

XXIV Congresso Nazionale
Società Italiana di Pediatria
Preventiva e Sociale

BAMBINI DI VETRO

12 - 15
Settembre
2012
Grand Hotel
Vanvitelli
Caserta



“Infezioni ricorrenti e immunomodulatori in Pediatria”

Presidente: Mario La Rosa

Moderatori: Alessandro Fiocchi, Nicola Mansi

Discussant: Lorenzo Mariniello

IRR: epidemiologia e diagnosi
Michele Fiore



Dr. Michele Fiore, Pdf ASL3 "Genovese"

Consigliere Nazionale Federazione Italiana Medici Pediatri (Presidente Collegio Nazionale Probiviri - FIMP)

Componente Commissione Immunologia - SIAIP Società Italiana Allergologia ed Immunologia Pediatrica

www.quadernodiepidemiologia.it



Dal punto di vista etimologico, epidemiologia è una parola composta (epi-demio-logia) di origine greca, che letteralmente significa «discorso riguardo alla popolazione»



Lo studio delle malattie può avvenire in 4 diversi contesti o dimensioni: (1) la dimensione molecolare, utilizzata dalla biologia molecolare, dalla biochimica e dall'immunologia; (2) la dimensione tissutale (ossia dei tessuti) e organica (ossia degli organi), utilizzata dalla anatomia patologica; (3) la dimensione del singolo individuo, utilizzata dalla medicina clinica; (4) la dimensione della popolazione, che è quella utilizzata dall'epidemiologia.

Possibili contesti di studio delle malattie

dimensione molecolare
(biologia molecolare,
biochimica, immunologia)

dimensione dei tessuti
e degli organi (isto-
patologia, anatomia
patologica)

dimensione
dell'individuo
(medicina clinica)

dimensione della
popolazione
(epidemiologia)





**Epidemiologia:
studio della**

FREQUENZA,

quanto? quando?

DISTRIBUZIONE,

dove?

DETERMINANTI

perché?

di

SALUTE e MALATTIA

studio dei malati e dei sani

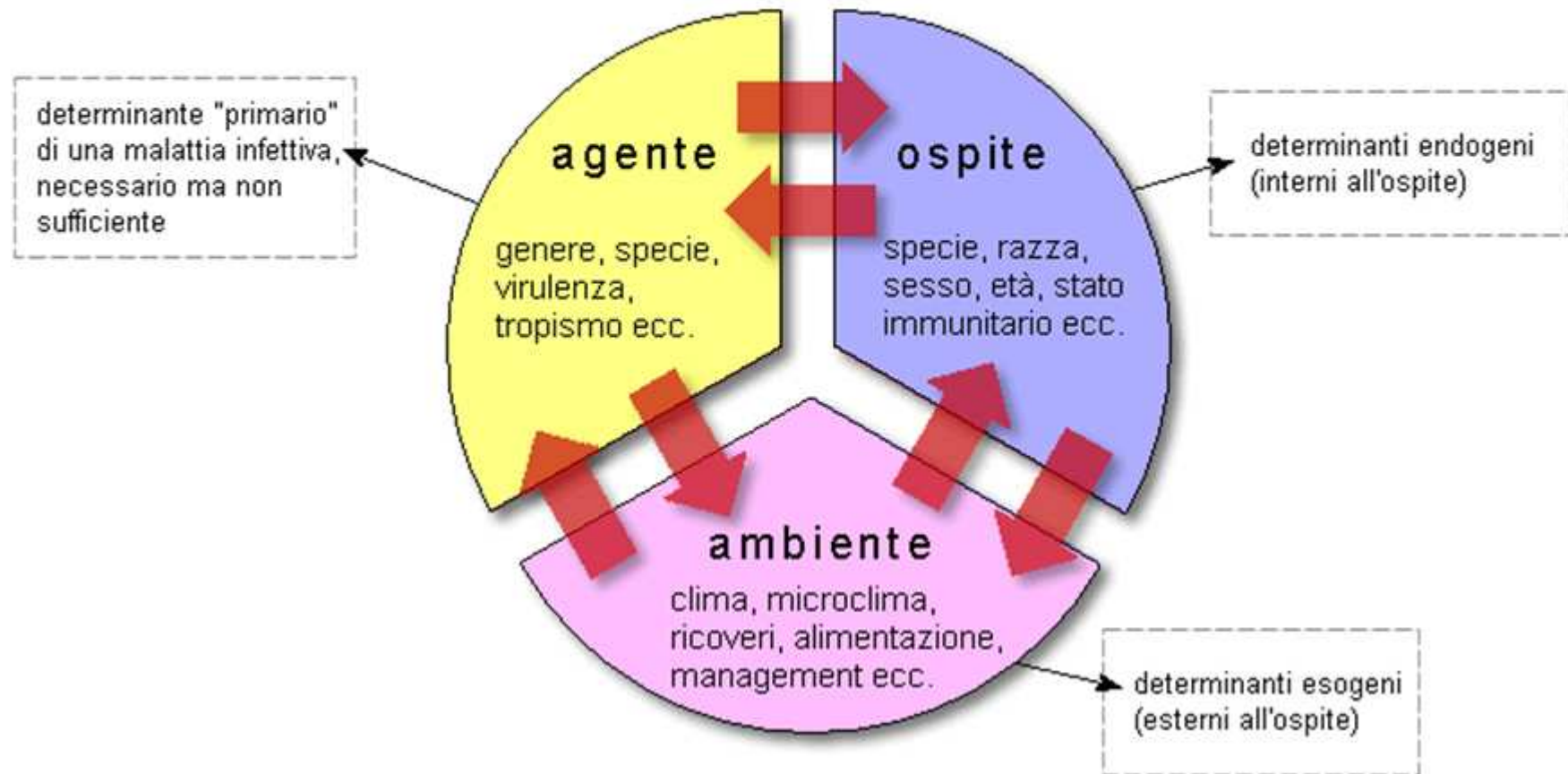
in

POPOLAZIONI

non nel singolo, ma in gruppi



Schema di possibili determinanti di una malattia infettiva





fimp

Federazione Italiana Medici *Pediatr*

numero TRE
DUEMILADIECI

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

LE INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

Michele Fiore

*Pediatra di Famiglia, Genova
Coordinatore Board Progetto IRR*

Ettore Napoleone

*Pediatra di Famiglia Campobasso
Responsabile Nazionale Rete Ricerca Clinica
& Sperimentazione Faraci*

Domenico Careddu

*Pediatra di Famiglia, Novara
Responsabile Nazionale Rete Fitoterapia*

Paolo Meglio

*Pediatra di Famiglia, Roma
Responsabile Nazionale Rete Allergologia*

Alessandro Fiocchi

*Direttore Pediatria, Ospedale Macedonio Melloni
(MI), Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli
e Oftalmico*

Fabio Cardinale

*Professore a contratto di Pediatria
e Allergologia
Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina
e Pneumo-Allergoimmunologia Pediatrica
Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-
Giovanni XXIII", Bari*

Giovanni A. Rossi

*Coordinatore del Centro Malattie Allergiche
Direttore Unità Operativa di Pneumologia
Ospedale Pediatrico Istituto Giannina Gaslini*

**INDAGINE CONOSCITIVA
SULLA GESTIONE DELLE
INFEZIONI RESPIRATORIE
RICORRENTI
DA PARTE DEI PEDIATRI
DI FAMIGLIA**

fimp

Federazione Italiana Medici *Pediatri*

numero TRE
DUEMILADIECI

il medico **p**ediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

DEFINIZIONE

Di cosa parliamo quando affrontiamo il tema delle IRR? Di una malattia? Di una sindrome? Di un deficit immunologico? Di una condizione esclusiva dell'età infantile? Di una proiezione dell'ansia parentale? ¹. Il problema della definizione di IRR è ancora aperto in letteratura

PREVALENZA

La mancanza di dati precisi circa la prevalenza delle IRR dipende principalmente dalla mancanza di una definizione operativa condivisa





Gran parte della letteratura scientifica riguardante le IRR è stata prodotta **tra gli anni '70 e '80**, epoca in cui è stata raccolta una mole d'informazioni sui fattori di rischio e **sull'approccio diagnostico** da tenere di fronte ad un bambino che si ammali di infezioni acute del tratto respiratorio con frequenza superiore alle attese. In quegli anni, inoltre, sono state gettate le basi per una **definizione dei principali aspetti eziopatogenetici** delle IRR e per una **corretta gestione terapeutica** dei singoli episodi infettivi.

Da allora, apparentemente, poco è cambiato.

Il questionario

- ❖ 20 domande a risposta multipla
- ❖ Compilabile solo da Pediatri iscritti alla FIMP (invito per mail con link alla pagina)
- ❖ 621 questionari validi
- ❖ Distribuzione geografica omogenea per la realtà italiana



Convenzionalmente si individuano vari criteri

- 1. DI SEDE: a) alte vie; b) basse vie
- 2. DI SEDE: a) disparate; b) stessa sede; c) mal definita

- DI GRAVITA'

- DI FREQUENZA: ≥ 6 episodi/anno (ALTE VIE) > 3 anni
 ≥ 8 episodi/anno (ALTE VIE) < 3 anni
 ≥ 2 episodi/anno (BASSE VIE)

- DI EZIOLOGIA (virale, batterica, fungina, parassitaria)

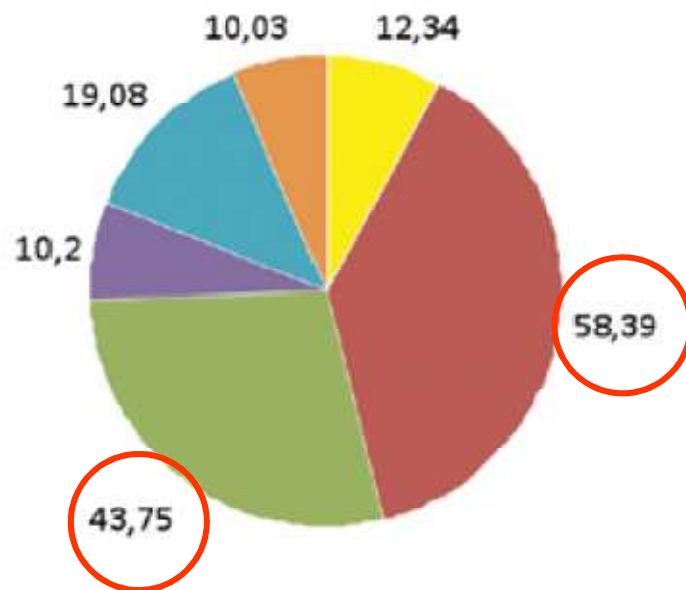
(Ugazio AG, Cavagni G Il bambino con infezioni ricorrenti Masson 2003 [vari capitoli])



DEFINIZIONE DI IRR

(secondo i PdF che hanno risposto al questionario)

Secondo la tua esperienza qual è, fra quelle elencate, l'evento frequente in caso di bambino con IRR?



■ a) 4 o più infezioni delle vie aeree superiori in un anno indipendentemente dall'età

■ b) 5 o più infezioni delle vie aeree superiori in un anno se bambino >3 anni

■ c) 8 o più infezioni delle vie aeree superiori in un anno (... se bambino <3 anni

■ d) più di 2 infezioni delle vie aeree inferiori (bronchite catarrale, broncopolmonite) in un anno a prescindere dall'età

■ e) più di 4 infezioni delle vie aeree inferiori (bronchite catarrale, broncopolmonite) in un anno a prescindere dall'età

■ f) più di 6 infezioni delle vie aeree inferiori (bronchite catarrale, broncopolmonite) in un anno a prescindere dall'età



Infezioni respiratorie ricorrenti (IRR): qual è la migliore definizione ?

Un bambino soffre di IRR se il **SID** Pediatra giudica che il numero e la frequenza delle IR sia abnorme rispetto ai suoi coetanei che vivono in un ambiente familiare e sociale sovrapponibile.



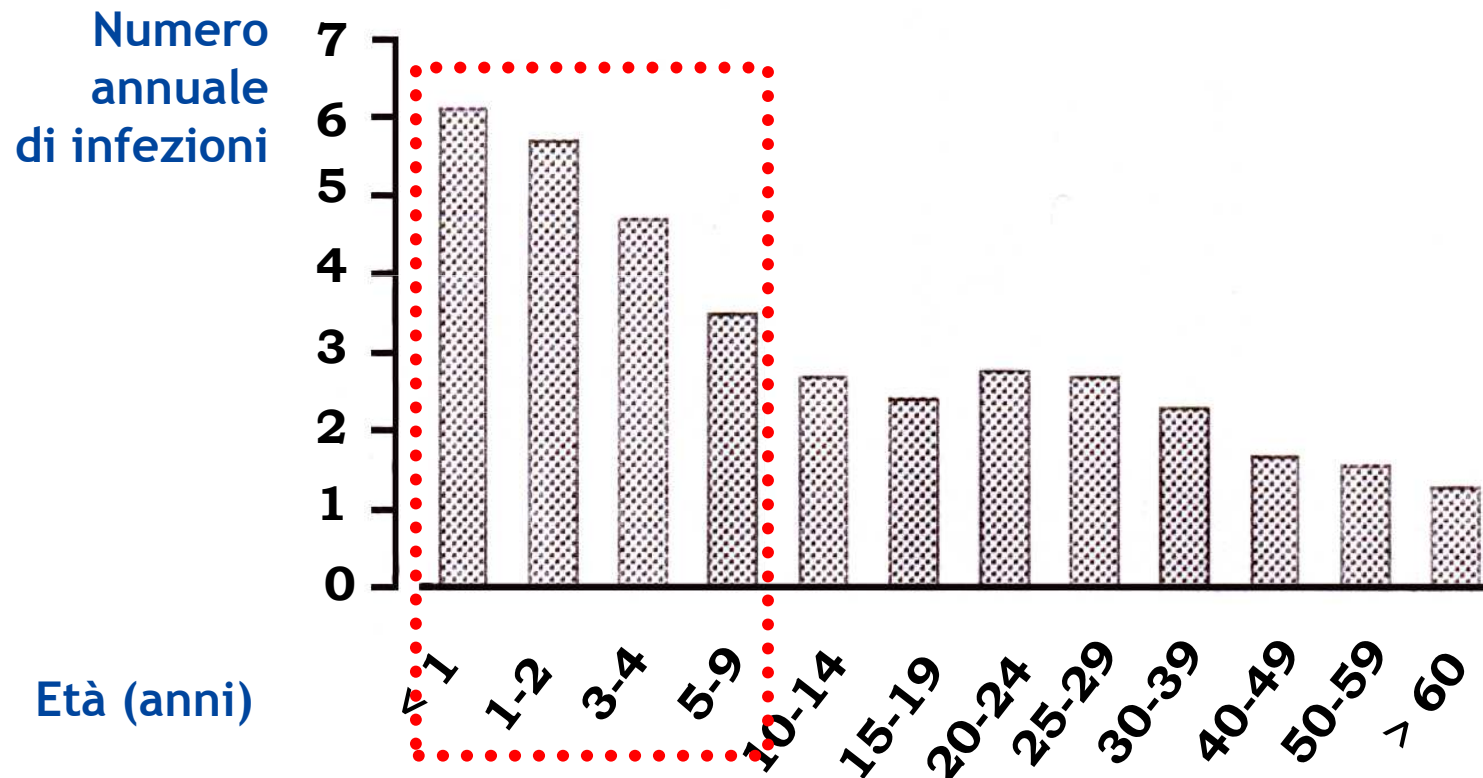
EPIDEMIOLOGIA

nei paesi occidentali:

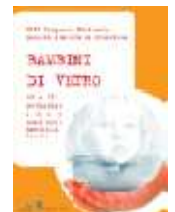
- **fino al 25% bambini di età < 1 anno**
- **fino al 18% bambini di età tra 1 e 4 anni**



Incidenza media annuale di IRR suddivise per fasce di età



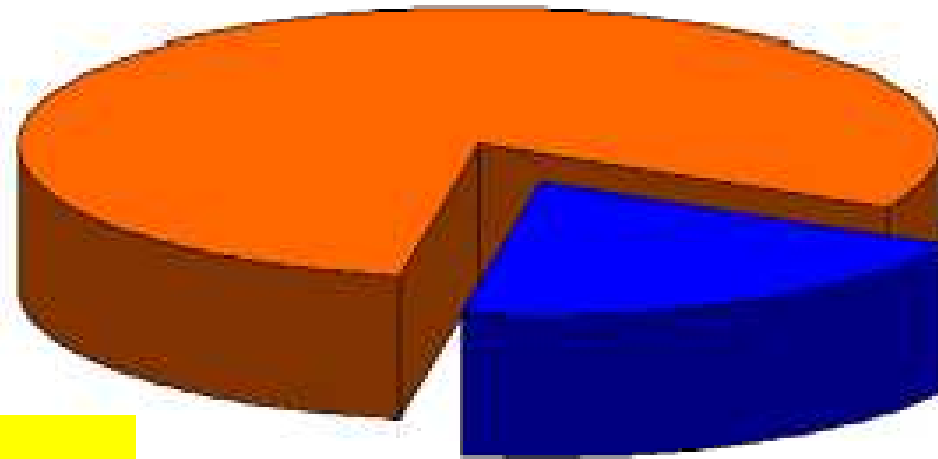
Heikkinen T. et al., Lancet 2003; 361.51-59



Etiologia delle IRR

80%

VIRUS



60% Rhinovirus
10% Echovirus
10% VRS
10% Adenovirus
10% Parainfluenzali

20%

**BATTERI
MYCOPLASMI
CLAMIDIE**

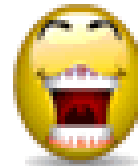


MECCANISMI DI SVILUPPO DELLE IRR



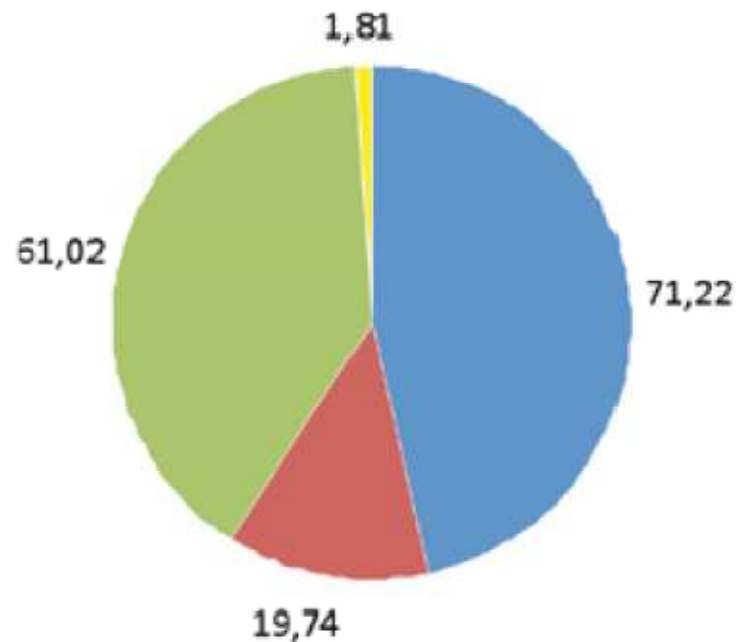
Diagnosi

ma questa si fa a maggio!



Inquadramento diagnostico

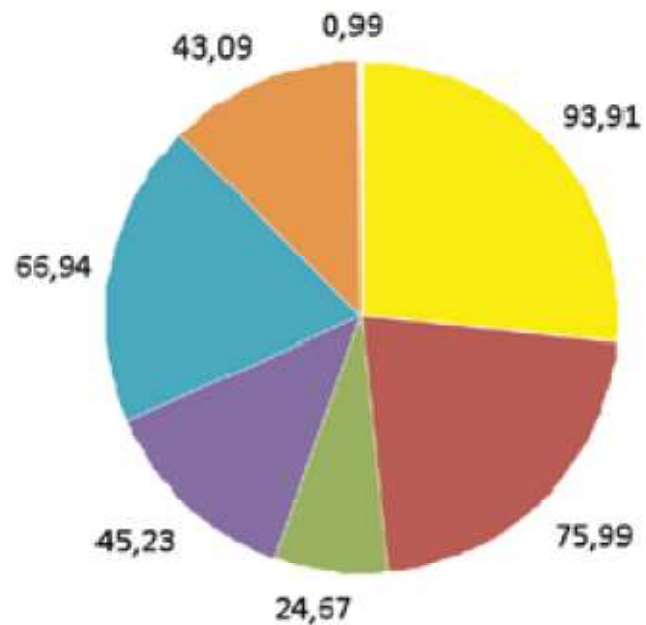
Secondo la tua esperienza qual è, tra quelle elencate, l'evenienza più frequente in caso di bambino con IRR?



- a) E' un bambino altrimenti sano
- b) E' un bambino che ha solitamente una patologia di base che va attentamente ricercata
- c) E' un bambino altrimenti sano ma talvolta può avere una patologia di base che giustifichi il ricorrere delle infezioni
- d) Nessuna delle precedenti

Inquadramento diagnostico

Per l'inquadramento diagnostico del bambino IRR, quale fra questi fattori prendi in considerazione?



- a) Età del bambino
- b) Sede dell'infezione
- c) Agente infettivo
- d) Presenza di segni clinici di accompagnamento
- e) Stili di vita e fattori di rischio
- f) Anamnesi familiare
- g) Nessuna

IRR

Pur comprendendo una quota non indifferente della popolazione infantile (5 - 15%), le IRR sono inquadrabili in una “sindrome evolutiva” (L. Armenio) che tende a correggersi con la crescita

Una piccola quota di questi, comprende, però, bambini seriamente malati (malattie del sistema immunitario, malattie metaboliche, malformazioni)

Patologie che “favoriscono” le IRR

Inquadramento diagnostico

1. Atopia
2. Reflusso gastro-esofageo
3. Mucoviscidosi
4. Discinesia ciliare
5. Immunodeficit primari
6. Immunodeficit secondari
(tumori, leucemie, linfomi, terapie immunosoppressive)
7. Anomalie anatomiche maggiori

Patologie che “favoriscono” le IRR

Inquadramento diagnostico

ATOPIA

La sensibilizzazione ad allergeni, specie se perenni, si associa invece ad una infiammazione minima persistente delle vie aeree, che, spesso, non provoca sintomi rilevabili, ma che altera l’“effetto barriera” dell’epitelio respiratorio, favorendo così l’“ancoraggio” dei microrganismi alle cellule epiteliali delle vie aeree¹². Ciprandi et al. hanno infatti dimostrato che i bambini allergici presentano un numero significativamente più alto di infezioni respiratorie delle alte vie e di maggiore durata (quasi 9 giorni) rispetto al gruppo dei non allergici. Anche uno studio con-

torie¹⁴⁻¹⁸. La rinite allergica colpisce la funzione tubarica (anche temporaneamente) e può essere un fattore di rischio nei bambini di numerose complicanze tra cui otite media con effusione, recidivante e/o sinusite cronica e asma. La sinusite è un’altra poten-



PERCHÉ ... ?

Acknowledgment: I thank Larry S. Goldman, MD, and Francis McMahon, MD, for helpful comments on a draft of this editorial.

281:83-84.

14. Murray CJL, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.

Why Do Some Individuals Have More Infections Than Others?

Jerry A. Winkelstein, MD

Barton Childs, MD

THE RESEARCH BY KOCH AND COLLEAGUES¹ REPORTED in this issue of THE JOURNAL addresses an important clinical question: Why do some people get more infections than others? There are numerous examples of genetically determined variations in the human immune system that influence the ability to respond effectively to the challenges that microorganisms present. The most obvious are the genetically determined primary immunodeficiency diseases. These complete deficiencies of one or another component of the immune system, such as X-linked agammaglobulinemia, markedly increase susceptibility to a wide variety of infections.² However, these uncommon and dramatic deficiencies of the immune system are only 1 example of genetically determined variations in the immune system that can lead to increased susceptibility to infection.

Many other genetically determined variations, more common and less dramatic, also influence the ability to resist in-

fection.³ For example, many individual components of the immune system are highly polymorphic. Polymorphisms are variant forms of genes that occur in at least 1% of the population; by definition they are relatively common. Some result in changes that are fairly obvious such as eye color or ABO blood group. Others are less obvious and were originally discovered because they changed the electrophoretic mobility of a protein or its antigenic profile. Polymorphisms of the HLA system that make each person relatively unique in terms of tissue type and immunologic interactions are fairly well known, but polymorphisms also exist that influence the structure, and sometimes the function, of the Fc receptors of phagocytes, individual complement components, and immunoglobulins, to mention just a few. In addition, there are partial deficiencies of individual components of the immune system, some of which are relatively common.

The sum of these variations in the immune system, an immunologic fingerprint, stamps each individual as a unique host. Are there "normal" individuals who are more suscep-

Author Affiliation: Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Md.

Corresponding Author and Reprints: Jerry A. Winkelstein, MD, Eudowood Division of Immunology, The Johns Hopkins Hospital, CMSC 1102, Baltimore, MD 21287 (e-mail: jwinkels@welchlink.welch.jhu.edu).

See also p 1316.

ASPETTI IMMUNOLOGICI

Acute Respiratory Tract Infections and Mannose-Binding Lectin Insufficiency During Early Childhood

CLINICAL INVESTIGATION

1316 JAMA, March 14, 2001—Vol 285, No. 10 (Reprinted)

©2001 American Medical Association. All rights reserved.

Anders Koch, MD, PhD

Mads Melbye, MD, DMSc

Per Sørensen, MSc

Preben Homøe, MD, PhD

Hans Ole Madsen, PhD

Kåre Mølbak, MD, DMSc

Christoffer Holst Hansen

Lasse Høgh Andersen

Gitte Weinkauff Hahn

Peter Garred, MD, DMSc

Context Hospital-based studies have found that increased susceptibility to certain infections is associated with low serum levels of mannose-binding lectin (MBL) due to MBL variant alleles. However, the contribution of MBL insufficiency to incidence of common childhood infections at a population level is unknown.

Objective To investigate the effect of MBL insufficiency on risk for acute respiratory tract infection (ARI) in unselected children younger than 2 years.

Design and Setting Population-based, prospective, cohort study conducted in Sisimiut, Greenland.

Participants Two hundred fifty-two children younger than 2 years who were followed up weekly between August 1996 and August 1998 for morbidity surveillance.

Main Outcome Measure Risk of ARI, based on medical history and clinical examination, compared by MBL genotype, determined from blood samples based on presence of structural and promoter alleles.

Results A 2.08-fold (95% confidence interval [CI], 1.41-3.06) increased relative risk (RR) of ARI was found in MBL-insufficient children (n=13) compared with MBL-sufficient children (n=239; $P<.001$). The risk association was largely restricted to children aged 6 to 17 months (RR, 2.92; 95% CI, 1.78-4.79) while less effect (RR, 1.47; 95% CI, 0.45-4.82) and no effect (RR, 1.00; 95% CI, 0.42-2.37) was shown among children aged 0 to 5 months and 18 to 23 months, respectively.

Conclusion These data suggest that genetic factors such as MBL insufficiency play

Conclusion These data suggest that genetic factors such as MBL insufficiency play an important role in host defense, particularly during the vulnerable period of childhood from age 6 through 17 months, when the adaptive immune system is immature.

ASPETTI IMMUNOLOGICI

Purtroppo, la maggior parte di questi difetti sfugge ai test immunologici convenzionali ed è diagnosticabile solo attraverso test genetici di biologia molecolare. Peraltro, la loro identificazione, ancora oggi, riveste un significato puramente speculativo, non essendo note possibilità di compensare questi difetti attraverso terapie sostitutive e/o immunomodulanti, se non in pochissimi casi.

I polimorfismi più comuni della mannose-6-fosforiltransferasi (M6PT) sono la proteina della fase di attivazione del complemento la cosiddetta via alternativa. Diversi studi hanno trattato l'importanza di molti altri geni (Human Leucocyte Antigen HLA) come Fcγ IIIa (CD16) e le proteine surfattive come TLR2, i recettori per il chemochina (CCR2, CCR5) e le chemochine con attività immunomodulatoria⁷⁹⁻⁸⁴. Si ritiene che la maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie (solo a queste) del bambino dipende dal numero di ognuna di queste mutazioni in grado di inibire oppure amplificare la risposta immu-

Buona parte del SI innato è costituita da recettori per i pattern molecolari (PAMPs) che riconoscono i ligandi sulla superficie di cellule presentanti l'antigeno (APCs).

ilmedicopediatra

Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatrici

© COPYRIGHT BY
Federazione Italiana
Medici Pediatrici
Via Carlo Bartolomeo Piazza, 30
00161 Roma



Il Sistema Immunitario Innato

ASPETTI IMMUNOLOGICI

10

ilmedicopediatra

prime epoche di vita (neonato/lattante e bambino durante la prima infanzia), peraltro, alla mancanza di memoria immunologica, si aggiunge una incapacità di elaborare risposte anticorpali efficaci di tipo IgG2 nei confronti di antigeni polisaccaridici⁸⁵. Da un punto di vista funzionale la ridotta capacità di risposta citotossica, la ridotta capacità di risposta ai mitogeni dei T linfociti, l'imaturità dei linfociti T e B, l'inadeguata sintesi di citochine, l'incapacità di produrre sufficienti risposte anticorpali e la ridotta attività delle cellule Natural Killer contribuiscono ad aumentare la suscettibilità alle infezioni e ridurre la capacità di liberarsi dai germi patogeni intracellulari facilitando la maggiore persistenza delle infezioni virali e batteriche durante le prime fasi della vita.

È d'altra parte vero che le IRA delle alte vie, compresa l'otite media e la sinusite, possono rappresentare i sintomi iniziali di immunodeficienze di maggiore gravità, quali la XLA, l'immunodeficienza comune variabile (CVI) e le neutropenie, primitive o secondarie⁵⁵.

prime fasi della vita. La maggior parte dei bambini con IRR non presenta deficit immunitari "maggiori"⁸⁵ sebbene in alcune casistiche siano frequenti deficit minori quali la ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia⁸⁴, il deficit selettivo (totale o parziale) di

IgA, il difetto di sottoclassi di IgG e i difetti anticorpali con normoimmunoglobulinemia^{20 45 86}. Nel complesso si stima che un difetto immunologico, maggiore o minore, sia presente in circa un individuo ogni 500, ma probabilmente questa frequenza è molto più alta nei bambini con IRR^{21 78 87 88}. Altre

ilmedicopediatra
Periodico della Federazione Italiana Medici Pediatri

fimp
prograti

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Il Sistema dell'Immunità adattiva

Purtroppo, la maggior

(a cura di
*Fabio Cardinale,
Martino, Baldo*

SIAIP)
*Silvana
esina*

- **Geni di** di biologia molecolare. Peraltro, la loro
 - **Geni di** identificazione, ancora oggi, riveste un
 - **Geni di** significato puramente speculativo, non
 - invasive** essendo note possibilità di compen-
 - **Geni di** sare questi difetti attraverso terapie
 - **Geni di** sostitutive e/o immunomodulanti, se
- non in pochissimi casi.

ezioni

enziate

Breviario

SNPs: *Single Nucleotide Polymorphism*. semplici varianti genetiche in grado di condizionare, con maggiore o minore penetranza, il decorso di una malattia infettiva.

PAMP: *Pathogen-Associated Molecular Patterns*

Molecole presenti all'interno di moltissime classi di patogeni

PRR: *Pathogen-Recognition Receptors*

espressi, virtualmente, su tutte le *Antigen Presenting Cells* (APC) professionali

PRRs solubili agiscono soprattutto come opsonine, legandosi, a strutture molecolari proprie degli agenti infettanti, attivando in questa maniera il Sistema del Complemento. A questa classe appartengono le defensine, la *Mannose Binding Lectin* (MBL)

PRRs trans-membrana attivano *pathways* specifici di trasduzione del segnale all'interno della cellula, che conducono all'espressione di numerosi geni (*Interferon Regulatory Factors* (IRFs), NF-kB etc.) implicati nella risposta immunitaria e nell'infiammazione. Esempi di questa classe di recettori sono i *Toll-Like receptors* (TLRs)

Le patologie comuni come esempio di suscettibilità poligenica a piu' agenti infettivi (associazione piu' geni – una malattia)

Geni di suscettibilità alla bronchiolite da VRS

E' stato dimostrato che mutazioni del TLR4 sono fortemente "over-rappresentate" in bambini ospedalizzati per bronchiolite severa (20.2%) rispetto a popolazioni di controllo costituite da adulti sani (4.9%) o bambini con sintomi bronchiolitici di tipo lieve (5.6%).

Anche SNPs a carico del gene dell'IL-10 avrebbero un certo peso nel determinare il decorso della bronchiolite da VRS

Un ruolo importante nell'*outcome* della bronchiolite sembra essere svolto anche da geni codificanti per altre citochine, di tipo Th2, come l'IL-4 e l'IL-18, insieme a quelli delle chemochine, del recettore della vitamina D e della NOS (ossido nitrico sintetasi) di tipo 2

Le patologie comuni come esempio di suscettibilità poligenica a piu' agenti infettivi (associazione piu' geni – una malattia)

Geni di suscettibilità all'otite

Due diversi lavori hanno dimostrato che SNPs a carico di geni codificanti per citochine proflogogene, come il TNF- α e l'IL-6, si associano ad un rischio 2-3 volte maggiore di OMA ricorrente e miringostomia.

Al contrario, un [effetto protettivo](#) sul rischio di OMA avrebbe un SNP a carico del gene dell'IL-10

Un ruolo importante nella genetica dell'OMA è probabilmente svolto anche da varianti genetiche della **MBL**. Si associa ad un rischio lievemente aumentato di OMA ricorrente nel bambino, nella fascia di età inferiore ai 24 mesi.

Le patologie comuni come esempio di suscettibilità poligenica a piu' agenti infettivi (associazione piu' geni – una malattia)

Geni di suscettibilità alla sinusite

L'esempio della Fibrosi Cistica. Trattandosi di una malattia a carattere AR, mutazioni del CFTR sono per definizione considerate espresse nel fenotipo solo in condizioni di omozigosi. Alcune osservazioni hanno però sottoposto rivisitazione questo assioma.

Uno studio eseguito su **adulti** con sinusite cronica ha fatto osservare una frequenza di mutazioni in eterozigosi ($\Delta F508$) e di polimorfismi (M470V) del CFTR significativamente superiore in questa patologia rispetto alla popolazione generale, lasciando ipotizzare che mutazioni del CFTR possono avere un effetto dominante per quanto concerne il rischio di sinusopatia.

Le patologie comuni come esempio di suscettibilità poligenica a piu' agenti infettivi (associazione piu' geni – una malattia)

Geni di suscettibilità alle Infezioni Respiratorie Indifferenziate

Uno studio risalente agli anni '90 ha riportato che lo status di secretore per gli antigeni gruppo-specifici ematici (Leb) è significativamente "over-rappresentato" tra individui ricoverati per vari tipi di infezioni respiratorie, tra cui l'influenza A e B, l'infezione da RSV, rhinovirus rhinovirus e echovirus.

Più recentemente, uno studio danese compiuto su una grossa coorte di bambini di età inferiore a 2 anni ha dimostrato una frequenza di comuni infezioni delle vie respiratorie superiori quasi 3 volte superiore nei bambini con polimorfismi della MBL rispetto a bambini portatori degli alleli *wild-type*.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

(QUANDO CI SI DEVE PREOCCUPARE?)

Il sospetto diagnostico di IRR andrebbe posto essenzialmente considerando la storia clinica del paziente per mezzo della:

- anamnesi familiare;
- anamnesi personale.

- asilo/scuola materna frequentata (grandezza degli ambienti scolastici, numero di bambini nella stessa classe);
- numero di conviventi;
- età e scolarizzazione dei fratelli maggiori;
- numero degli episodi febbrili (diario delle "febbri");
- sede degli episodi infettivi;
- patogeno coinvolto;
- durata e gravità clinica degli episodi infettivi;
- benessere nei periodi "intercritici";
- risposta alla terapia.

Tabella II.

Patologie da escludere nei familiari e nel bambino con IRR.

Atopia	
Reflusso gastro-esofageo	?
Mucoviscidosi	
Discinesia ciliare	
Immunodeficienze Primitive	
Immunodeficit secondari (tumori, leucemie, linfomi, terapie immunosoppressive)	
Anomalie anatomiche maggiori (alte e basse vie aeree)	
Febbri periodiche (febbre mediterranea familiare, febbre periodica con faringite aflosa e adenopatia cervicale, sindrome da iper-IgD, sindrome periodica associata al recettore del <i>Tumor Necrosis Factor</i>)	

Modificata da Ugazio et al. ¹⁹; M. Fiore, III Congresso Nazionale FIMP 2009, Roma, 29 settembre - 2 ottobre.

Un problema di fondo relativo alle IRR è stabilire se esse, nel singolo caso, possano sottendere un deficit immunologico maggiore. In tal senso la Jeffrey Modell Foundation consiglia di sospettare una patologia di base (immunodeficienza) in ogni bambino che presenti 4 o più episodi di OMA, e/o 2 o più sinusiti gravi e/o 2 o più polmoniti, e/o 2 o più mesi di terapia antibiotica con scarsi benefici, nell'arco di 12 mesi di osservazione ⁹⁶. In analogia

Clinical Features That Identify Children With Primary Immunodeficiency Diseases

Anbezhil Subbarayan, Gloria Colarusso, Stephen M. Hughes, Andrew R. Gennery, Mary Slatter, Andrew J. Cant and Peter D. Arkwright

Pediatrics published online Apr 11, 2011;

DOI: 10.1542/peds.2010-3680

abstract

BACKGROUND: The 10 warning signs of primary immunodeficiency diseases (PID) have been promoted by various organizations in Europe and the United States to predict PID. However, the ability of these warning signs to identify children with PID has not been rigorously tested.

OBJECTIVE: The main goal of this study was to determine the effectiveness of these 10 warning signs in predicting defined PID among children who presented to 2 tertiary pediatric immunodeficiency centers in the north of England.

METHODS: A retrospective survey of 563 children who presented to 2 pediatric immunodeficiency centers was undertaken. The clinical records of 430 patients with a defined PID and 133 patients for whom detailed investigations failed to establish a specific PID were reviewed.

RESULTS: Overall, 96% of the children with PID were referred by hospital clinicians. The strongest identifiers of PID were a family history of immunodeficiency disease in addition to use of intravenous antibiotics for sepsis in children with neutrophil PID and failure to thrive in children with T-lymphocyte PID. With these 3 signs, 96% of patients with neutrophil and complement deficiencies and 89% of children with T-lymphocyte immunodeficiencies could be identified correctly. Family history was the only warning sign that identified children with B-lymphocyte PID.

CONCLUSIONS: PID awareness initiatives should be targeted at hospital pediatricians and families with a history of PID rather than the general public. Our results provide the general pediatrician with a simple refinement of 10 warning signs for identifying children with underlying immunodeficiency diseases. *Pediatrics* 2011;127:810–816

The most current version of the 10 warning signs developed by the Jeffrey Model Foundation Medical Advisory Board used for comparative purposes in this study are:

1. ≥ 4 new ear infections within 1 year;
2. ≥ 2 serious sinus infections within 1 year;
3. ≥ 2 months of oral antibiotic treatment with little effect;
4. ≥ 2 episodes of pneumonia within 1 year;
5. failure of an infant to gain weight or grow normally;
6. recurrent, deep skin or organ abscesses;
7. persistent thrush in mouth or fungal infection on skin;
8. need for intravenous antibiotics to clear infections;
9. ≥ 2 deep-seated infections, including septicemia; and
10. a family history of PID.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Per l'inquadramento diagnostico del bambino IRR, quale fra questi fattori prendi in considerazione?

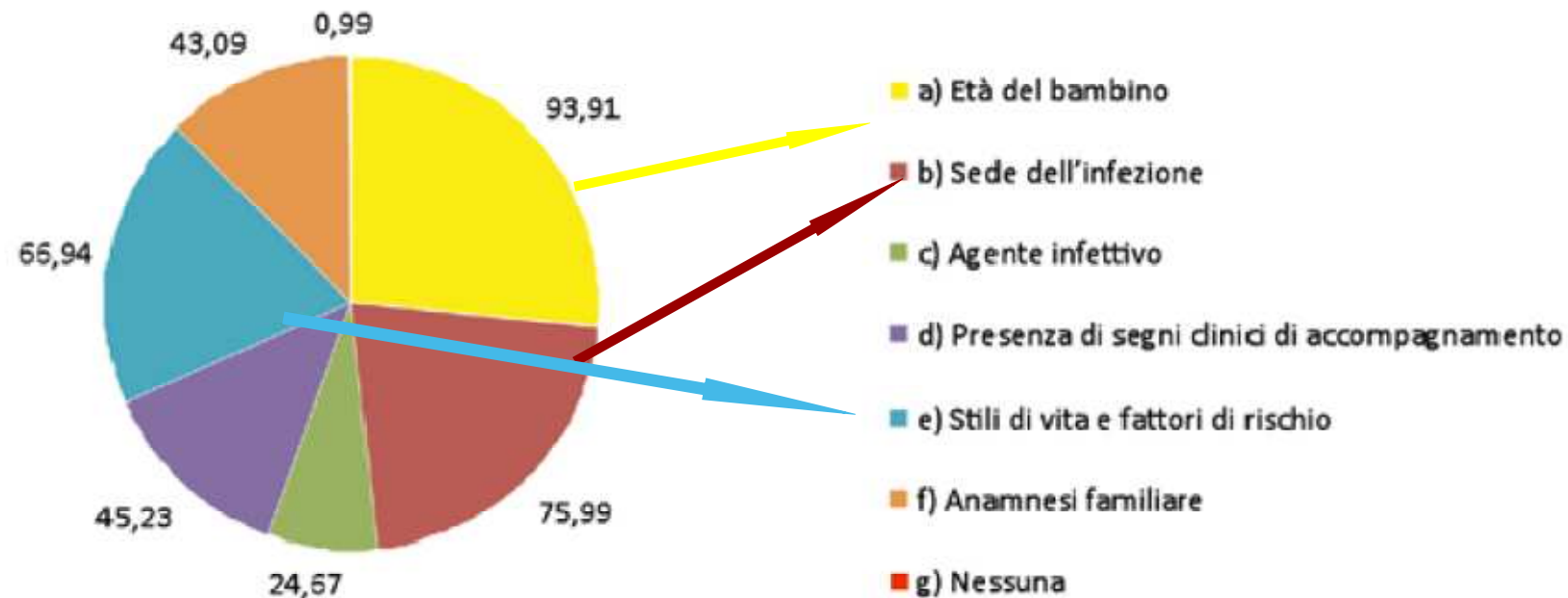


Figura 6.

Approccio al bambino con infezioni ricorrenti o gravi

- **importanza dell'età**
- **importanza della sede**
 - infezioni politopiche**
 - infezioni monotopiche**
- **agente infettivo**
- **presenza di segni clinici di accompagnamento**
- **stili di vita e fattori di rischio**
- **anamnesi familiare**

Elementi da valutare nel bambino con infezioni ricorrenti delle vie aeree

Localizzazione delle infezioni

Infezioni semplici

- Infezioni aspecifiche delle prime vie aeree
- Rinofaringiti
- Laringiti

Infezioni Complicate

- Otitis
- Rinosinusiti
- Bronchiti asmatiche
- Broncopneumoniti

Elementi da valutare nel bambino con infezioni ricorrenti

- ❑ BASSE VIE
- ❑ MAGGIOR GRAVITA'
- ❑ EZIOLOGIE SPECIFICHE
- ❑ SEDI DISPARATE

bambini con maggior probabilità portatori di patologie gravi

pazienti immunocompetenti con problemi anatomici (e/o anatomo-funzionali d'organo)

CON RICORRENZE

ABILE

IA BATTERICA

- ALTE VIE
- SEDE MAL DEFINITA
- GRAVITA' LIEVE
- EZIOLOGIA VIRALE (ALMENO IN PRESENZA)

bambini immunocompetenti con IRR (... sono i nostri !)

Diagnosi/ sospetto diagnostico

- **Escludere** gravità eccessiva dei singoli episodi (immunodeficienze congenite o acquisite)
- **Escludere** infezioni ricorrenti e/o concomitanti di altri apparati (immunodeficienze congenite o acquisite)
- **Escludere** localizzazioni respiratorie multiple e gravi (immunodeficienze, fibrosi cistica, discinesia ciliare)
- **Escludere** interessamento prevalente basse vie aeree
- **Escludere** localizzazioni elettive da problemi anatomici, malformativi o di altra natura (polipi, ipertrofia adenoidea invalidante, corpi estranei, ...)

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Metti in ordine le patologie ricorrenti per le quali richiedi più spesso indagini diagnostiche

Tabella III.

Ordine di importanza secondo i Pediatri di Famiglia.

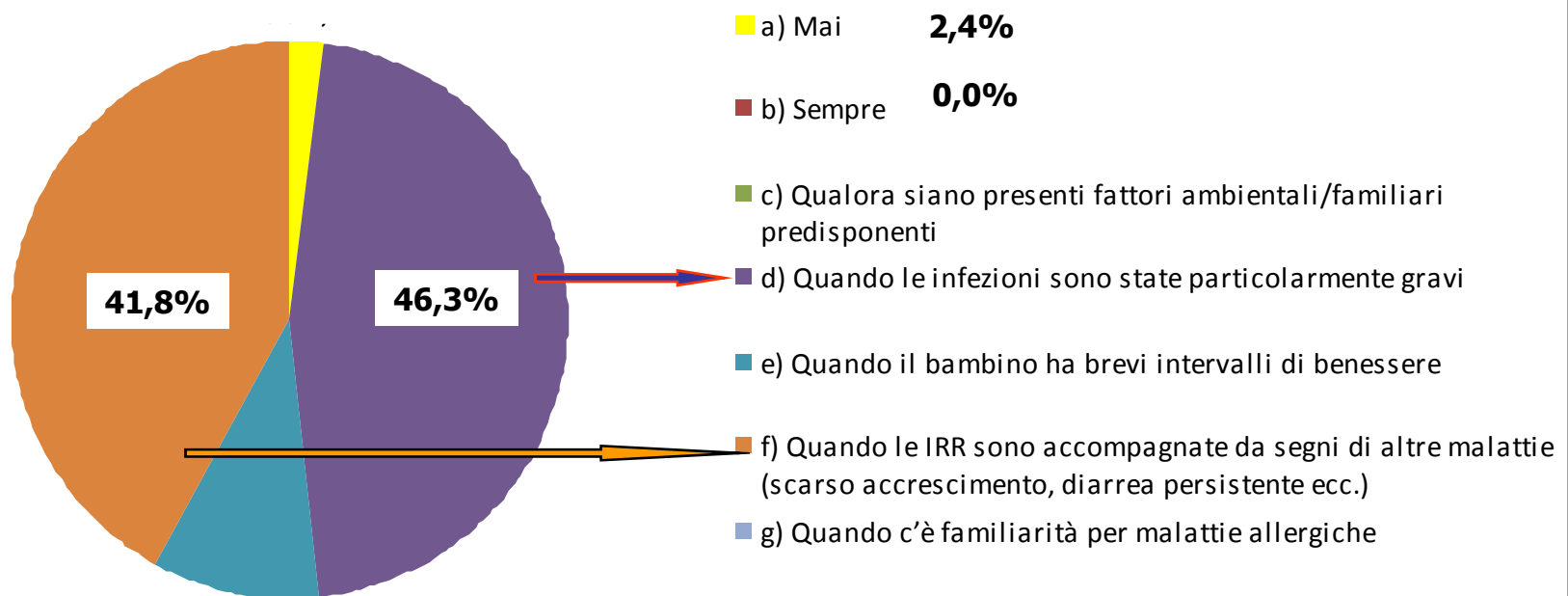
	1	2	3	4	5	6
Otiti	31,71%	14,29%	22,73%	9,09%	25,00%	0,00%
Tonsilliti/faringotonsilliti	14,63%	14,29%	4,55%	18,18%	50,00%	0,00%
Rinosinusiti	12,20%	4,76%	22,73%	45,45%	0,00%	
Rinoadenoidite	14,63%	14,29%	13,64%	9,09%	25,00%	66,67%
Febbre e tosse aspecifiche	12,20%	19,05%	22,73%	9,09%	0,00%	33,33%
Bronchiti/tracheobronchiti (senza wheezing)	14,63%	33,33%	13,64%	9,09%	0,00%	0,00%
	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

Legenda: 1 = più importante; 6 = meno importante.



INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

Una volta posta la diagnosi di IRR in un bambino, quando decidi che siano necessari ulteriori approfondimenti?



II Congresso Nazionale di Pediatria On Line
Sirmione, 23-25 Marzo 2006

**Accertamenti di I e II livello
in Immunologia Pediatrica**

Luigi D. Notarangelo
Clinica Pediatrica Università di Brescia

IRR: come escludere una immunodeficienza?

Se il quadro clinico è limitato a IRR, **sono necessari e sufficienti due accertamenti di laboratorio** per escludere una Immunodeficienza Primitiva come causa delle IRR:

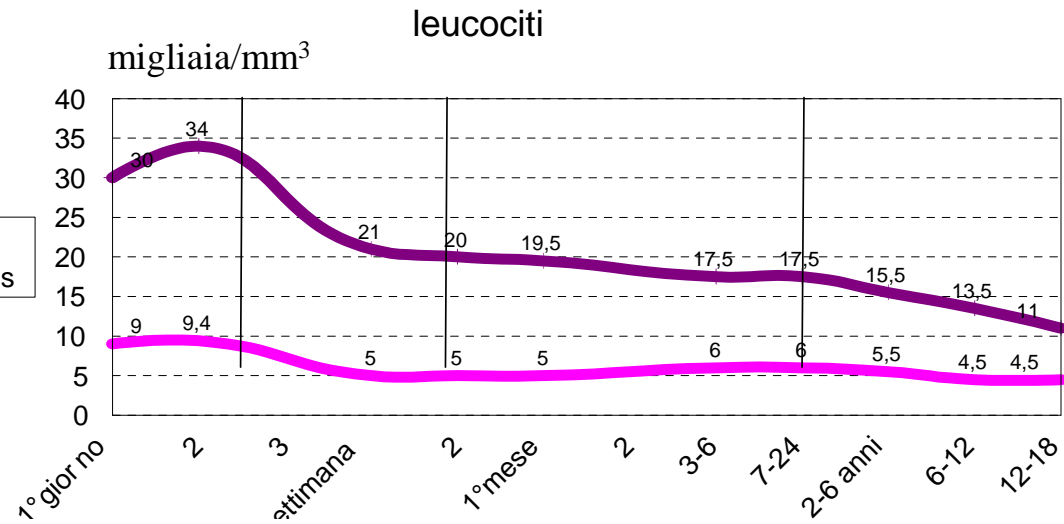
es. emocromocitometrico

IgG, IgA, IgM

Approccio diagnostico alle IDP

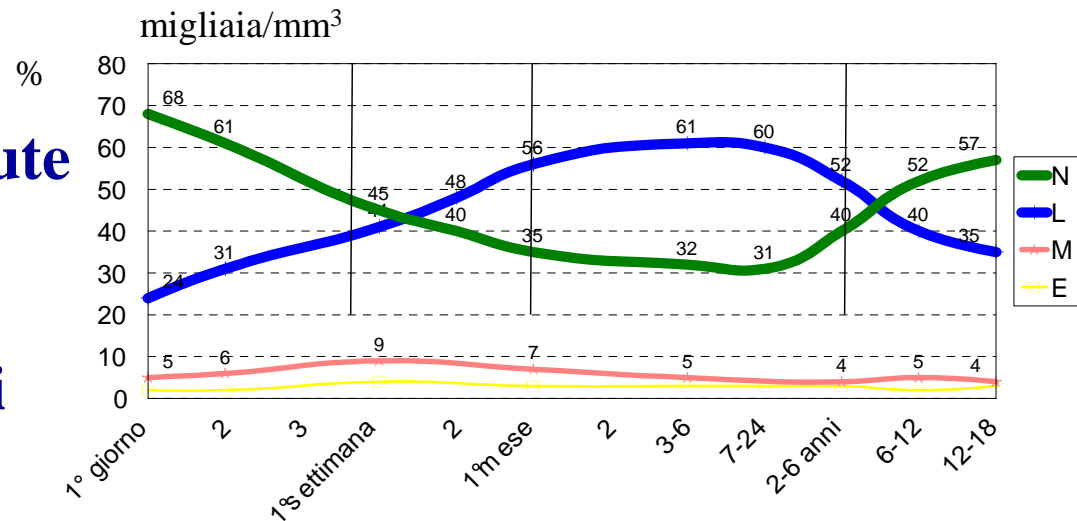
Esami di 1° livello

- emocromo (conta differenziale!)
- IgG, IgA, IgM



Quando?

- infezioni severe o sostenute da patogeni inusuali
- particolare ricorrenza di infezioni



Valori normali delle Immunoglobuline in rapporto all'età

Età	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)
Cordone ombelicale	1112 (862-1434)	Non dosabili	9 (5-14)
1 - 3 mesi	468 (231-495)	24 (8-74)	74 (26-210)
4 - 6 mesi	434 (222-846)	20 (6-60)	62 (28-39)
7 - 12 mesi	569 (351-919)	29 (10-85)	89 (38-204)
13 - 24 mesi	801 (264-1509)	54 (17-178)	128 (48-337)
2 - 3 anni	889 (462-1710)	68 (27-173)	126 (62-257)
4 - 5 anni	1117 (528-1959)	98 (37-257)	119 (49-292)
6 - 8 anni	1164 (633-1016)	113 (41-315)	121 (56-261)
9 - 11 anni	1164 (707-1919)	127 (60-270)	129 (61-276)
12 - 16 anni	1105 (604-1909)	136 (61-301)	132 (59-297)

i nati pretermine sono spesso ipogammaglobulinemici!

IRR: quali immunodeficienze?

- Deficit di IgA (assoluto e/o parziale)
- Neutropenie
- Ipo/Agammaglobulinemie
(transitoria dell'infanzia)

IRR: cosa escludere ancora?

Febbri periodiche

Forme NON ereditarie

- ✘ **PFAPA**
(**P**eriodic,
Fever,
Aphthous stomatitis,
Pharyngitis,
cervical **A**denitis)

Forme ereditarie

- ✘ Neutropenia ciclica
- ✘ Febbre Mediterranea Familiare (FMF)
- ✘ Sindr. Da IperIgD
- ✘ Sindr. associata al recettore del TNFa
- ✘ altre

Febbri periodiche

PFAPA

PFAPA: criteri diagnostici. *PFAPA: diagnostic criteria.*

- Esordio nell'infanzia (entro i 5 anni di età)
- Febbre ricorrente (> 38,5 °C rettale) variamente associata a:
 - faringite/tonsillite
 - afte
 - adenopatia (laterocervicale)
 - artralgie
 - sintomi gastrointestinali (dolori addominali, vomito, diarrea)
 - sintomi aspecifici (rash cutaneo, cefalea, malessere)
- Indici di flogosi aumentati durante gli episodi
- Nei periodi intercritici assenza di segni clinici e di laboratorio
- Rapida risposta al cortisonico per os
- Prognosi benigna

Criteri Maggiori

Episodi ricorrenti di:

- Febbre
- Peritonite
- Pleurite/pericardite
- Monoartrite

Criteri minori

§ Episodi/attacchi a carico di:

- Addome
- Torace
- Articolazioni
- Dolore alle gambe

§ Risposta alla terapia

Febbri periodiche

FMF

Origine:	Ebrea, Turca
Età inizio:	< 20 anni
Sintomi:	Flogosi delle sierose, interessamento dello scroto, eritema
Laboratorio:	Bassi livelli di inibitore del C5 nei liquidi delle sierose
Gene:	MEFV
Terapia:	Colchicina

Febbri periodiche

Sindr. da iper IgD

Origine: Olandese, Francese

Età inizio: > 1 anno

Sintomi: Linfadenopatia cervicale, dolori addominali, talvolta artralgie e rash cutaneo

Laboratorio: IgD sieriche elevate (>100 UI/mL) in almeno 2 determinazioni, IgA spesso aumentate, eccesso di ac. Mevalonico nelle urine durante le crisi

Gene: della mevalonato chinasi

Terapia: Non disponibile

Febbri periodiche

Sindr. periodica associata al recettore del TNF

(febbre iberiana, febbre irlandese)

Origine: Scozzese, Irlandese

Età inizio: < 20 anni

Sintomi: Congiuntivite, mialgie, eruzioni cutanee

Laboratorio: Bassi livelli sierici del recettore della forma solubile del recettore per TNF tipo 1 (< 1 ng/mL) ed aumento di quella di membrana

Gene: Recettore del TNF α tipo 1

Terapia: Corticosteroidi, etanercept

GESTIONE DELLE IRR

Quale fra queste indagini sei più abituato a richiedere?

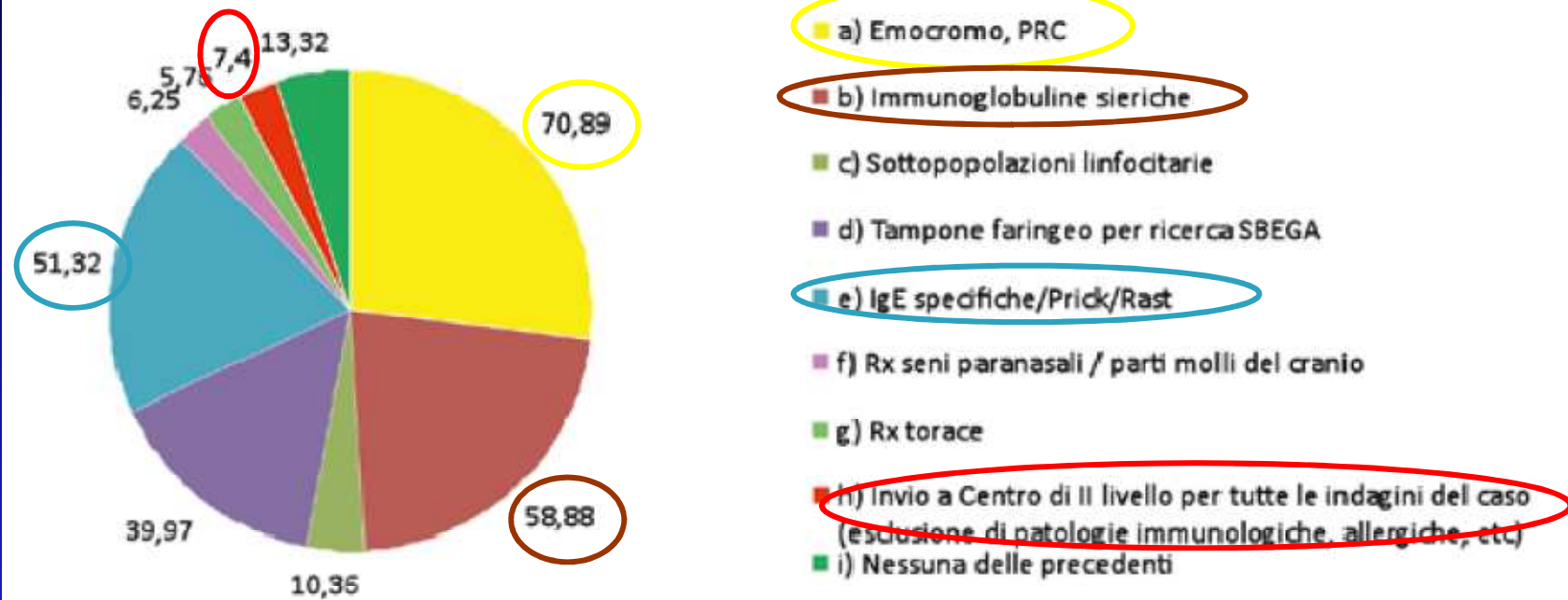


Figura 8.

Approccio alla famiglia del bambino IRR

- attese sociali diverse
- diversa sensibilità dei genitori
- diversa sensibilità dei pediatri



IRR: IL COMPITO DEL PEDIATRA

- valutare se e quanto il bambino si discosta dalla normalità
- valutare i fattori (ambientali prima, immunitari poi) che possono giustificare il fenomeno
- colloquio chiarificatore con i genitori, per segnalare la benignità del fenomeno e per cogliere eventuali ansie
- rimuovere, se e per quanto possibile, i fattori ambientali
- considerare terapie farmacologiche solo se necessario, nella giusta considerazione dei benefici (se dimostrati) e dei costi

Problematiche legate alla famiglia

*In genere i nove/decimi della nostra felicità
si basano esclusivamente sulla salute.
Con questa, ogni cosa diventa fonte di godimento.*

Arthur Schopenhauer

*Siamo più sani ma
ci sentiamo sempre più malati.
E' il paradosso della nostra società
(Anonimo)*

In controtendenza a tale benessere è corrisposto un aumento della domanda di prestazioni delle famiglie per i figli

Influenzato da vari fattori tra cui la bassa natalità

I figli rari, unici e tardivi sono circondati da un mondo di anziani (genitori, zii, nonni, bisnonni) che li ritengono di continuo malati o potenzialmente ammalabili



La "nuova" famiglia

I ritmi sempre più serrati della nostra società fanno sì che un bambino con un semplice raffreddore o una malattia febbrile - non grave - è fonte di problemi per i genitori perché il suo "stato" altera la rigida organizzazione della giornata.....



La "nuova" famiglia

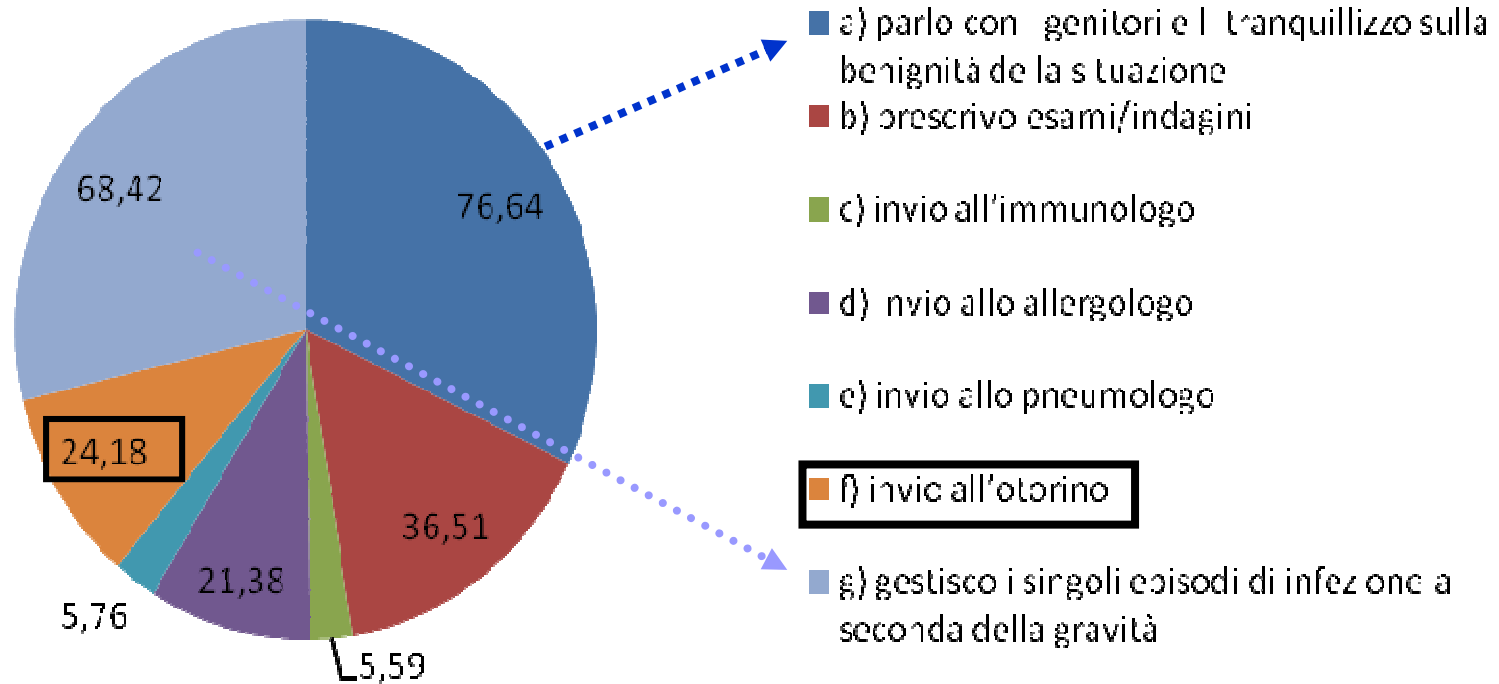
Le famiglie con entrambi i genitori lavoratori fanno sì che sia inevitabile il ricorso all'asilo nido

Una tempo le malattie che si auto-risolvevano avevano bisogno solo di un pò di pazienza, oggi determinano centinaia di visite negli ambulatori dei PdF e nei PS

L'attesa tra comparsa dei sintomi e richiesta di visita si è andata sempre più riducendo

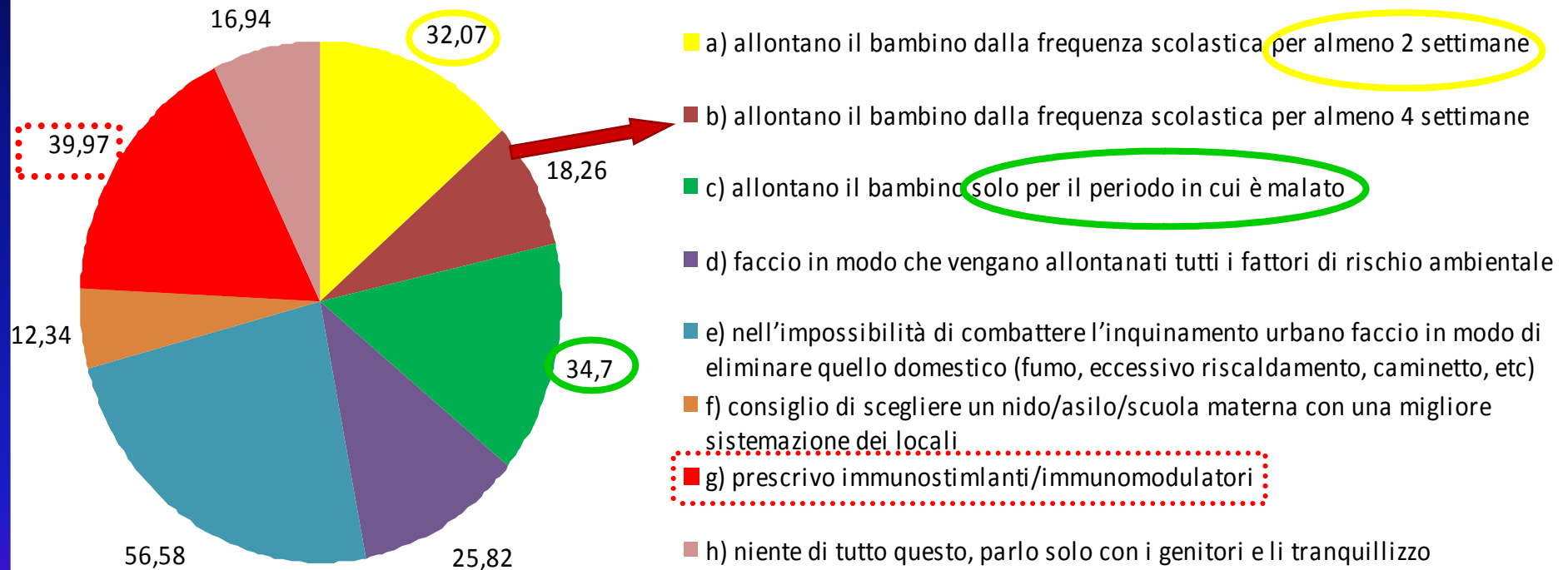
GESTIONE DELLE IRR

Di fronte ad un bambino con IRR, quale fra queste azioni metti più frequentemente in atto nella tua pratica quotidiana



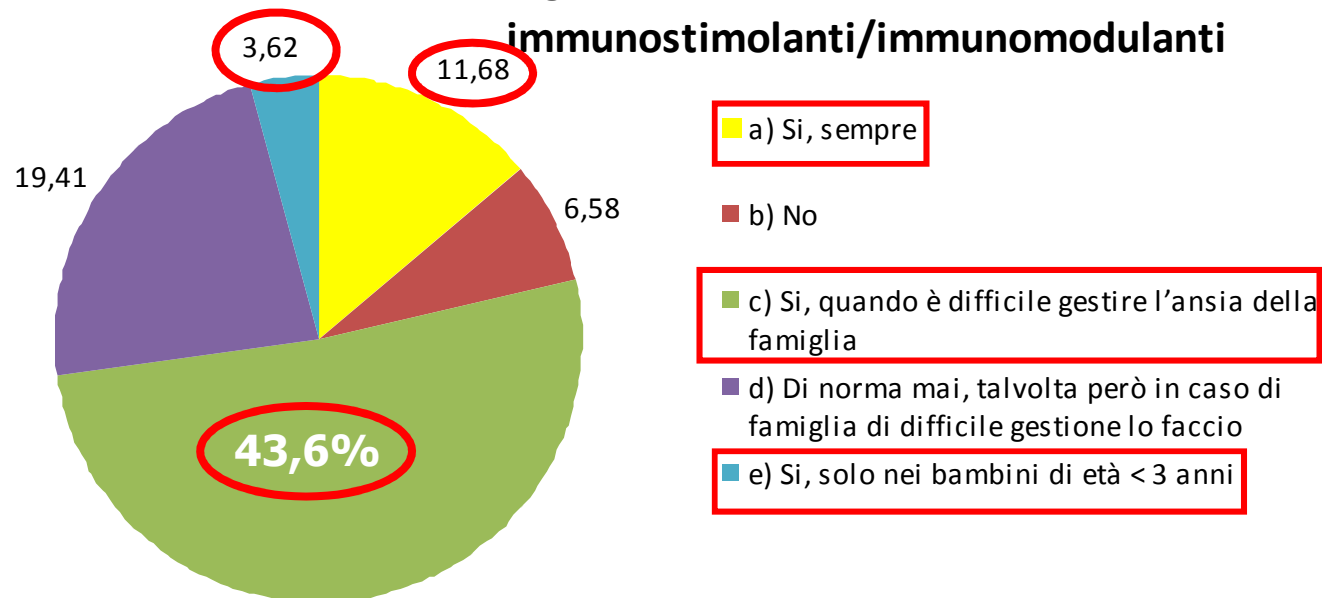
GESTIONE DELLE IRR

Di fronte ad un bambino con IRR, quale fra queste azioni metti più frequentemente in atto nella tua pratica quotidiana

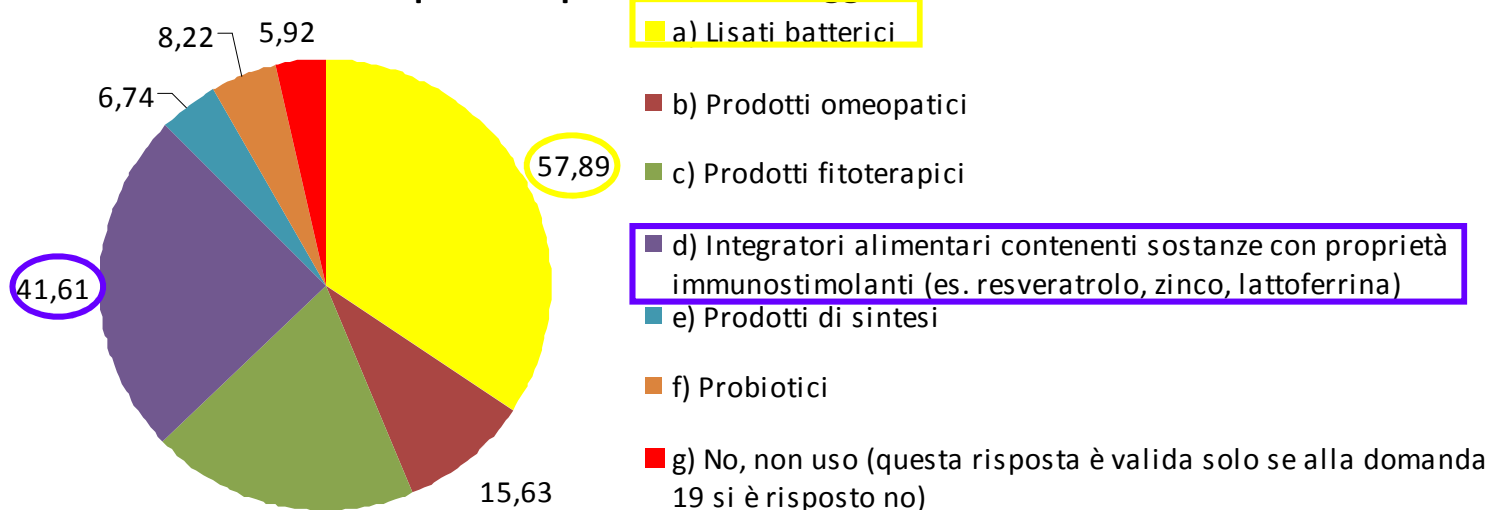


Immunostimolanti

Nella gestione delle IRR è tua abitudine usare immunostimolanti/immunomodulanti



Quando usi un prodotto ad azione immunostimolante/immunomodulante quali fra questi utilizzi maggiormente



TAKE HOME MESSAGES

- A) Le IRR sono, nella maggioranza dei casi, una condizione transitoria benigna che, generalmente, non lascia sequele.
- B) La definizione di IRR più utile dal punto di vista pratico, della gestione del Pediatra di Famiglia, si basa sul numero delle infezioni contratte durante i mesi che vanno dall'autunno all'inizio della primavera.

C) I fattori di rischio principali – esclusa l'età e la scolarizzazione precoce – sono rappresentati dall'inquinamento sia outdoor che indoor.

D) Il principale strumento diagnostico è rappresentato da una anamnesi accurata. L'esame clinico è di notevole aiuto soprattutto per escludere condizioni patologiche favoriti l'insorgenza di IRR.

E) Alla base delle IRR non sembrano esserci difetti immunitari maggiori

anche se (in rari casi) ci si può trovare di fronte a forme cosiddette "atipiche" di immunodeficit minori. Pertanto, è consigliabile sottoporre ad un attento screening immunologico il bambino con IRR ove questo presenti una frequenza e/o gravità delle IRR significativamente superiori alle attese.

F) Per quanto riguarda la gestione pratica delle IRR, riteniamo che il compito principale del Pediatra di Famiglia sia di rassicurare la famiglia sulla benignità degli episodi e sulla loro risoluzione con l'aumentare dell'età.

G) I trattamenti farmacologici vanno sconsigliati essendo le IRR per l'85% dei casi sostenute da virus, né vi è razionale scientifico per terapie antibiotiche preventive.

H) La prevenzione mediante allontanamento dei fattori predisponenti quali l'inquinamento (sia outdoor che indoor) o la scolarizzazione precoce, è sicuramente auspicabile ma molto spesso, nella pratica quotidiana, impossibile da attuare.

I) La prevenzione delle IRR median-

cosa mi porto a casa

te prodotti con attività immunostimolante/immunomodulante è argomento molto discusso in letteratura. Molti sono gli studi condotti ma pochi quelli a cui non si possano imputare errori metodologici. Presi nel complesso i risultati ottenuti (con vari prodotti del commercio) sembrano dimostrare una certa efficacia ma servono studi molto più ampi per decretarne con certezza l'efficacia.

J) I costi sociali, le difficoltà di gestione da parte della famiglia, l'ansia parentale, il *medical shopping*, le difficoltà di rapporto che potenzialmente si potrebbero instaurare fra Pediatra di Famiglia e genitori, potrebbero giustificare l'utilizzo di prodotti studiati per la prevenzione a patto che il Pediatra sia molto chiaro, nei confronti della famiglia, sui costi e sull'efficacia di questi prodotti.

Take Home Message

Grazie per l'attenzione

