



**XIX Congresso Nazionale**  
Società Italiana di Pediatria  
Preventiva e Sociale

**Gestire i cambiamenti  
per prevenire**

*Con il patrocinio del Ministero della Salute*



26 - 28 Ottobre 2007

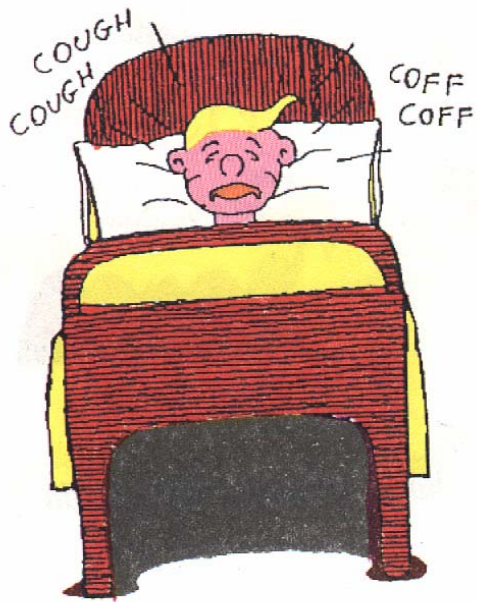
Hotel Atlantic - Torino

# Le Infezioni Respiratorie Ricorrenti

## LE BASI PATOGENETICHE E I POSSIBILI INTERVENTI

**Giuseppe Di Mauro**



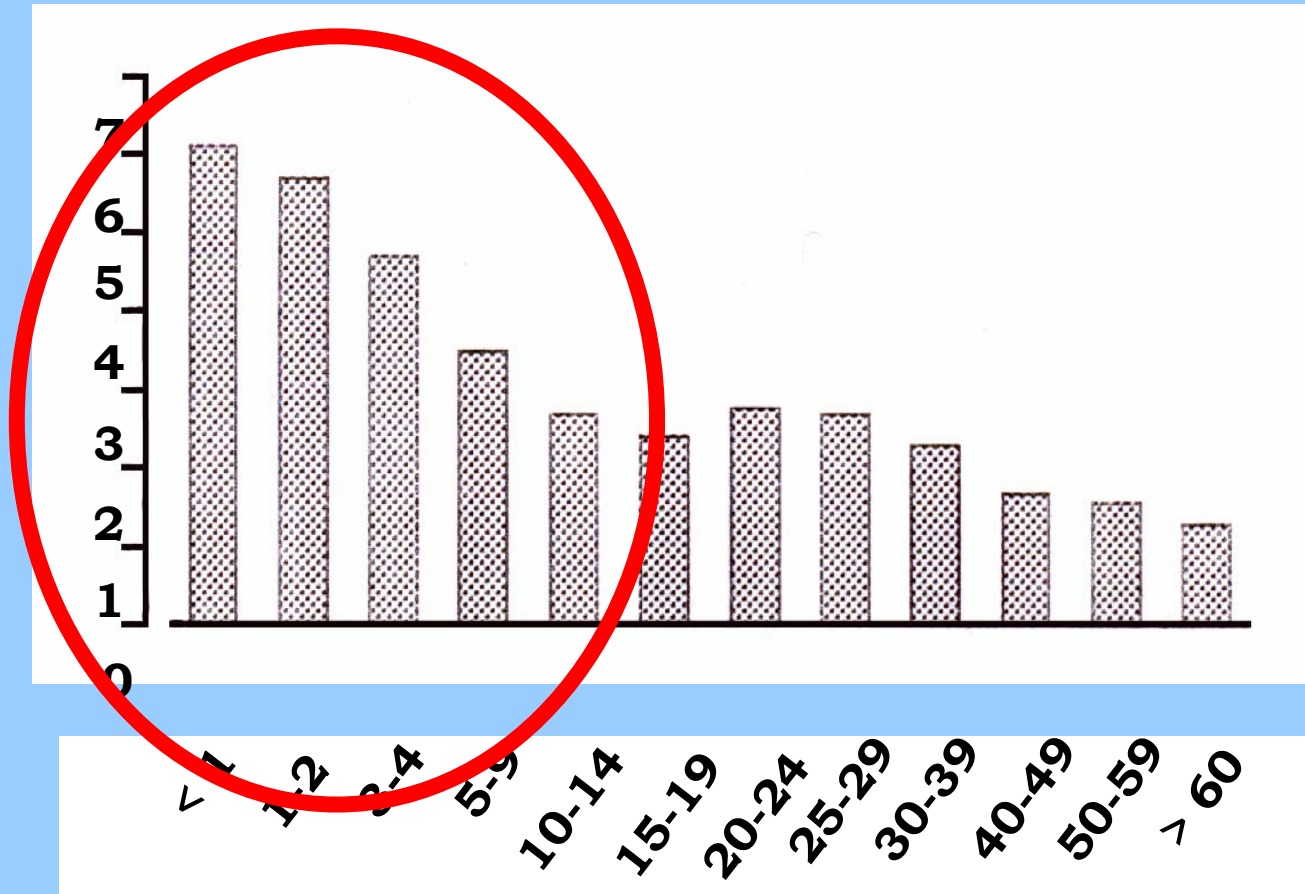


**Il bambino si ammala più frequentemente dell'adulto di infezioni respiratorie**

**La maggiore incidenza è inversamente proporzionale all'età**

# INCIDENZA MEDIA ANNUALE DI IRR SUDDIVISE PER FASCE DI ETÀ

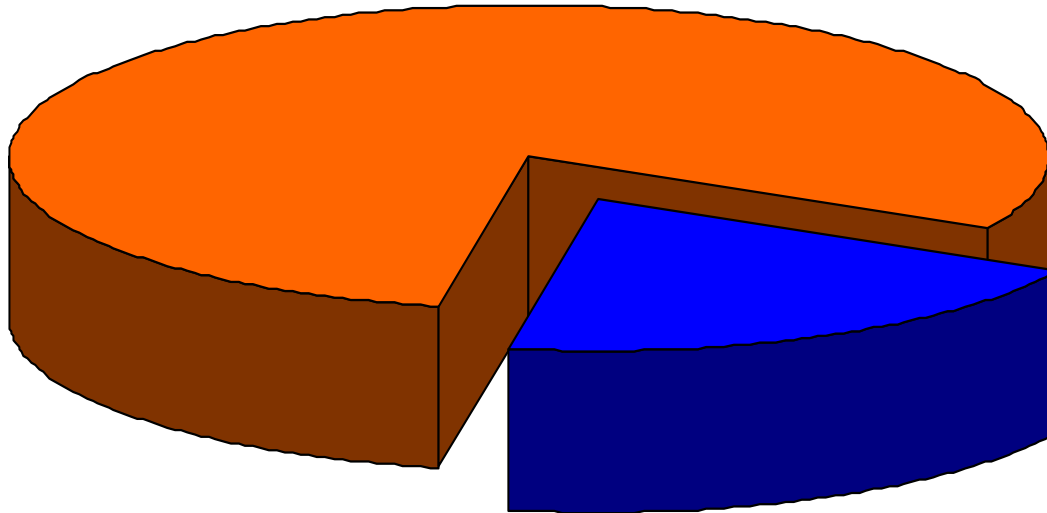
numero annuale  
infezioni



# EZIOLOGIA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

**>80%**

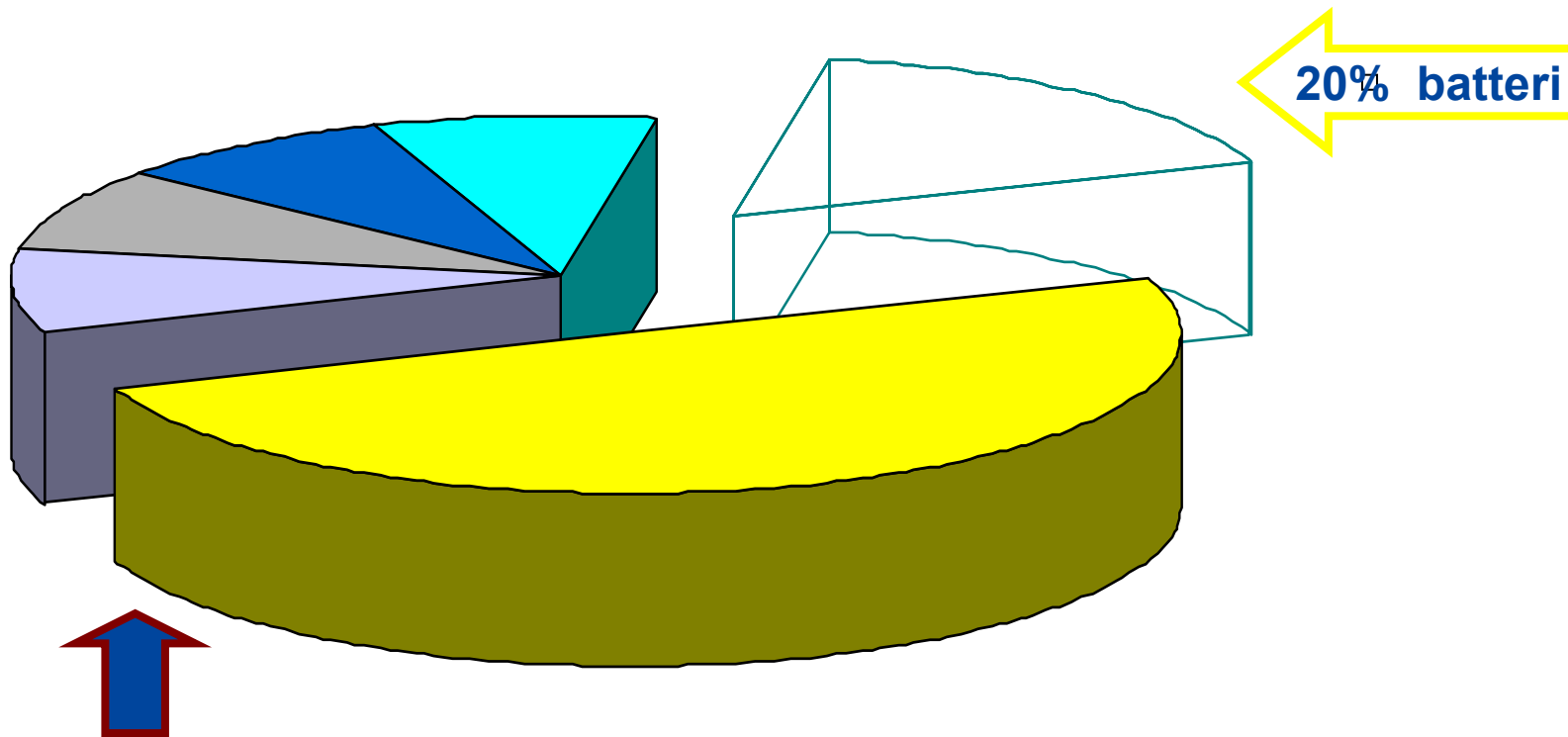
**VIRUS**



**20%**

**BATTERI  
MYCOPLASMI  
CLAMIDIE**

# EZIOLOGIA DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI



80% Virus nel cui ambito: 60% Rhinovirus 10% RVS  
10% Echovirus 10% Adenovirus 10% Parainfluenzali



**Centinaia di virus possono  
rendersi responsabili di infezioni  
delle vie respiratorie**



**Sono necessari diversi anni perché si  
raggiunga una esperienza  
immunologica adeguata**

L'aumentata suscettibilità agli agenti infettivi riguarda circa il 5-10% della popolazione infantile



**Quasi mai è riconducibile ad una patologia**

**• Bambini sani**

**• Bambini con transitoria alterazione dell'integrità anatomico-funzionale dell'apparato respiratorio**

**• Bambini con transitoria alterazione del sistema immunitario**

**• Bambini con ambiente sfavorevole**



# FATTORI PATOGENETICI FAVORENTI

Ridotto calibro delle vie aeree

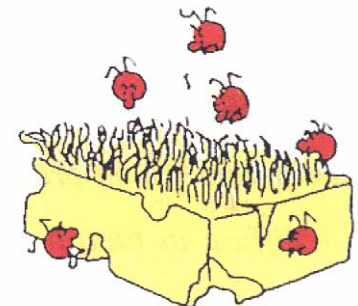
Riflesso tussigeno poco valido

Bassi livelli di IgA, IgG2 e IgG4

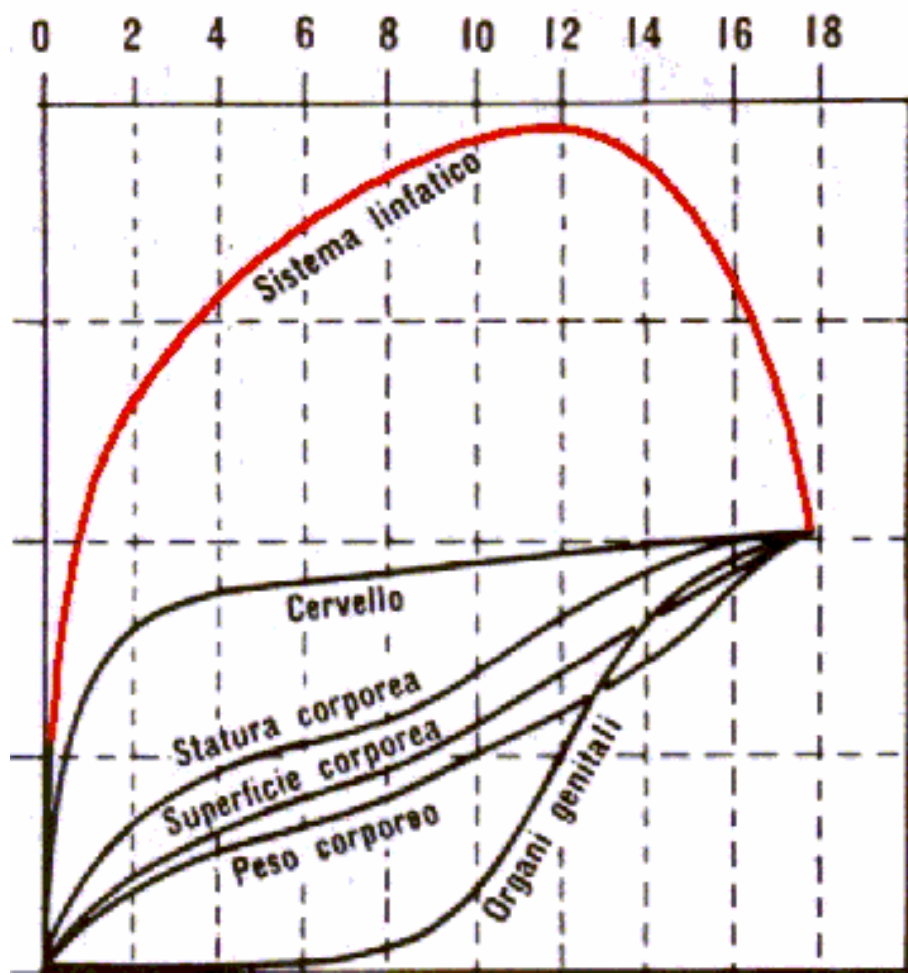
Inadeguata risposta anticorpale verso antigeni polisaccaridici

Ridotta attività del complemento

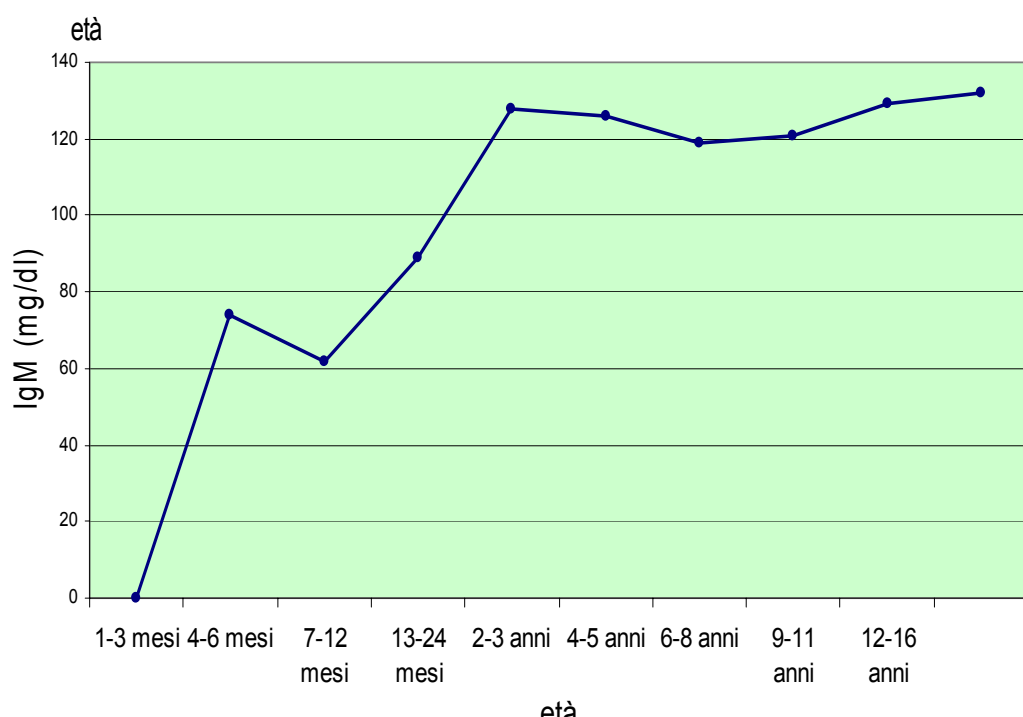
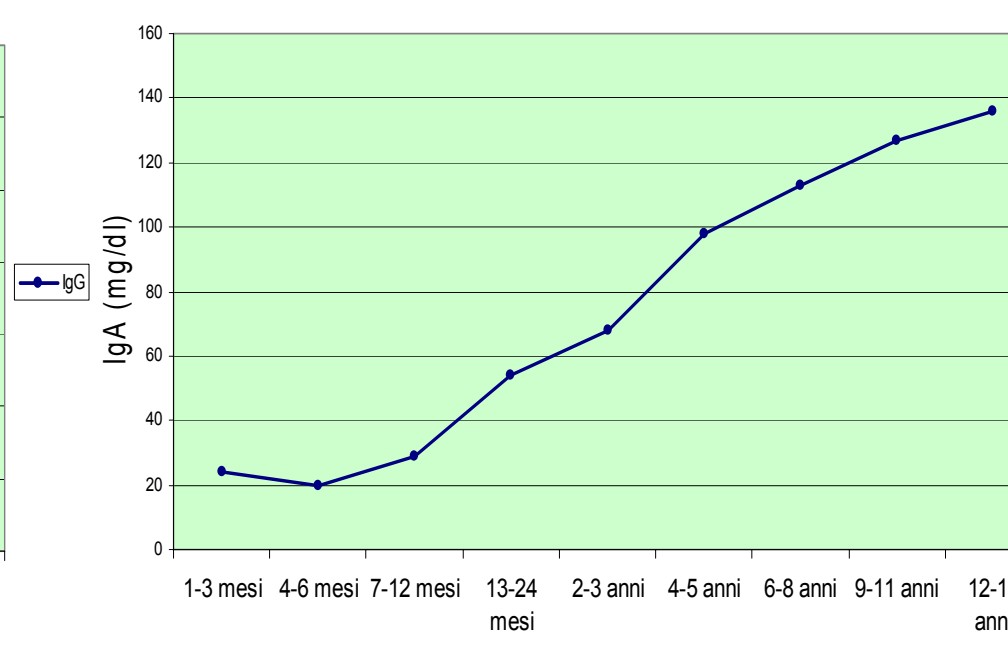
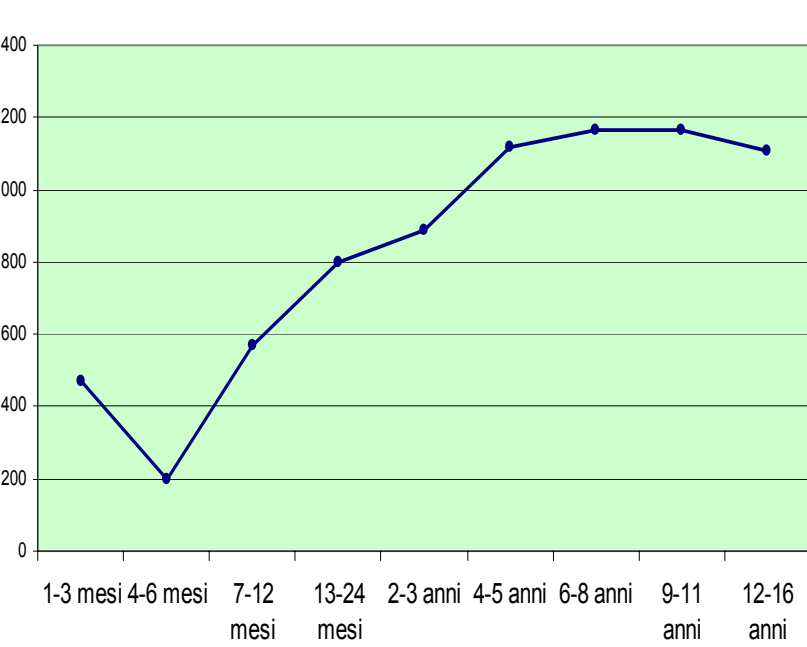
Ridotta attività dei granulociti



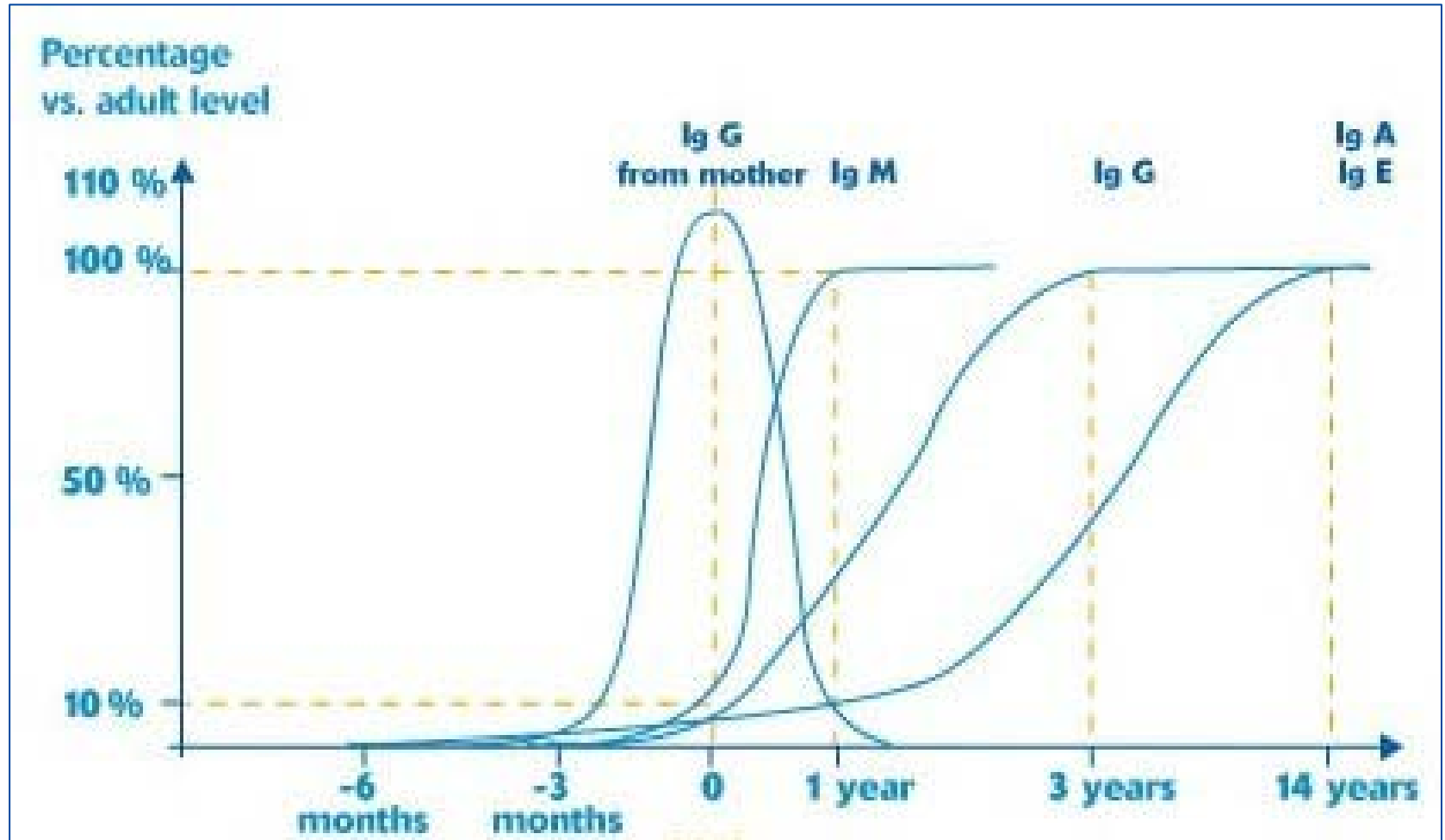




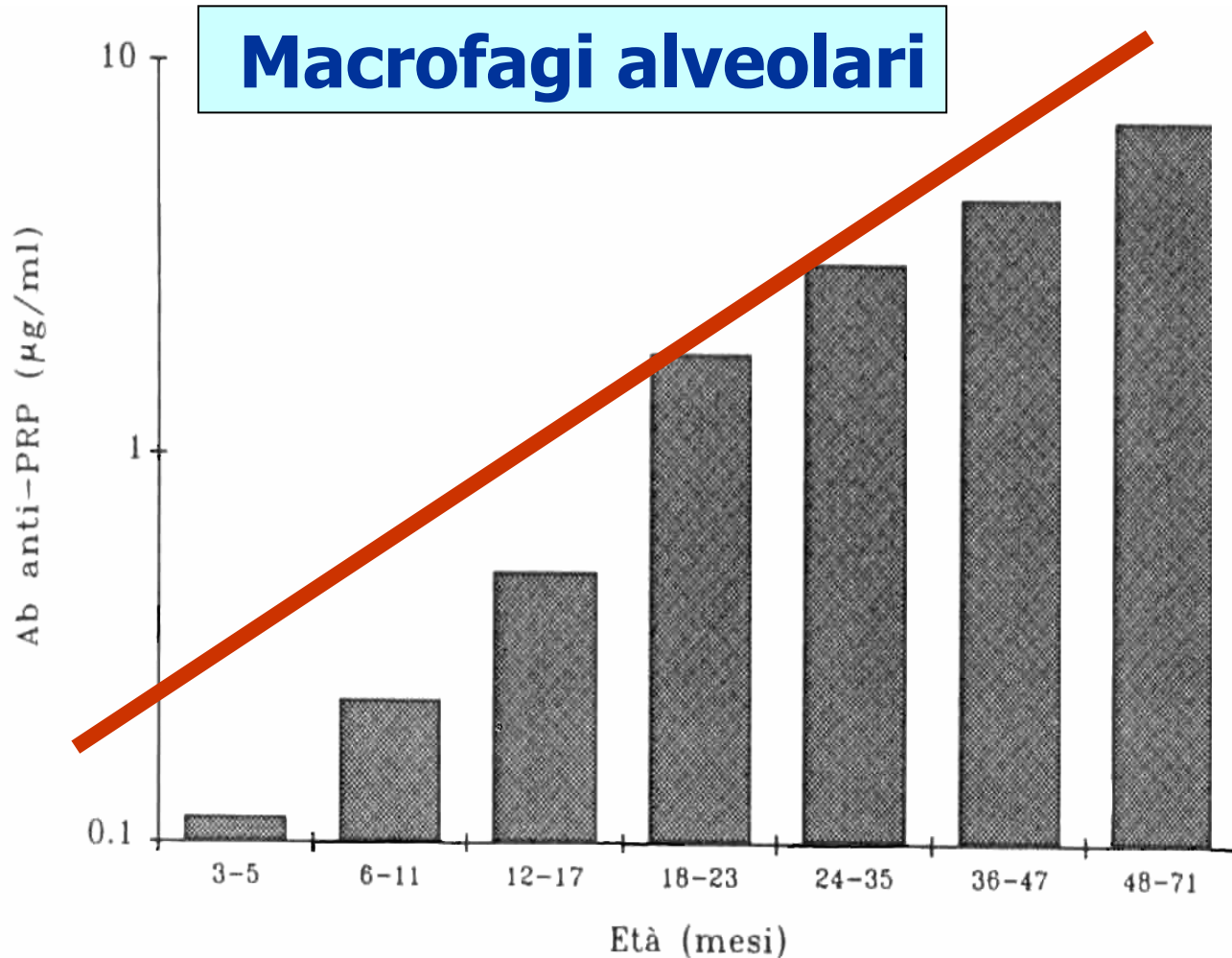
***G.R. Burgio-A.G. Ugazio  
Pediatria Essenziale, 1997***



# MATURAZIONE IMMUNOGLOBULINE



# Sviluppo del sistema immunitario



# FATTORI AMBIENTALI FAVORENTI

## • Precoce socializzazione

(aumenta del 50% le infezioni attese per l'età)



## • Esposizione al fumo passivo

(danneggia la clearance mucociliare, aumenta la reattività bronchiale, inibisce l'attività dei macrofagi)



## • Elevato numero di conviventi

## • Basso livello socio-economico

## • Inquinamento ambientale e domestico



# FATTORI AMBIENTALI FAVORENTI

**Riscaldamento**

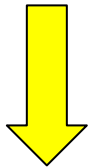
**L'aria calda e secca si contrappone alla rapida caduta delle goccioline di saliva cariche di agenti infettanti**

**Urbanizzazione**

**I bambini che vivono in città densamente popolate e ad alto grado di industrializzazione contraggono più spesso infezioni respiratorie rispetto ai coetanei abitanti in zone rurali**

# FATTORI AMBIENTALI FAVORENTI

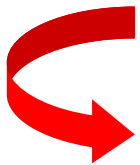
**Traffico autoveicolare e combustione del petrolio**



**Sostanze ossidanti**  
(Biossido di azoto e ozono)



**Inquinanti acidi**  
(anidride solforosa)



**Iperreattività cronica mucosale**



**L'efficienza della clearance muco-ciliare è compromessa da metalli pesanti quali cromo, cadmio, nichel, piombo, amianto e dagli idrocarburi incombusti degli autoveicoli**

**Nella patogenesi è importante lo sviluppo di una situazione, peraltro transitoria, di modesto deficit immunologico indotto dagli stessi agenti patogeni nel loro continuo ricorrere**



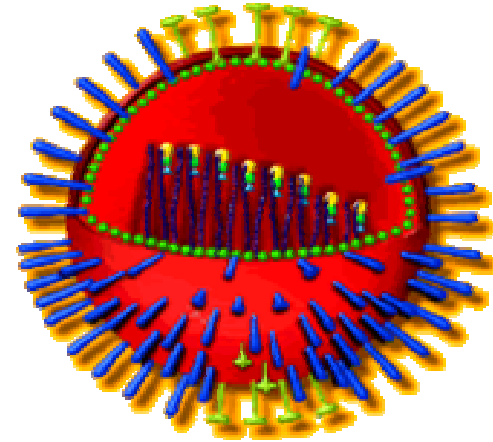
**Bambino IRR**



**“Modello di immunodeficienza secondaria a infezione”**



**Molti virus sono in grado di provocare modificazioni transitorie delle funzioni difensive agendo a vari livelli**

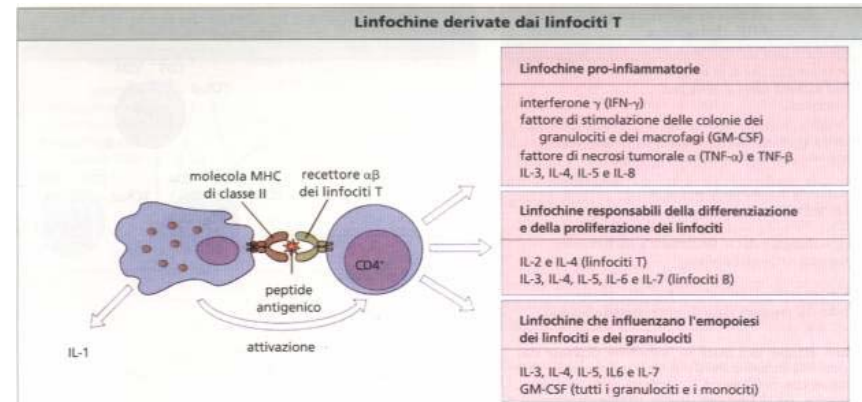


**Ridotta produzione di citochine da parte dei linfociti**

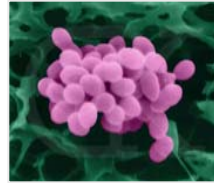
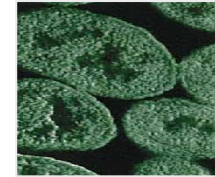
**Linfopenia periferica**

**Riduzione dei CD4**

**Aumento dei CD8**



# Alcuni batteri

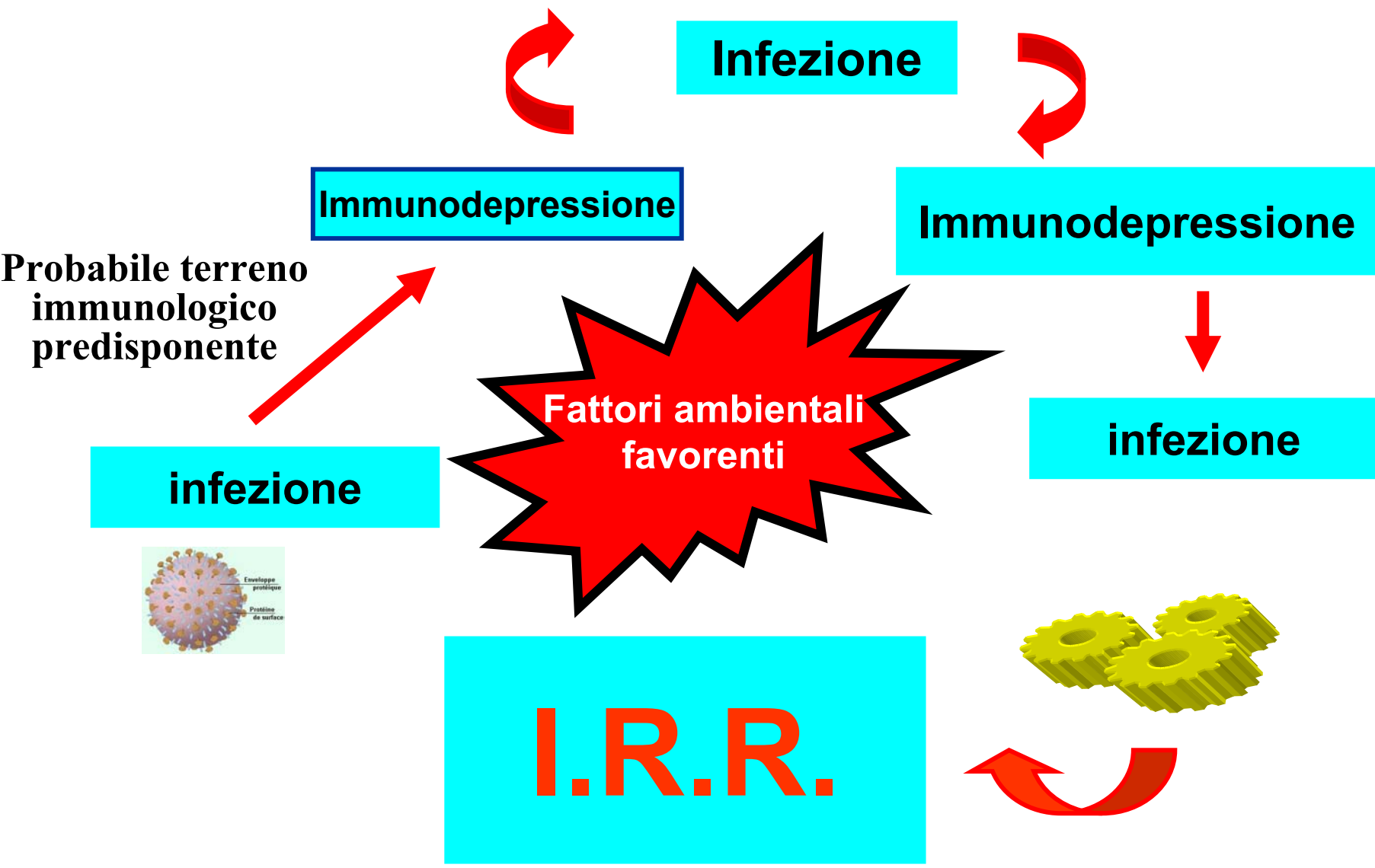


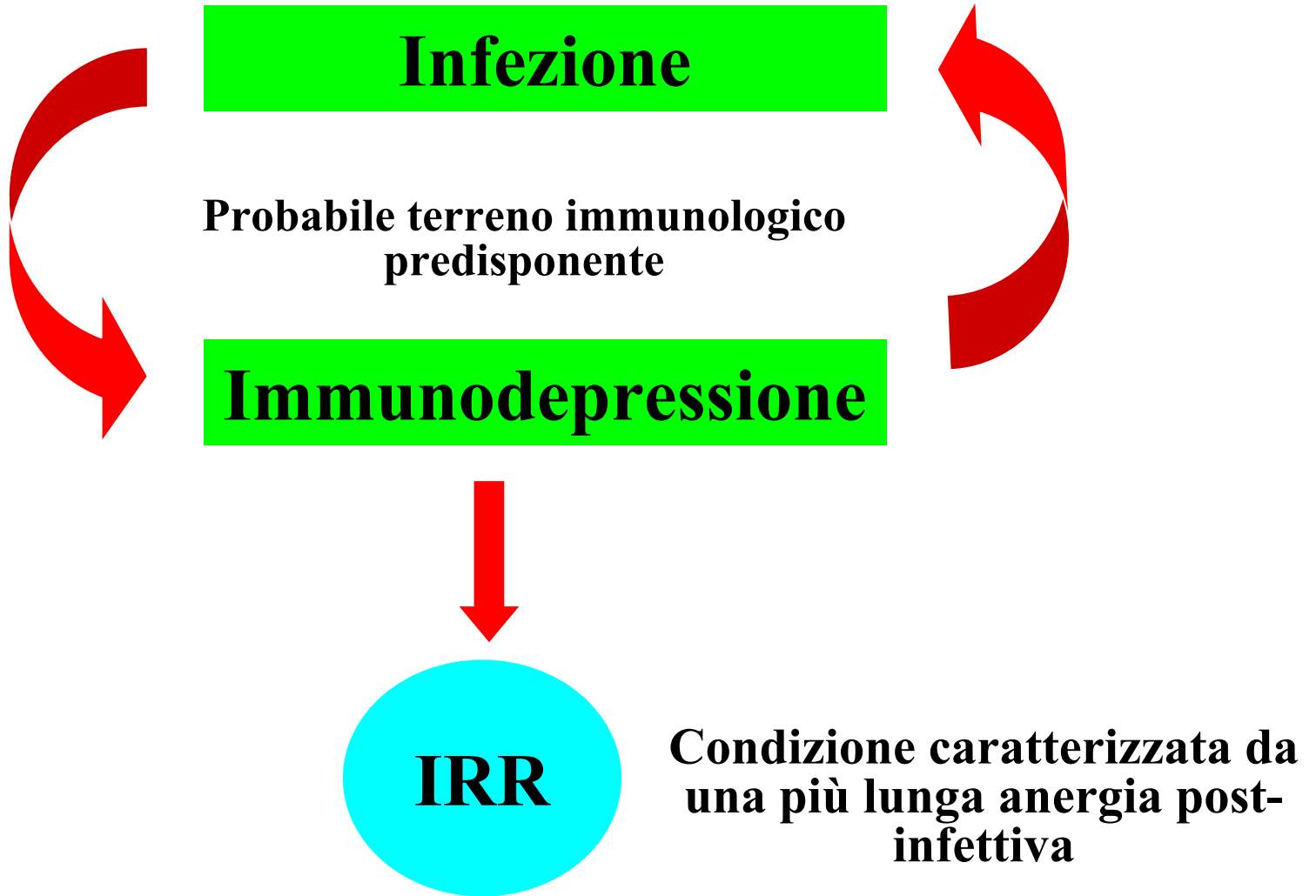
**Svolgono attività proteolitica nei confronti delle IgA secretorie**

**Riducono la capacità opsonizzante del siero per interazione con i meccanismi di attivazione del complemento**

**Inibiscono la chemiotassi dei granulociti neutrofili**

**Questi difetti immunitari evidenziabili in particolare durante il periodo di convalescenza non sono più documentabili nel periodo di totale benessere**





**Importante allungare il tempo della convalescenza dopo una infezione rimandando il reingresso in comunità**

# CONDIZIONI PATOLOGICHE FAVORENTI LE IRR

- **Immunodeficienze**
- **Malformazioni**
- **Fibrosi cistica**
- **Malattie metaboliche**
- **Discinesia ciliare**
- **Malattia allergica**
- **Ipertrofia adenoidea**



La ricorrenza e/o la gravità degli episodi è “**normale**” o  
“**espressione di patologia?**”

BB normale?

Pdf

BB con IRR?

**Compito delicato  
e complesso**

BB patologico?

Il confine tra il “**recidivare fisiologico e patologico**” delle infezioni non è sempre facile da tracciare

# Bambino normale o IRR?



## Definizione di "Bambino con IRR" della SIAIP

- **Bambino con più di 6 infezioni respiratorie in un anno**
- **Bambino con più di 1 infezione respiratoria alta al mese tra Settembre e Aprile**
- **Bambino con più di 3 infezioni basse in un anno**

# IRR



**Sindrome in cui le patologie respiratorie che comunemente colpiscono il bambino nei primi anni di vita si presentano in particolari bambini con frequenza maggiore per una coincidenza di molteplici fattori genetici e ambientali**



# Bambino IRR o Patologico?

**Criteria  
epidemiologici**

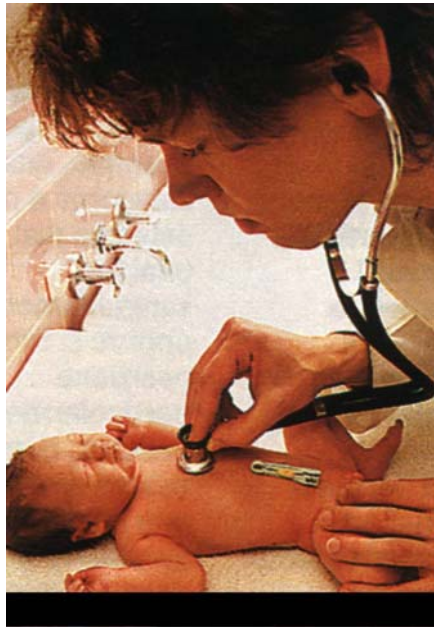
**Esperienza  
clinica**



## Bambino IRR o Patologico?

**Occorre valorizzare non tanto il criterio numerico  
ma effettuare una valutazione clinica integrata  
della gravità, della durata e della localizzazione  
dell'infezione**

## Bambino IRR o Patologico?



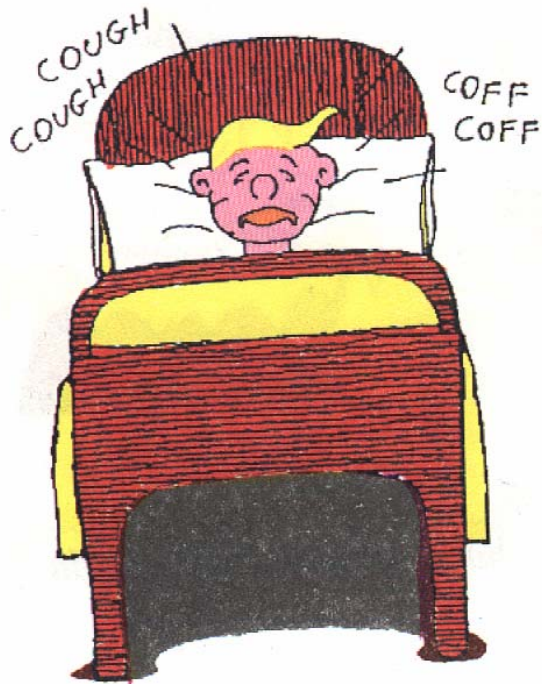
**L'inizio della sintomatologia  
è in genere precoce (< a 1  
anno di vita) in caso di  
patologia**

## Bambino IRR o Patologico?



**Il bambino IRR ha una crescita in peso e altezza normale e un normale sviluppo psicomotorio; in caso contrario occorre sospettare una patologia**

## Bambino IRR o Patologico?



**Il coinvolgimento anche di apparati diversi da quello respiratorio deve orientare verso una immunodeficienza**

## Bambino IRR o Patologico?



**Il ripetersi dell'infezione  
nella medesima  
localizzazione rende  
probabile la presenza di  
alterazioni anatomiche**

**Le sinusiti ricorrenti ad alterazioni anatomiche del  
complesso osteo-meatale**



**La non gravità clinica e il  
benessere intercritico  
depongono per una  
IRR "fisiologica"**

## Bambino IRR o Patologico?

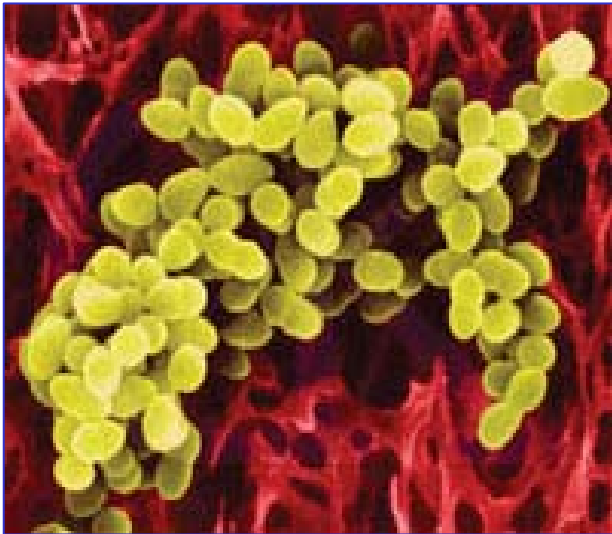


**Le infezioni hanno un decorso particolarmente grave con lenta risoluzione e senza periodi intercritici in corso di patologia**



## Bambino IRR o Patologico?

In corso di patologia le infezioni possono essere sostenute da patogeni inusuali (batteri generalmente saprofiti, virus di norma poco virulenti, funghi, protozoi)





# IRR

# INTERVENIRE?

# COME?

# Le IRR: intervenire? Come?

Terapia del **singolo episodio** tenendo presente che:

- La massima parte degli episodi ha una eziologia virale
- È utile evitare il più possibile l'uso degli antibiotici
- Per lo più non sono necessarie indagini di approfondimento diagnostico

# Le IRR: intervenire? Come?

1. Tranquillizzare i genitori

2. Eliminare o ridurre i fattori favorenti:

- ◆ Allontanare il piccolo dalla comunità (almeno 15 gg. dopo un episodio)
- ◆ Abolire fumo di sigaretta e altri inquinanti del micro-ambiente

# **Quale approccio occorre intrattenere nei confronti dei genitori di un bambino con IRR?**

**Il pediatra di famiglia deve saper sedare l'ansia facendo capire che si tratta di un problema benigno e destinato a risolversi con il tempo**

**Tale compito è delicato e non semplice in quanto uno dei paradossi della medicina consiste nel fatto che, quando un medico pone una diagnosi di malattia e prescrive una terapia dolorosa e costosa, il suo approccio viene accettato senza difficoltà. Viceversa il medico che pone una diagnosi e consiglia di attendere che la situazione clinica migliori naturalmente, deve lottare a lungo per difendere il suo punto di vista.**

Per sedare i timori dei genitori occorre dedicare al caso un **tempo sufficiente**, facendo percepire che si stanno raccogliendo tutte le **informazioni utili**

Dopo un attento esame clinico, se il pediatra non è completamente convinto che si tratti di una IRR “fisiologica”, dovrebbe asserire:

**“Quasi certamente il sistema immunitario del vostro bambino è normale perché...”,** elencando le caratteristiche dell’anamnesi e dell’esame clinico che indirizzano verso tale conclusione.

**“Comunque desidero far eseguire alcuni semplici esami di laboratorio che dovrebbero confermare la mia opinione”**



**Con tale approccio non si gioca  
sull'equivoco e se il bambino  
dovesse veramente avere un  
deficit immunitario si può  
rettificare la precedente  
affermazione senza imbarazzo**



**E cosa dire  
della prescrizione  
degli immunostimolanti?**



**Si tratta di una classe di farmaci molto eterogenea proposti per la prevenzione e per il trattamento delle infezioni recidivanti dell'apparato respiratorio**

**Estratti batterici per lisi chimica**

**OM-85 (Broncho-Munal)**

**Estratti batterici per lisi meccanica**

**PMBL (Ismigen)**

**Lw 50020 (Paspap)**

**Frazioni di membrane e ribosomi batterici**

**D53 (Immucytal)**

**Glicoproteine di Klebsiella Pneumoniae**

**RU41740 (Biostim)**

**Si tratta di una classe di farmaci molto eterogenea proposti per la prevenzione e per il trattamento delle infezioni recidivanti dell'apparato respiratorio**

**Prodotti di sintesi**

**Pidotimod (Polimod, Pigitil)**

**Propoli**

**Betaglucano**

**Echinacea**

**Uncaria tomentosa**

**Parecchi dei lavori presentano lacune e omissioni**



**Nei materiali e  
metodi**

**Molti trial sono  
sponsorizzati dalle case  
farmaceutiche  
produttrici delle  
molecole testate**

**Varie metanalisi sono state  
effettuate per valutare gli  
immunostimolanti,  
ma considerandoli  
isolatamente**

# Una metanalisi ha comparato i dati di 27 studi, in doppio cieco controllati con placebo, sugli immunostimolanti utilizzati in pediatria in Messico (de La Torre Gonzales e coll.)

de la Torre Gonzales C, Pacheco Rios A, Escalante Dominguez A, del Rio Navarro BE. Meta-analysis of immunoestimulant agents used in pediatric patients in Mexico. Rev Alerg Mex 2005; 52:25

**Sono stati selezionati gli studi effettuati per valutare l'effetto di:**

**Estratti batterici**

**Lw 50020 (Paspap)**

**Frazioni di membrane e ribosomi batterici**

**OM-85 (Broncho-Munal)**

**Glicoproteine di Klebsiella Pneumoniae**

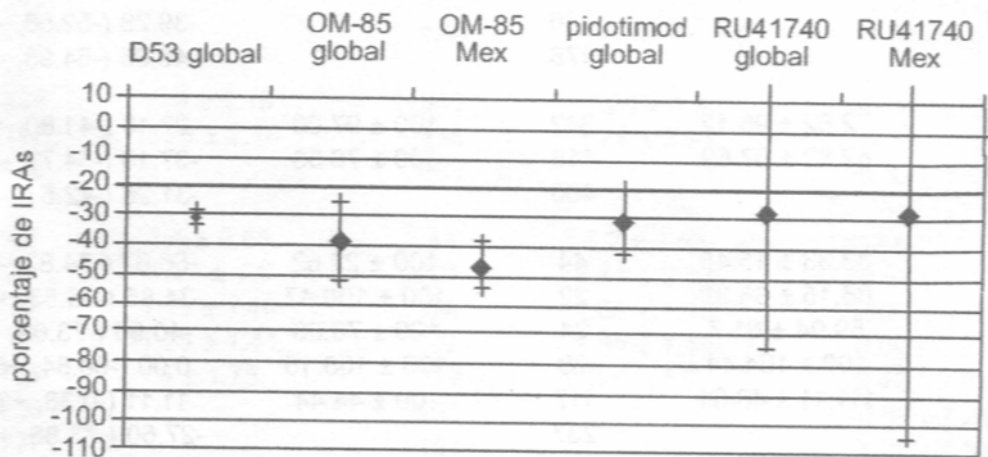
**D53 (Immucytal)**

**Prodotti di sintesi**

**RU41740 (Biostim)**

**Pidotimod (Polimod)**

# Gli effetti di ciascun immunostimolante valutati nei singoli studi sono stati combinati per stabilire l'effetto globale



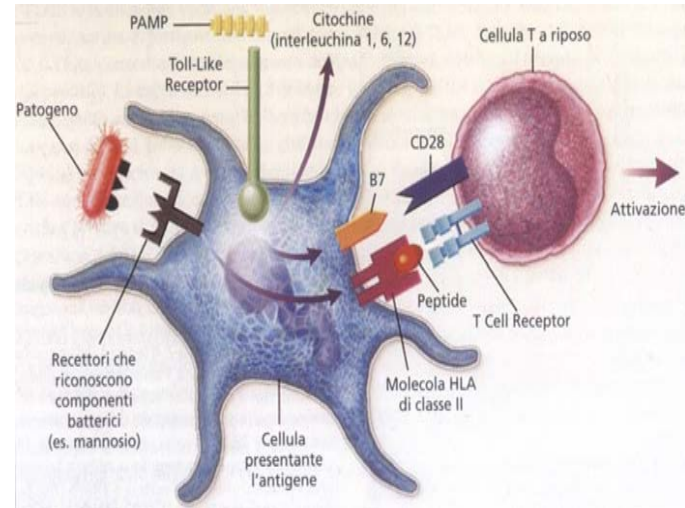
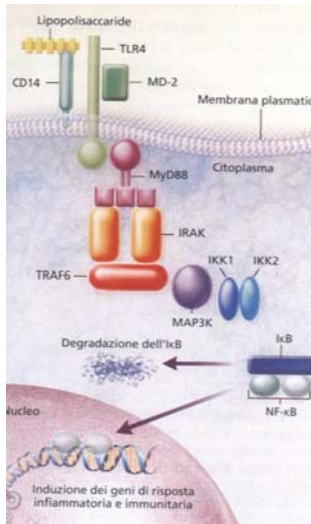
**Figura 2.** Metaanálisis del efecto de cada uno de los inmunoestimulantes en infecciones respiratorias agudas expresado como porcentaje del número de infecciones en el grupo con placebo, en forma global (todos los estudios) y en México (sólo estudios hechos en México). Los rombos representan las medias y las líneas, el intervalo de confianza del 95%.

Un effetto significativo è stato riportato in particolare per **OM-85**

**“Negando personali conflitti di interesse, se devo badare alla bibliografia (e a cosa altro?), non ritengo che gli immunostimolanti in genere, e gli estratti batterici in particolare, possano essere sbrigativamente gettati nel cestino dei placebo (anche se la prudenza mi ripete che non sarebbe male avere a disposizione almeno un altro studio largo, ben disegnato e ben condotto, policentrico, al di sopra di ogni sospetto, sicuramente esente da conflitti di interesse più o meno mascherati). Ci potrebbero pensare i pediatri di famiglia italiani? ”**

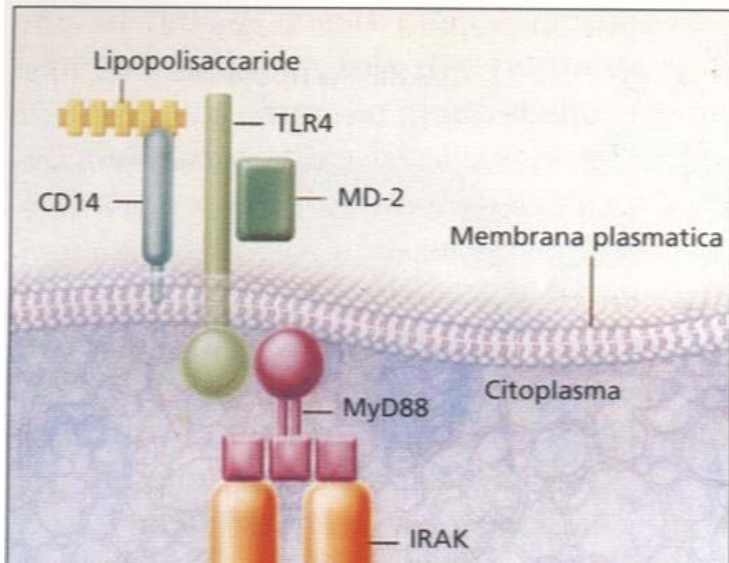
**F. Panizon**

# Ma non è strano che gli estratti batterici sono in grado di prevenire le infezioni virali?



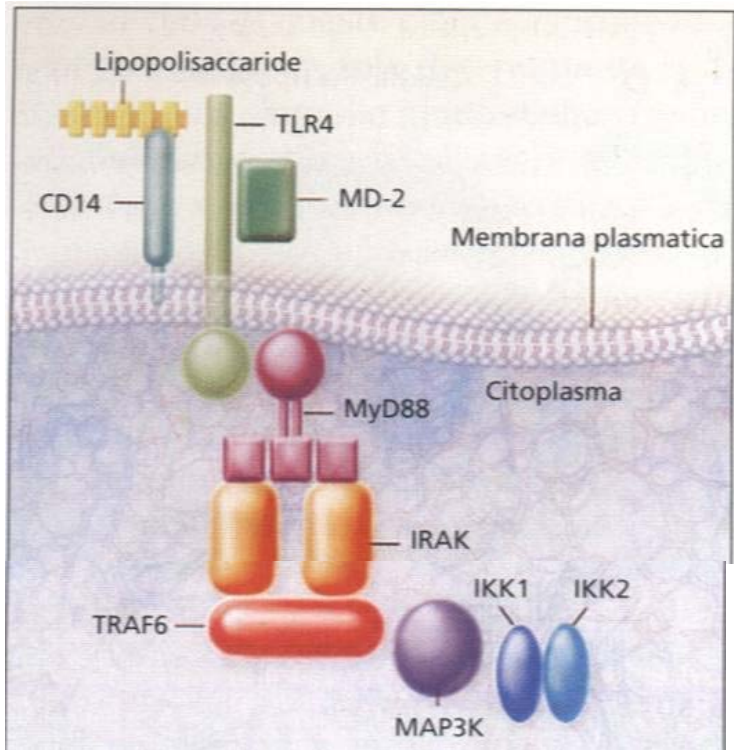
**Le molecole batteriche sono gli stimolanti privilegiati dei Toll-like receptors (TLR) che accendono la cascata della risposta flogistica, stimolando i T linfociti e promovendo la liberazione di citochine e Growth Factors**





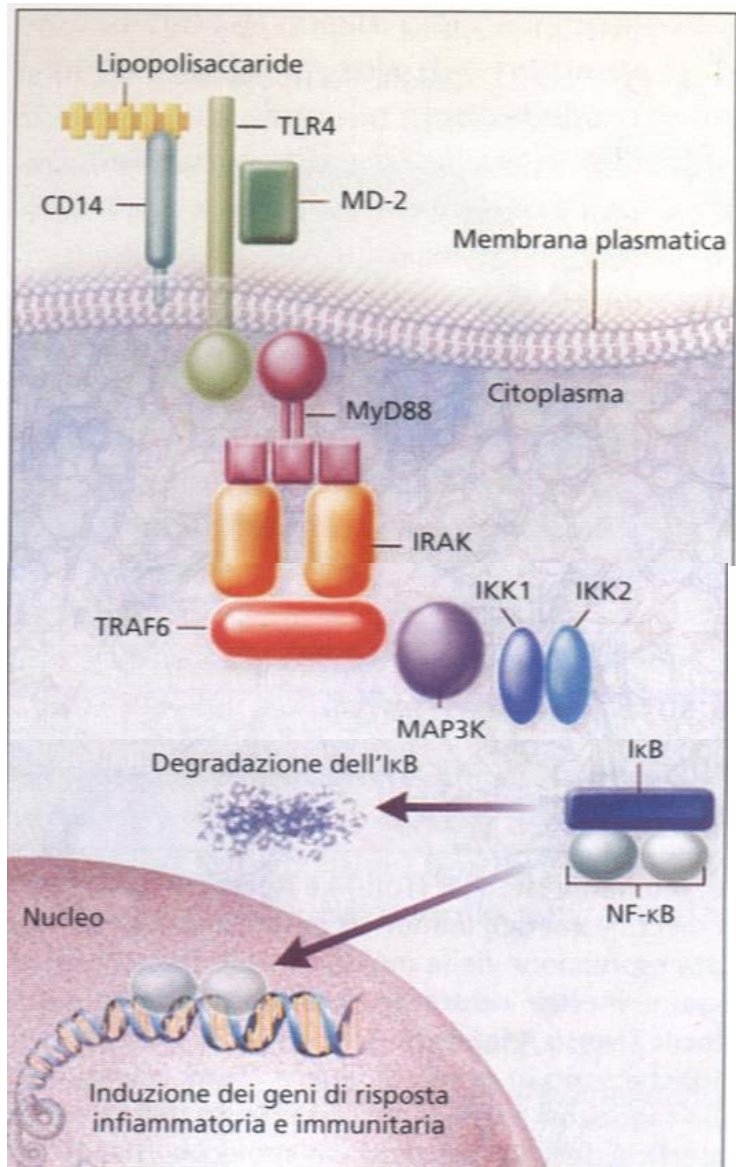
**Il determinante antigenico batterico si lega a un recettore presente sulla superficie della cellula dendritica denominato CD14 determinando la sua associazione al complesso TLR4 – MD2**

**Il Toll Like Receptor 4 è una molecola che fa da tramite nel trasporto del segnale dall'esterno all'interno della cellula. Infatti presenta una parte extracellulare, una parte che attraversa la membrana e una parte intracellulare**

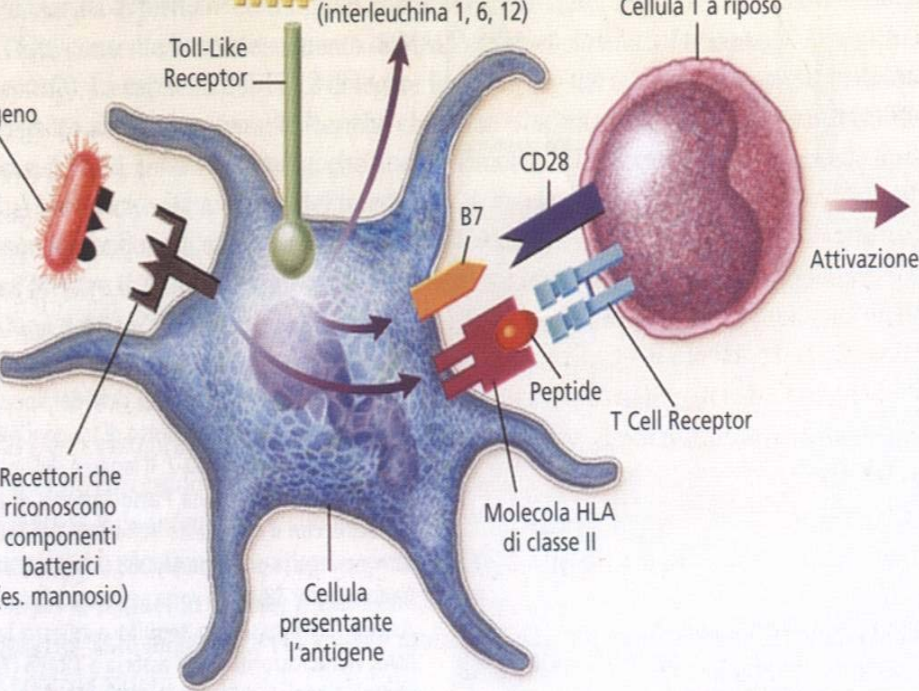


**Il legame di CD14 a TLR4 fa sì che questo acquisisca la capacità di legare la proteina intracitoplasmatica MyD88 che è associata alla proteina IRAK e questo legame determina la fosforilazione di IRAK con conseguente legame di IRAK a TRAF6**

**TRAF6 attiva MAP3K che a sua volta fosforila le subunità IKK1 e IKK2 del complesso IKK.**



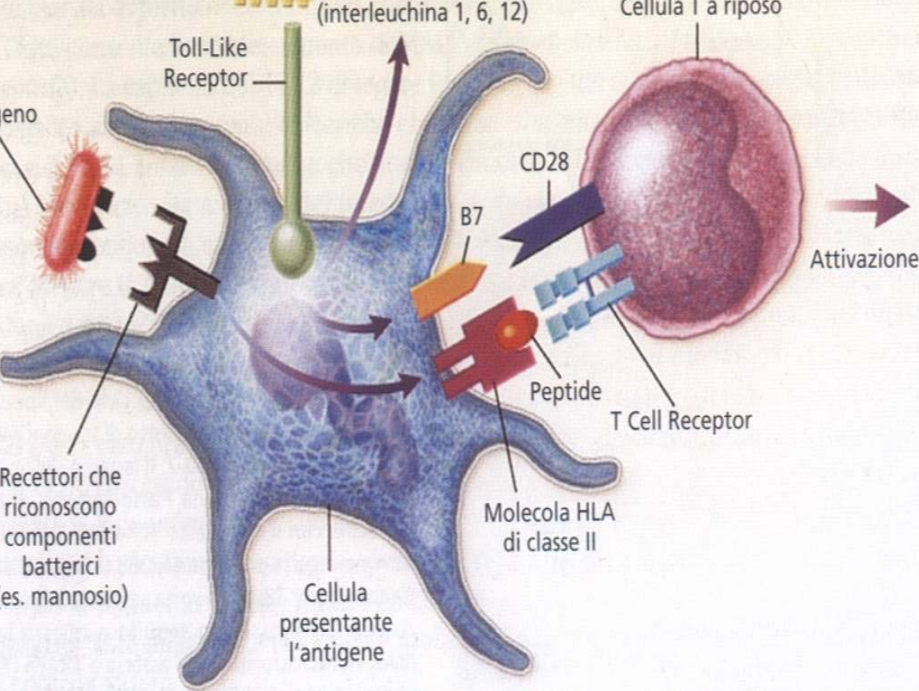
**Le due subunità attivate degradano IκB con liberazione di NF-κB (Fattore nucleare κB) che migra nel nucleo dove attiva la trascrizione di geni coinvolti nella risposta immunitaria e infiammatoria**



**La cascata innescata dal legame del determinante antigenico al TLR4 attiva i meccanismi dell'immunità innata che trasformano la cellula dendritica da immatura a matura**

**Ciò comporta una aumentata espressione sulla sua superficie delle molecole HLA di classe II e della molecola B7. Inoltre questo legame induce la produzione di interleuchina 1, 6 e 12 che inducono la differenziazione dei linfociti T verso il fenotipo Th1**





**Sulle cellule detritiche sono presenti anche dei recettori che legano i componenti della parete dei batteri fagocitandoli. Alla fagocitosi segue il processamento del patogeno con formazione di peptici che vengono espressi sulla superficie della cellula detritica associati alle molecole HLA di classe II**

**Il peptide così presentato viene riconosciuto dal TCR (recettore della cellula T) e ciò induce l'attivazione del linfocita T, ma solo se vi è una contemporanea interazione tra la cellula detritica e il linfocita T mediata dal legame della molecola B7 al recettore CD28.**

**“ L’impiego degli immunostimolanti ha negli ultimi anni trovato basi razionali più solide, con l’identificazione dei Toll-like receptors (TLR), che riconoscono strutture molecolari presenti sulla superficie di microrganismi diversi (batteri, virus, funghi) e innescano segnali di attivazione sulle cellule dell’immunità.”**

**Notarangelo LD**

**L' IRR è destinata in ogni caso a guarire**

**Nei bambini che "preoccupano particolarmente i genitori" e che diventano un vero problema di gestione per il pediatra**

**Non deve scandalizzare l'uso di un immunostimolante più o meno correttamente sperimentato**