discussione, sullo scambio di opinioni, senza pregiudizi, con il cuore e la mente liberi e i capelli al vento (chi li ha). Questo è quello che noi vorremmo avere da un evento dal vivo, se non fosse possibile allora meglio leggerci un bel numero della RIAP, seduti in poltrona con Sheryl Crow che intona "Run, baby, run" e delle buone bollicine in un calice. Per il resto, ci sembra che gli argomenti siano interessanti al punto giusto. Ci sono anche dei diversivi non puramente allergologici, come quelli delle due Tavole Rettangolari, che pure dovrebbero attrarvi perché riguardano il nostro futuro di pediatri. Potrete imparare a cosa stare attenti quando si legge (o si ascolta) una linea guida. E poi molto altro, date una profonda occhiata al programma che avete ricevuto con lo scorso numero della RIAP o potete prelevare, sempre aggiornato, dalla home page del sito web della SIAIP.

Alla fin fine, se proprio proprio volete il nostro disinteressato consiglio di amici, ebbene noi ci andremo, anzi togliamo pure una delle 2 "m", noi ci andremo. Vi aspettiamo dunque a Roma Mercoledì 15 aprile.

Appuntatevelo, mica potete mancare!



Stefano Turchi Soyo



Juan Carlos Pascual



	Sala Leptis Magna	Sala Orange I	Sala Orange II
Mercoledì pomeriggio 14-16	The Essentials su Allergie fantastiche o emergenti	Spazio Commissione Immunologia	Comunicazioni orali
Mercoledì pomeriggio 16-18	Breve Corso monografico LG Asma e AGREE	Spazio Commissione Vaccini	Tavola Rotonda su Modalità di aggiornamento
Mercoledì pomeriggio 18-20	Inaugurazione		
Giovedì mattina 9-11	La Recherche in Immunologia-Vaccinologia		
Giovedì mattina 11-13	Brain Storming su La Tolleranza alimentare	Spazio Commissione Rinoconjuntivite	Simposio Bambini prescolare con Wheezing
Giovedì pomeriggio 14.30-16.30	The Essentials su Il bambino al ergico e il Pdf	Spazio Commissione Asma	Tematiche e Allergie
Giovedì pomeriggio 16.30-18.30	Assemblea dei Soci		
Venerdì mattina 9-11	La Recherche in Allergologia		
Venerdì mattina 11-13	Brain Storming su L'Anafilassi	Spazio Commissione Diagnostica Allergologica	Simposio Rinite Allergica e ITS
Venerdì pomeriggio 14.30-16.30	The Essentials su Imenotteri, farmaci, nickel, additivi	Spazio Commissione AAOA	Comunicazioni orali News sui vaccini antinfettivi
Venerdì pomeriggio 16.30-18.30	Breve Corso Monografico Diagnosi allergologiche molecolari	Spazio Commissione Orticaria, Latice, Farmaci	Tavola Rotonda su Conflitto d' Interesse
Sabato mattina 9-11	La Recherche in Asmologia		
Sabato mattina 11-13	Brain Storming su La Prevenzione delle Allergie	Spazio Commissione ITS	Simposio IRR e Immunostimolanti



Stefano Miceli Sopo

*Dipartimento di Scienze
Pediatriche, Policlinico
"A. Gemelli", Università
Cattolica del Sacro Cuore,
Roma*

smicelisopo@rm.unicatt.it

*L'Autore dichiara di non avere
alcun conflitto di interesse
rispetto all'argomento trattato
nell'articolo.*

La Desensibilizzazione Orale Per Alimenti (DOPA): già routine o ancora sperimentazione?

IL SUGGERIMENTO

Non c'entra nulla ma, se non l'avete fatto, leggetevi "L'ombra del vento", di Carlos Ruiz Zafon. Avvincente ed economico, aspetterete il momento di riprenderlo in mano fino all'ultima pagina. Fermin, personaggio indimenticabile.

L'ISPIRAZIONE

Galeotto fu l'amico Giovanni B. Pajno che mi invitò a Messina a fargli da discussant per una sua presentazione sulla Desensibilizzazione Orale Per Alimenti (DOPA per me, SOTI per il resto del mondo, riconosco i miei difetti). La DOPA, breve e inutile inciso, consiste nella somministrazione, in tempo variabile (di solito mesi), di quantità crescenti dell'alimento a cui si è allergici, nella speranza di indurre la tolleranza specifica. "Ma cosa deve fare il discussant?" fu l'angosciosa domanda che mi autorivolsi. Dopo giorni e giorni di riflessione, giunsi alla conclusione che dovesse, il discussant intendo, elaborare un intervento critico, indurre una meditazione, e non, almeno necessariamente, porre domande più o meno pratiche per ricevere informazioni più o meno concrete, domande, insomma, come quelle che possono giungere dal pubblico: per quelle c'è, appunto, il pubblico, non desideravo usurparne il ruolo. Deciso, nel bene e nel male, per l'intervento critico, mi toccava solamente stabilire in quale direzione. E qui mi aiutarono alcuni genitori che giunsero nell'ambulatorio di allergologia pediatrica presso cui lavoro chiedendomi se potevano far fare al loro pargolo, affetto da allergia alimentare, la DOPA, appunto. "Come ne avete sentito?", un po' stupito. "Ma non si fa qua al Gemelli?" un po' stupiti. "Beh, non solo, a dire il vero, però ..."

IL PERÒ

"La DOPA può oggi essere considerata una terapia routinaria della Allergia Alimentare?". Può il paziente rivolgersi ad un Centro, qualificato a prescindere, e chiedere se può intraprendere un programma di DOPA? Lo può fare al di fuori di uno studio sperimentale che preveda l'autorizzazione di un Comitato Etico, la firma di un Consenso Informato e, soprattutto, la piena consapevolezza del bambino e dei suoi genitori di partecipare ad uno studio sperimentale? Ecco, questo "però" mi venne in mente alla richiesta dei genitori. Non solo per via di quest'ultima, ma anche per lo stimolo di Ute e dei suoi amici berlinesi (perdonerete la traduzione non molto brillante): "Nonostante sia necessario trovare una terapia etiologica per l'allergia alimentare, rima-

ne un certo scetticismo per la DOPA, a causa del rischio di eventi avversi e della mancanza di studi controllati con sufficiente numerosità campionaria”¹.

Ed ecco quindi che, tra la galeottosità dell'amico Giovanni B. Pajno, le mie perplessità circa il ruolo del discussant, la disinvoltura dei genitori richiedenti la DOPA, e lo scetticismo dei berlinesi, il mio intervento critico prese forma. Mi dissi che la risposta alla domanda faticosa "La DOPA può oggi essere considerata una terapia routinaria della Allergia Alimentare?" poteva essere elaborata tenendo conto perlomeno dei parametri, riguardanti la DOPA appunto, di cui dirò brevemente a seguire.

EFFICACIA

Certamente questo è il primo parametro da prendere in considerazione: se un trattamento non è efficace, cosa me ne importa di valutare costi, effetti avversi, difficoltà varie? E quando si vuol dire dell'efficacia di una qualsivoglia terapia (e la DOPA è una terapia, per la precisione una immunoterapia), gli studi randomizzati offrono le maggiori garanzie di validità interna e affidabilità dei risultati. Sebbene i primi studi di una certa consistenza sulla DOPA risalgano ad oramai dieci anni fa², di studi randomizzati non se ne è vista l'ombra fino al 2007 e ad oggi ne abbiamo solamente due¹³, entrambi riguardanti la DOPA per l'Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) IgE-mediata (e non è che ciò che si vede per un alimento possa automaticamente essere trasferito ad un altro, la stessa cosa vale per i meccanismi immunopatogenetici). Su questi due studi ci baseremo per farci un'idea dell'efficacia della DOPA. Incoraggiantemente, Giorgio Longo e i suoi amici triestini³ riportano che mentre nessuno dei 30 bambini tenuti a dieta di eliminazione (la popolazione di controllo) acquisì la tolleranza a quantità normali di alimento alla verifica dopo un anno, lo fece invece il 36% dei sottoposti a DOPA. Scoraggiantemente, Ute Staden e i suoi amici berlinesi¹ riportano che la percentuale di totalmente tolleranti a 21 mesi non differiva tra chi era stato sottoposto a DOPA (il 35% di 25 bambini) e chi aveva seguito la dieta di eliminazione (il 36% di

20 bambini). E dunque? Possiamo affermare con ragionevolezza che la DOPA è efficace? Il dubbio è condiviso dai berlinesi che, nella loro tabella 3 e a proposito dei bambini randomizzati alla DOPA che divennero pienamente tolleranti, si chiedono se il risultato sia da attribuire alla DOPA oppure alla storia naturale della loro allergia. Vi è però da ammettere che i bambini arruolati dai berlinesi erano più giovani (2.5 anni in media; 0.6 - 13 anni il range) che quelli arruolati dai triestini, avevano quindi maggiori probabilità di acquisire spontaneamente la tolleranza (si sa che queste probabilità si abbassano notevolmente se si è ancora allergici in età avanzata, per esempio oltre i 5 anni). Inoltre, a dirla tutta, aggiungendo, nello studio di Ute, ai pienamente tolleranti i parzialmente tolleranti, si arriva alla percentuale di 64% nel gruppo DOPA. E non ci furono parzialmente tolleranti nel gruppo a dieta di eliminazione. Ma è proprio proprio certo che sia questo il motivo, l'età dei bambini cioè, della enorme differenza di efficacia tra la DOPA triestina e la DOPA berlinese? Il mio cuore dice di sì, ma i medici vorrebbero qualcosa di più solido delle pulsioni del cuore, almeno così immagino. A sostegno di dette pulsioni vi sono una dozzina di studi sulla DOPA consistenti in serie di casi, non è poco e non è molto. Meglio sarebbe almeno un altro paio di studi randomizzati, sappiamo che sono in corso, attendiamo con ansia di leggerne i risultati.

SICUREZZA

Ci ricordano Longo et al.³ che, poiché il latte vaccino è un comune costituente di vari cibi, è stato stimato che il 75% degli individui allergici lo ingerirà accidentalmente in un periodo di 5 anni di dieta di eliminazione. Nonostante ciò, l'esito fatale per grave reazione allergica causata da assunzione accidentale di alimento è raro. Nel Lazio è stimabile, esagerando un po', che sia morto per anafilassi da latte vaccino un bambino ogni 1.000 con APLV IgE-mediata nel quadriennio 2000-2003 (Mauro Calvani, comunicazione personale). Poiché la DOPA prevede anche l'effettuazione a domicilio di incrementi della dose di alimento da assumere, quanti bambini vogliamo siano stati studiati prima di aver fiducia nella sua sicurezza riguar-

do all'esito fatale (perlomeno)? Perché certamente non si può proporre ad un paziente un provvedimento che gli aumenti questo rischio, soprattutto considerando che l'esposizione sarebbe volontaria. Per stabilire l'entità di questo rischio non è necessario che lo studio sia randomizzato, vanno bene anche le serie di casi. Bene, comprendendo generosamente tutto (e non è detto che sia corretto), arriviamo a meno 200 bambini dopati di cui, comunque e in effetti, non ne è morto nessuno. Ma una percentuale non indifferente (15%-20%) di essi ha dovuto interrompere la DOPA per effetti avversi di una certa consistenza.

I triestini si sono naturalmente preoccupati di questo aspetto fondamentale della questione e scrivono che hanno tentato di ridurre al minimo il rischio di eventi fatali: "La DOPA veniva iniziata in ospedale partendo da quantità molto piccole di latte vaccino e lì veniva continuata fino al raggiungimento di discrete quantità di latte". Questa precauzione è sufficiente se poi la DOPA proseguiva con gli incrementi a domicilio? Non sappiamo, direi io, e lo scrivono pure Longo et al. ³: "I nostri dati sono ancora insufficienti a valutare il reale rischio di eventi fatali o quasi-fatali in questi soggetti, e molte ricerche sono necessarie per confermare la sicurezza di questo approccio". E ancora: "Il rischio di anafilassi fatale durante la DOPA comparato con il rischio di anafilassi fatale dopo esposizione accidentale in pazienti a dieta di eliminazione deve ancora essere determinato sulla base di un più largo numero di pazienti e un più lungo periodo di sorveglianza". Lo scrivono i triestini, mica io, e concludono: "Pertanto, nonostante questi risultati incoraggianti (n.d.r.: i loro), la DOPA deve essere confinata a contesti clinici attentamente selezionati". Quali sono questi contesti? Mi pare che sia il punto nodale di questa riflessione. Sono contesti clinici di sperimentazione? Sono contesti clinici di assistenza sanitaria normale? E, in quest'ultimo caso, la "selezione" di cui ci dicono Longo et al. ³ è riferita alla competenza e alla esperienza dei medici? Oppure, o anche, al tipo di bambino e di famiglia da indirizzare alla DOPA? A questo proposito, è interessante notare che i triestini hanno escluso dal loro studio i bambini i cui genitori erano poco af-

fidabili riguardo alla loro capacità gestionale dell'eventuale emergenza. Quali sono i criteri per valutare l'affidabilità di un genitore? E poi, è sufficiente assicurarsi dell'affidabilità dei genitori? O deve essere valutata anche l'affidabilità di altri adulti che pure potrebbero essere impegnati in un procedimento di DOPA a domicilio come insegnanti scolastici o nonni e zii? Come si fa?

STANDARDIZZAZIONE

Quale protocollo scegliere? Non ve ne è uno uguale ad un altro: si va dalla prudenza della somministrazione sublinguale, a domicilio e per mesi di piccole quantità non deglutite di Delfina De Boissieu et al. ⁴ all'audacia di rapidi (3-7 giorni) incrementi effettuati in ospedale con kit di emergenza alla mano di Ute Staden et al. ⁵. E nel mezzo vi sono tempi, dosi e luoghi molto vari. Su quale base scegliere? Persino io ne ho elaborato uno mio, ispirato alle mie esigenze personali (paura e scarsità di collaboratori). Quali sono le caratteristiche del paziente ideale? Longo et al. ³ propongono la DOPA a chi ha gravi reazioni allergiche, Staden et al. scrivono: "I bambini con livelli bassi o moderati di IgE sieriche sembrano essere quelli che ne beneficiano maggiormente, mentre i pazienti con alti livelli di IgE sieriche e fattori di rischio aggiuntivi, come la rinocongiuntivite allergica o l'asma, sembrano essere i bambini più difficili da gestire con la DOPA." "Tuttavia" - continuano i berlinesi - "questi sarebbero proprio i bambini che trarrebbero il maggior vantaggio, perché sono quelli che hanno maggiori probabilità di avere una allergia alimentare persistente. Da questo punto di vista, la DOPA è una possibile opzione specialmente per i pazienti con allergia alimentare persistente per i quali una rigorosa conduzione della dieta di eliminazione non può essere garantita, o per coloro che hanno maggior desiderio di mangiare quell'alimento". E chiudono "Se una stretta supervisione di un allergologo esperto può essere fornita". E poi, ci sono ancora altre questioni circa la standardizzazione della metodologia della DOPA:

- La DOPA è solamente per le allergie alimentari IgE-mediate? Abbiamo solo rare segnalazioni di DOPA in reazioni avverse ad alimenti non IgE-mediate ⁶.

- Qualora la DOPA avesse successo in condizioni "normali", dobbiamo verificare la tolleranza all'alimento in condizioni di stress? È stato riportato, per esempio, che lo sforzo fisico effettuato a qualche ora di distanza dall'ingestione dell'alimento adoperato per la DOPA può indurre la comparsa di una reazione anafilattica^{7,8}. Dobbiamo quindi effettuare dei Test di Provocazione Orale (TPO) seguiti da adeguato sforzo fisico dopo aver indotto la tolleranza con la DOPA?
- E anche altre sono le condizioni che possono aumentare o mutare la reattività dell'individuo all'alimento: Ute Staden et al.¹ citano, oltre all'esercizio fisico, le infezioni, il riacutizzarsi di allergie ai pollini, e poi vi sono la concomitante assunzione di lipidi, o di alcuni farmaci. Dobbiamo verificare che la tolleranza regga sotto tutte queste condizioni prima di liberalizzare la dieta completamente?

ORGANIZZAZIONE

A causa della possibilità di eventi avversi anche gravi, Longo et al.³ hanno giustamente assicurato la reperibilità telefonica 24 ore su 24 a 30 bambini per un anno ciascuno e affermano di continuare a fare così. Quale organico dovrebbe quindi avere il Centro di Allergologia che volesse offrire la DOPA? Chi può permettersi tanto? In alternativa, la maggioranza dei pazienti che vorranno sottoporsi alla DOPA dovranno trasferirsi per mesi (perché mesi dura la DOPA, salvo rare eccezioni) in un'altra città?

La realizzazione di un programma di DOPA è onerosa, tanto da far scrivere ai triestini: "In aggiunta ai rischi legati alla DOPA, il coinvolgimento che tale protocollo richiede all'intera famiglia è significativo. Un livello adeguato di coinvolgimento è richiesto anche per i medici. La disponibilità telefonica 24 ore su 24 è cruciale nel sostenere e consigliare i genitori mentre seguono la parte domiciliare della DOPA; e ciò richiede la piena collaborazione dei medici. Per queste ragioni, è obbligatorio che la DOPA venga affrontata da genitori e medici molto motivati".

La DOPA è terapia da ospedalieri, principalmente anche se non solo, almeno ospedalieri sono la maggioranza delle esperienze pubblicate. Avranno, questa categoria di me-

dici, sufficienti motivazioni per affrontare un simile protocollo? L'avranno di questi tempi? E se ci fossero le motivazioni, come è possibile e augurabile che sia (per esempio, io l'avrei), ci sono le coperture burocratico-amministrativo-medico-legali? Ci sono ora?

MANTENIMENTO

Ultimo parametro di questo mio intervento critico, me ne sarà certamente sfuggito qualcuno, ci penserete voi attenti lettori della RIAP a completare l'opera scrivendo al Direttore. Avvertono, dunque e infine, i triestini³, maestri di DOPA meritatamente pluricitati in questa occasione: "Noi raccomandiamo ai nostri pazienti di assumere costantemente il latte vaccino negli anni a seguire la DOPA, al fine di promuovere la riduzione del livello di IgE sieriche specifiche e il rischio di una recidiva dei sintomi nel caso l'assunzione del latte vaccino fosse interrotta." Infatti, almeno per il latte vaccino, è stata riportata la rottura della tolleranza acquisita con la DOPA a seguito del digiuno riguardo allo stesso⁹. E come mai si potrà fare a mantenere la tolleranza per quegli alimenti che sono certamente meno consueti del latte vaccino? Pensiamo all'uovo, o al pesce, o alle nocciole, o al kiwi, o alle arachidi: tutti alimenti per i quali esistono pubblicazioni da DOPA e che, teoricamente, dovrebbero essere ingeriti quotidianamente dal bambino una volta ultimata con successo la DOPA. Nel dettaglio, quando e quanto bisognerà ingerirne? E se uno lo dimentica o si stufa?

ALLA FIN FINE

Cari amici lettori della RIAP, io credo nella DOPA, questo mio intervento critico non intende metterla in discussione. Il titolo parla chiaro: non è che qui si voglia dire di DOPA sì o DOPA no. DOPA sì, senz'altro, ma già praticabile al di fuori dei protocolli sperimentali? Bèh, rifletteteci anche voi e scrivete al Direttore la vostra opinione.

Nel frattempo la mia non differisce poi molto da quella del grande Robert Wood che, nell'editoriale¹⁰ a commento del pregevole studio di Longo et al.³, così si esprime: "A questo punto, il futuro della immunoterapia orale e sublinguale dell'allergia alimentare è di gran lunga più chiaro. Fortunatamente ci sono molti

studi clinici in corso, e molti altri sono in progettazione, e ciò ci dà grandi speranze per i prossimi anni. Tuttavia, ci sono ancora molte domande senza risposta ed è prudente affermare che questo trattamento non sarà pronto per un utilizzo generale per molti anni.”

Insomma, per me la DOPA è ancora sperimentale. E se seguite un bambino che potrebbe essere candidato alla DOPA, avviatelo ad uno degli studi in corso. La SIAIP, per esempio, attraverso la sua Commissione AAADA (Anafilassi, Allergia Alimentare, Dermatite Atopica), ne ha in corso uno ben costruito, la referente è Iride Dello Iacono (iridedello@hotmail.com). *Why not?*

ADDENDUM - ROBERT SAPEVA QUELLO CHE SCRIVEVA ...

... quando ci preannunciava altri studi sull'argomento. E infatti, mentre si correggevano le bozze di questo piccolo scritto, ecco spuntare l'articolo sul suo di studio, in verità di Justin Shripak et al.¹¹, Robert occupa l'ultima posizione nell'elenco degli autori, di tutto rispetto. Cambia qualcosa questa novità per la mia domanda principale? Direi di no, e vi spiego le ragioni.

Gli statunitensi allestiscono il primo studio clinico in doppio cieco sulla DOPA (sempre per latte vaccino), quelli di Longo et al.³ e di Staden et al.¹ erano sì randomizzati ma in aperto. I risultati di Justin sono dunque metodologicamente i più affidabili e rappresentano una ulteriore, e robusta, prova che la DOPA è efficace. Gli individui arruolati avevano almeno 6 anni e una età mediana di 9 anni, quindi non è sospettabile che i risultati positivi siano stati raggiunti per il trascorrere del tempo, come per Staden et al.¹, anche perché del gruppo placebo nessuno li raggiunse.

Quanto è stata efficace la DOPA nelle mani di Justin e dei suoi amici statunitensi? Molto, certamente, ma non del tutto, solamente 4/13 (31%) dei pazienti del gruppo attivo riuscirono a tollerare il quantitativo massimo (240 ml circa) al Test di Provocazione Orale dopo aver ultimato il procedimento di DOPA. Gli altri 9/13 si fermarono prima, pur aumentando in tutti i casi, spesso considerevolmente, la loro soglia di tolleranza quando venivano sottoposti al test di provocazione orale finale, post-DOPA.

E sì, perché la DOPA statunitense è ancora una volta diversa da tutte quelle che l'hanno preceduta. Intanto, i pazienti non compivano incrementi della dose di latte a domicilio, gli incrementi li facevano soltanto in ospedale, poi il paziente assumeva la stessa dose a domicilio per un paio di settimane. E poi, raggiunta la dose di 500 mg di proteine liofilizzate (= 15 ml di latte vaccino), questa veniva mantenuta per 13 settimane al termine delle quali veniva eseguito un TPO in doppio cieco per saggiare la reattività dell'individuo a dosi crescenti fino a raggiungere la dose cumulativa di 240 ml, stabilita dagli autori e di cui ho sopra detto.

Un protocollo dunque che si affida alla ingestione per un tempo discretamente lungo (4 mesi circa) di una dose di mantenimento relativamente piccola (15 ml di latte vaccino) nel tentativo di raggiungere la desensibilizzazione (gli autori sottolineano che non possono parlare di tolleranza) a dosi "normali". Un protocollo che prevede l'effettuazione degli incrementi di dose esclusivamente all'interno di un ambiente (l'ospedale) in grado di affrontare eventuali emergenze. Un protocollo che esclude dall'arruolamento quei pazienti con reazioni anafilattiche seguite da ospedalizzazione e/o che non tolleravano almeno 12 mg di proteine del latte vaccino (= 0,36 ml) al TPO effettuato all'inizio del percorso (insomma, un protocollo che esclude i pazienti più a rischio di reazioni gravi). Un protocollo, infine, che mi pare privilegi molto l'aspetto della sicurezza, quell'aspetto che prima di ogni cosa mi ha fatto concludere, del resto in buona compagnia, che la DOPA è una pratica da ritenere ancora sperimentale.

Ebbene, nonostante il prudente disegno dello studio di Justin e dei suoi amici, l'uso dell'adrenalina a domicilio si rese necessario in 2/13 dei pazienti del gruppo attivo, cioè nel 15% dei casi, non mi pare pochissimo.

Queste le mie ragioni, dovrei dunque cambiare idea dopo Justin?

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- ² Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G,

- Milani A, Gasbarrini GB. *Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization*. Hepatogastroenterology 1998;45:52-8.
- ³ Longo G, Barbi E, Berti I, Meneghetti R, Pittalis A, Ronfani L, Ventura A. *Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:343-7.
 - ⁴ de Boissieu D, Dupont C. *Sublingual immunotherapy for cow's milk protein allergy: a preliminary report*. Allergy 2006;61:1238-9.
 - ⁵ Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Danenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, Ziegert M, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. *Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:418-9.
 - ⁶ Nucera E, Schiavino D, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E, Lombardo C, et al. *Oral rush desensitization with tomato: a case report*. J Investig Allergol Clin Immunol 2006;16:214-7.
 - ⁷ Calvani M, Miceli Sopo S. *Exercise-induced anaphylaxis caused by wheat during specific oral tolerance induction*. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98(1):98-9.
 - ⁸ Caminiti L, Passalacqua G, Vita D, Ruggeri P, Barberio G, Pajno GB. *Food-exercise-induced anaphylaxis in a boy successfully desensitized to cow milk*. Allergy 2007;62:335-6.
 - ⁹ Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. *Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy?* Allergy 2005;60:1320-2.
 - ¹⁰ Wood RA. *Food-specific immunotherapy: past, present, and future*. J Allergy Clin Immunol 2008;121:336-7.
 - ¹¹ Skripak JM, Nash SD, Rowley H, Brereton NH, Oh S, Hamilton RG, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2008;122:1154-60.





Maria La Rocca
Simona Graziani
Loredana Chini
Marco Chianca
Stefania Corrente
Roberta Iannini
Marie Laure Yammine
Romina Silenzi
Silvia Di Cesare
Ilaria Tresoldi
Paolo Rossi
Viviana Moschese

Centro Interdisciplinare
di Pediatria Specialistica
Allergologia-Immunologia,
Policlinico "Tor Vergata",
Università "Tor Vergata",
Roma

moschese@med.uniroma2.it

Gli Autori dichiarano di
non avere alcun conflitto
di interesse rispetto
all'argomento trattato
nell'articolo.

L'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI)

**Nell'ambito dello studio dell'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia per il
CSSID-AIEOP-IPINET:**

**M.A. Avanzini¹, R. Carsetti², M. Marconi³, C. Pignata⁴, A.R. Soresina⁵, R. Consolini⁶,
G. Bossi⁷, A. Trizzino⁸, S. Martino⁹, F. Cardinale¹⁰, P. Bertolini¹¹, G. Marseglia³, M. Zecca⁷,
I. Quinti¹², R. Rondelli¹³, M.C. Pietrogrande¹⁴, A. Plebani¹⁵**

¹ Laboratorio di Immunologia e Trapianti, IRCCS Policlinico "S. Matteo", Pavia; ² Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", IRCCS, Roma; ³ Dipartimento di Pediatria, Università di Pavia; ⁴ Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II" di Napoli; ⁵ Clinica Pediatrica Spedali Civili di Brescia; ⁶ Clinica Pediatrica III, Università di Pisa; ⁷ Clinica Pediatrica, IRCCS Policlinico "S. Matteo", Pavia; ⁸ Oncoematologia Pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Palermo; ⁹ Dipartimento di Scienze Pediatriche e dell'Adolescenza, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino; ¹⁰ Clinica Pediatrica III, Università di Bari; ¹¹ Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera di Parma; ¹² Dipartimento di Medicina Clinica, Divisione di Allergologia ed Immunologia, Università di Roma "La Sapienza"; ¹³ Dipartimento di Pediatria, Università di Bologna; ¹⁴ Clinica Pediatrica II, Università di Milano; ¹⁵ Clinica Pediatrica Spedali Civili di Brescia, Coordinatore del CSS-ID-AIEOP/IPINET

L'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia (THI), descritta per la prima volta nel 1956 da Gitlin e Janeway, è un'immunodeficienza caratterizzata da un ritardo nel normale processo di sintesi delle IgG, eventualmente associato ad un difetto degli altri isotipi, che generalmente esordisce dopo il primo semestre di vita, quando il lattante perde gli anticorpi materni acquisiti per via transplacentare durante le ultime settimane di gestazione. Tale condizione deve essere distinta dall'ipogammaglobulinemia fisiologica dell'infanzia, che descrive il fisiologico processo di riduzione delle IgG, conseguente alla perdita degli anticorpi materni¹⁻⁴, che si realizza nei nati a termine tra il terzo ed il sesto mese di vita, seguita poi da un progressivo incremento della produzione anticorpale autoctona, fino al raggiungimento di livelli di IgG analoghi a quelli dell'adulto, intorno ai cinque anni di età. Diversamente, nei bambini con sospetta THI, i livelli di IgG non aumentano come ci si aspetterebbe e rimangono bassi per l'età, normalizzandosi solo successivamente entro i 24-48 mesi di vita. La diagnosi di Ipogam-

maglobulinemia viene quindi confermata solo a posteriori come "transitoria", per il successivo normalizzarsi dei valori delle immunoglobuline.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza di questo disordine immunologico attualmente non è ben definita e, nonostante venga considerata poco frequente, si è visto che in Giappone rappresenta circa il 18,5% delle immunodeficienze primitive (IDP) ⁵. Alcuni Autori, come Walker, ritengono che l'incidenza della THI sia pari a quella del Difetto Selettivo di IgA (I: 1/600-1/700), per altri la THI rappresenta meno del 5% delle immunodeficienze primitive diagnosticate presso i centri specialistici ^{6,7}. Le difficoltà nello stabilire la reale incidenza di questa patologia potrebbero essere correlate al fatto che l'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia non è associata necessariamente a sintomi clinici importanti ed alcuni casi restano così non identificati ⁸. Una maggiore incidenza della THI è stata inoltre comunemente riconosciuta in bambini che presentano una familiarità positiva per altre condizioni di immunodeficienza primitiva ^{3,9}.

FISIOPATOLOGIA

Sono stati variamente annoverati come possibili meccanismi patogenetici responsabili della THI un ritardo nella maturazione funzionale dei linfociti B ¹⁰, un deficit dei linfociti T helper, o un'alterazione nel processo di maturazione dei linfociti T ¹¹, con conseguente insufficienza funzionale dei linfociti B. Recentemente, nella THI, è stato anche osservato uno squilibrio nella secrezione delle citochine, ed in particolare un'elevata secrezione di IL-12 in associazione ad un aumentato numero di monociti che esprimono l'IL-12 ⁸. La THI potrebbe pertanto rappresentare una patologia con un'eccessiva risposta di tipo Th1 (cellulo-mediata), associata ad una up-regolazione nella secrezione dell'IL-12. Analoghe alterazioni sono state precedentemente riportate in pazienti affetti da Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) e da Difetto selettivo di IgA, condizioni che possono rappresentare l'evoluzione di una diagnosi iniziale di THI ⁸. Un ruolo importante

per la comprensione della THI è rappresentato dall'età. Infatti è stato dimostrato che esistono differenze quantitative e qualitative della risposta anticorpale del neonato rispetto a quella dell'adulto. La THI potrebbe rappresentare dunque un importante modello umano per comprendere lo sviluppo della risposta dei linfociti B nei primi anni di vita e ciò con importanti implicazioni per l'immunoterapia pediatrica e le vaccinazioni.

PROTOCOLLO DI STUDIO CSSID-AIEOP/IPINET

A differenza di altre forme di immunodeficienze primitive, per le quali sono stati elaborati i criteri diagnostici dal Gruppo Europeo per lo Studio delle Immunodeficienze (ESID) e dal Gruppo Panamericano per lo Studio delle Immunodeficienze (PAGID), che consentono di porre diagnosi a diversi livelli di accuratezza ("certo", "probabile" o "possibile"), la THI è un'immunodeficienza per la quale non è ancora possibile eseguire una diagnosi "certa" o "definitiva" su base molecolare, né una diagnosi "probabile" nei primi anni di vita. La conferma diagnostica, come riportato precedentemente, si ha solo a posteriori quando si assiste alla normalizzazione dei valori di IgG e degli altri isotipi di immunoglobuline precedentemente risultati bassi per l'età. Nel 2003 è stato istituito un protocollo di raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per l'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia nell'ambito del Comitato Strategico e di Studio delle Immunodeficienze Primitive dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) e del Network Italiano delle Immunodeficienze Primitive (IPINET) per meglio definire questa condizione clinica e la sua storia naturale. I criteri di inclusione dei pazienti con diagnosi iniziale "sospetta" di THI comprendono: a) soggetti di entrambi i sessi ed età compresa tra 12 e 36 mesi con valori di IgG ed IgA e/o IgM < 2DS per età; b) valori di linfociti B > 2%; c) esclusione di altre forme di ipogammaglobulinemia. In accordo con altri studi ^{4,12-14}, la maggior parte dei bambini è stata identificata per una storia di infezioni ricorrenti e per il riscontro, durante una valutazione immunologica, di bassi valori di IgG.

DATI CLINICI ALLA DIAGNOSI

I dati ottenuti dall'analisi delle schede di registrazione di 77 pazienti hanno mostrato una predominanza della THI nel sesso maschile (71% dei casi, pari a 55/77 pazienti) e la presenza di familiarità positiva per immunodeficienze primitive in 4/77 pazienti (5% dei casi), uno dei quali presentava un'anamnesi familiare positiva per consanguineità. Il nostro studio ha evidenziato che il 91% (70/77) dei pazienti al momento della diagnosi era sintomatico, con esordio dei sintomi all'età media di 10 mesi (range 1- 35 mesi). Come riportato nella Tabella I, le manifestazioni cliniche principali erano rappresentate da infezioni, allergie e manifestazioni autoimmuni identificate rispettivamente nel 91% (64/70), nel 47% (33/70) e nel 4% (3/70) dei casi.

L'approccio terapeutico, al di fuori degli episodi acuti, ha richiesto un regime di antibiotico-profilassi (AP) nel 12% (10/77) dei bambini e il trattamento sostitutivo con immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) nel 5% (4/77). In 2 pazienti (3%) è stato necessario effettuare un trattamento combinato con IVIG e AP.

Dati immunologici alla diagnosi

Nei nostri pazienti il difetto di IgG era isolato nel 42% (32/77) dei casi e variamente combinato ad un difetto degli altri isotipi di immunoglobuline nel 31% (24/77). Nel 27% (21/77) dei pazienti sono stati rilevati bassi valori di tutti gli isotipi. La valutazione della risposta anticorpale specifica post-vaccinale anti-tetanic ed anti-epatite B ha mostrato bassi livelli anticorpali rispettivamente nel 16% (7/44) e nel 17% (8/46) dei pazienti. Il dosaggio degli anticorpi anti pneumococco, testati prima ed a distanza di almeno 4 settimane dalla vaccinazione con vaccino coniugato e/o polisaccaridico, ha consentito di osservare un'adeguata risposta vaccinale nel 96% (26/27) dei bambini. L'unico paziente che ha mostrato una bassa risposta anticorpale allo pneumococco presentava familiarità per ICV. I valori delle sottopopolazioni linfocitarie T (CD3+, CD4+, CD8+), dei linfociti B (CD19+, CD20+), delle cellule B mature (CD22+, CD27) (69,5% ± 6,9%), memory (CD24+, CD27+) (13% ± 5,3%) e transizionali (CD24^{bright}, CD38^{bright}) (10,6% ± 6,8%) sono risultati comparabili a quelli dei controlli sani di pari età.

TAB. I.

Manifestazioni cliniche di 70 pazienti con diagnosi iniziale di THI.

Manifestazioni	N° di pazienti (%)*
Infezioni	64/70 (91)
Infezioni del tratto respiratorio	53/64 (83)
• Infezioni delle alte vie respiratorie	22/64 (34)
• Bronchiti	20/64 (31)
• Otiti	17/64 (26,5)
• Bronchioliti	14/64 (22)
• Polmoniti	8/64 (12,5)
Infezioni Gastrointestinali	15/64 (23)
Infezioni del tratto urinario	9/64 (14)
Febbre	5/64 (8)
Infezioni severe	7/64 (11)
• Ascessi	5/64 (8)
• Sepsi	1/64 (1,5)
• Infezioni da HZV	1/64 (1,5)
• Epatiti	2/64 (3)
• Osteomieliti	2/64 (3)
Altre infezioni	7/64 (11)
Allergie	33/70 (47)
Dermatite atopica	11/33 (33)
IPLV	9/33 (26)
Asma	6/33 (18)
Diarrea/Malassorbimento	6/33 (18)
Ritardo di crescita	6/33 (18)
Riniti	2/33 (6)
Congiuntiviti	1/33 (3)
Orticaria	2/33 (6)
Malattie autoimmuni	3/70 (4)
Neutropenia	2/3 (67)
Anemia emolitica autoimmune	1/3 (33)
Altre manifestazioni	7/70 (10)
Reflusso vescico-ureterale	1/7 (14)
Ritardo psicomotorio	3/7 (43)
Intolleranza al fruttosio	2/7 (29)
Ernia scrotale	1/7 (14)

Numero (%) dei pazienti che hanno presentato almeno una manifestazione clinica. La percentuale totale risulta essere maggiore di 100% poiché alcuni pazienti hanno avuto più di una manifestazione clinica.

Follow-up

Come mostrato nella Figura 1, a distanza di 3 anni dalla diagnosi, l'analisi delle schede di follow-up, ottenute da 57 pazienti (età media 30 mesi), ha mostrato una spontanea

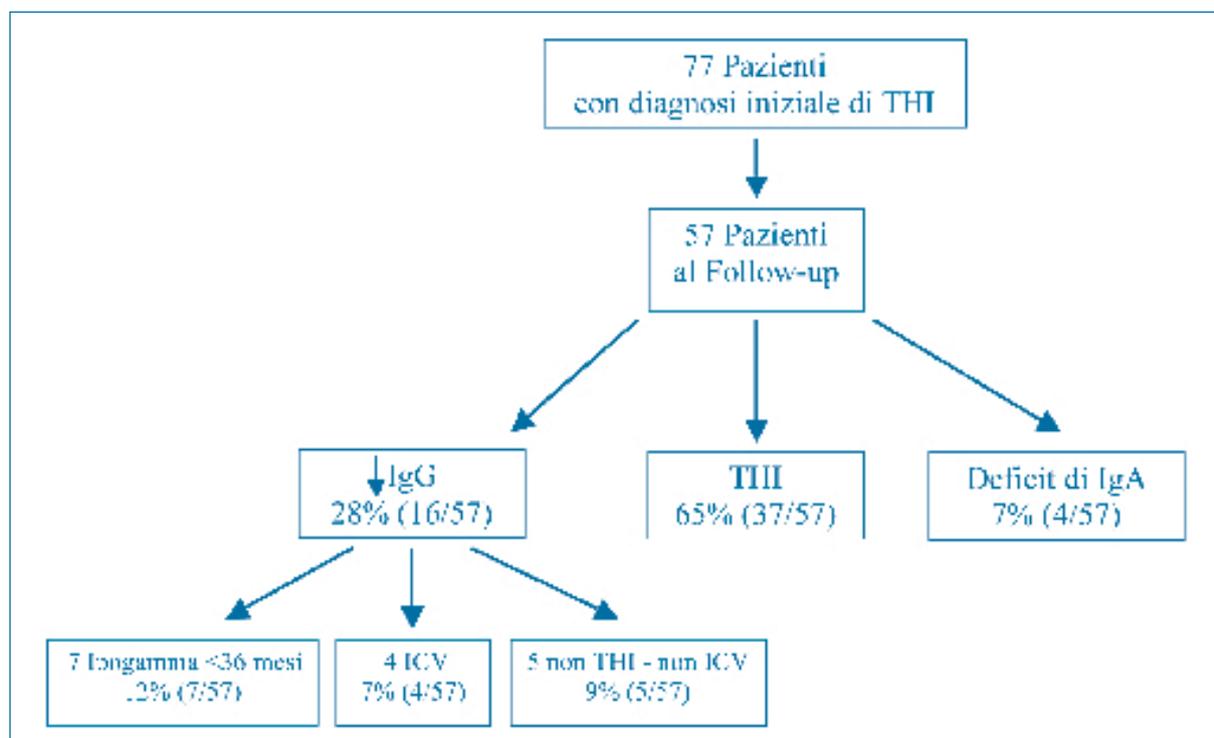


FIG. 1.

Follow-up dei pazienti con diagnosi iniziale di THI.

normalizzazione di tutti gli isotipi di immunoglobuline nel 65% (37/57) dei pazienti con conseguente diagnosi definitiva di Ipogammaglobulinemia Transitoria, la presenza di un Difetto Selettivo di IgA nel 7% (4/57) dei casi e la persistenza di bassi valori di IgG (Ipogammaglobulinemia persistente) nel 28% (16/57) dei casi. Di questi 16 bambini con Ipogammaglobulinemia persistente, in 4 (4/57; 7%) è stata posta diagnosi di ICV mentre in 5 (5/57; 9%), vista l'assenza di caratteristiche cliniche e di laboratorio riconducibili ad una IDP nota, è stata riscontrata la condizione di Ipogammaglobulinemia non THI-non ICV. Per quest'ultima categoria di pazienti il monitoraggio clinico e di laboratorio potrà fornire utili informazioni per una migliore caratterizzazione e classificazione di tale/i IDP. Considerando che nella maggior parte dei nostri pazienti con THI (29/41; 71%) la normalizzazione si verificava entro i 24 mesi di vita, la persistenza di bassi valori di IgG in bambini di età > 24 mesi può essere considerata un marker predittivo di altre forme di immunodeficienze. Tale normalizzazione si è accompagnata, inoltre, ad una riduzione della gravità degli

episodi infettivi. Diversamente i pazienti con Ipogammaglobulinemia persistente mostravano una maggiore incidenza ($p < 0,01$) di infezioni gravi, quali polmoniti, infezioni delle vie urinarie, gastroenteriti, e di disturbi autoimmuni (Fig. 2).

Valutazione delle sottopopolazioni dei linfociti B di memoria in bambini con diagnosi definitiva di THI e di Ipogammaglobulinemia persistente

Al fine di chiarire i meccanismi patogenetici che sottendono l'Ipogammaglobulinemia Transitoria dell'Infanzia, una maggiore attenzione, nell'ambito delle sottopopolazioni delle cellule B, è stata rivolta allo studio dei linfociti B di memoria. Nell'uomo sono state infatti descritte due popolazioni di cellule B di memoria: le cellule IgM memory (IgM^{bright} , IgD^{dull}) e le cellule *switched* di memoria (IgM^{neg} e IgD^{neg}). Un nostro precedente studio aveva già evidenziato il ruolo delle cellule B di memoria come marker predittivo dell'evoluzione di una diagnosi iniziale di THI verso forme di ipogammaglobulinemia più complesse¹⁵. Nel nostro studio, la valutazione delle sotto-popolazioni delle cellule B di memo-

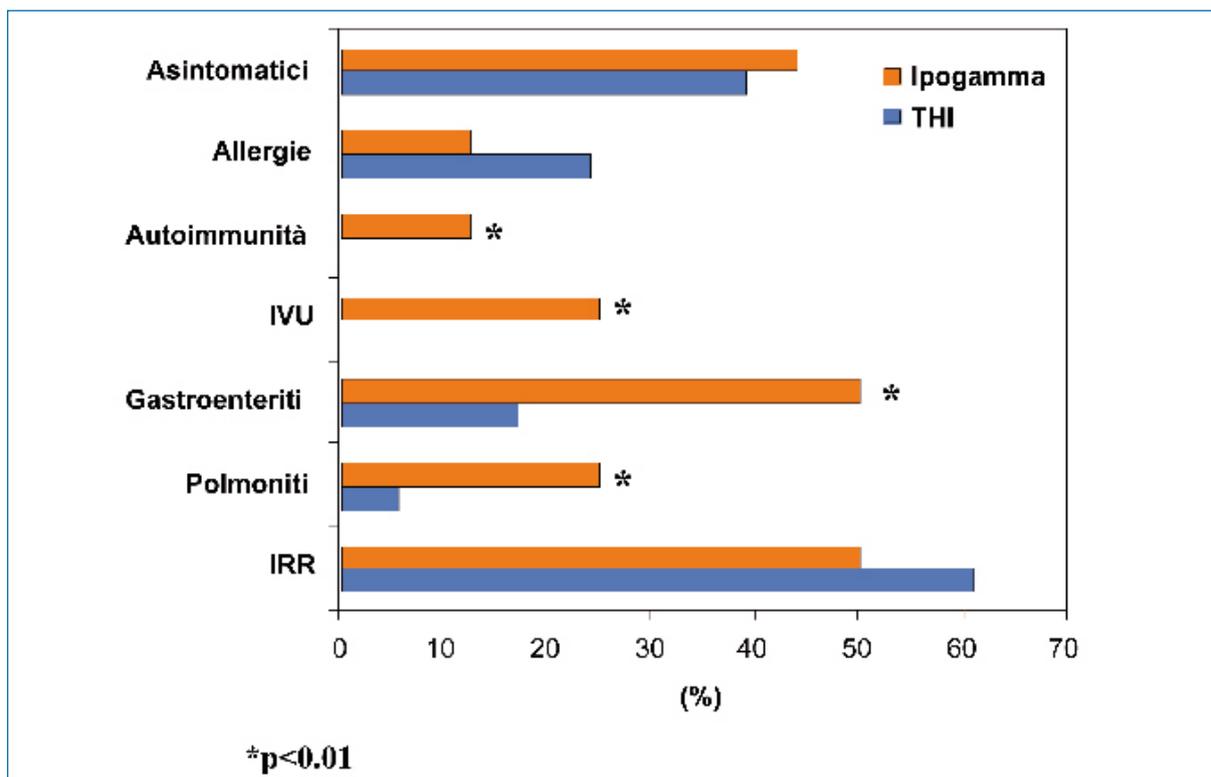


FIG. 2.

Manifestazioni cliniche al follow-up in 41 pazienti con diagnosi definitiva di THI ed in 16 pazienti con ipogammaglobulinemia persistente.

ria, ci ha consentito di confermare nei pazienti con una diagnosi definitiva di ipogammaglobulinemia persistente una ridotta espressione di IgM e *switched memory B cells*, rispetto alla popolazione dei controlli (8,6% e 5%; 14,3% e 12%, rispettivamente; $p < 0,01$). In particolare la ridotta espressione di *switched memory B cells* emergeva già al momento della diagnosi nei pazienti con ipogammaglobulinemia persistente (4,25% contro 7,4% nei controlli, $p < 0,05$). L'analisi delle sottopopolazioni delle cellule B memory nei bambini con diagnosi definitiva di THI ha mostrato invece un incremento dei valori di IgM e *switched memory B cells* tra la diagnosi ed il follow-up (rispettivamente 7,3% e 3,3% alla diagnosi e 9,4% e 5,6% al follow-up) analogamente a quanto osservato nei controlli (7,4% e 6% alla diagnosi; 10% ed 7,4% al follow-up). Nella popolazione dei pazienti in esame è stata inoltre valutata la produzione in vitro delle immunoglobuline (IVAP)¹⁶ che ha rilevato un aumento della produzione di IgG dalla diagnosi al follow-up nel gruppo dei pazienti con diagnosi definitiva di THI, in ac-

cordo con il decorso favorevole di questa condizione clinica. Al contrario, nei pazienti con ipogammaglobulinemia persistente la ridotta produzione in vitro delle IgG, osservata alla diagnosi, persisteva al follow-up oltre i 24 mesi di vita (Fig. 3).

CONCLUSIONI

Il monitoraggio dei pazienti con diagnosi iniziale di THI ha permesso quindi di rilevare che nel gruppo di bambini con diagnosi definitiva di THI la normalizzazione dei valori di IgG avviene generalmente entro i 24 mesi di vita. D'altro canto, i pazienti con ipogammaglobulinemia persistente oltre i 24 mesi di età mostrano caratteristiche cliniche e di laboratorio analoghe ai pazienti con ICDV, quali una maggiore incidenza di infezioni gravi e malattie autoimmuni, una ridotta percentuale di sottopopolazioni di cellule B della memoria, IgM e *switched*, ed una ridotta funzionalità anticorpale. I nostri dati, in accordo con studi precedenti^{17,18}, supportano pertanto l'ipotesi che pazienti con diagnosi iniziale di THI

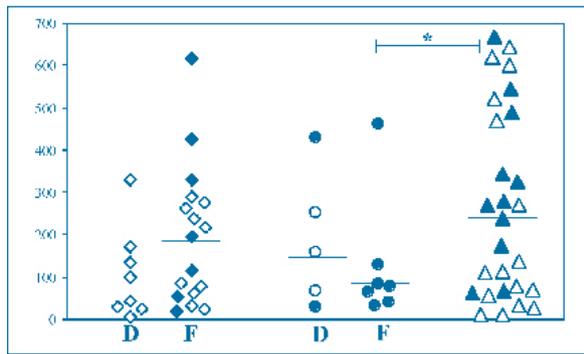


FIG. 3.

Produzione in vitro di IgG in bambini conTH1 (◊) e con Ipogammaglobulinemia persistente (○) alla diagnosi (D) ed al follow-up (F) e nei controlli di pari età (Δ). I simboli vuoti e pieni rappresentano rispettivamente i pazienti di età < 24 mesi e > 24 mesi. La barra rappresenta la mediana. * $p < 0,02$.

possano progredire verso il Difetto Selettivo di IgA o l'Immunodeficienza Comune Variabile e che possa esistere una comune base patogenetica tra queste forme. L'identificazione di una piccola coorte di pazienti non ancora ben classificata, i.e. non TH1 non ICV, sottolinea l'importanza di un costante monitoraggio clinico e di laboratorio per una loro migliore caratterizzazione. Inoltre, la TH1 si conferma un utile modello di studio per poter valutare le modifiche età-dipendente di componenti del sistema immunitario e dei meccanismi correlati, con importanti implicazioni per lo sviluppo e l'implementazione di strategie preventive e terapeutiche mirate.

BIBLIOGRAFIA

- 1 International Union of Immunological Societies. *Primary immunodeficiency diseases. Report of an IUIS Scientific Committee*. Clin Exp Immunol 1999;118(Suppl 1):1-28.
- 2 Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA. *Immunodeficiency disorders: general considerations in immunologic disorders of infants and children*. 5th ed. London, England: Elsevier Saunders 2004.
- 3 Bonilla FA, Bernstein L, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. *Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;94(Suppl 1):S1-S63.
- 4 Kilic SS, Tezcan I, Sanal Ö, Metin A, Ersoy F. *Transient hypogammaglobulinemia of infancy: clinical and immunological features of 40 new cases*. Pediatr Int 2000;42:647-50.

- 5 Hayakawa H, Jwatu T, Yutu J, Kobayashi N. *Primary immunodeficiency syndrome in Japan. Overview of nationwide survey on primary immunodeficiency*. Clin Immunol 1981;1:31-9.
- 6 Walker AM, Kemp AS, Hill DJ, Shelton MJ. *Features of transient hypogammaglobulinemia in infants screened for immunological abnormalities*. Arch Dis Child 1994;70:183-6.
- 7 Stiehm RE. *The four most common pediatric immunodeficiencies*. Adv Exp Med Biol 2007;601:15-26.
- 8 Kowalczyk D, Baran J, Webster ADB, Zembala M. *Intracellular production by Th1/Th2 lymphocytes and monocytes of children with symptomatic transient hypogammaglobulinemia of infancy (TH1) and selective IgA deficiency (SigAD)*. Clin Exp Immunol 2002;127:507-12.
- 9 Soothill JF. *Immunoglobulins in first-degree relatives of patients with hypogammaglobulinemia. Transient hypogammaglobulinemia: a possible manifestation of heterozygosity*. Lancet 1968;1:1001-3.
- 10 Rosen FS, Cooper MD, Wedgewood JP. *The primary immunodeficiencies*. N Engl J Med 1984;311:300-10.
- 11 Dressler F, Peter HH, Muller W, Rieger CHL. *Transient hypogammaglobulinemia of infancy: five new cases, review of the literature and redefinition*. Acta Paediatr Scand 1989;78:767-74.
- 12 Dalal I, Reid B, Nisbet-Brown E, Roifman CM. *The outcome of patients with hypogammaglobulinemia in infancy and early childhood*. J Pediatr 1998;133:144-6.
- 13 Dorsey MJ, Orange JS. *Impaired specific antibody response and increased B-cell population in transient hypogammaglobulinemia of infancy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2006;97:590-5.
- 14 Whelan MA, Hwan WH, Beausoleil J, Hauck WW, McGeady SJ. *Infants presenting with recurrent infections and low immunoglobulins: characteristics and analysis of normalization*. J Clin Immunol 2006;26:7-11.
- 15 Moschese V, Carsetti R, Graziani S, Chini L, Sorsina AR, La Rocca M, et al. for the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Memory B cell subsets as a predictive marker of outcome in hypogammaglobulinemia during infancy*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:474-6.
- 16 Marconi M, Plebani A, Avanzini MA, Maccario R, Pistorio A, Duse M, et al. *IL-10 and IL-4 cooperate to normalize in vitro IgA production in IgA-deficient patients*. Clin Exp Immunol 1998;112:528-32.
- 17 McGeady SJ. *Transient hypogammaglobulinemia of infancy: need to reconsider name and definition*. J Pediatr 1987;110:47-50.
- 18 Tiller TL Jr, Buckley RH. *Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up*. J Pediatr 1978;92:347-53.



Antonio M. Cardona
Carla Vagliasindi
Simona Barni*
Claudia Calogero*

*S.S. Pediatria Generale,
 Ospedale S. Giovanni
 Battista, Foligno (PG),
 A.S.L. 3 Umbria; * Azienda
 Ospedaliera-Universitaria
 A. Meyer, Firenze*

antoniomcardona@gmail.com

Asma acuto ed atelettasia del lobo medio: sindrome del lobo medio?

Partendo dalla descrizione di un caso clinico gli Autori discutono, si fanno domande, si danno risposte.

IL CASO CLINICO

Una bambina di 7 anni e mezzo viene trasferita nel nostro reparto da un altro ospedale dove era stata ricoverata per dispnea espiratoria e tosse da tre giorni, al fine di effettuare una broncoscopia giustificata dal fatto che l’Rx torace e la TC polmonare evidenziavano atelettasia ed addensamento del lobo medio.

All’anamnesi familiare viene segnalata familiarità per atopia. All’anamnesi personale remota episodi di asma acuto intermittente dall’età di un anno ed episodio di bronchiolite a sette mesi.

All’ingresso in reparto le condizioni cliniche generali sono buone. Obiettivamente si riscontra dispnea con prevalente componente espiratoria (FR = 60 atti/min, SatO₂ = 94%), murmure vescicolare ridotto in campo medio-basale destro, fischi e sibili diffusi. La restante obiettività per i vari organi ed apparati è nella norma.

TAB. I.
Esami ematici e strumentali.

ESAMI EMATICI
PCR = 0,092 mg/dl (v.n < 0,5), VES = 15, LDH = 389
Emocromo: nella norma eccetto (N = 77,1%, L = 14%)
Profilo biochimico: nella norma
Ricerca Ab. anti Mycoplasma p. e anti Clamydia p.: negativa
IgG, IgA, IgM normali
Ricerca Ab S pneumoniae nelle urine: negativa
PRIST: 1722 KU/l, RAST Dermatophagoides. p.:6,43 KU/l
Quantiferon nella norma
Test Mantoux negativo dopo 72 h.
ESAMI STRUMENTALI
Eco addome: reperti di normalità
Rx torace: atelettasia del LM con minima scissurite della piccola scissura e modico incremento dimensionale dell’ilo Dx in rapporto ad adenopatie (Fig. 1)
ECG: tachicardia sinusale
Broncoscopia: bronchite ipertrofica a destra con sub stenosi da ispessimento mucoso dei bronchi dell’emisistema dx
Esame colturale del BAL positivo per Streptococco α-emolitico
Spirometria alla dimissione nella norma

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto all’argomento trattato nell’articolo.

Durante la degenza viene trattata con aerosolterapia (Salbutamolo 150 µg/kgx4 die e Flunisolide 20 µg/kgx2 die) ed antibiotico-terapia con Ampicillina-Sulbactam (150mg/kg/die).

Gli esami ematici e strumentali eseguiti ed i relativi risultati sono riportati nella Tabella I.

In terza giornata l'obiettività toracica è rapidamente migliorata. Nei giorni successivi buone le condizioni cliniche con obiettività toracica nella norma. È eseguita inoltre spirometria ed Rx torace, anche questi nella norma. La bambina viene quindi dimessa.

Tutti gli elementi di laboratorio e clinici presentati dalla bambina in aggiunta alla tipica immagine radiologica (Fig. 1) e alle informazioni ottenute dalla broncoscopia hanno permesso una diagnosi plausibile di **atelettasia del lobo medio da asma acuto** (Tab. I).

La piccola viene inviata all'ambulatorio di Broncopneumologia per essere attentamente monitorata e curata per la sua asma ed eseguire test del sudore (fibrosi cistica) e test per escludere discinesia ciliare, potendo altri episodi acuti portare ancora atelettasia del lobo medio e/o complicanze infettive.

DISCUSSIONE

La **SLM (sindrome del lobo medio)** è una patologia che generalmente coinvolge il

lobo medio e/o la lingula ed è caratterizzata da uno spettro di condizioni cliniche che vanno dall'atelettasia ricorrente alle polmoniti e alle bronchiectasie.

Il lobo medio situato tra il lobo superiore e l'inferiore presenta una forma a cuneo e anatomicamente risulta sfavorito rispetto agli altri due lobi. Ha, infatti, un bronco principale lungo e più ristretto con un'apertura nel bronco intermedio di forma ovalare (a bocca di pesce), un'accentuata angolatura e, specialmente nel bambino piccolo, presenta minore rigidità delle strutture cartilaginee. Alla radice il bronco principale di destra è inoltre circondato da altre strutture mediastiniche quali linfoghiandole, vasi ed esofago che in corso di altre patologie possono modificarne il decorso ed il diametro.

Le caratteristiche anatomiche descritte favoriscono, in particolari condizioni, l'ostruzione totale o parziale del bronco lobare o dei suoi rami segmentari con conseguente atelettasia totale o parziale del lobo (Fig. 2).

Nella SLM da un punto di vista eziologico si distinguono **cause estrinseche ed intrinseche**. Le **cause estrinseche** sono rappresentate dalla compressione *ab estrinseco* appunto, da parte di tumori mediastinici, di linfadenomegalie neoplastiche o reattive o di malformazioni cardio-vascolari. Le **cause intrinseche**

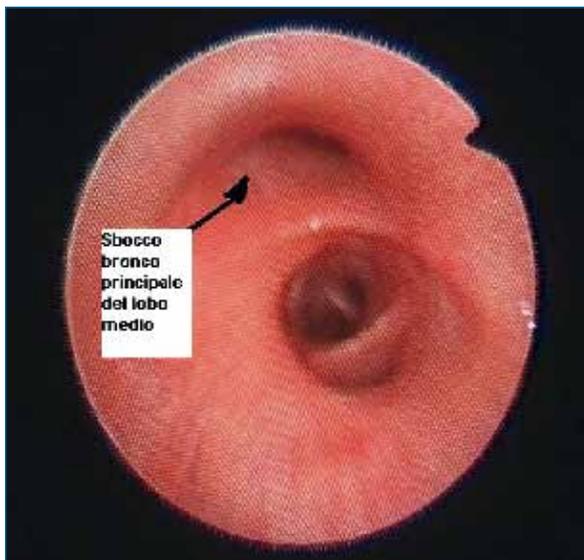


FIG. 1. Lobo medio (realizzata da L. Frigeri, Broncoscopista A.S.L. 3 Umbria).



FIG. 2. RX torace in proiezione Antero-Posteriore.

invece, possono essere lesioni endobronchiali come tumori, malformazioni, granulomi, aspirazione di corpo estraneo e reazione a processi infettivi come addensamenti, ipertrofia della mucosa e tappi di muco.

Alcune patologie infiammatorie croniche come l'asma, la fibrosi cistica e la discinesia ciliare possono essere causa della SLM, per edema della mucosa e iperproduzione di muco, per alterazione della composizione e della fluidità della stesso o per la scarsa clearance.

In particolare la SLM viene descritta in pazienti pediatrici con asma, tuttavia esistono pochi studi in età pediatrica che spieghino in modo approfondito tale relazione.

Infatti, il meccanismo fisiopatologico per cui l'asma porta ad atelettasia lobare non è del tutto noto; l'infiammazione, il broncospasmo e le ipersecrezioni mucose possono comunque essere indicate come i maggiori fattori contribuenti. Inoltre come precedentemente descritto, per ragioni anatomiche il lobo medio si presenta isolato e la scarsa ventilazione collaterale decresce le possibilità di una re-insufflazione una volta che si è instaurata l'atelettasia.

In uno studio condotto su 21 bambini con asma e SLM, 9 bambini presentavano un esame colturale del lavaggio broncoalveolare (BAL) positivo. Gli autori concludevano che un'atelettasia di lunga durata del lobo medio in bambini asmatici fosse spesso associata ad un'infezione batterica¹. In generale, nel caso in cui è presente un'infezione associata, i microrganismi più spesso coinvolti risultano essere lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, i mycobatteri e l'Aspergillo.

In un altro studio Priftis et al hanno paragonato 53 bambini con SLM ad altri 2 gruppi di bambini, uno di asmatici ed uno di non asmatici accoppiati per sesso ed età. I risultati hanno mostrato che soggetti con SLM presentavano un' *aumentata prevalenza di ipereattività bronchiale* anche quando paragonati agli asmatici, ma presentavano prevalenza di atopia del tutto simile al gruppo dei non asmatici².

In un altro studio retrospettivo Sekerel et al. hanno dimostrato come la sindrome del lobo medio nell'asma in età pediatrica sia più fre-

quente in bambini più piccoli, nelle bambine e in soggetti non atopici. Nella maggior parte dei casi i segni clinici non sono suggestivi e le indagini radiologiche diagnosticano la maggior parte ma non tutti i casi. Il sintomo più suggestivo sembra però essere la persistenza e non risoluzione della sintomatologia nonostante il trattamento³. Infatti, da un punto di vista clinico la sindrome del lobo medio si può presentare con vari sintomi, alcuni dei quali anche aspecifici come tosse persistente o ricorrente, sibilo intermittente, dispnea, storia di polmoniti ricorrenti o croniche.

In circa la metà dei casi viene riportata storia di asma⁴. Meno frequentemente possono essere presenti sintomi come emottisi, dolore toracico, perdita di peso, febbre o astenia, quest'ultimi indicativi di un processo infettivo in corso.

All'esame obiettivo all'auscultazione del torace possono essere presenti sibili, ronchi o rantoli diffusi o riduzione del murmure vescicolare e/o ipofonesi alla percussione del torace nella regione del lobo medio.

Una volta ci si trovi di fronte al sospetto clinico la conferma diagnostica può essere ottenuta nella maggioranza dei casi con le indagini radiologiche.

L'Rx del torace in proiezione antero-posteriore (AP) mostra una perdita di volume nel lobo medio e la proiezione latero-laterale (LL) mostra un aspetto di consolidazione tipico a forma di losanga che si estende anteriormente ed inferiormente dall'ilo verso la periferia (Figg. 1 e 3).

L'Rx del torace permette inoltre la diagnosi differenziale con la polmonite acuta in quanto questa dovrebbe radiologicamente scomparire in 6-8 settimane⁴.

La TC del torace ad alta risoluzione dovrebbe essere eseguita nel caso si sospetti la presenza di bronchiectasie⁴.

Oltre a tali indagini strumentali nel sospetto di Sindrome del Lobo Medio devono essere effettuati esami di laboratorio quali emocromo, PCR, procalcitonina, eventuale sierologia per agenti infettivi e il test alla tubercolina. In aggiunta, soprattutto nel sospetto di asma non diagnosticato dovrebbero essere eseguiti i test di funzionalità respiratoria. Ulteriori accertamenti dovrebbero essere poi volti ad esclu-

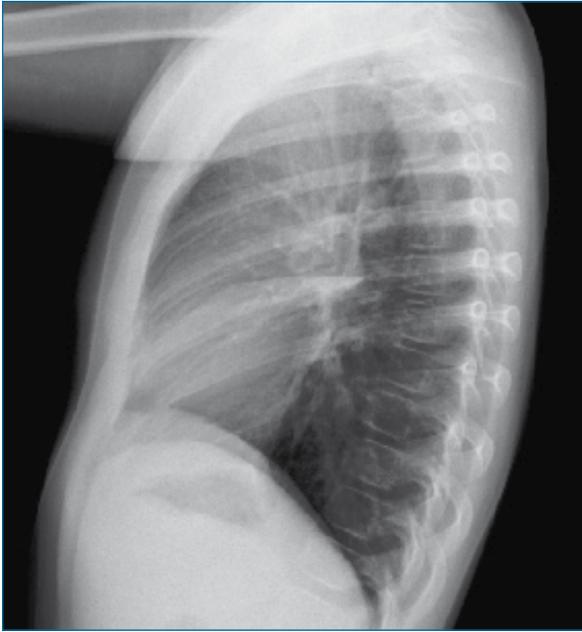


FIG. 3.
Rx torace in proiezione Latero-Laterale: opacità a losanga antero-posteriore.

dere eventuali patologie come la fibrosi cistica, la discinesia ciliare o immunodeficienze. Nella SLM un ruolo importante è sicuramente svolto dalla broncoscopia. Questa procedura ha, infatti, una duplice utilità, sia diagnostica che terapeutica. Da un punto di vista diagnostico permette di individuare la presenza di lesioni endobronchiali e permette l'esecuzione del BAL (bronco lavaggio alveolare) su cui può essere effettuato l'esame colturale. Da un punto di vista terapeutico può essere utilizzata per rimuovere tappi di muco che possono essere la causa dell'ostruzione del bronco.

Priftis et al. in uno studio recente condotto in 55 bambini con SLM, hanno dimostrato che la broncoscopia in associazione al BAL riveste un ruolo fondamentale in quanto permette una diagnosi e trattamento precoci con conseguente prevenzione delle bronchiectasie. Gli autori concludono inoltre che la broncoscopia e il BAL dovrebbero essere effettuati il prima possibile e non dovrebbero essere ritardati oltre i 3-7 mesi in caso di peggioramento della sintomatologia⁵. La terapia della SLM si basa sulla rimozione della causa eziologica.

Di fondamentale importanza risultano essere l'impiego della fisioterapia respiratoria e l'antibioticoterapia, soprattutto quando si indivi-

dua il microrganismo responsabile nel BAL e quando si sia di fronte ad un'esacerbazione acuta o quando siano state documentate bronchiectasie. In caso di asma può essere associata terapia con broncodilatatore e cortisonici inalatori e per os.

Già alla fine degli anni '80 Livingstone et al indicavano, infatti, che un trattamento medico aggressivo, accompagnato dalla broncoscopia, era indicato in tutti i casi di SLM ma soprattutto se c'era la possibilità di associazione con asma⁶.

Anche Youssef et al. in uno studio su una casistica di 27 bambini con SML o atelettasia hanno dimostrato che le infezioni avevano un ruolo dominante e che una terapia medica aggressiva portava alla risoluzione della maggioranza dei casi⁷.

In corso di SLM la terapia chirurgica con lobectomia è indicata solo in caso di tumori maligni, in caso di bronchiectasie resistenti alla terapia medica o quando sono presenti altri segni quali scarso accrescimento, tosse cronica persistente, febbre ricorrente ed infezioni ricorrenti nonostante una terapia medica aggressiva⁴.

Ayed in uno studio retrospettivo condotto su 13 bambini di età inferiore ai 15 anni conclude che la resezione lobare è indicata nei pazienti che hanno bronchiectasie isolate, una broncostenosi o un'atelettasia ricorrente del lobo medio, della lingula o di entrambi. Tale intervento dovrebbe essere fatto precocemente in modo da impedire che altre parti del polmone vadano incontro ad alterazioni e siano quindi più suscettibili alle infezioni⁸.

Da un punto di vista prognostico le conseguenze a lungo termine della Sindrome del Lobo Medio non sono note. De Boeck et al. hanno richiamato 21 bambini con una storia di SLM (*definita in questo caso come un'atelettasia lobare della durata di un mese*) cronica o ricorrente. I risultati di tale studio indicano che circa un terzo dei bambini che avevano avuto SLM nella prima infanzia presentavano sintomi respiratori ricorrenti. Inoltre la funzionalità respiratoria al momento del follow up risultava peggiore nel gruppo di pazienti sintomatici rispetto ai pazienti nel gruppo di controllo, ma non nel gruppo di pazienti asintomatici, sempre rispetto ai controlli⁹.

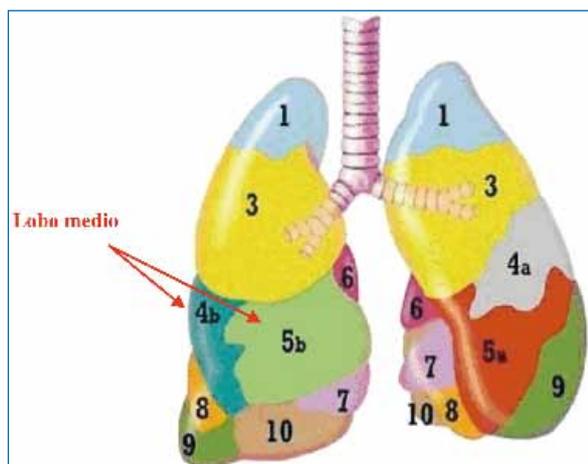


FIG. 4.
Proiezione anteriore della segmentazione polmonare (da fc.retecivica.milano.it, mod.).

IN CONCLUSIONE

Il caso clinico descritto si può definire come asma acuto complicato da atelettasia del lobo medio, o possiamo diagnosticare una sindrome del lobo medio?

Il *Churchill's Medical Dictionary* definisce Sindrome come "aggregazione di segni, sintomi o altre manifestazioni considerate parte di un'entità morbosa". Per questo gli autori ritengono che il quadro clinico descritto possa essere definito Sindrome.

Alcuni Autori (De Boeck, Sekerel)^{3,9} dicono che per definire la SLM la sintomatologia debba essere ricorrente o persistente. È giusto definire SLM un quadro clinico di relativamente breve durata?

Pedini e De Benedictis^{10,11} sostengono che "indipendentemente dalla causa iniziale quando l'ostruzione bronchiale persiste sufficientemente a lungo da consentire il riassorbimento dell'aria alveolare, attraverso il letto vascolare, l'evento finale è costituito dall'atelettasia del lobo. Se il processo causale viene rimosso in tempo, si ottiene la completa riespansione della zona di polmone interessata". Come succede, per esempio, nell'"atelettasia da accelerazione" che colpisce i piloti di aerei da caccia, quando sono sottoposti a forti accelerazioni.

Gli autori ritengono che la SLM possa avere un andamento **cronico recidivante**, quando le cause sono: malformazioni congenite dell'albero bronchiale, immunodeficienze, discinesia ciliare, mucoviscidosi, asma persistente.

Una **risoluzione in tempi medi** quando l'atelettasia è dovuta a processi infettivi come broncopolmoniti complicate o Tubercolosi. **Risoluzione in tempi relativamente più brevi** in quelli dovuti, come nel caso descritto, ad Asma acuto (tappo di muco, edema della mucosa, air trapping dei lobi vicini e quindi compressione del lobo medio), in particolare nel piccolo bambino ed in quello in cui per particolari anomalie strutturali anatomiche la consistenza cartilaginea del LM è minore. In conclusione ulteriori studi sono necessari per capire gli aspetti fisiopatologici, clinici e soprattutto terapeutici e prognostici nei bambini con Sindrome del Lobo Medio. Particolare interesse è rappresentato dalla relazione tra SLM e asma in quanto tale patologia è piuttosto frequente in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Springer C, Avital A, Noviski N, Maayan C, Ariel I, Mogel P, et al. *Role of infection in the middle lobe syndrome in asthma*. Arch Dis Child 1992;67:592-4.
- 2 Priftis KN, Anthracopoulos MB, Mermiri D, Papadopoulou A, Xepapadaki P, Tsakanika C, et al. *Bronchial hyperresponsiveness, atopy and bronchoalveolar lavage eosinophils in persistent middle lobe syndrome*. Pediatr Pulmonol 2006;41:805-11.
- 3 Sekerel BE, Nakipoglu F. *Middle lobe syndrome in children with asthma: review of 56 cases*. J Asthma 2004;41:411-7.
- 4 Nemr SE, Eckerle M. 2007 *Emedicine website*: <http://www.emedicine.com/ped/fulltopic/topic2018.htm#section~References>
- 5 Priftis KN, Mermiri D, Papadopoulou A, Anthracopoulos MB, Vaos G, Nicolaidou P. *The role of timely intervention in middle lobe syndrome in children*. Chest 2005;128: 2504-10.
- 6 Livingston GL, Holinger LD, Luck SR. *Right middle lobe syndrome in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1987;13:11-23.
- 7 Youssef Fasheh W, Esquinas Rychen G. *The middle lobe syndrome in pediatrics. A study of 27 cases*. An Esp Pediatr 1998;49:582-6.
- 8 Ayed AK. *Resection of the right middle lobe and lingula in children for middle lobe/lingula syndrome*. Chest 2004;125:38-42.
- 9 De Boeck K, Willems T, Van Gysel D, Corbeel L, Eeckels R. *Outcome after right middle lobe syndrome*. Chest 1995; 108:150-2.
- 10 de Benedictis FM, de Benedictis D. *Bronchial hyperresponsiveness in persistent middle lobe syndrome in childhood*. Pediatr Pulmol 2007;42:304; author reply 305.
- 11 Pedini A, de Benedictis D, Pietroni L, de Benedictis FM. *La sindrome del lobo medio oggi*. Casa Editrice HEOS, Il Pediatra 2007 Sep, 24-27.

Ma ci vuole la p?

La premessa è d'obbligo: gli esempi riportati in questo articolo sono copiati spudoratamente; ma uno statistico che scrive in modo comprensibile ai più, è un evento talmente raro, che giustifica anche il plagio. È noto, noi medici non abbiamo troppa dimestichezza con la statistica, tanto da considerarla, a torto, un accessorio di dubbia utilità. Vi invito però a navigare su Medscape (www.medscape.com) e a digitare **Andrew J. Vickers**: troverete una serie di articoli comprensibili ed interessanti; Vickers in modo semplice ed immediato ci aiuta a capire alcuni concetti di base, molto utili nella lettura di articoli scientifici. Mettiamola così, ne illustriamo uno per invogliare a leggere gli altri.

Ho scelto il primo di due articoli dedicati alla p. La p, che scritta così sembra quasi l'abbreviazione di una brutta parola, piace molto. Credo che sia capitato a tutti, di sentire informatori farmaceutici, colleghi entusiasti di un trattamento, relatori di congressi, concludere le proprie affermazioni mostrando con orgoglio una p inferiore a 0,05. Ma come ci spiega il dr Vickers, statistico inglese in terra americana, con tipico humor inglese, il problema è: *To p or not to p: Why use a p value, anyway?*

Provo a far finta di essere il dr Vickers, che ci illustra il problema con un esempio ciclistico. Per andare dall'ospedale a casa mia in bicicletta (quella elettrica: chi conosce dove è situato l'ospedale Bambino Gesù a Roma capisce perché) ho due possibilità: una strada normale (quindi trafficata) e una più ariosa che passa dentro un parco (villa Pamphili ndr).

Ho registrato per un certo numero di volte la durata del percorso calcolando media e deviazione standard. Mettiamo il caso che una volta, all'ennesimo ritardo, la baby sitter minacci di lasciarmi i bambini in mezzo alla strada: cerco allora, con innato spirito materno, di decidere quale strada percorrere per arrivare prima.

Per scegliere tra le due strade conduco un'analisi statistica dei miei dati: ne risulta che il tempo necessario per percorrere la strada trafficata è più breve, ma la differenza tra i due tempi non è statisticamente significativa ($p = 0,4$). Nonostante tutto è ragionevole scegliere quella che sembra essere la strada più veloce per arrivare a casa, anche se non è un'ipotesi provata.

Poiché arrivare prima a casa può essere vitale per l'incolumità dei miei figli, decido di essere scientifica e di registrare per un anno la durata dei percorsi, selezionati alternativamente. Quando alla fine analizzo i dati, trovo una forte evidenza che la strada trafficata si percorre in un tempo più breve ($p = 0,001$), ma non di molto (risparmio in media 80,3 secondi).



Marina Macchiaiolo

Unità Operativa Pediatria
Generale
Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù Roma

marina.macchiaiolo@gmail.com

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto all'argomento trattato nell'articolo.

A questo punto poiché l'attuale baby-sitter è molto carina e tollerante e i miei polmoni sono molto più felici, decido che, per meno di un minuto e mezzo di differenza, preferisco percorrere sempre la strada che attraversa villa Pamphili. Insomma, come ci insegna il Dr Vickers non è solo la p che guida le nostre decisioni. Per quanto riguarda i farmaci tendiamo spesso ad esemplificare:

" $p > 0,05$: uso il farmaco, $p > 0,05$ non uso il farmaco".

Come ci ha mostrato l'esempio della bicicletta però, ho scelto la strada più breve quando la p era 0,4 in base alle circostanze del momento e ho deciso di non sceglierla con una $p < 0,05$, tenendo in considerazione la qualità della vita, lo smog, e soprattutto il valore assoluto del risparmio di tempo. Insomma, ci sono misure che possono essere più utili della p per guidare le nostre decisioni. Ne abbiamo già parlato nell'articolo sul NNT, che è appunto una di queste misure.

Proviamo a fare un esempio un po' più scientifico. Immaginiamo di avere a disposizione due farmaci per il trattamento della dermatite atopica. È appena stato pubblicato un lavoro di un famoso ricercatore che ha fatto un confronto tra il farmaco A, che è lo standard corrente, e che sembra portare ad un miglioramento delle lesioni cutanee in media in 5 giorni di trattamento. Il farmaco B, novità assoluta, è in grado di guarire le lesioni in media in 4 giorni. Il test statistico per il confronto tra i due gruppi dà una $p < 0,05$. Consideriamo che il farmaco B costa circa il triplo del farmaco A. La $p < 0,05$ ci aiuta a prendere una decisione clinica? Oppure possiamo ragionare sul fatto che i trattamenti permettono di raggiungere lo stesso risultato con solo un giorno in più di trattamento e quindi possiamo discutere se una terapia più lunga è accettabile per il nostro paziente? E, dati i fatti, possiamo anche ragionare sui costi?

Allora. Bisogna ricordarsi che la p è utilizzata per testare un'ipotesi. Negli studi sperimentali si testa l'ipotesi nulla. Confronto il farmaco A con il farmaco B, l'ipotesi nulla è che i due farmaci siano uguali. Con l'esperimento si dimostra invece una differenza con una p significativa, l'ipotesi nulla è confutata. Magari trovo qualche cosa di interessante e diverso

tra i due farmaci. La p mi dice solo quanto è probabile che la differenza che ho trovato sia dovuta al caso. Non mi dice quanto è grande questa differenza, che costo ha, che accettabilità ha da parte del paziente, a che rischi lo espone; insomma ben poco per sostenere una decisione clinica.

Di fronte ad una situazione di pericolo (i miei figli incustoditi oppure un farmaco potenzialmente salvavita) prendo la decisione che mi sembra funzionare meglio indipendentemente dalla p . Nell'esempio della bicicletta la mia p iniziale non era significativa perché il numero delle prime misurazioni non era sufficiente a dimostrare una piccola differenza. Dopo un anno di registrazioni, nella stessa situazione avrei scelto di nuovo la strada trafficata, più serena e convinta di arrivare prima. Morale: date le stesse differenze posso osservare p diverse se il numero di osservazioni cambia. Più è grande il numero dei casi studiati, maggiore è la probabilità di ottenere una p significativa e viceversa. E ricordatevi, la p è una probabilità. Quindi, anche leggendo la p , si può sbagliare. Mi raccomando quindi, leggete tutto, non solo la p . Insomma alla domanda p or not to p risponderai: dipende!!

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Vickers AJ. *Medscape Business of Medicine*. 2006;7(1) ©2006 Medscape Posted 03/02/2006.



Nell'asma persistente lieve la somministrazione giornaliera di steroidi inalatori consente un miglior controllo dei sintomi asmatici rispetto a quella intermittente, ma ha maggiori effetti sistemici

Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study).

Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, Malmberg P, Juntunen-Backman and Haahtela T. Arch Dis Child 2008;93:654-9.

DOMANDA

Nei bambini di 5-10 anni di età con asma lieve persistente, la somministrazione continuativa di steroidi inalatori è più efficace di quella "al bisogno" per controllare i sintomi? Ci sono differenze per quanto riguarda gli effetti sistemici fra queste due modalità di trattamento?

Introduzione

Esistono buone evidenze, rappresentate da Studi Clinici Randomizzati (SCR) eseguiti in doppio cieco vs. placebo^{1,2}, che somministrare steroidi inalatori in bambini con asma persistente lieve porti ad un controllo ottimale o quasi dei sintomi, seppur transitorio: in uno studio¹, il CAMP (*Childhood Asthma Management Program Research Group*), 311 pazienti con queste caratteristiche, di età compresa tra i 5 e i 12 anni, trattati ininterrottamente per 4-6 anni con budesonide, hanno presentato una riduzione dell'accessualità asmatica, una minor frequenza di ricovero in ospedale e un minor uso di broncodilatatori e di cortisone per os, rispetto a 312 soggetti che utilizzavano nedocromil e a 418 che ricevevano il placebo. Al termine del trattamento però nessuna differenza si era potuta misurare nella funzionalità respiratoria (in particolare nel valore del FEV₁ post-broncodilatatore) fra i 3 gruppi. Inoltre appena 4 mesi dopo la sospensione della terapia, la reattività bronchiale alla metacolina, che risultava a fine studio fortemente ridotta nel gruppo in terapia con cortisonici inalatori, era ritornata ai valori di partenza e non differente rispetto a quella degli altri due gruppi di controllo; nel secondo studio², lo START (*the Steroid Therapy as Regular Therapy in early asthma*), il trattamento con budesonide 200 µg x 1/die tramite Turbuhaler x 3 anni, ha portato in 1000 pazienti, affetti da asma recentemente diagnosticato (entro 2 anni dall'arruolamento), ad una riduzione del 40% del rischio di andare incontro ad una prima grave riacutizzazione rispetto ai 974 del gruppo che assumeva placebo. Questi risultati positivi sono stati raggiunti in entrambi i trial a spese però di



A cura della
Commissione Asma
della SIAIP

Daniele Radzik¹
(coordinatore)

Michele Pellegrino²
Ahmad Kantar³
Giancarlo Tancredi⁴
Giovanni Cosimo Indirli⁵
Renato Cutrera⁶
Giovanni Cerimoniale⁷

¹ Pediatra di Famiglia,
Asole (TV)

² U.O. di Pediatria,
San Giovanni Rotondo (FG)

³ Istituto "Pio XII",
Misurina (BL)

⁴ U.O.C. di Cardiologia
e Malattie Respiratorie,
Dipartimento di Pediatria,
"La Sapienza",
Università di Roma

⁵ Allergologia e
Immunologia Pediatrica,
U.O. di Pediatria
Ospedale di Copertino (LE)

⁶ U.O.C. Broncopneumo-
logia, Dipartimento
Medicina Pediatrica,
Ospedale Pediatrico
"Bambino Gesù", Roma

⁷ Pediatra di Famiglia,
Scauri (LT)

dradzik@alice.it

Gli Autori dichiarano di
non avere alcun conflitto
di interesse rispetto
all'argomento trattato
nell'articolo.

una lieve, seppur significativa riduzione della crescita staturale nel gruppo dei pazienti che assumeva cortisonici inalatori, rispetto a quello di controllo, rilevata alla fine del follow-up (-1.1 cm nel CAMP dopo 4-6 anni e -1,34 cm nello START, dopo 3 anni). Considerato un simile rapporto rischio/beneficio non del tutto favorevole al trattamento giornaliero a lungo termine, è naturale chiedersi se si possano ottenere benefici clinici analoghi, ma con minori effetti sistemici, somministrando gli steroidi inalatori "al bisogno", anziché di continuo. A questo interrogativo hanno voluto rispondere gli investigatori dello studio che andiamo ora ad esaminare ³.

I RISULTATI DI QUESTO STUDIO SONO VALIDI?

L'assegnazione dei pazienti nei gruppi di trattamento è stata effettuata in modo randomizzato?

Sì. L'assegnazione dei pazienti è avvenuta in modo "casuale", utilizzando una lista generata da un computer, non consultabile da parte del personale, se non dopo la fine della raccolta dei dati. Sono stati arruolati pazienti di età media 7 anni (range 5-10 anni), di origine caucasica, che presentavano da almeno un mese precedente l'arruolamento sintomi e funzionalità polmonare compatibili con diagnosi di asma lieve persistente, secondo i criteri stabiliti dalla *Pocket Guide della Global Initiative for Asthma* ed 2002 ⁴ (broncospasmo, tosse prolungata o "difficoltà respiratoria", presenti durante il giorno > 1 volta alla settimana, ma < 1 volta al giorno e che potevano influenzare la normale attività e durante la notte presenti > 2 volte al mese, con PEF o FEV₁ ≥ 80%) + una documentata reversibilità bronchiale significativa (variabilità durante il giorno di almeno il 20% del Picco di Flusso Espiratorio (PEF) o aumento di almeno il 15% del PEF per ≥ 3 volte nelle due settimane di registrazione a casa o un aumento ≥ 15% del FEV₁ dopo 15' dalla somministrazione di un beta-due agonista o una diminuzione ≥ 15% del FEV₁ dopo test da sforzo eseguito all'aria aperta). 178 bambini (60% maschi, con stadio puberale I e II sec. Tanner), seguiti presso il Dipartimento di Allergologia dell'Ospedale

Universitario di Helsinki (Finlandia), che soddisfacevano a questi criteri di inclusione, dopo un periodo di 2 settimane di run-in durante il quale potevano assumere al bisogno terbutalina, un beta-due agonista a breve durata d'azione (Bricanyl Turbuhaler, Astra Zeneca, Lund Svezia) alla dose di 0,25 mg per volta, sono stati randomizzati a ricevere:

- I Gruppo (n = 59): budesonide per via inalatoria, continuativamente tutti i giorni, mediante dispositivo a polvere secca (Pulmicort Turbuhaler, Astra Zeneca, Lund, Svezia): 400 µg x 2 volte al giorno per il primo mese, poi 200 µg x 2 volte al giorno per 5 mesi e infine 100 µg x 2 volte al giorno per altri 12 mesi.
- II Gruppo (n = 58): idem come il I gruppo per i primi 6 mesi, poi placebo per altri 12 mesi.
- III Gruppo di controllo (n = 61): Disodiocromoglicato (DSCG) mediante spray orale (Lomudal) 10 mg x 3 volte al giorno con distanziatore Fisionair per tutto il periodo.

La durata totale del trattamento in tutti e 3 i gruppi era complessivamente di 18 mesi. Venivano esclusi i pazienti con asma acuto, quelli che avevano un FEV₁ < 50% e coloro che nei 2 mesi precedenti erano stati in trattamento con steroidi inalatori, cromoni, anti-leucotrieni o beta-due long-acting; inoltre la dose cumulativa totale di steroidi inalatori assunti in precedenza non doveva essere ≥ 36 mg, quella di corticosteroidi nasali ≥ 12 mg o orali equivalenti o superiore a 200 mg di prednisolone. Durante il periodo dello studio tutti i bambini potevano assumere terbutalina 0,25 mg/dose al bisogno, come broncodilatatore (nel run-in è stata utilizzata in media una dose ogni 2 giorni) e in caso di riacutizzazione veniva interrotto temporaneamente il trattamento regolare, sostituito con un ciclo di 2 settimane con budesonide 400 µg x 2 volte al giorno tramite Turbuhaler.

Il follow-up è stato completo?

No, l'84% dei pazienti ha portato a termine lo studio. Siamo comunque lontani dalla soglia del 20%, oltre alla quale non si considerano più validi i risultati. Questo limite è puramente convenzionale, ma gode di un

ampio consenso, perché gli esiti degli studi clinici con una perdita uguale o superiore a questa percentuale difficilmente reggono alla prova dello "scenario peggiore", in cui si immagina che i pazienti persi abbiano avuto un destino opposto a quello dei soggetti realmente osservati. Le perdite erano dovute a diversi motivi (non aver ricevuto alcun intervento (n = 2), aver interrotto il trattamento per deterioramento dell'asma (n = 24) o per non compliance (n = 9) o per reazioni avverse (n = 1)). Nel gruppo DSCG i ritiri, dovuti al deterioramento dell'asma, sono risultati significativamente maggiori rispetto agli altri 2 gruppi solo nei primi 6 mesi.

Tutti i pazienti sono stati analizzati nei rispettivi gruppi di randomizzazione?

Questa domanda serve a verificare se l'analisi degli esiti sia stata eseguita secondo il principio ITT (Intention-To-Treat), che include tutti i soggetti indipendentemente dall'aver assunto la terapia o portato a termine lo studio; in questo modo si realizza una situazione simile a quella del mondo reale, dove non tutti i pazienti aderiscono al trattamento; prendere in considerazione solo coloro perfettamente "aderenti" (analisi "per protocollo") darebbe una visione eccessivamente ottimistica degli effetti dell'intervento, non corrispondente alla vita di ogni giorno.

Le analisi di efficacia per quanto riguarda i principali esiti sono state realizzate, nel trial di Turpeinen et al.³ su coloro che avevano assunto almeno una dose del farmaco e per i quali erano disponibili dati; pertanto, per una vera analisi ITT relativamente ai primi 6 mesi, mancano all'appello 3 pazienti: una regola pratica dell'EBM suggerisce comunque di accettare con fiducia i risultati degli studi clinici nel corso dei quali la percentuale dei partecipanti non inclusi nel computo finale sia stata inferiore al 5% (come qui è avvenuto); per i successivi 12 mesi questa soglia viene superata, seppur di poco (6%); per l'altro esito secondario importante, la velocità di crescita, sono invece disponibili "solo" dati "per protocollo", relativi a 142 soggetti su 178 (80%).

Il potere dello studio è stato adeguato e la Minima Differenza considerata clinicamente rilevante dagli autori, per quanto riguarda l'evento primario (la variazione del Picco di Flusso al mattino), che avrebbe dimostrato la superiori-

tà di un trattamento rispetto all'altro, era stata fissata in 24 l/min e in 40 l/min tra l'inizio e il termine dei 18 mesi. Le differenze per i primi 6 mesi sono state calcolate, confrontando entrambi i gruppi (considerati insieme) a cui era stata somministrata budesonide con quello di controllo che riceveva DSCG, dal 7° fino al 18° mese fra i 3 gruppi separati.

I gruppi erano simili all'inizio della sperimentazione?

In uno Studio Clinico Randomizzato (SCR) è necessario controllare se qualche differenza nelle caratteristiche di partenza dei due gruppi possa aver influenzato i risultati. In questo caso i 3 gruppi risultavano statisticamente simili per quanto riguarda tutte le principali caratteristiche di partenza (età, sesso, stadio puberale sec. Tanner (I/II), altezza (media cm 126), Indice di Massa Corporea, positività allo Skin Prick Test (38%), durata dei sintomi (12 mesi), FEV₁ (85% del valore predetto) e PEF al mattino (75% del valore predetto)).

Ad eccezione dell'intervento sperimentale, i gruppi sono stati trattati in modo uguale?

Sì. Una valutazione accurata di un intervento richiede che tutti i pazienti arruolati nel gruppo attivo e in quello placebo vengano trattati in modo identico, a parte l'intervento in oggetto. Turpeinen et al.⁴ hanno utilizzato dei metodi uniformi sia per arruolare i pazienti, sia per eseguire le valutazioni diagnostiche (tutti i bambini registravano il loro PEF giornalmente al mattino con uno spirometro casalingo, prima di assumere il medicinale; ad ogni visita di controllo, eseguita ogni 3 mesi, venivano sottoposti a spirometria con lo Spirotrac III, Vitalograph, ad una valutazione della velocità di crescita mediante stadiometro Holtain, Crymych, UK e ad una stadiazione del loro sviluppo sessuale; a quest'ultima veniva attribuito un punteggio variabile da I, se venivano riscontrate caratteristiche di pre-adolescenza fino a V, se di tipo adulto; inoltre i partecipanti dovevano trascrivere su di un diario i loro sintomi asmatici, utilizzando una Scala Analogica Visuale (da 0 a 10) e la frequenza d'uso dei farmaci).

La compliance all'intervento veniva documentata per la budesonide, utilizzando uno spirometro casalingo (Vitalograph, Buckin-

gham, UK), che registrava il picco di flusso inspiratorio attraverso il Turbuhaler, ogni volta che si assumeva una dose del farmaco e quella con DSCG contando e pesando gli spray riportati dal paziente ogni 3 mesi.

A tutti i genitori era stato fornito un numero telefonico per le emergenze, disponibile 24 ore su 24: se avveniva una riacutizzazione (definita come aumento dei sintomi, non controllato da almeno 6 dosi di terbutalina/die), essi dovevano portare il proprio figlio in clinica; poi, dopo la conferma del Pediatra si interrompeva la regolare somministrazione dei medicinali dello studio, che venivano sostituiti, in tutti e 3 i gruppi, con budesonide 400 µg x 2 volte al giorno per 2 settimane; qualora l'intervento non risultasse sufficiente, si ritirava il bambino dallo studio e gli si somministrava una terapia individualizzata (steroidi orali o parenterali).

I pazienti, i medici ed il personale addetto alla sperimentazione, erano ciechi rispetto al trattamento assegnato?

Lo studio viene riferito effettuato in doppio cieco per quanto riguarda i due gruppi budesonide I e II (sia gli investigatori che i valutatori degli eventi e gli stessi pazienti erano all'oscuro del tipo di terapia somministrata) e in aperto per quanto riguarda il gruppo III DSCG.

QUALI SONO I RISULTATI?

Quanto grande è stato l'effetto del trattamento?

Risultati

Evento primario: nel complesso nessuna differenza statisticamente significativa fra i 3

gruppi è stata riscontrata, dopo 18 mesi di trattamento, per quanto riguarda la variazione del PEF al mattino, che è migliorato nel I gruppo del 10,3% vs. II gruppo del 10,0% vs. III gruppo del 12,5%.

Eventi secondari: durante i primi 6 mesi di trattamento i bambini che avevano ricevuto budesonide (I e II gruppo) hanno sofferto di un numero significativamente minore di riacutizzazioni rispetto a quelli che avevano preso DSCG (III gruppo); nei successivi 12 mesi il I gruppo che utilizzava budesonide a basso dosaggio, continuativamente, ha presentato un numero significativamente più basso di riacutizzazioni, sia rispetto al II gruppo (budesonide/placebo) (periodo placebo), sia rispetto al III gruppo che utilizzava DSCG (Tabb. I, II). Il tempo mediano fino alla prima riacutizzazione è risultato significativamente più lungo sia assumendo budesonide in maniera continua (344 giorni), sia budesonide e poi placebo (268 giorni), in confronto a DSCG (78 giorni) ($p < 0,001$ per entrambi). A 6 mesi il numero di giorni liberi da asma è aumentato significativamente di più nei 2 gruppi budesonide (+20,1% con IC95% da 14,9 a 25,4), rispetto a quello DSCG (-4,1% con IC95% da -3,2 a +11,3) e nei successivi 7-18 mesi nel gruppo budesonide continuo (+29,2 con IC95% da 21,2 a 37,2), maggiormente vs. quello DSCG (+11,6% con IC95% da 3,3 a 19,9); la differenza però non era significativa al termine dei 18 mesi tra coloro che avevano assunto budesonide di continuo (Bud/Bud) e il gruppo che lo aveva fatto solo per i primi 6 mesi (Bud/placebo). Durante i primi 6 mesi, a confronto con il periodo di run-in, entrambi i gruppi budesonide hanno utiliz-

TAB. I.

Frequenza degli episodi di riacutizzazione durante il I e II periodo di trattamento.

	I Budesonide	II Budesonide	<i>p</i>	III DSCG	<i>p</i>
Numero di episodi di riacutizzazione*	0,32 (IC95% da 0,22 a 0,46)			1,24 (IC95% da 0,95 a 1,63)	I +II vs. III 0,023
I periodo (6 mesi)					
II periodo (7-18 mesi)	Bud/Bud 0,97 (IC95% da 0,70 a 1,34)	Bud/placebo 1,69 (IC95% da 1,31 a 2,18)	I vs. II 0,008	1,58 (IC95% da 1,20 a 2,08)	I vs. III 0,023 II vs. III 0,728

* Numero medio di riacutizzazioni/numero di pazienti per quel gruppo. Per i primi 6 mesi vengono confrontati il gruppo I e II insieme (n = 115) vs. il III (n = 60).

TAB. II.
Altri esiti secondari.

	I Budesonide	II Budesonide	III DSCG	
% di pazienti senza riacutizzazione*	68%		28%	
dopo 6 mesi				
dopo 18 mesi	Bud/Bud 28%	Bud/placebo 22%	12%	
Velocità media di crescita in altezza	Bud/Bud	Bud/placebo	DSCG	p
dopo 18 mesi	+7,8 cm	+8,2 cm	+8,8 cm	III vs. II 0,048 III vs. I 0,008

* calcolo puntuale ricavato dalla figura 3 dell'articolo originale

zato in modo significativamente minore (-0,29 dosi/die) la terbutalina al bisogno rispetto al gruppo DSCG (-0,07 dosi/die); nei successivi 7-12 mesi la riduzione non è risultata però più differente fra i 3 gruppi (-0,29 dosi/die vs. -0,22 dosi/die vs. -0,18 dosi/die). Dopo 18 mesi i miglioramenti ottenuti nella funzionalità polmonare non sono risultati significativamente differenti nei 3 gruppi (il FEV₁ è aumentato del 18,2% nel I che assumeva per tutto il periodo budesonide, del 16,9% nel II, che prendeva budesonide per 6 mesi e poi placebo per un anno e del 17,3% nel III a cui veniva somministrata per 18 mesi il DSCG, anche se nei primi 6 mesi migliorava in modo statisticamente maggiore nei 2 gruppi che prendevano budesonide, rispetto a quello DSCG, 9,6% vs. 5,9%).

Alla fine dei primi 6 mesi, la velocità di crescita in altezza nei 2 gruppi budesonide considerati insieme è stata di 2 cm/anno inferiore a quello DSCG ($p < 0,001$); dai 7 ai 18 mesi essa è aumentata in entrambi i primi due gruppi, in maniera maggiore in quello bud/placebo (nel periodo placebo), rispetto a quello bud/bud (6,2 vs. 5,6 cm). Dopo 18 mesi di trattamento i bambini che avevano assunto DSCG erano cresciuti in media 1 cm di più di quelli che avevano usato budesonide continuativamente e 0,6 cm di più di quelli del gruppo bud/placebo (durante il placebo) (Tab. II).

Quanto precisa è stata la stima dell'effetto del trattamento?

La precisione dei risultati ottenuti può esse-

re valutata esaminando gli Intervalli di Confidenza intorno al valore ottenuto: gli autori però, pur riportando questa informazione per i principali esiti secondari, non lo hanno fatto per l'evento primario. Quelli che abbiamo a disposizione risultano comunque abbastanza stretti, per cui possiamo essere fiduciosi sull'esattezza dei dati ottenuti.

I RISULTATI MI SARANNO DI AIUTO NELLA CURA DEI MIEI PAZIENTI?

Sono state considerate tutte le possibili conseguenze cliniche di rilievo?

Non proprio; seppur la frequenza delle riacutizzazioni, la percentuale dei giorni liberi da asma e il consumo di broncodilatatori rappresentano marker importanti del controllo della malattia, ne mancano altri, che lo sono altrettanto (frequenza di visite in PS e dei ricoveri in ospedale, misura della Qualità della Vita, giudizio dei genitori sull'efficacia del trattamento) e che ci sarebbe piaciuto fossero stati documentati. Anche la funzionalità dell'asse ipotalamo-ipofisario e l'età ossea non sono state prese in considerazione dagli autori per valutare il rischio di possibili effetti collaterali sistemici.

Qual è il bilancio rischio-beneficio e costo-beneficio del trattamento sperimentale?

I risultati positivi della terapia continuativa con steroidi inalatori vanno confrontati con il rischio di un ritardo, seppur lieve, dello sviluppo staturale.

Questi risultati possono essere applicati alla mia pratica clinica?

Per rispondere a questa domanda bisogna verificare se i bambini che siamo soliti visitare per questi problemi avrebbero potuto essere arruolati nello studio. E osservando la tabella 1 dell'articolo originale che definisce le caratteristiche dei soggetti arruolati la risposta è sì, bambini simili ne contiamo nel nostro ambulatorio.

CONCLUSIONI

Lo studio di Turpeinen et al.³ conferma risultati già raggiunti da precedenti ricerche, eseguite complessivamente su circa 3000 bambini con asma persistente lieve^{1,2,5}, in cui era stato dimostrato che era possibile ottenere, in un gruppo con queste caratteristiche, un miglior controllo dell'asma, somministrando steroidi inalatori giornalmente per lungo tempo, anziché placebo o cromoni (e nel nostro caso anche rispetto ad una terapia cortisonica inalatoria ad intermittenza), a spese però di una riduzione della crescita annuale in altezza. Si tratta quindi di un intervento in grado di determinare benefici, ma non privo del tutto di rischi: prima di decidere se applicarlo nella nostra pratica clinica quotidiana è necessario rispondere a queste due domande:

- 1) gli esiti favorevoli raggiunti con la terapia steroidea continua sono, oltre che statisticamente, anche clinicamente rilevanti?
- 2) essi superano i rischi?

Nello stesso numero della rivista ADC in cui compare l'articolo degli autori finlandesi³, Soren Pedersen, in un editoriale, esprime il proprio giudizio in proposito⁶, dichiarandosi favorevole a questa modalità di intervento, sostenendo che: a) le riacutizzazioni d'asma rappresentano un evento individualmente gravoso anche per un paziente con forme lievi della malattia; esse sono poi responsabili della maggior parte dei ricoveri e delle visite in Pronto Soccorso per asma acuto; b) le misure di funzionalità polmonare (che ricordiamo non sono risultate differenti alla fine dello studio, nei 3 gruppi) in realtà non riflettono il rischio di riacutizzazione della malattia; c) le misurazioni della velocità di crescita limitate a 1-2 anni (come avvenute nel trial

di Turpeinen et al.) hanno un valore limitato, non predicendo con esattezza l'altezza finale definitiva in età adulta.

Al di là delle opinioni personali, se si desidera giudicare in maniera oggettiva la reale rilevanza clinica degli esiti raggiunti da Turpeinen et al.³ bisogna considerare i dati non solo in termini relativi, ma anche assoluti. Infatti soffermandoci solo sui primi saremo "impressionati" dal valore dell'incremento del beneficio di rimanere senza riacutizzazioni nei primi 6 mesi di terapia, che è di oltre il 100% superiore quando i pazienti sono in terapia con budesonide rispetto a quelli in DSCG; in realtà per la relativa rarità degli episodi avvenuti in questo trial (i pazienti in DSCG andavano incontro in media a poco più di un episodio di riaccensione della malattia in 6 mesi) sarà più prudente ragionare in termini assoluti, cioè di *Number Needed To Treat* (NNT), che rappresenta il numero di pazienti che è necessario trattare con steroidi inalatori continui per evitare una riacutizzazione: in questo studio³ il NNT per prevenire una riacutizzazione nei primi 6 mesi è 3 (il valore è stato ricavato dalla stima puntuale eseguita sulla figura 3 dell'articolo originale), quello per evitare una riacutizzazione grave, che porta al ritiro dallo studio, 10. Risultati di per sé accettabili per giustificare un simile intervento, ma che devono essere rapportati con il rischio rappresentato dalla riduzione della velocità di crescita; sarebbe stato veramente utile conoscere nel nostro caso anche il NNH (*Number Needed To Harm*), cioè il numero di pazienti che si devono trattare con cortisonici inalatori in maniera continua, perché uno in più vada incontro all'evento negativo. Questo però non è possibile con i dati a nostra disposizione: la decisione finale se considerare il beneficio superiore al rischio, cioè, se sia preferibile mirare al completo controllo dei sintomi asmatici, a spese di un ritardo, seppur lieve, dello sviluppo staturale o se sia meglio accettare qualche riacutizzazione in più, ma assicurare al bambino una normale velocità di accrescimento, andrà in definitiva presa soprattutto tenendo conto delle preferenze del paziente, a cui saranno stati illustrati gli aspetti positivi e negativi della terapia.

Trial eseguiti su adulti⁷ suggeriscono come

l'utilizzo di steroidi inalatori "as needed" potrebbe essere un'alternativa efficace (guidato da un piano d'azione basato sui sintomi) alla somministrazione giornaliera in pazienti con asma persistente lieve. A questo proposito nella ricerca di Turpeinen et al.³ l'utilizzo della budesonide a cicli di 2 settimane "al bisogno", dopo un'iniziale periodo di trattamento regolare, ha prodotto un effetto anti-riacutizzazione simile a quello di una terapia regolare con DSCG e con effetti sistemici minori rispetto ad un suo uso giornaliero.

Alcuni bias possono però aver influenzato i risultati ottenuti e li riportiamo qui di seguito:

- manca un vero e proprio gruppo placebo e i glucocorticoidi utilizzati a cicli di 2 settimane nei due gruppi di controllo possono aver modificato l'evoluzione individuale della loro asma;
- il gruppo che assumeva DSCG era in aperto;
- gli autori riportano di aver arruolato anche alcuni pazienti (quanti?) con asma persistente moderato, che avendo una diversa gravità, potrebbero aver risposto al trattamento in maniera differente;
- un numero significativamente maggiore di ritiri per deterioramento dell'asma si è avuto nel gruppo DSCG nei primi 6 mesi, al contrario di quelli più tardivi segnalati negli altri due gruppi, una situazione che può aver selezionato nei 12 mesi finali di trattamento un fenotipo di asma più lieve e aver migliorato perciò artificialmente i risultati ottenuti dal primo gruppo;
- per l'esito velocità di crescita sono disponibili solo dati "per protocollo", che sappiamo tendere ad essere meno reali e più ottimistici di quelli ottenuti per ITT;
- la compliance alla terapia alla fine dello studio si è ridotta al 60%, partendo inizialmente dal 90%;
- esiste un potenziale conflitto di interesse

dal momento che il trial è stato sostenuto economicamente da una delle ditte produttrici della budesonide.

In definitiva quest'ennesimo studio³ conferma che:

- 1) la terapia giornaliera con steroidi inalatori, nell'asma persistente lieve, ha un effetto positivo superiore al trattamento "intermittente", ma anche limitato nel tempo;
- 2) sulla base dei dati della letteratura esistente spetterà al paziente, in base alle sue esigenze (variabili da individuo ad individuo) e al giudizio che ha sulla Qualità della Vita che desidera condurre, soppesare il beneficio dell'intervento con i possibili effetti negativi e decidere insieme al proprio medico curante per quanto tempo prolungarlo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Childhood Asthma Management Program (CAMP) Research Group. *Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma*. N Engl J Med 2000;343:1054-63.
- 2 Chen YZ, Busse WW, Pedersen S. *Early intervention of recent onset mild persistent asthma in children aged under 11 years: the steroid treatment as regular therapy in early asthma (START) trial*. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:7-13.
- 3 Turpeinen M, Nikander K, Pelkonen AS, Syvanen P, Sorva R, Raitio H, et al. *Daily versus as-needed inhaled corticosteroid for mild persistent asthma (The Helsinki early intervention childhood asthma study)*. Arch Dis Child 2008;93:654-9.
- 4 *Global Initiative for asthma. Pocket guide for asthma management and prevention in children*. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2002.
- 5 Pauwels RA, Pedersen S, Busse WWW. *Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial*. Lancet 2003;361:1071-6.
- 6 Pedersen S. *Do the benefits of daily inhaled steroid treatment of mild asthma outweigh the risks?* Arch Dis Child 2008;93:644-5.
- 7 Boushey HA, Sorkness CA, King TS. *Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma*. N Engl J Med 2005;352:1519-28.



Ambulatorio vaccinale: il caso del mese

A cura della
Commissione Vaccini
della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹
(coordinatore)

Chiara Azzari²
Giorgio Bartolozzi³
Susanna Esposito⁴
Gaetano Maria Fara⁵
Franco Giovanetti⁶
Milena Lo Giudice⁷

¹ Ospedale Pediatrico
"Bambino Gesù", Roma;

² Ospedale "Meyer",
Università di Firenze;

³ Università di Firenze;

⁴ Istituto di Pediatria,
Università di Milano,
Fondazione IRCCS
Ospedale Maggiore,
Policlinico "Mangiagalli
e Regina Elena", Milano;

⁵ Università di Roma "La
Sapienza";

⁶ ASL CN2 Alba Bra,
Dipartimento di
Prevenzione;

⁷ Pediatra di Famiglia,
Palermo

fgiovanetti@aslcn2.it

Una ragazza di 13 anni è stata sottoposta 3 anni fa a splenectomia, in seguito a trauma dovuto ad un incidente stradale. Null'altro di rilevante in anamnesi. In precedenza aveva ricevuto tutte le vaccinazioni di routine (DTP, Antipoliomielite, HBV, MPR) e una dose di vaccino pneumococcico 23-valente, somministrata prima della dimissione ospedaliera.

I genitori a suo tempo avevano ricevuto alcune informazioni dai medici del reparto di Chirurgia riguardo al rischio infettivo negli asplenic, ma vorrebbero saperne di più e si rivolgono a voi. Inoltre hanno in programma una vacanza in India, tra circa 1 mese, e vorrebbero sapere se per la figlia esistono rischi aggiuntivi connessi con questo viaggio.

Domanda 1

A quali infezioni sono maggiormente suscettibili gli asplenic?

Risposta

La conseguenza più rilevante dell'asplenia (anatomica o funzionale) è l'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche, in particolare quelle determinate da batteri capsulati, come *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis*¹. Alla base di tale fenomeno vi sono la mancata rimozione dal circolo ematico dei batteri opsonizzati e un deficit nella produzione di anticorpi diretti verso gli antigeni T-indipendenti, quali i componenti polisaccaridici della capsula batterica. Quest'ultima costituisce il principale fattore di virulenza; gli anticorpi diretti verso il polisaccaride capsulare sono quindi protettivi nei confronti dell'infezione.

Domanda 2

Come giudicate la situazione vaccinale della paziente? Quali interventi suggerireste?

Risposta

La paziente non è stata vaccinata contro *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib). Dovrebbe quindi ricevere il vaccino coniugato contro il sierogruppo C del meningococco²⁻⁴. In un secondo tempo (dopo almeno 2 settimane), è opportuno somministrare anche il vaccino meningococcico polisaccaridico A/C/W-135/Y, specialmente se è previsto un soggiorno in zone tropicali e sub-tropicali⁴⁻⁵. In India circolano prevalentemente i sierogruppi A e C.

Inoltre la paziente dovrebbe ricevere il vaccino anti-Hib.

Per quanto riguarda lo pneumococco, la paziente è stata già vaccinata con il vaccino polisaccaridico 23-valente. Questo vaccino presenta

i limiti di efficacia caratteristici dei vaccini polisaccaridici. In particolare, ricordiamo che gli anticorpi indotti da vaccino 23-valente non persistono per più di 4-7 anni, che il vaccino non induce la memoria immunologica e che non è indicato eseguire più di una dose di richiamo a distanza di 5 anni dalla prima somministrazione^{2 4 6}. Va inoltre sottolineato che recenti metanalisi hanno evidenziato la limitata efficacia clinica del vaccino 23 valente polisaccaridico in pazienti con deficit della risposta immune, quali gli asplenic⁶.

Il vaccino pneumococcico coniugato 7-valente, come è noto, è in grado di determinare una migliore protezione poiché è più immunogeno, più efficace e induce la memoria immunologica.

Attualmente, tuttavia, i dati sulla vaccinazione di persone con asplenia di età superiore ai 5 anni sono estremamente limitati⁷ e le raccomandazioni internazionali ad oggi disponibili non prevedono l'uso del vaccino pneumococcico coniugato 7-valente oltre questa fascia di età⁸⁻¹⁰.

Domanda 3

Esistono rischi aggiuntivi per la paziente, in relazione al viaggio in India?

Risposta

Gli asplenic presentano un rischio molto elevato di sviluppare una forma grave di malaria, qualora si rechino in una zona del mondo dove la malattia è endemica^{11 12}. Poiché il rischio di malaria in India è piuttosto variabile a seconda dell'area, occorre esaminare attentamente l'itinerario e utilizzare un antimalarico ad elevata efficacia e tollerabilità, ad esempio l'associazione atovaquone+proguanil, nelle aree in cui vi è un rischio sostanziale. È quindi opportuna una consulenza presso un Centro di Medicina dei Viaggi.

Alcune misure di prevenzione sono raccomandate per tutta la famiglia, indipendentemente da eventuali patologie di base o dalle caratteristiche del viaggio. Si tratta delle seguenti:

- misure di protezione verso gli insetti vettori di agenti infettivi (come la malaria, ma anche dengue e chikungunya);
- precauzioni di tipo alimentare per la prevenzione della diarrea del viaggiatore e delle altre malattie a trasmissione oro-fecale;

- vaccinazione contro l'epatite A e la febbre tifoide, patologie che pongono un rischio sostanziale per il viaggiatore che soggiorna in India. Eventuali ulteriori vaccinazioni, come ad esempio quella contro la rabbia o il colera, sono da prendere in considerazione in base alle caratteristiche del soggiorno (durata, itinerario, sistemazione, attività previste) e vanno decise caso per caso¹³.

BIBLIOGRAFIA

- Mourtzoukou EG, Pappas G, Peppas G, Falagas ME. *Vaccination of asplenic or hyposplenic adults*. *BJs* 2008;95:273-80.
- Kroger AT, Atkins WL, Marcuse EK, Pickering LK. *General recommendations on immunization: recommendations of the ACIP*. *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-48.
- Davies JM, Barnes R, Milligan D. British Committee for standards in Hematology. Working Party of the Hematology/Oncology Task Force. *Update of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen*. *Clin Med* 2002;2:440-3.
- Public Health Agency of Canada. *Canadian Immunization Guide 2006 (7th edition)*. http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/cig-gci-2006_e.pdf.
- Cumbria and Lancashire NHS Health Protection Unit. *Splenectomy Guidelines*, June 2002. <http://www.healthprotection.org.uk/policies/Splenectomy.pdf>.
- WHO. *23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine; WHO position paper*. *WER* 2008;83:373-84.
- Stanford E, Print F, Falconer M, Lamden K, Ghebrehwet S, et al. *Immune response to pneumococcal conjugate vaccination in asplenic individuals*. *Hum Vaccin* 2009;5.
- WHO. *Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization; WHO position paper*. *WER* 2007;82:93-104.
- American Academy of Pediatrics. *Red Book 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006.
- CDC. *Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the ACIP*. *MMWR* 2000;106:362-6.
- Toovey S, Jamieson A. *Pretravel health advice for asplenic individuals*. *Journal of Travel Medicine* 2003;10:362-3.
- Chiodini P, Hill D, Laloo D, Lea G, Walker E, Whitty C, Bannister B. *Guidelines for malaria prevention in travellers from the United Kingdom*. London, Health Protection Agency, January 2007. <http://www.hpa.org.uk>
- Steffen R, Connor BA. *Vaccines in travel health: from risk assessment to priorities*. *Journal of Travel Medicine* 2005;12:26-35.

	Ciofi degli Atti	Azzari	Bartolozzi	Esposito	Fara	Giovanetti	Lo Giudice
Azioni o stock options	-	-	-	-	-	-	-
Consulenze	-	GSK SPMSD	WYE	-	SPMSD	-	-
Compenso ricevuto per la redazione del presente materiale	-	-	-	-	-	-	-
Fondi di ricerca	-	-	-	CHI GSK WYE	-	-	-
Compenso ricevuto per relazioni scientifiche o formazione	-	SPMSD	GSK WYE SPMSD	SPMSD WYE	-	SPMSD	SPMSD
Supporto spese congressi	-	WYE	WYE	-	-	WYE	SPMSD

Dichiarazione di conflitto d'interessi della Commissione Vaccini SIAIP
 CHI: Chiron; GSK: GlaxoSmithKline; SPMSD: Sanofi Pasteur MSD; WYE: Wyeth



TENDENZE

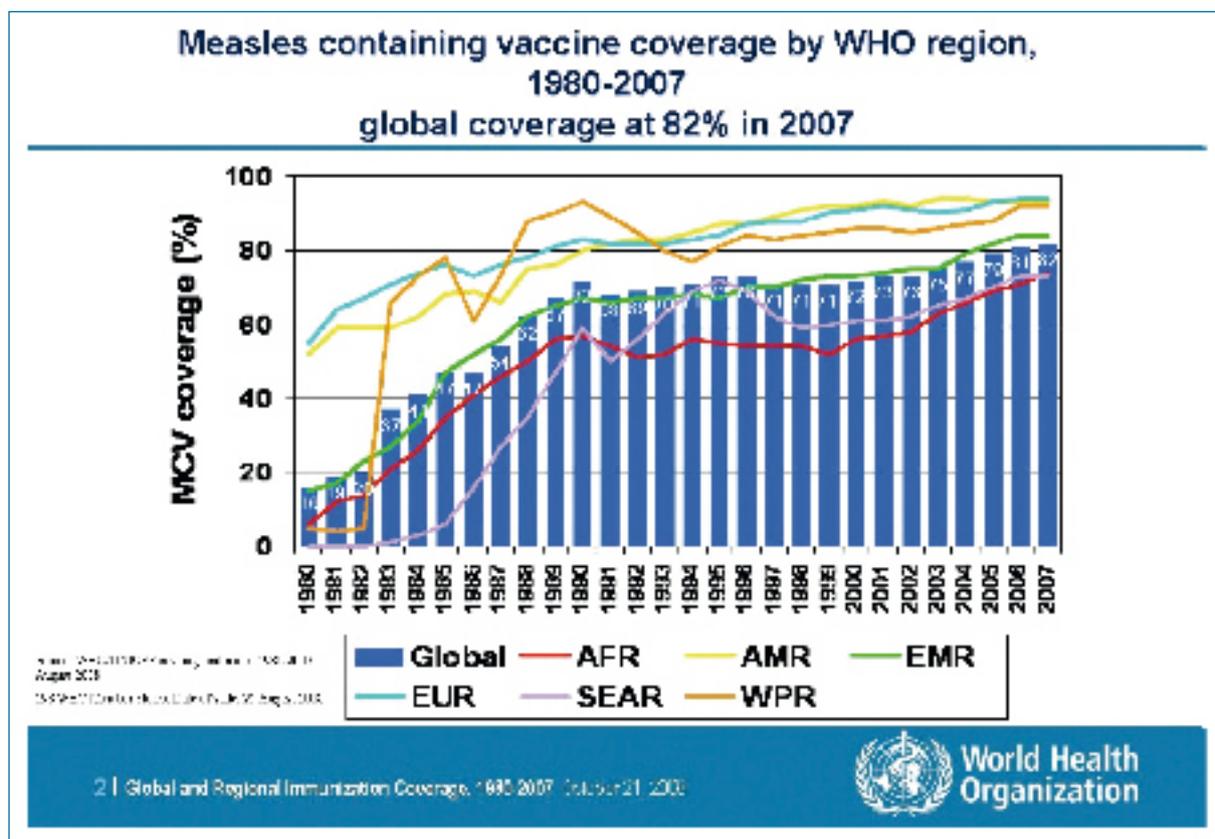
a cura di Manuela Moncada

Le allergie su Facebook (al 31 gennaio 2009)

Nome del gruppo	Numero di iscritti
Allergici con ogni tipo di allergia	226
Allergia al nichel	59
Can't live without you!! (fans di un noto prodotto commerciale a base di nafazolina)	35
Quelli che sono allergici al lattice	31
Chi è allergico a polvere e/o polline	31
Quelli che vorrebbero abbattere i pioppi e non starnutire più	22
Quelli allergici all'aspirina	21
Progetto per la soppressione violenta dell'antropofagus schifosus o ACARO	16
Bimbi allergici al latte e uova	16
Noi allergici ai gatti	13
Consoliamo gli allergici	13
Quelli che sono allergici al polline	10
Allergia al cobalto	8
Allergici e intolleranti al latte e derivati	6
Quelli che...odiano i gatti perché sono allergici	5
Quelli che so allergici al pelo del gatto ... ho detto gatto!!!	5
Tutti gli allergici a: frutta, frutta secca con guscio e albume...	4
Allergici all'aspirina, ai FANS...riuniamoci!!!	3
Chi è allergico al balsamo del Perù...	2
Quelli che.. sono allergici al pomodoro	2
Quelli che amano i gatti ma ... ne sono allergici!!! -_-"	1
Quelli che...sono allergici ai pinoli!!	1

Siete su Facebook? Non solo svago, forse. Il più popolare social network ospita una serie di gruppi che riuniscono allergici a vario titolo. Ce n'è per tutti i gusti e c'è anche un gruppo dedicato ai bambini. Non si tratta di grandi numeri, ma la popolarità di questo strumento sta crescendo vertiginosamente anche nelle persone che non sono più teenager. È possibile che perfino il pediatra incontri i propri pazienti e le loro famiglie su Facebook. D'altra parte la creazione di un gruppo su argomenti di salute nei social network può essere un ottimo strumento per la diffusione dell'informazione. C'è da aspettarsi che nel prossimo futuro sarà anche una modalità comune per reclutare pazienti nelle sperimentazioni cliniche. (Fonte: <http://www.facebook.com>)

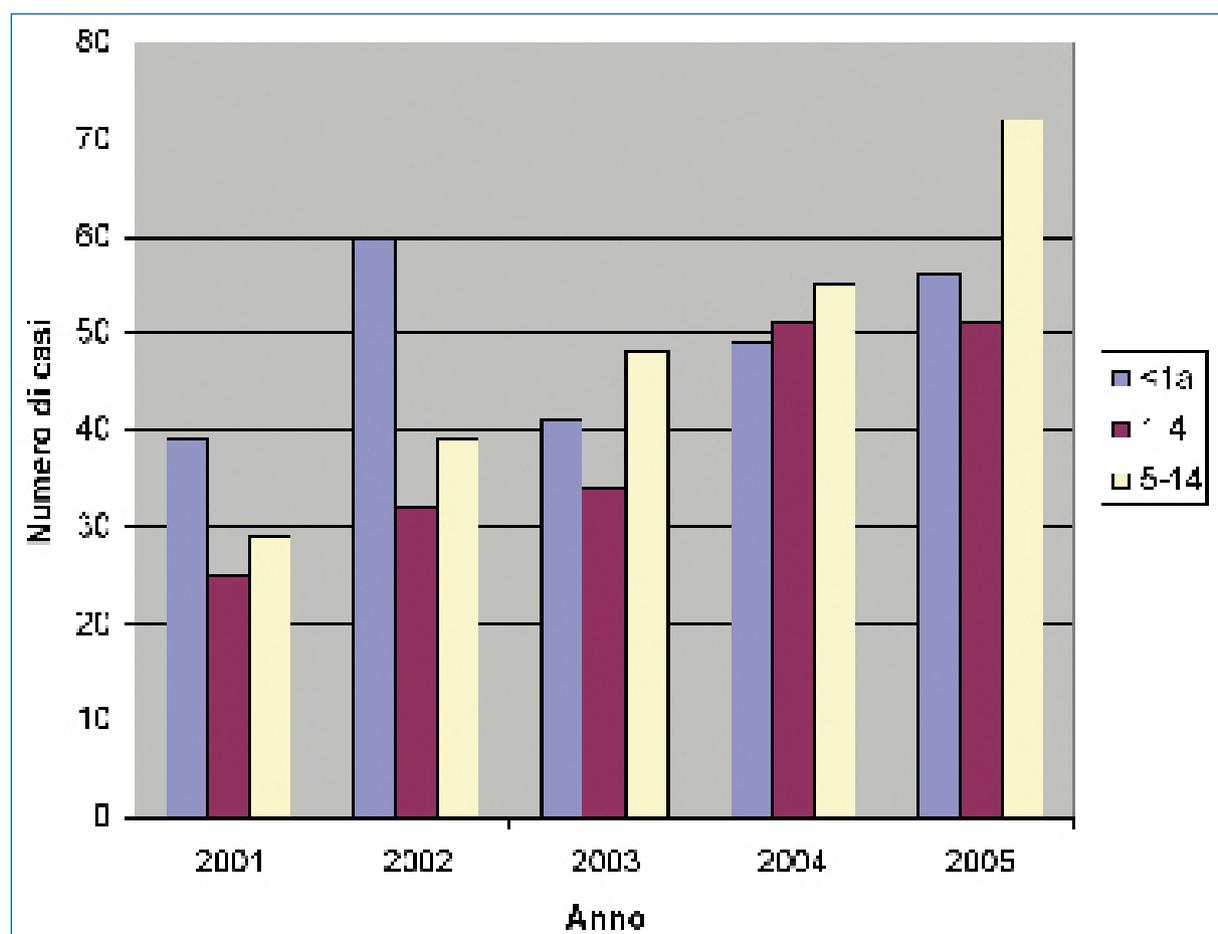
Il morbillo nel mondo



AFR: regione africana; AMR: regione americana; EMR: regione del mediterraneo orientale; EUR: regione europea; SEAR: regione del sud est asiatico; WPR: regione del pacifico occidentale

Nonostante le grandi difficoltà nel contenere i focolai di morbillo in tutto il mondo, Europa compresa, l'adesione alla vaccinazione aumenta in tutto il mondo. Nella figura in alto è rappresentato il trend globale di copertura vaccinale in ciascuna delle regioni del mondo. Ormai vicine all'80% di copertura la regione africana e quella del sud est asiatico, mentre sono stabilmente intorno al 90% le regioni dei paesi sviluppati. I dati del 2007 ci dicono che ormai l'82% della popolazione infantile del mondo ha ricevuto un vaccino contro il morbillo. È proprio lo scatto finale, la progressione verso l'obiettivo del 95%, che rappresenta la sfida più grande per aprire la strada all'eliminazione della malattia. Ed è il motivo per cui anche nel nostro Paese è essenziale non abbassare la guardia e continuare a lavorare per aumentare la copertura vaccinale. (Fonte: Organizzazione Mondiale della Salute, <http://www.who.int>)

Ricoveri per reazione anafilattica ad alimenti

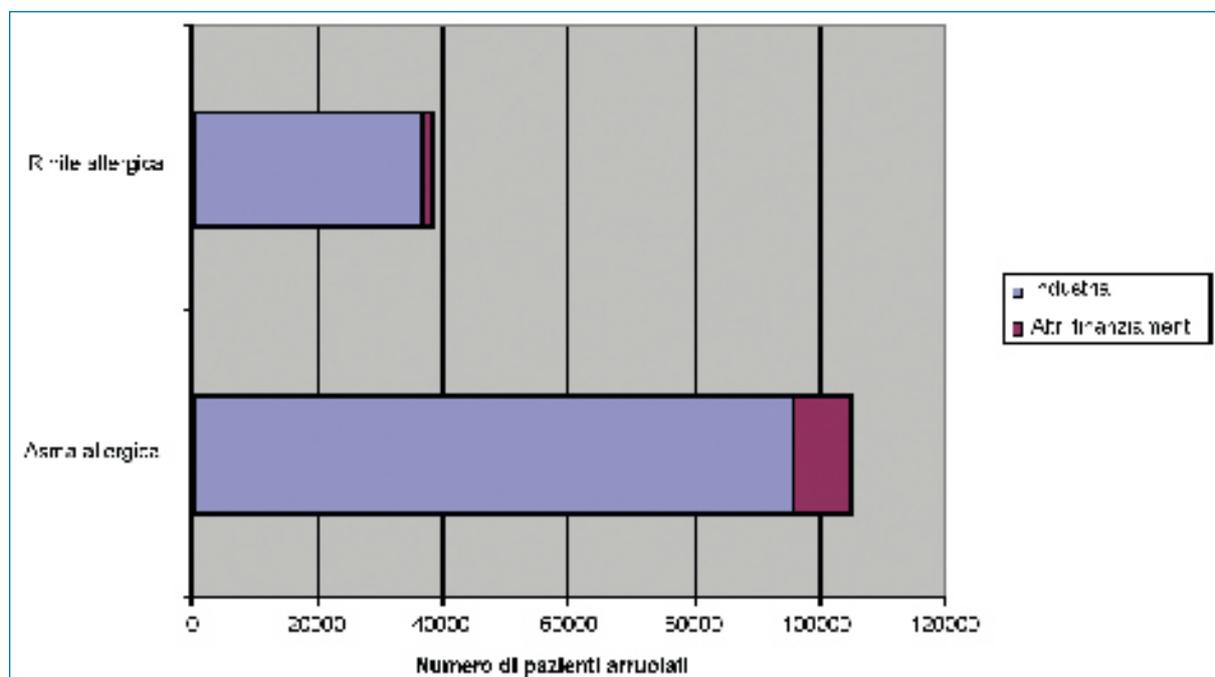


Numero di ricoveri ospedalieri per shock anafilattico per classe di età dal 2001 al 2005 in Italia.

Interrogando la banca dati delle diagnosi principali di ricovero del Ministero della Salute, ci soffermiamo questa volta sui ricoveri per reazione immediata ad alimenti (codice ICD IX 995.6). Negli ultimi anni sono stati ricoverati circa 150 bambini per anno con questa diagnosi, entro i 14 anni di età. Apparentemente il numero dei ricoveri per questo gruppo di cause è in lieve aumento e la classe di età più rappresentata è quella tra 5 e 14 anni. La media delle giornate di degenza per questi ricoveri è di 3,5 giorni.

(Fonte: Ministero della Salute; <http://www.ministerosalute.it>)

Chi finanzia le sperimentazioni sulla terapia di asma e rinite allergica



Numero di pazienti arruolati tra il 2005 e il 2008 in sperimentazioni cliniche terapeutiche (fase II-IV) registrate nel registro americano per i clinical trial.

Il numero di pazienti arruolati in sperimentazioni cliniche per lo sviluppo di nuove terapie dell'asma bronchiale e della rinite allergica è impressionante. Nel periodo tra il 2005 e il 2008 sono stati realizzati 325 trial su asma bronchiale e 118 su rinite allergica. La stragrande maggioranza di questi studi è finanziata dall'industria, al contrario di quanto succede per le sperimentazioni che riguardano le terapie di altre malattie come la tubercolosi. I trial gestiti dall'industria, oltre ad essere più numerosi, reclutano in media un numero più alto di pazienti: 431 vs. 93 per l'asma, e 366 vs. 82 per rinite. Inoltre i trial gestiti dall'industria sono più frequentemente multicentrici e internazionali.

(Fonte: Clinical Trial Magnifier)



Giuliano Baldini

(9 novembre 1930 – 24 gennaio 2008)

IN RICORDO

Giuliano Baldini, eccellente Pediatra formatosi alla Scuola Pediatrica Pisana, una vita dedicata con passione alla cura dei bambini con malattie respiratorie, tra i primi Broncopneumologi Pediatrici in Italia, non è più tra noi. È mancato improvvisamente il 24 gennaio 2009 lasciando un grande vuoto ma al contempo, da autentico Maestro, anche una brillante scuola di Broncopneumologia Pediatrica. La malattia che ormai da 8 anni l'aveva costretto sulla poltrona di casa, senza mai demoralizzarsi, non gli ha impedito di interessarsi delle problematiche pediatriche sempre attento alla vita della Società Italiana di Malattie Respiratorie dell'Infanzia che lo ha visto tra i suoi fondatori.

Mi piace ricordarlo per la dolcezza di modi verso il bambino malato, la cortesia con i colleghi e la signorilità dimostrata nell'organizzazione di eventi scientifici nella sua amata Pisa, ma anche per il rigore e la dedizione che improntavano nel profondo la sua personalità di clinico e di studioso. Ho avuto l'onore e il piacere di condividere con Giuliano Baldini i rapporti tra le nostre discipline di broncopneumologia e di immunoallergologia quando tra gli anni '80 e '90 abbiamo ricoperto il ruolo di Segretari dei rispettivi Gruppi di Studio della SIP. Ho avuto la possibilità così di apprezzare la sua tenacia nel cercare soluzioni che favorissero il consenso e l'aggregazione nei campi di comune interesse.

Un pensiero affettuoso va però anche a Lilliana, al suo fianco nella vita e nella professione che ha condiviso con amore e pazienza le sofferenze degli ultimi anni; alle figlie Paola e Lavinia sempre sostenute dal calore del suo affetto e a Mauro che seguendo i saggi consigli del padre, sulle sue orme, sta aprendosi una brillante carriera di fisiopatologo respiratorio.

Addio caro Giuliano, riposa in pace nella tua diletta Torre del Lago Puccini, il tuo stile e i tuoi insegnamenti rimarranno per noi tutti un indimenticabile esempio!

Gianni Cavagni

RIAP