

RIAP

immunologia
pediatrica
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 Macchiariolo, 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

Supplemento 2

05

ottobre 2009 • anno XXIII

**Simposio "Il buon senso e l'EBM, le infezioni
respiratorie ricorrenti e gli immunostimolanti"**
11° Congresso Nazionale SIAIP 2009

Rilevanza sociale delle infezioni respiratorie ricorrenti

Le infezioni respiratorie ricorrenti:
meccanismi immunologici

Immunostimolanti: decisione clinica e EBM

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Rilevanza sociale delle infezioni respiratorie ricorrenti



Il succedersi di infezioni di superficie, quasi sempre respiratorie e meno spesso intestinali, rappresenta, per l'età dell'uomo che va dalla fine del primo semestre al compimento del quinto anno, una condizione di normalità.

È il periodo della prima maturazione immunologica, il periodo della mortalità pediatrica. Rappresenta il periodo della fragilità immunitaria dell'uomo, è il filtro attraverso il quale nei tempi l'uomo passava per arrivare all'età matura; in realtà dopo i 5 anni si potrebbe dire che non ci si ammala più.

Che cosa significa "peso sociale delle infezioni respiratorie ricorrenti"? È necessario innanzitutto sottolineare la relatività del problema: è un peso che cambia a seconda della ricorrenza, a seconda dell'età, in funzione dello stato generale e sociale, in funzione dei bisogni della famiglia, è qualcosa di assolutamente personale, che solo il singolo medico assieme alla famiglia, caso per caso, può gestire.

Nel 1998, e poi di nuovo nel 2000, la WHO (*World Health Organization*) ha dichiarato che le infezioni acute respiratorie (*ARTI: Acute Respiratory Tract Infections*) costituiscono una "pandemia dimenticata", che sono la maggiore causa di morbilità e una delle più importanti cause di mortalità pediatrica nel mondo, che hanno un'incidenza e un costo economico e sociale tutt'altro che trascurabile, anche nei paesi a economia avanzata (500 milioni di casi/anno negli Stati Uniti, con 17 miliardi di dollari/anno di spese dirette e 22,5 miliardi di spese indirette) ^{1 2}.

In realtà il problema delle infezioni respiratorie in generale, e in particolare il problema delle infezioni respiratorie ricorrenti, nel mondo occidentale rappresenta sostanzialmente questo, sostanzialmente un fastidio sociale, non un pericolo, diciamo un "problema sanitario minore".

Da noi, nel mondo ricco, le infezioni respiratorie del bambino, e dunque anche le infezioni respiratorie ricorrenti, sono percepite, giustamente, come un problema sanitario minore; come il segnale della progressiva acquisizione di una competenza immunologica piuttosto che come l'indizio di una precarietà: in realtà si tratta solo di due facce dello stesso fenomeno.

È chiaro che lo stesso genere di malattia, le infezioni respiratorie, in Africa significano anche morte, nel mondo occidentale, spesa, fastidio.

Il numero e la gravità delle infezioni contratte da ciascun bambino in ogni età è legato a fattori genetici, a fattori nutrizionali, a fattori sociali, differenti per ognuno.

F. Panizon

*Professore Emerito,
Dipartimento di Scienze
della Riproduzione
e dello Sviluppo,
Università di Trieste*

La capacità e la risposta di ogni essere ad ogni singolo agente infettivo è (e resterà per tutta la vita) legato alle peculiarità del suo sistema immunitario; ma anche, età per età, al grado di maturazione del sistema immunitario, un sistema che, non diversamente dal sistema nervoso, impara dall'esperienza, per cui un bambino di 12 mesi si ammalerà della stessa malattia in modo meno grave di un bambino di 6 mesi, e in modo ancora meno grave se ha già avuto in precedenza occasione di incontrare l'agente di quella malattia (così, se incontra in due momenti successivi quello stesso Virus Respiratorio Sinciziale, a 6 mesi si ammalerà di bronchiolite e a 12 mesi di otite).

Se confrontiamo la mortalità per infezione dei bambini africani con la mortalità attuale dei bambini europei di età inferiore a 5 anni, troviamo una differenza di almeno 50 volte.

Nel 1908 la mortalità per infezione nel mondo occidentale era ugualmente 50 volte superiore a quella di adesso. E, 50 anni fa, nel 1958, la mortalità per malattie infettive, che sono poi sostanzialmente quelle respiratorie, era 10 volte superiore a quella di oggi (0,5%).

Queste differenze con ogni evidenza sono prima di tutto legate allo stato di "benessere", e soprattutto allo stato di nutrizione della popolazione generale.

Ma che cosa è cambiato nel corso degli anni?

Sicuramente ci sono gli antibiotici, ma si può fare benissimo a meno di dare antibiotici ai bambini con infezioni respiratorie ricorrenti.

È cambiata in realtà la capacità del bambino di rispondere agli agenti infettivi che sono sostanzialmente gli stessi.

Un altro fondamentale fattore di rischio riguarda l'epoca della esposizione sociale del bambino.

Un bambino esposto alla socializzazione nel primo anno di vita (asilo nido) si ammala prima, mediamente più spesso, e forse in maniera potenzialmente più grave, rispetto a un bambino esposto a 3 anni di età (scuola materna); allo stesso modo, di regola, un secondogenito, esposto alle stesse infezioni contratte dal primogenito e da questo trasmesse a lui (che è in età necessariamente più precoce) va incontro ad un numero complessivo di infezioni statisticamente maggiore.

Parliamo di infezioni "esplicite", di malattie; anzi, di regola, parliamo di malattie febbrili. È quasi

certo, invece, che la infezione implicita, l'infezione senza malattia clinica, si trasmette allo stesso modo e con la stessa incidenza nelle diverse età, solo che viene meglio controllata dall'organismo^{3,4}.

Dunque, la questione generale della ricorrenza delle infezioni febbrili di superficie e specificamente delle infezioni respiratorie, vale a dire le più comuni, costituisce un fatto naturale, "popolazionistico", sostanzialmente inevitabile e differente età per età.

Il bambino che non si ammala mai nei primi anni di vita è sostanzialmente una eccezione. Il numero di infezioni per anno da considerare "normale" (e non vuol dire che non rappresenti di per sé un problema, magari minore, per il bambino, per la famiglia e per il suo pediatra), in questa età, è vicino, poco inferiore, ai 6 episodi all'anno: negli Stati Uniti si stimavano 7 episodi /anno nel 1957; 4,9/anno nel 1981, in Italia 4,7 episodi/anno nel 1981, in Messico 6 episodi/anno nel 1987, in Africa 8 episodi/anno nel 1990¹⁻⁸.

È probabile che oltre alla gravità anche il numero di infezioni a cui andava incontro un bambino sia di molto cambiato nel tempo.

È certo che la quasi totalità delle sperimentazioni controllate sull'efficacia degli immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti ha studiato, in questi ultimi decenni, bambini che erano andati incontro, fino al momento del loro ingresso nella sperimentazione, ad "almeno 6 episodi/anno" ovvero sia bambini sostanzialmente *normali*, che *non* avevano cioè il problema di un "eccesso statistico" di infezioni e questo forse per la probabile difficoltà ad arruolare un gruppo di studio più selezionato².

Uno studio di popolazione effettuato su oltre 3000 bambini della provincia di Firenze, pubblicato nel 1981, ha evidenziato che da una parte la maggior frequenza e gravità si ha nelle famiglie con reddito minore e dall'altra che la soglia numerica per passare dalla normalità alla patologia è di 13 infezioni all'anno: il valore medio è di 4,7 infezioni/anno per i bambini di età < 6 anni, con un intervallo di + 2 DS, limite inferiore della "anormalità statistica", di 13 infezioni/anno. I valori sono evidentemente distribuiti in una gaussiana assai larga, alquanto asimmetrica.

Lo stesso valore (4,5% circa) è riportato da una ricerca statunitense molto più recente e molto

più estesa: il *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, su 13.000 soggetti tra i 6 e i 16 anni (dunque un'età più avanzata di quella che abbiamo preso in considerazione, che però aiuta a capire cosa è successo dei bambini che hanno avuto problemi respiratori in età prescolare).

Considerando i dati anamnestici di bambini oltre i 6 anni di età, ha individuato 4 fenotipi:

- fenotipo di asma atopico (4,9%);
- fenotipo di asma non atopico (1,9%);
- fenotipo di asma superato (3,4%);
- fenotipo con frequenti disturbi respiratori non asmatici e normale funzionalità respiratoria (infezioni respiratorie ricorrenti) (4,3%).

Questo è il numero di bambini che ha un problema genetico-ambientale che giustifica un impegno particolare.

I fattori di rischio che, in base a quest'ultima ricerca, riguardano i bambini con IRR ($p < 0,05$) sono soltanto due: il livello educativo dei genitori (statisticamente più elevato) e la frequenza alle *child care*. Né l'esposizione prenatale al fumo materno, né il livello di cotinina, indicatore della esposizione a fumo passivo, si discostano dalla media ⁷.

Quanti sono quindi questi bambini che "escono" dalla normalità?

Sono quei bambini che hanno una frequenza al di là di 2 deviazioni standard, grosso modo al di là del 95° percentile e quindi sono il 5% della popolazione.

Il 5% della popolazione ha un numero di infezioni respiratorie mal sopportabile.

Questi sarebbero dunque i bambini con un problema vero, sia che esso dipenda da una fragilità intrinseca del sistema respiratorio, sia che dipenda da un ritardo di maturazione immunologica, sia che entrambi i fattori siano implicati ^{8,9}.

I bambini che si collocano al di sopra del 90° percentile (dal 5 al 10% della popolazione) possono avere bisogno di un intervento medico.

Poiché le infezioni respiratorie avvengono nel periodo autunno-primaverile, in sostanza si concentrano in 6-7 mesi all'anno (da settembre ad aprile), il bambino che ha un eccesso di infezioni respiratorie è il bambino che ha 2 infezioni respiratorie al mese, nei mesi autunno-invernali, ovvero durante il tempo della frequenza alla scuola materna mentre il bambino che ha un numero normale di infe-

zioni è il bambino che ha 1 infezione al mese. Possiamo dire che il bambino che ha 1 infezione al mese durante il periodo invernale è un bambino che non ha un problema vero, invece quel bambino che ha 2 infezioni al mese evidentemente ha un problema ¹⁰. Questa è la distinzione tra i bambini che hanno bisogno di una rassicurazione e quelli che invece hanno necessità di un farmaco o di interrompere la frequenza al nido.

È chiaro che ancora una volta ci troviamo, comunque, di fronte ad una questione intrinsecamente relativa: se un figlio che si ammala una volta al mese per due-tre giorni può non essere un problema per una famiglia benestante, con una madre magari che ha una flessibilità lavorativa e una baby-sitter disponibile, può esserlo senz'altro per una famiglia modesta in cui magari la madre è una lavoratrice precaria, magari ad ore.

È dunque una gestione che va valutata caso per caso, non soltanto in funzione della salute del bambino, ma anche in funzione delle esigenze e delle opportunità dell'intera famiglia.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Anonimous. *Digest: immunostimulants for preventing respiratory tract infections in children*. Medico e Bambino 2007;26:41-4.
- ² Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flendy V, Sienra-Monge JJ. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(4): CD004974.
- ³ Stranger K. *Resporatory illness in preschool children with different forms of day care*. Pediatrics 1976;57:191-9.
- ⁴ Bulla A, Hotze KL. *Acute respiratory infections a review*. WHO Bull 1978;56:481-8.
- ⁵ Janeway CA. *The child with recurrent infections*. Postgraduate Med 1971;49:158.
- ⁶ Paul ME, Shearer WT. *The child with recurrent infections*. Ped Allergy Immunol 1999;19:423.
- ⁷ Kelley CF, Mannino DM, Homa DM, Savage-Brown A, Holguin F. *Asthma phenotypes, risk factors, and measures of severity in a national sample of US children*. Pediatrics 2005;115:726-31.
- ⁸ De Martino M, Vierucci A, Appendino C. *Il bambino con infezioni ricorrenti*. Immunol Pediatr 1981;1:76-85.
- ⁹ De Martino M, Veneruso G, Vierucci A. *Identikit del bambino che si ammala spesso*. Medico e Bambino 1984;3:506-12.
- ¹⁰ Panizon F. *Dal bambino linfatico al bambino con infezioni respiratorie ricorrenti*. Medico e Bambino 2006;25:183-9.



R. Badolato, C. Bertulli

Clinica Pediatrica,
Spedali Civili,
Università di Brescia

Le infezioni respiratorie ricorrenti: meccanismi immunologici

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono uno degli argomenti più critici tanto per l'immunologo quanto per il pediatra. Di seguito cercheremo di analizzare quali siano i meccanismi antimicrobici che si sviluppano in corso di infezione, quali siano le sedi dell'infezione (alte o basse) e infine l'andamento clinico delle infezioni respiratorie ricorrenti (l'età d'insorgenza e appunto il carattere ricorrente).

Prima di entrare nel merito, è necessario fare un cenno alle modalità di risposta del sistema immunitario contro le infezioni. È noto che essa si basa su una serie di meccanismi anti-microbici mediati da cellule o da produzione di anticorpi. Durante un'infezione, già nelle prime 5 settimane il sistema immunitario produce anticorpi, dapprima polireattivi generalmente non protettivi, e successivamente neutralizzanti (Fig. 1). Sono gli anticorpi neutralizzanti che persistendo per tutta la vita, sempre che non vi siano stati "incidenti" e che l'esposizione sia stata "sufficientemente vigorosa", che ci proteggeranno dalle infezioni. Al contrario di quanto generalmente si pensi, l'immunità cellulo-mediata, quella dovuta ai linfociti CD8, è importante per controllare le infezioni virali in atto ma non è quasi mai decisiva per avere una protezione permanente. Sono gli anticorpi neutralizzanti che ci danno una protezione completa. Partendo proprio dalla conoscenza dei meccanismi dell'immunità adattativa, i primi studi per capire la base immunologica della risposta alle infezioni hanno messo in evidenza come la produzione di IgA avvenisse in tempi più tardivi in alcuni soggetti rispetto alla produzione di IgG. Alcuni anni fa il prof. Burgio aveva pubblicato uno studio in cui aveva identificato nei soggetti con mancata secrezione di IgA nella saliva come quelli più esposti all'infezione¹. In realtà, questo tipo di interpretazione si è

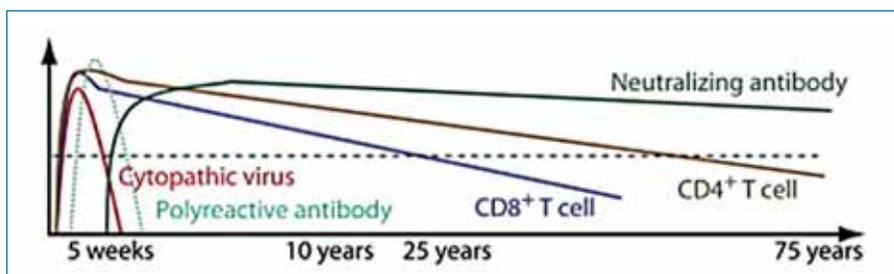


FIG. 1.
Protezione antimicrobica anticorpale.

rivelata poco veritiera perché sono gli anticorpi circolanti piuttosto che le IgA che danno una protezione antimicrobica efficace.

POLIMORFISMI GENETICI E RISCHIO DI INFEZIONI RICORRENTI

In realtà, la prima fase della risposta immunitaria non è tanto dovuta agli anticorpi, quanto all'immunità naturale. Infatti è evidente che la prima infezione non può essere contrastata da anticorpi che ancora devono essere prodotti.

Analizziamo il caso di un bambino di 6 mesi affetto da encefalite virale². Il bambino, che era stato vaccinato a tre mesi con poliovirus vivo attenuato (Sabin), aveva febbre da 5 giorni, stato soporoso, convulsioni localizzate e alterazioni elettroencefalografiche.

Gli esami successivi dimostravano che il bambino era affetto agammaglobulinemia X-reces-

siva (malattia di Bruton). È noto come nella agammaglobulinemia X recessiva non ci siano alterazioni dell'immunità di tipo cellulo-mediata. Questo però non aveva protetto il bambino dall'infezione da polio virus. Evidentemente, alla base dell'encefalite da polio virus vaccinato vi era un difetto di anticorpi naturali di tipo IgM, che sono prodotti spontaneamente dai linfociti B.

Infatti, i linfociti B non sono soltanto cellule dell'immunità adattativa ma sono anche cellule dell'immunità naturale. In particolare, i linfociti B producono anche gli anticorpi naturali neutralizzanti di tipo IgM, che sono diretti contro gli antigeni polisaccaridici e virali e che costituiscono la protezione innata verso quei virus invasivi come il poliovirus e gli altri enterovirus neurotropi che causano infezioni rapidamente invasive e potenzialmente letali. Infatti, affinché si instauri la protezione anticorpale antivirale sono necessarie 1-2 settimane durante le

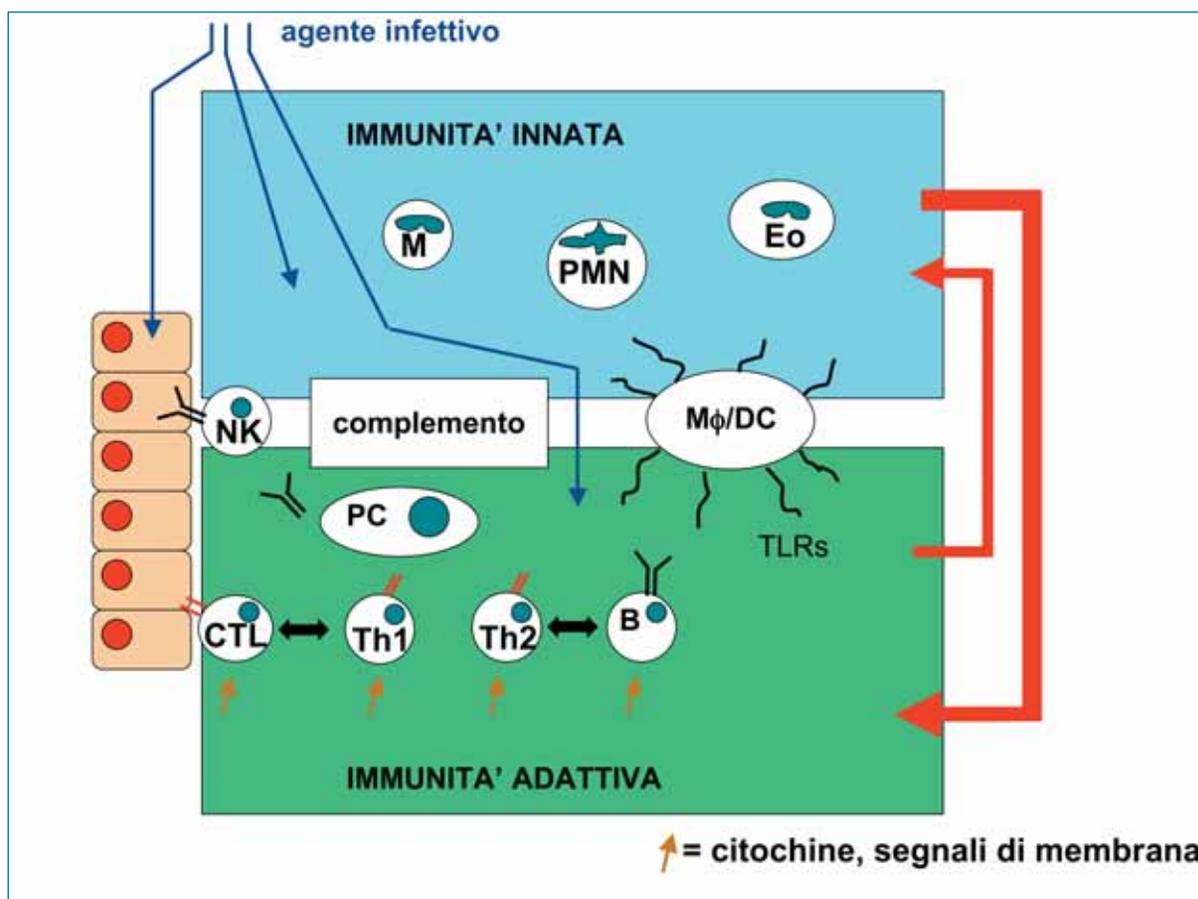


FIG. 2. Gli attori dell'immunità naturale.

quali la difesa risiede nell'immunità naturale. Nel caso del bambino con agammaglobulinemia X recessiva, la mancata sintesi di IgM determina una grave suscettibilità alle infezioni da virus neurotropi come il polio virus vaccिनico.

A questo proposito sono particolarmente illuminanti le parole del Premio Nobel della Medicina, prof. Rolf Zinkernagel che, a chi gli chiedeva da cosa dipendesse la protezione dalle infezioni, rispondeva: "La protezione dalle infezioni è sostanzialmente quella che deriva dagli anticorpi neutralizzanti". Tuttavia, l'immunità adattativa ha tempi di latenza di qualche settimana durante i quali l'unica difesa dai microrganismi risiede nell'immunità naturale. L'immunità anticorpale è in un certo senso un plus che servirà a proteggere l'organismo nella fase procreativa, ma che non dà alcun vantaggio nei primi anni di vita quando il sistema immunitario del bambino incontra per la

prima volta i microrganismi patogeni. Pertanto, non è per nulla sorprendente che sia proprio l'età pediatrica quella in cui si sviluppano le infezioni ricorrenti.

L'immunità naturale è estremamente complessa e vede molti attori coinvolti: tra questi ci sono granulociti, monociti, i fattori del complemento, i macrofagi, le cellule dendritiche, le cellule plasmocitoidi e le cellule NK (Fig. 2).

I primi studi volti ad analizzare i meccanismi dell'immunità naturale si sono concentrati sulle molecole dell'immunità che hanno la capacità di opsonizzare, cioè di riconoscere direttamente i batteri. Ci sono classi di proteine circolanti come la *Mannan Binding Lectin* (MBL) che hanno appunto questa funzione. Esse hanno una struttura molto simile al fattore del complemento C1q e hanno la capacità di attivare la cascata del complemento a seguito del riconoscimento di molecole microbiche (Fig. 3, 4).

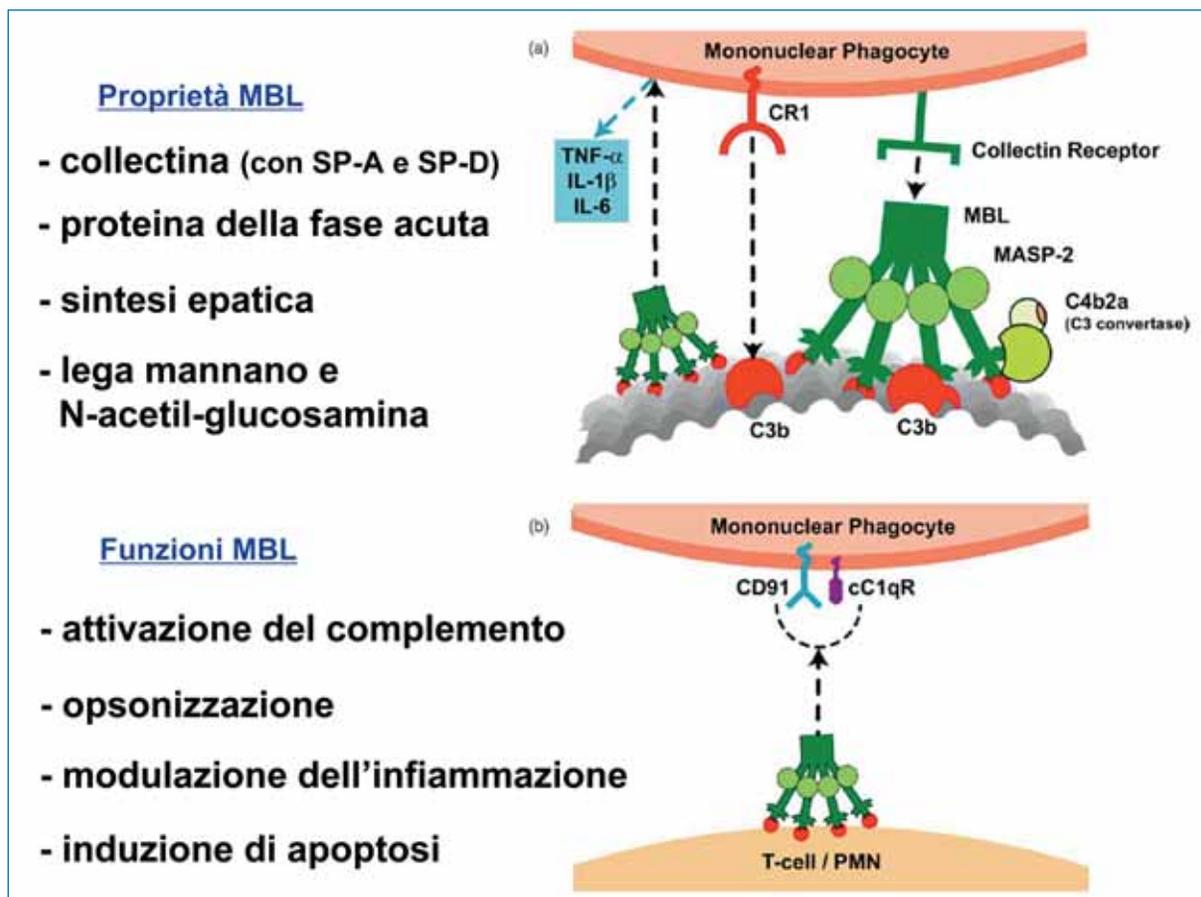


FIG. 3.
MBL: proprietà e funzioni.

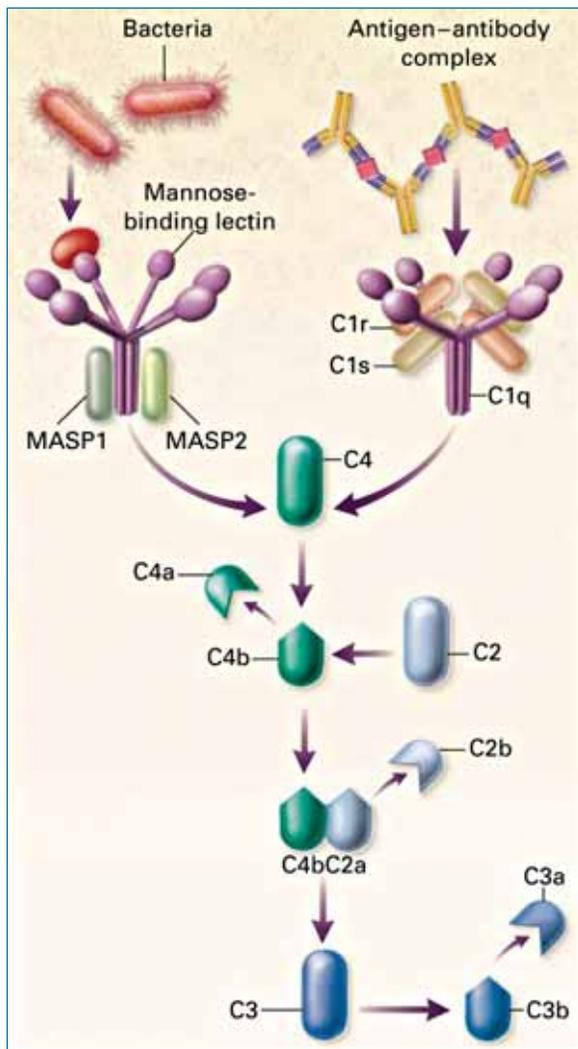


FIG. 4.
Meccanismi di azione della proteina MBL.

La MBL è una proteina della fase acuta, con funzioni dirette a bloccare immediatamente le infezioni. Sono stati identificati diversi genotipi del gene MBL con mutazioni a carico del promotore oppure a livello delle regioni codificanti.

I primi dati relativi al ruolo del gene MBL ai fini del rischio di infezioni risalgono a uno studio di Summerfield del 1997³. Questo studio aveva evidenziato che i soggetti con polimorfismi di MBL avevano una suscettibilità maggiore alle infezioni delle basse vie respiratorie.

Successivamente, una serie lunghissima di altri articoli hanno descritto la correlazione del genotipo MBL con la ricorrenza di infezioni respiratorie.

Infine, nel 2004, uno studio condotto su 10.000

pazienti danesi, in cui veniva valutato se la mortalità, la morbilità, e l'ospedalizzazione fossero correlate al genotipo MBL, dimostrava che il genotipo normale (*wild type*) non è protettivo verso la suscettibilità alle infezioni⁴. Piuttosto questo genotipo risultava protettivo verso il rischio cardiovascolare.

Da questo si deduce che il genotipo MBL non sembrerebbe determinare un rischio maggiore sul rischio di infezioni ricorrenti del bambino. Sono stati poi osservati altri tipi di polimorfismi come quelli del recettore per l'Fc. Questa molecola, che viene espressa sulla superficie dei globuli bianchi ha una funzione di opsonizzazione e di captazione degli immunocomplessi. Quindi, la presenza di alcune mutazioni che alterano l'affinità del recettore per l'Fc determina una ridotta capacità di eliminare gli immunocomplessi e una ridotta attività antimicrobica.

Recentemente sono state identificate nuove classi di molecole che interagiscono con i batteri. Alcune di queste appartengono alla famiglia dei *Toll-Like Receptors* (TLRs); tra di esse, alcune sono espresse sulla membrana (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5) con una specificità per una serie di molecole mentre altre sono intracellulari (TLR 7, TLR 8, TLR 9, TLR 10, TLR 3) in quanto hanno la funzione di recettori per i virus (Fig. 5).

Nell'ambito di questi recettori, una particolare importanza ha TLR 4, in quanto è il recettore per il lipopolisaccaride (LPS). Nel gene TLR4 è stato identificato un polimorfismo associato ad una ridotta risposta alle endotossine batteriche come il lipopolisaccaride nonché a un aumentato rischio di aterogenesi^{5,6}. È evidente che se c'è una iporesponsività all'endotossina, vi è un aumento del rischio di infezioni batteriche.

In uno studio di Duse et al. effettuato su 20 soggetti con infezioni ricorrenti, si è dimostrata una prevalenza statisticamente significativa di un polimorfismo di TLR4 nei bambini con storia di broncopneumite⁷.

Di fronte a queste numerose evidenze che suggeriscono un rischio infettivo aumentato in soggetti portatori di polimorfismi in geni codificanti per geni dell'immunità naturale ci si chiede se da esse derivino raccomandazioni specifiche. In questo senso è molto utile il commento di Jean-Laurent Casanova⁸, vero

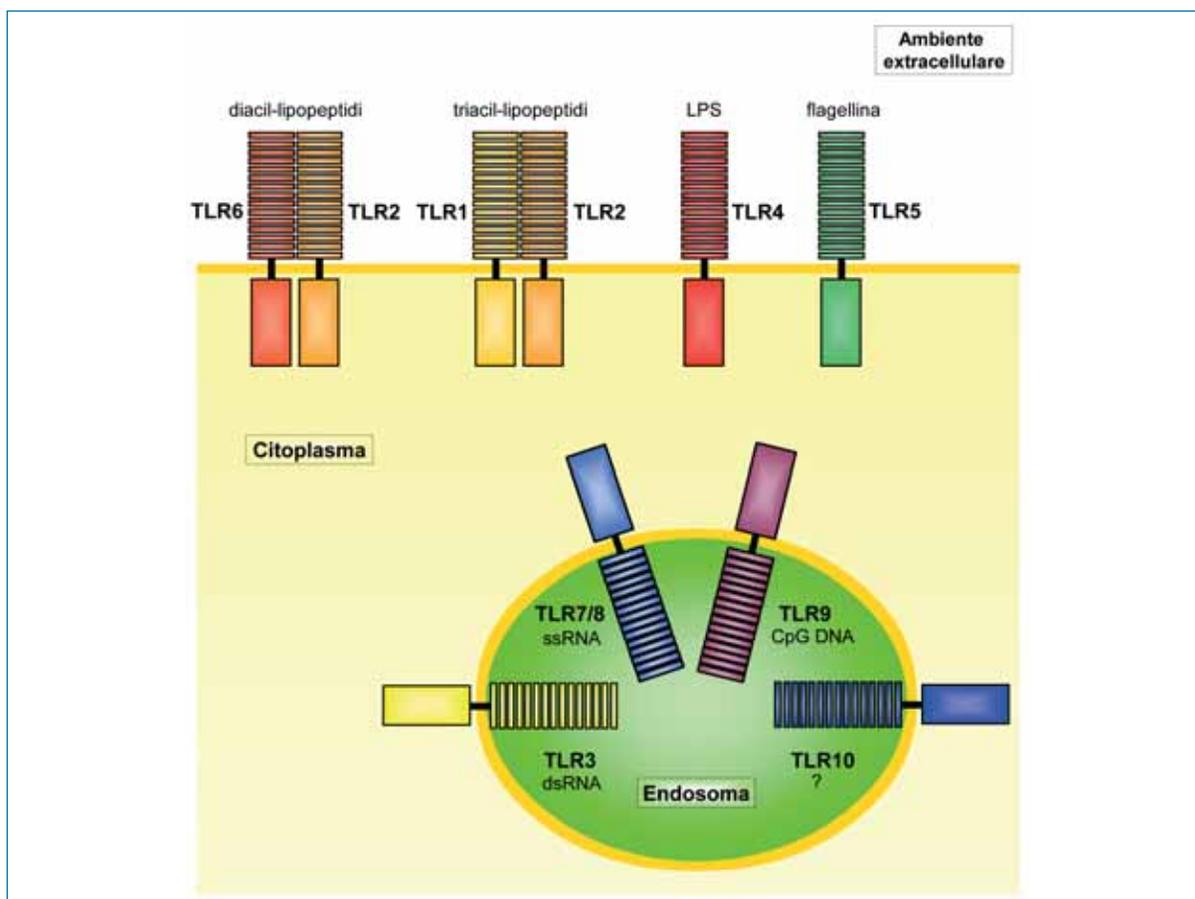


FIG. 5.
Toll-Like Receptors.

esperto di difetti di immunità naturale, il quale sosteneva che “dopo 15 anni di studio su MBL, non c’è ragione per i clinici per diagnosticare il deficit di MBL perché non ci porta poi ad un passo clinico utile”.

Questo è vero, ma forse solo parzialmente. Ci sono infatti numerosi studi in cui alcuni polimorfismi di MBL vengono associati con il rischio di progressione di malattia in bambini affetti da fibrosi cistica⁹. Questa osservazione suggerisce che alcuni polimorfismi dei geni dell’immunità innata possono essere fattori modificatori di malattia.

RUOLO DELL’IMMUNITÀ INNATA NELLO SVILUPPO DI INFEZIONI RICORRENTI

Affinché l’immunità innata venga messa alla prova occorre attendere la scomparsa degli anticorpi materni. Gli anticorpi materni sono

per lo più anticorpi neutralizzanti che vengono trasferiti dalla madre al feto durante la gravidanza e nella vita post-natale al bambino allattato al seno. Gli anticorpi materni proteggono il bambino dalle infezioni quantomeno nei primi 6-12 mesi di vita.

Secondo il Premio Nobel Rolf Zinkernagel, la vera funzione della protezione immunologica anticorpo-mediata e della memoria anticorpale risiedono nella capacità degli anticorpi materni di proteggere il bambino nella fase perinatale durante la quale l’organismo ancora è più suscettibile alle infezioni. Dopo i 18 mesi di vita, allorché scompaiono gli anticorpi materni, la principale protezione immunitaria risiede nell’immunità naturale. Infatti, è proprio nell’età tra 1 e 5 anni di vita che il rischio di infezioni gravi è più elevato. Nella protezione da queste infezioni, un ruolo cruciale è rivestito da alcuni recettori per molecole anti-microbiche come i *Toll-Like Receptors*.

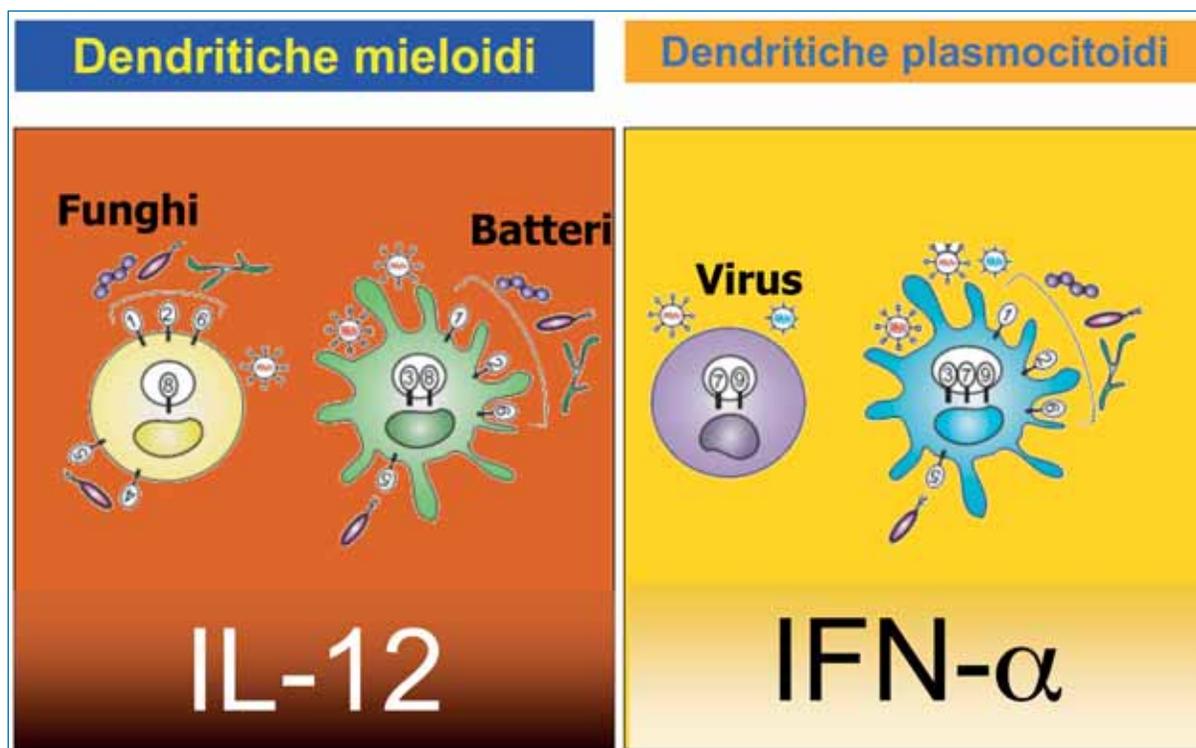


FIG. 6.

Le cellule plasmocitoidi infettate da un virus producono interferone alfa.

Alcuni studi effettuati da Jean-Laurent Casanova su bambini (dai 2 anni fino a 14 anni di età) con episodi di infezioni severe da pneumococco o da stafilococco aureo, tra cui artriti, piodermiti, ascessi epatici, bronco-polmoniti hanno dimostrato che i TLR hanno un ruolo essenziale nell'immunità naturale verso questi batteri. Infatti, alcuni di questi soggetti con infezioni batteriche invasive presentavano mutazioni del gene IRAK4.

In questo caso, i *Toll-Like Receptors* coinvolti sono quelli sensibili agli antigeni batterici, TLR4, TLR 2 e TLR 5, in quanto in mancanza della proteina di trasduzione IRAK4, le cellule di questi pazienti allorché stimolate da LPS non sono in grado di attivare la risposta infiammatoria ed anti-microbica mediata dalle citochine IL-1beta, TNF-alfa, IL-6.

Lo stesso studio dimostra che non tutti i bambini portatori di mutazioni di IRAK4 che si ammalano di infezioni pneumococciche soccombono in seguito all'infezione, in quanto almeno la metà di essi sopravvive. Infatti, tutti quelli che raggiungono i 14 anni di età, non sono più suscettibili a pneumococco e

stafilococco, come se il difetto di IRAK4 fosse stato compensato dalla produzione di anticorpi anti-batterici.

Questa è la dimostrazione indiretta che nei primi anni di vita il sistema dell'immunità naturale costituisce il vero banco di prova del sistema immunitario. In questa età, l'immunità adattativa, invece, è il soccorso, spesso tardivo ai difetti dell'immunità naturale.

Come dicevamo, oltre ai *Toll-Like Receptors* specifici per i batteri ve ne sono altri capaci di riconoscere i virus. Questi recettori antivirali sono espressi in gran numero da parte delle cellule dendritiche plasmacitoidi. Infatti, quando le cellule dendritiche plasmacitoidi sono infettate da un virus esse producono interferone alfa (Fig. 6).

Per esempio, nelle infezioni da citomegalovirus c'è infatti un reclutamento di cellule plasmacitoidi e la produzione di interferone alfa che attiva una cascata caratterizzata dall'attivazione di TYK-2, dal conseguente reclutamento di STAT1 e quindi dalla comparsa di molecole antivirali come la proteina MxA. MxA è una molecola che viene prodotta in

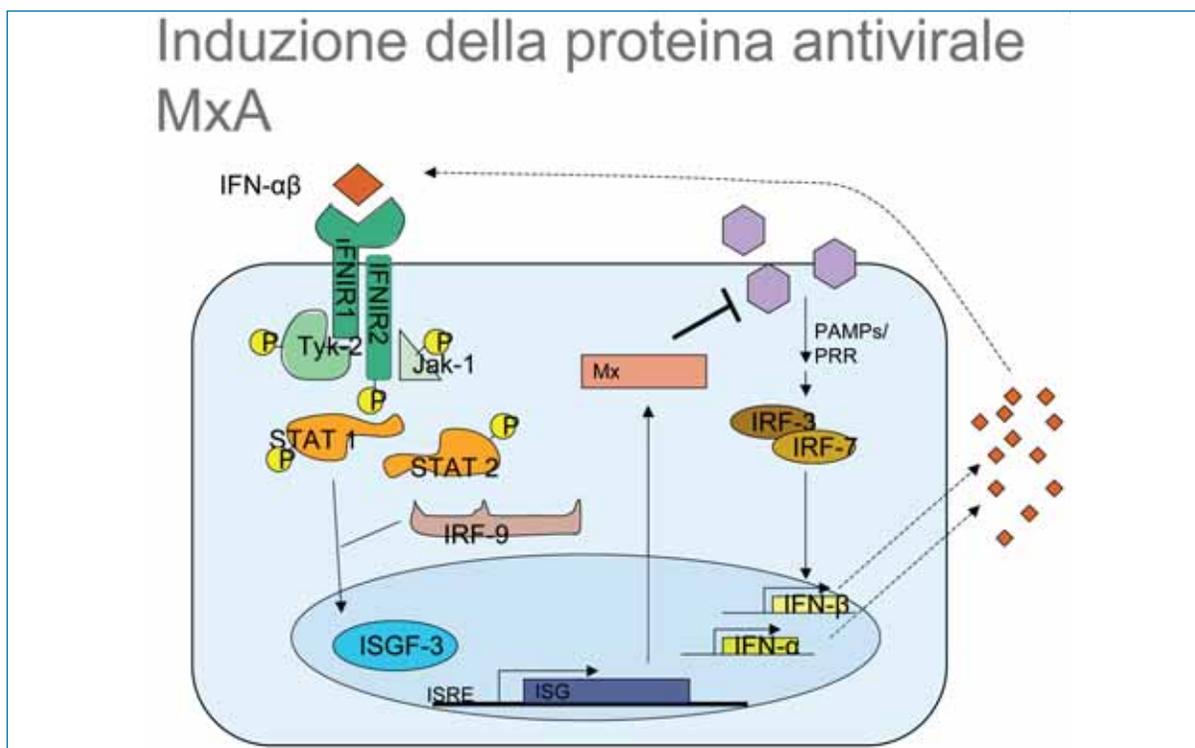


FIG. 7.
Induzione della proteina antivirale MxA.

corso di infezioni virali (Fig. 7), ad esempio in corso di bronchioliti, riniti, sindromi influenzali.

Lo studio di bambini con encefaliti erpetiche ha dimostrato come nella risposta antivirale siano cruciali i geni codificanti per TLR3, e per UNC93B i quali sono coinvolti nella cascata che conduce alla produzione di interferone alfa e quindi all'induzione di MxA (Fig. 8).

Pertanto, l'esposizione a Herpes simplex di soggetti normali determina infezioni lievi o addirittura asintomatiche a carico delle mucose, mentre l'esposizione allo stesso patogeno di soggetti con difetti specifici nella immunità naturale contro i virus determina il quadro tipico delle immunodeficienze primitive.

Partendo dalla conoscenza dei difetti severi del sistema immunitario possiamo pertanto dedurre che le infezioni respiratorie ricorrenti sono secondarie a difetti parziali, probabilmente lievi dell'immunità naturale, che si svolgono a carico delle alte vie respiratorie in quanto terreno naturale di interazione con i patogeni e hanno un'eziologia prevalentemente

virale. Esse insorgono dopo la scomparsa degli anticorpi materni e assumono carattere ricorrente per la molteplicità delle infezioni virali a cui sono soggetti i bambini nella prima decade di vita. È evidente che il pediatra deve riuscire a distinguere queste forme dalle vere immunodeficienze primitive in cui le infezioni non sono localizzate a cute e mucose ma sono invece a carattere invasivo.

Cosa fare per riconoscere prontamente le condizioni di suscettibilità ai patogeni dai difetti parziali del sistema immunitario? Purtroppo non abbiamo ancora una risposta che non sia basata sull'osservazione clinica. La genetica ha dato alcune informazioni sulle basi molecolari delle infezioni ricorrenti nel bambino ma non è in grado di dare un contributo diagnostico che sia utilizzabile dal pediatra. Dobbiamo sperare che dai progressi tecnologici nei prossimi anni possano derivare miglioramenti diagnostici in grado di guidare le scelte del pediatra che deve fronteggiare il bambino con infezioni ricorrenti.

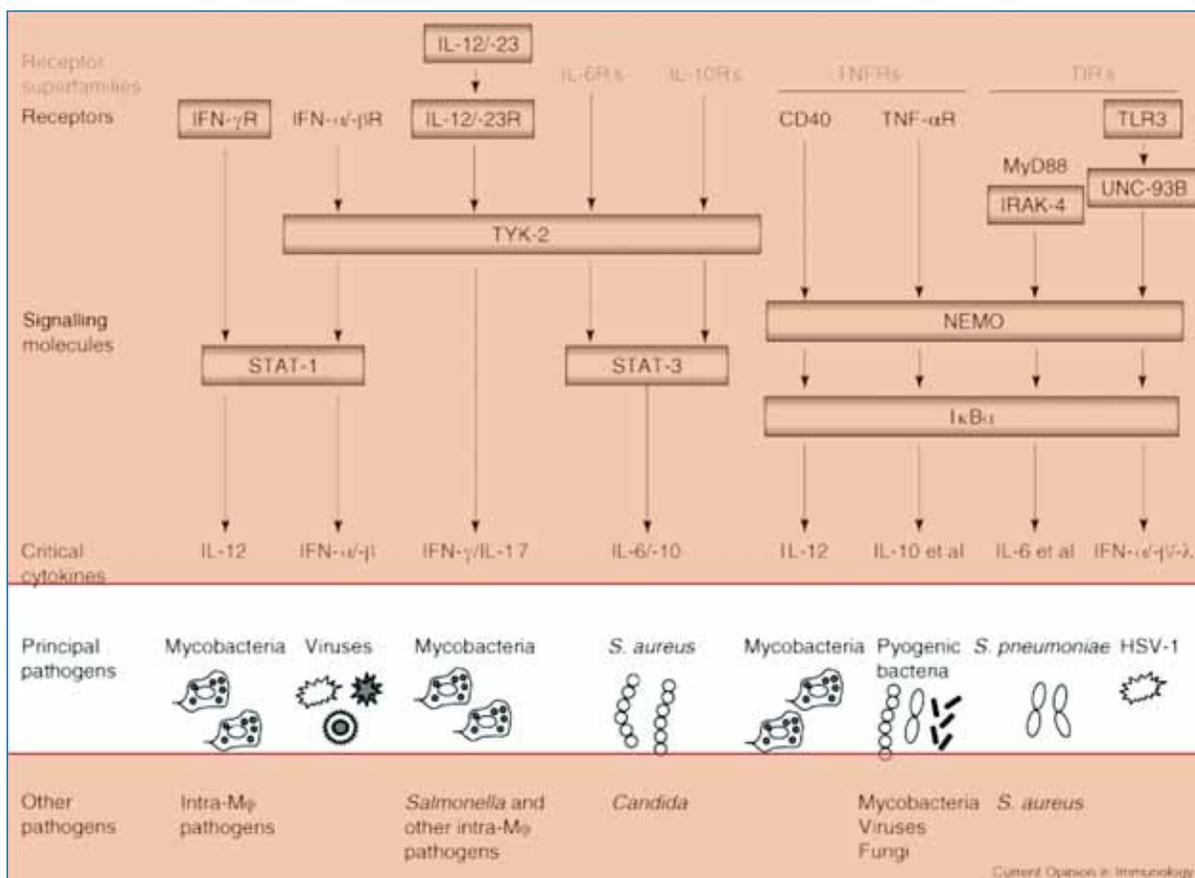


FIG. 8. Ruolo dei Toll-Like Receptors e di MxA nella risposta antivirale.

BIBLIOGRAFIA

- Burgio GR, Lanzavecchia A, Plebani A, Jayakar S, Ugazio AG. *Ontogeny of secretory immunity: levels of secretory IgA and natural antibodies in saliva.* *Pediatr Res* 1980;14:1111-4.
- Yeung WL, Ip M, Ng HK, Fok TF. *An infant with encephalitis.* *Lancet* 1997;350:1594.
- Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. *Association of mutations in mannose-binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series.* *BMJ* 1997;314:1229-32.
- Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Nordestgaard BG. *A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency.* *J Exp Med* 2004;10:1391-99.
- Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiederman CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, et al. *Toll like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis.* *N Eng J Med* 2002;347:185-92.
- Arbour N, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. *TLR 4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans.* *Nature Genet* 2000;25:187-91.
- Badolato R, Fontana S, Barcella L, Moratto D, D'ippolito C, Crovella S, et al. *Toll-like receptor-4 genotype in children with respiratory infections.* *Allergy* 2004;59:1018-9.
- Casanova J-L, Abel L. *Human mannose-binding lectin in immunity: friend, foe, or both?* *J Exp Med* 2004;10:1295-99.
- Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Høiby N, et al. *Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis.* *J Clin Invest* 1999;104:431-7.
- Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. *Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency.* *Science* 2003;299:2076-9.
- Ku C-L, von Bernuth H, Picard C, Zhang S-Y, Chang H-H, Yang K, et al. *Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity.* *J Exp Med* 2007;204:2407-22.



Immunostimolanti: decisione clinica e EBM*

Giunge alla mia osservazione un bambino di 4 anni, Metello, madre commessa in un negozio di articoli sportivi, padre assente da casa da 2 anni, nonni residenti a 700 km. L'anno precedente il bambino ha iniziato la scuola materna, ma tosse, febbre, mal di gola lo hanno "flagellato": da ottobre ad aprile, 1 volta al mese come minimo.

La madre, frequentemente impegnata nell'accudire il figlio malato, a questo punto ha problemi con il datore di lavoro per le sue troppe assenze.

Che fare? Vengono a mente gli immunostimolanti...

Senza dubbio, una delle parti della decisione clinica è l'esperienza basata sull'EBM (*Evidence Based Medicine*), vale a dire il buon senso codificato.

Nel 2007 il professor Panizon affermava su "Medico e Bambino" che: *"Un pediatra che decide di utilizzare un immunostimolante di fronte a condizioni di alta ricorrenza di infezioni respiratorie non commette una sciocchezza, ma semplicemente utilizza allo stato delle conoscenze, in assenza di regole migliori, un tipo di intervento largamente sperimentato nel bambino, probabilmente efficace, di costo molto contenuto e con un ottimo profilo di sicurezza; segue dunque le indicazioni generiche di una buona pratica clinica"*.

E Giuseppe di Mauro: *"Considerato che la condizione di infezione respiratoria è destinata in ogni caso a guarire, nei bambini che preoccupano i genitori, che diventano un problema di gestione per il pediatra, non deve scandalizzare l'uso di immunostimolanti, più o meno correttamente sperimentato"*.

Si potrebbe quindi dire che *"nonostante ciò, sebbene l'esistenza e l'entità del beneficio non siano note, il costo di non far nulla è percepito come alto, mentre quello di questo intervento relativamente basso"*.

Nel 2001 era disponibile una revisione sistematica con metanalisi a firma di Arturo Berber e Blanca del Rio-Navarro¹, opinion leader sulla questione degli immunostimolanti a sicura statura mondiale. Le loro conclusioni erano che l'effetto globale (vale a dire gli immunostimolanti tutti insieme) del trattamento con immunostimolanti consiste nella riduzione delle infezioni respiratorie ricorrenti del 42,64%, una misura di effetto relativa poiché dipende dal numero assoluto ovvero da quante sono.

Tra gli studi da loro selezionati però solo 5 erano di buona qualità (*Jadad score > 3*) e 3 di questi avevano usato l'OM85.

* Il testo è stato redatto sulla base dell'intervento del dott. Miceli Sopo tenuto al Simposio "Il buon senso e l'EBM, le infezioni respiratorie ricorrenti e gli immunostimolanti" in occasione dell'11° Congresso Nazionale SIAIP, Roma, aprile 2009.

Nella metanalisi furono compresi tutti gli studi, anche quelli di qualità meno buona.

Questa è stata la prima metanalisi di studi clinici randomizzati sulla prevenzione delle Infezioni Respiratorie Ricorrenti (IRR) delle vie aeree superiori in bambini trattati con immunostimolanti.

Certamente sono necessari altri studi di buona qualità per mostrare la dimensione dell'effetto di ogni singolo immunostimolante.

Analizzeremo di seguito 4 studi, due che Arturo Berber e Blanca del Rio-Navarro avevano giudicato di buona qualità (abbiamo declassato gli altri 3 a qualità mediocre) e 2 di buona qualità che sono stati pubblicati dopo la revisione di Arturo e Blanca. I 4 studi di migliore qualità che abbiamo trovato studiavano tutti OM85.

Il più recente è quello di Shaad del 2002²: 232 bambini inclusi con almeno 3 infezioni respiratorie all'anno, trattati con OM85 alla dose di 1 capsula al giorno, ogni giorno il primo mese, poi 10 giorni al mese dal terzo al quinto mese. Lo studio è durato 6 mesi. Nell'ultimo mese dunque i bambini non avevano assunto il farmaco ma erano stati comunque seguiti per il computo delle infezioni respiratorie ricorrenti.

Ad un genitore, che giudichi come disturbanti 3 infezioni in 5-6 mesi, interessa sapere nell'altro gruppo (OM85 vs. placebo) quanti bambini hanno raggiunto questo *cut-off* di disturbo.

Nei 5 mesi in cui i bambini avevano assunto OM85, la percentuale di bambini che avevano avuto 3 infezioni in 5 mesi era del 25,6%, mentre nel gruppo placebo il 40,4%; la differenza era statisticamente significativa, la riduzione del rischio era quasi 15%; il numero di bambini da trattare quindi per ottenere questo beneficio proprio grazie all'OM85 era 7.

Vale a dire che è necessario somministrare OM85 a 7 bambini perché 1 di essi non abbia, in 5 mesi, 3 infezioni proprio grazie al trattamento con OM85.

Considerando, invece, un periodo più lungo, considerando perciò anche il sesto mese di follow up (quello in cui i bambini non avevano assunto il farmaco) la differenza si annulla, e in particolare quello che cresce maggiormente è la percentuale di bambini con

almeno 3 infezioni respiratorie nel gruppo attivo, come se l'effetto del farmaco terminasse, come se fosse valido solo nel periodo in cui viene assunto.

In un secondo studio randomizzato con placebo, in doppio cieco, di Gutierrez e Berber³ era stato arruolato un numero minore di bambini, ma con una media di infezioni respiratorie pari a 12 nell'anno precedente.

In questi bambini, con un numero di infezioni respiratorie più alto rispetto al precedente studio, la riduzione del rischio ovvero il beneficio era di gran lunga maggiore.

L'NNT (*Number Needed to Treat*) era di 2,5 per avere un numero di infezioni pressoché dimezzato: da 12 infezioni a 6. Quanti bambini avevano avuto meno di 6 infezioni respiratorie ricorrenti? Nel gruppo attivo il 70%, nel gruppo placebo il 30%.

In questo studio, quindi, 40% di bambini in più nel gruppo attivo aveva visto ridotto significativamente il numero di infezioni rispetto all'anno precedente.

Anche in una condizione di maggior promiscuità (una condizione di particolare rischio è quella che si può creare in un orfanotrofio dove il contatto frequente dura 24 ore, non soltanto cioè quanto dura la frequenza in un asilo nido che è circa 8 ore) c'era stato un beneficio maggiore per quanto riguarda la riduzione del rischio di infezioni respiratorie, tanto che nel gruppo attivo l'80% dei bambini aveva avuto meno di 3 infezioni vs. il 20% del gruppo placebo, con un NNT pari a 2⁴.

Da questi studi si può dunque forse dedurre che il beneficio del trattamento dura fino a che il trattamento viene effettuato, che forse il trattamento è di maggior beneficio quanto più è elevato il numero di infezioni respiratorie ricorrenti e la possibilità di contagio che ha un bambino.

Un altro studio, metodologicamente molto buono, ha analizzato il numero di IRR in bambini trattati con OM85 vs. placebo che non avevano una storia di precedenti infezioni respiratorie ricorrenti.

Anche in questo studio vi era un follow up di 4 mesi e mezzo senza trattamento attivo.

Considerando tutto il periodo di studio, quindi anche quello di follow up, non c'erano differenze significative tra bambini trattati con

OM85 e bambini trattati con placebo, considerando invece soltanto i mesi in cui OM85 veniva somministrato vi era una differenza sebbene piccola (NNT pari a 11,3).

Ma questi bambini non avevano caratteristiche di particolare intensità, erano bambini di cui non si sapeva quante infezioni avessero avuto l'anno precedente, magari erano bambini non molto propensi ad ammalarsi.

Dopo il 2003, si segnala uno studio di Blanca del Rio-Navarro e Arturo Berber ⁵. Un gruppo di bambini che assumeva OM85 aveva 2,8 infezioni respiratorie nell'arco di 6 mesi, mentre quelli che assumevano placebo 5,2 (quindi "si risparmiavano" 2 infezioni e mezzo nell'arco di 6 mesi).

Il limite di questo studio era che perdeva al follow up il 28% di bambini randomizzati inficiando così la qualità metodologica e quindi l'attendibilità dei dati.

Un'altra revisione sistematica messicana di Blanca del Rio-Navarro ⁶ e collaboratori ha considerato gli immunostimolanti venduti in Messico. Sono stati presi in esame studi clinici randomizzati, controllati con placebo cercando di verificare l'efficacia di ogni singolo immunostimolante.

Nella loro ricerca bibliografica, erano state trovate due revisioni che citavano gli stessi studi sul D53, ma con risultati diversi.

Otto studi erano talmente ben fatti da consentire l'aggregazione dei loro dati, vale a dire la metanalisi.

I due Autori della revisione avevano notato che qualcuno degli immunostimolanti commercializzati in Messico non aveva alle spalle il sostegno di uno studio controllato e veniva venduto senza un'efficacia clinicamente dimostrata, oppure che la qualità degli studi clinici poteva essere migliorata e infine che gli studi migliori erano quelli su OM85 di Collect, di Gutierrez, di Jara-Perez e di Shaad, pubblicati su una rivista con *impact factor* superiore a 1.

Fatta una separazione per ogni singolo immunostimolante, Blanca del Rio-Navarro e collaboratori avevano poi incluso tutti gli studi, indipendentemente dalla qualità metodologica, che avevano adottato quel immunostimolante come trattamento attivo, e adoperando una misura relativa di efficacia,

come la riduzione del rischio di avere infezioni respiratorie, avevano concluso che 3 immunostimolanti (D53, OM85 e pidotimod) producevano risultati statisticamente significativi.

Misurando l'efficacia assoluta, contando quanti episodi di infezioni respiratorie "ci risparmiamo", ecco che pidotimod perde la significatività statistica. OM85 un po' meglio di D53. Loro avevano infatti incluso nella loro revisione il D53.

Un'ultima revisione di Blanca del Rio-Navarro pubblicata sulla Cochrane Library ⁷ (garanzia delle revisioni sistematiche) che includeva 34 studi randomizzati, vs. placebo, concludeva che c'era una riduzione di 1,2 infezioni che in termini di rischio relativo corrisponde al 40%. Il risultato di una riduzione di 1,2 o del 40% era ottenuto dall'aggregazione dei dati di tutti e 34 gli studi qualunque fosse l'immunostimolante, qualunque fosse la qualità metodologica degli studi che loro avevano reperito, cosa esplicitamente contestabile e non corretta, procedura non del tutto aderente alla realtà. Infatti, a noi dovrebbe interessare l'effetto di ogni singolo immunostimolante, così come suggeriva di fare Augusto Berber nel 2001.

E, meglio ancora, a noi dovrebbe interessare sapere dell'effetto risultante dagli studi metodologicamente meglio condotti. A questo proposito, come già fatto rilevare da Blanca Navarro nella sua revisione messicana, gli studi migliori sono quelli condotti con OM85. L'NNT, vale a dire il numero di pazienti da trattare per ottenere un beneficio proprio grazie al trattamento, varia in questi 4 studi da 2 a 11. Molto dipendeva dalla frequenza delle infezioni respiratorie ricorrenti nell'anno precedente nel gruppo di bambini arruolati, più era alto più basso era l'NNT.

Considerando l'NNT medio di 7 (quello dello studio di Shaad), facciamo un breve calcolo economico: 30 bustine di OM85 hanno un costo di meno di 20 Euro e per 6 mesi di trattamento continuativo, dando una bustina al giorno il costo sarebbe di 120 Euro. Considerando l'NNT di 7, per 7 bambini il costo complessivo sarebbe di 840 Euro.

Probabilmente 840 Euro sono una cifra un po' elevata se essa dovesse essere a carico del

Sistema Sanitario Nazionale. Ma se il costo di questo trattamento preventivo fosse, come oggi è, completamente sostenuto dal paziente e dalla sua famiglia, allora potrebbe non essere corretto prospettare l'intera cifra del trattamento per 7 bambini. Più giusto sarebbe dire alla famiglia se vogliono affrontare una spesa di 120 Euro per avere una probabilità su sette che il loro bambino non abbia 3 infezioni respiratorie durante il periodo di trattamento. Il paziente e la sua famiglia deciderà in base alle evidenze, che tocca a noi esporre, e alle sue esigenze, facendo un accurato bilancio dei vantaggi e degli svantaggi. Quanto valgono, ad esempio, 3 giorni di assenza da scuola? Quanto valgono, sempre ad esempio, 3 giorni di assenza dal lavoro del genitore? E questo senza contare le spese mediche e le pur lievi sofferenze del bambino.

Concludendo possiamo dire che è vero che non ci sono evidenze sufficienti per affermare che gli immunomodulanti, gli immunostimolanti da banco considerati globalmente, riducano il numero di episodi infettivi a carico delle vie aeree in bambini a rischio di infezioni respiratorie ricorrenti in modo clinicamente rilevante e facilmente generalizzabile.

Bisogna tener conto che questi presidi hanno quasi tutti un basso costo economico e scarsi effetti avversi.

E si potrebbe dedurre che per quanto riguarda OM85, l'effetto si espliciti tanto più che il trattamento viene assunto (abbiamo visto come in due studi la significatività statistica terminava nel mese di follow up senza trattamento) e come sia maggiore in quei bambini che hanno un numero elevato di infezioni respiratorie ricorrenti.

Questa osservazione dovrebbe costituire un'ipotesi di lavoro da verificare con uno studio ad hoc, sarebbe quindi auspicabile una valutazione su una popolazione di bambini con un numero elevato di infezioni respiratorie, ad esempio più di 6-8 all'anno (la soglia di normalità per il numero di episodi è da considerarsi relativa perché dipende anche dalla

condizione sociale in cui il paziente si trova, come nel caso del piccolo Metello), valutando periodi di somministrazione più lunghi, o magari più frequenti (quotidiani forse?).

Nel frattempo, giustificherei l'uso di immunostimolanti, ma non qualunque immunostimolante nella pratica clinica quotidiana a spese del paziente, a cui si siano ben chiarite le attese che possono essere legittimamente nutrite.

Per concludere, al piccolo Metello, come tentativo di prevenzione delle possibili IRR, ho prescritto OM85 prima dell'inizio della scuola materna, ogni giorno, tutti i giorni, fino alla fine di Aprile.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Berber A, Del-Rio-Navarro B. *Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants*. J Investig Allergol Clin Immunol 2001;11:235-46.
- 2 Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H; BV-Child Study Group. *Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study*. Chest 2002;122:2042-9.
- 3 Gutiérrez-Tarango MD, Berber A. *Safety and efficacy of two courses of OM-85 BV in the prevention of respiratory tract infections in children during 12 months*. Chest. 2001;119:1742-8.
- 4 Jara-Pérez JV, Berber A. *Primary prevention of acute respiratory tract infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo-controlled clinical trial*. Clin Ther 2000;22:748-59.
- 5 Del-Río-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, Torres-Alcántara S, Avila-Castañón L, Gómez-Barreto D. *Use of OM-85 BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclass levels*. Allergol Immunopathol 2003;31:7-13.
- 6 de la Torre González C, Pacheco Ríos A, Escalante Domínguez AJ, del Río Navarro BE. *Comparative meta-analysis of immunoestimulant agents used in pediatric patients in Mexico*. Rev Alerg Mex. 2005;52:25-38.
- 7 Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children*. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD004974.