

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

Prendersi cura del bambino:  
prevenire, comunicare, ascoltare la famiglia



30 Maggio - 2 Giugno 2008  
Reggia di Caserta - Grand Hotel Vanvitelli



Con il Patrocinio di:



Provincia di Caserta



Ordine dei Medici di Caserta

**Prevenzione in allergologia  
e broncopneumologia**

# Asma e infezioni

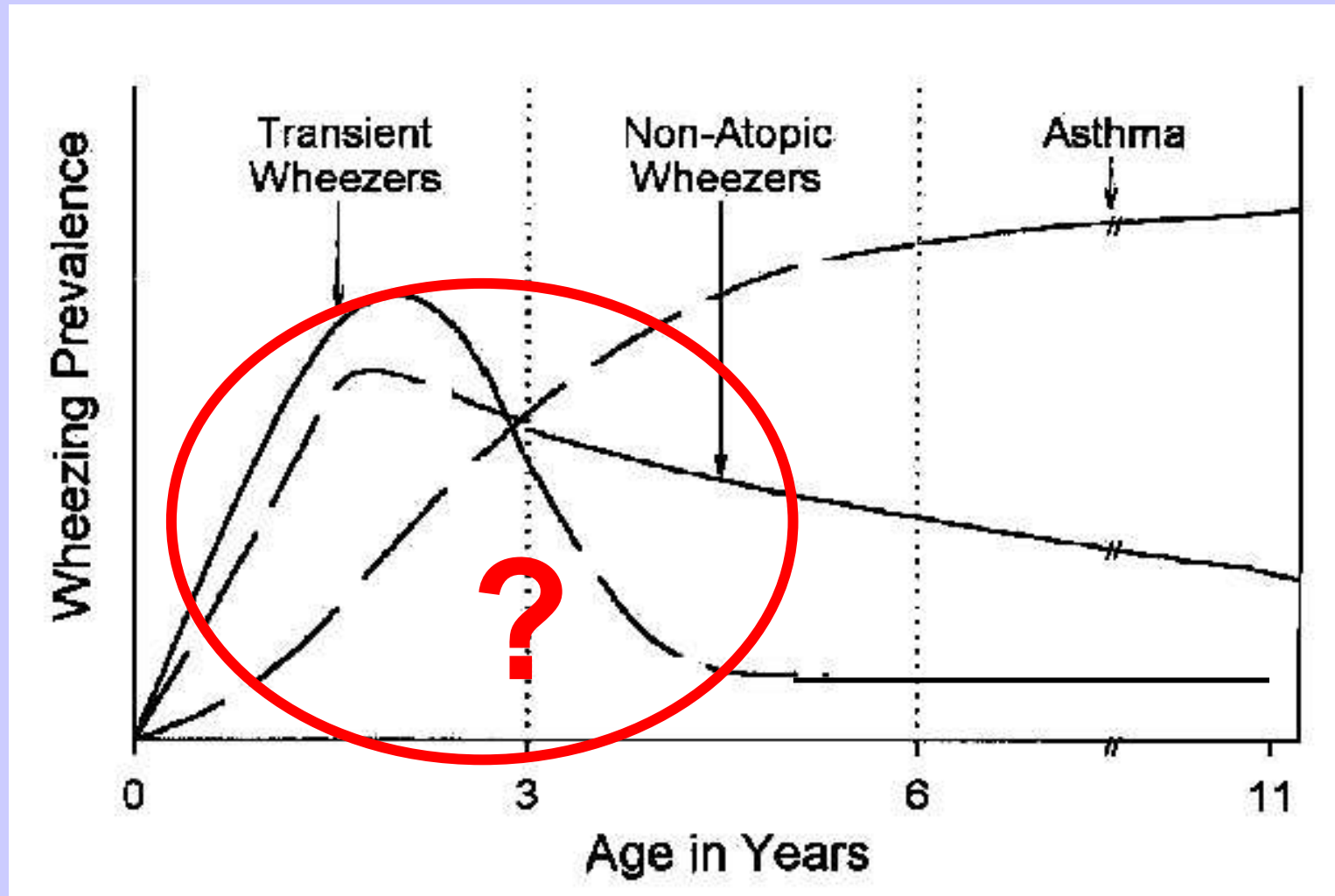


**Carlo Capristo**

**Dipartimento di Pediatria  
Seconda Università di Napoli**

# Tucson children's Respiratory Study: 1980 to present

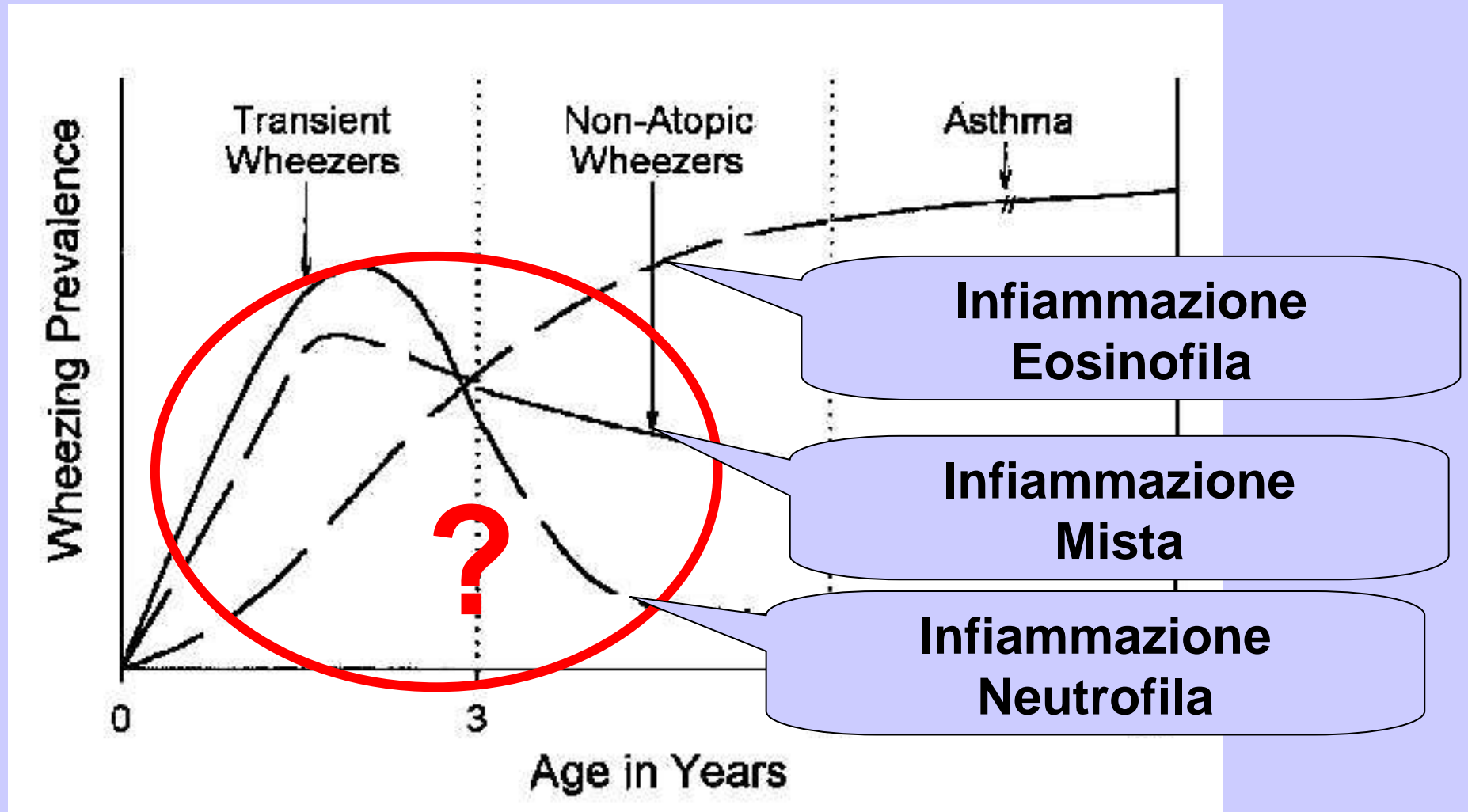
Taussig LM, Martinez FD et al. - *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 661-75



Ipotetico picco di prevalenza in base all'età per i tre fenotipi di wheezers

# Tucson children's Respiratory Study: 1980 to present

Taussig LM, Martinez FD et al. - *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 661-75



Ipotetico picco di prevalenza in base all'età per i tre fenotipi di wheezers

# FENOTIPI DI ASMA DEL BAMBINO

*Bacharier LB et al - JACI 2007;119:604–610*

## Grave wheezing intermittente

**Episodi acuti non frequenti di wheezing associati con:**

- **Minima morbidity al di fuori del periodo di interessamento dell'apparato respiratorio**
- **Caratteristiche atopiche, incluso eczema, sensibilizzazione allergica ed eosinofilia ematica periferica**

# RESPIRATORY INFECTIONS AND ASTHMA

**La correlazione  
tra infezioni  
respiratorie ed  
asma è  
importante per  
due aspetti**



- 1. Le infezioni respiratorie da virus e batteri atipici come Chlamydia e Mycoplasma sono cause frequenti di riacutizzazioni asmatiche**
- 2. RSV e Chlamydia sono stati proposti quali possibili cause di asma (Adenovirus, Rhinovirus e Mycoplasma?)**

Nascita



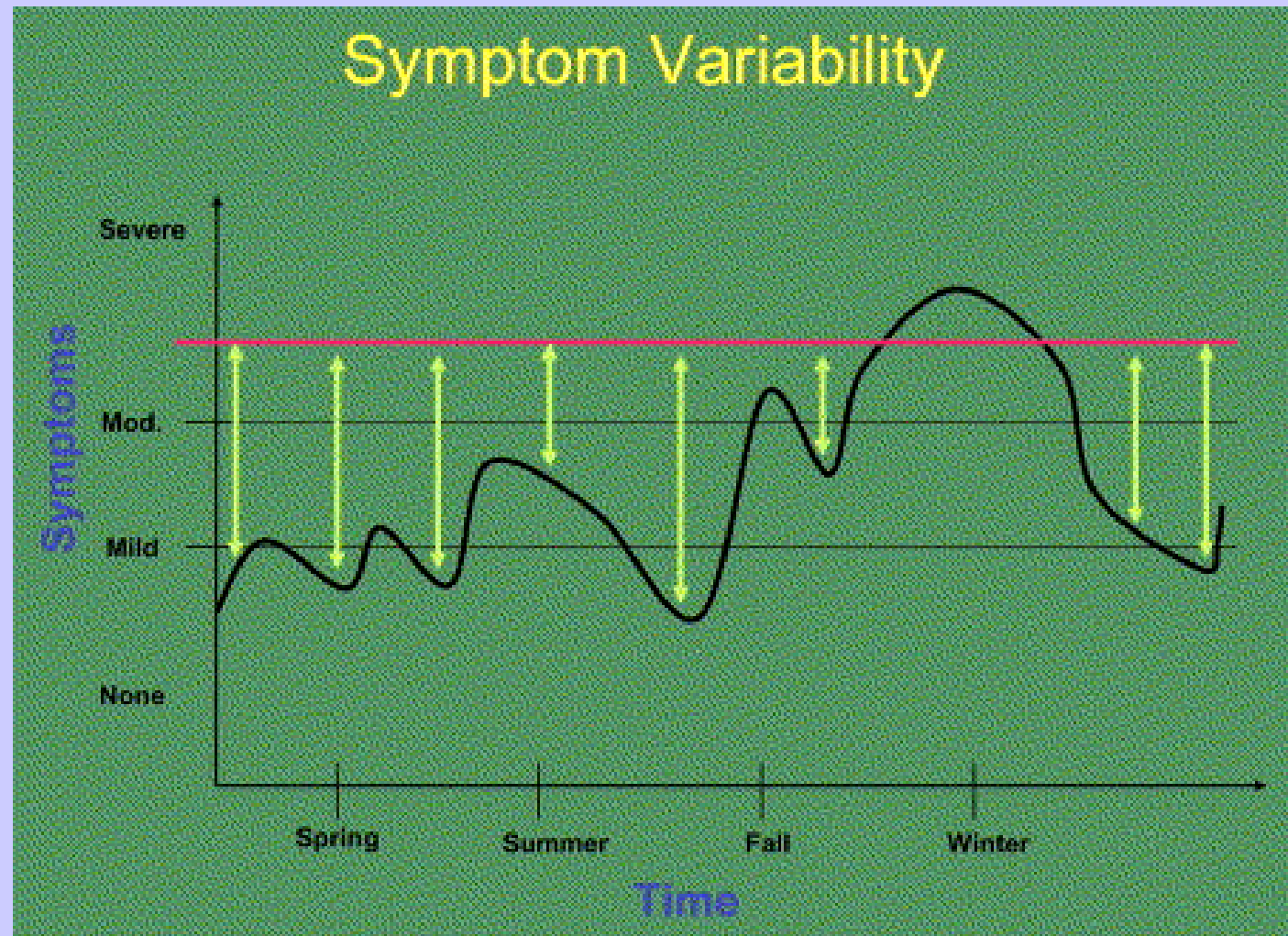
**MATURAZIONE LENTA TH1  
POST-NATALE**



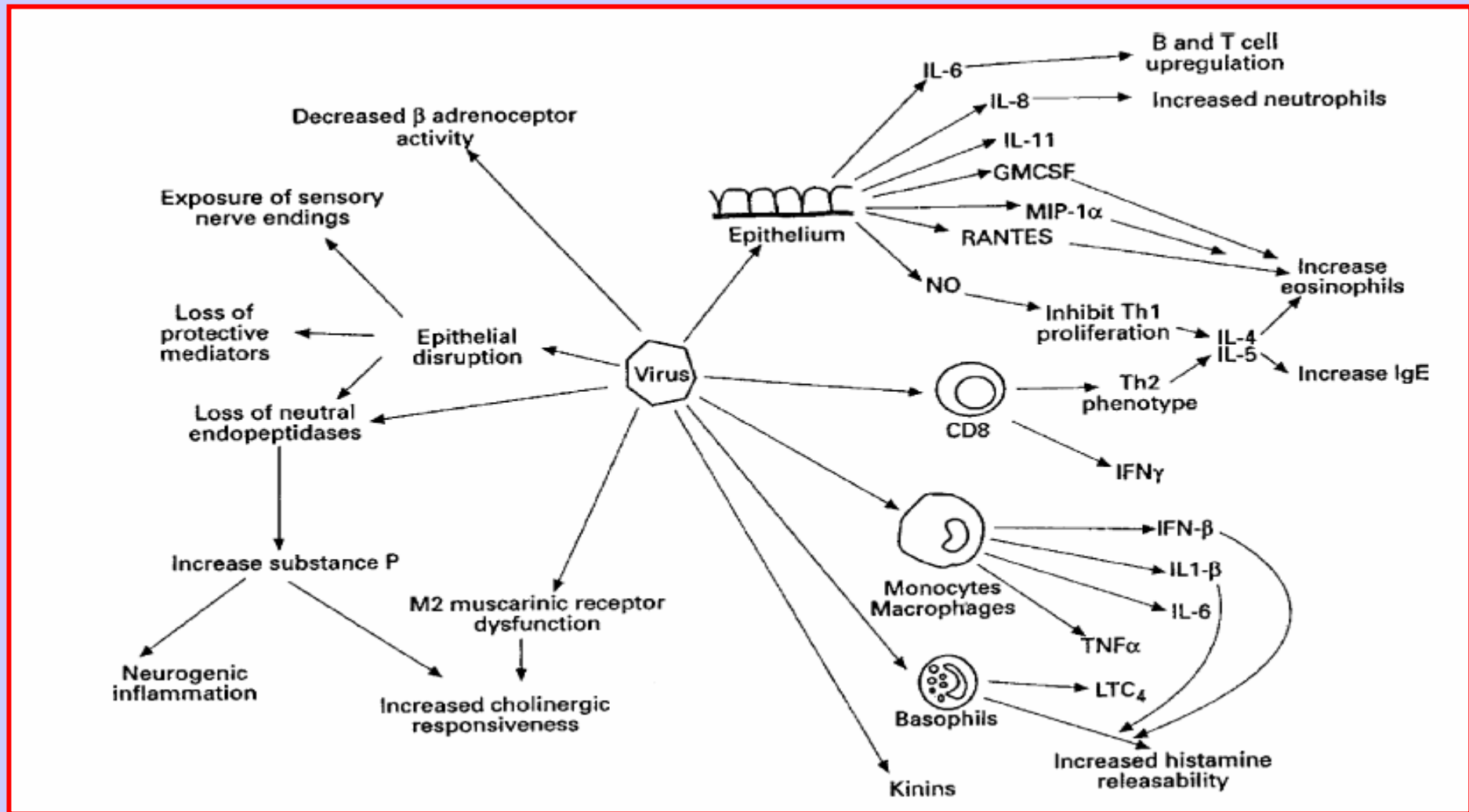
# Asthma end points and outcomes: What have we learned?

*Bukstein D et al JACI 2006;118:S1-15*

La severità dell'  
asma si modifica  
nel tempo

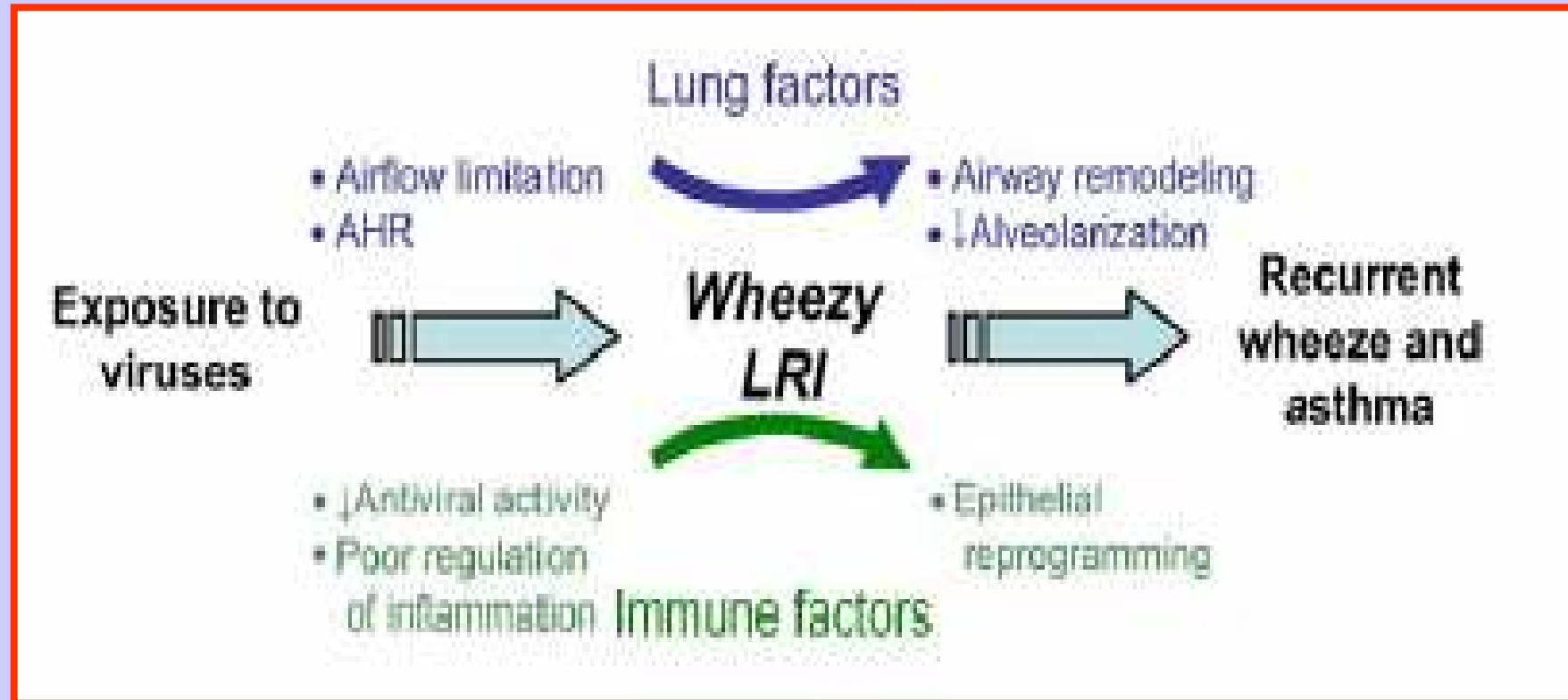


# VIRUS INFECTIONS, WHEEZE AND ASTHMA



# Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma

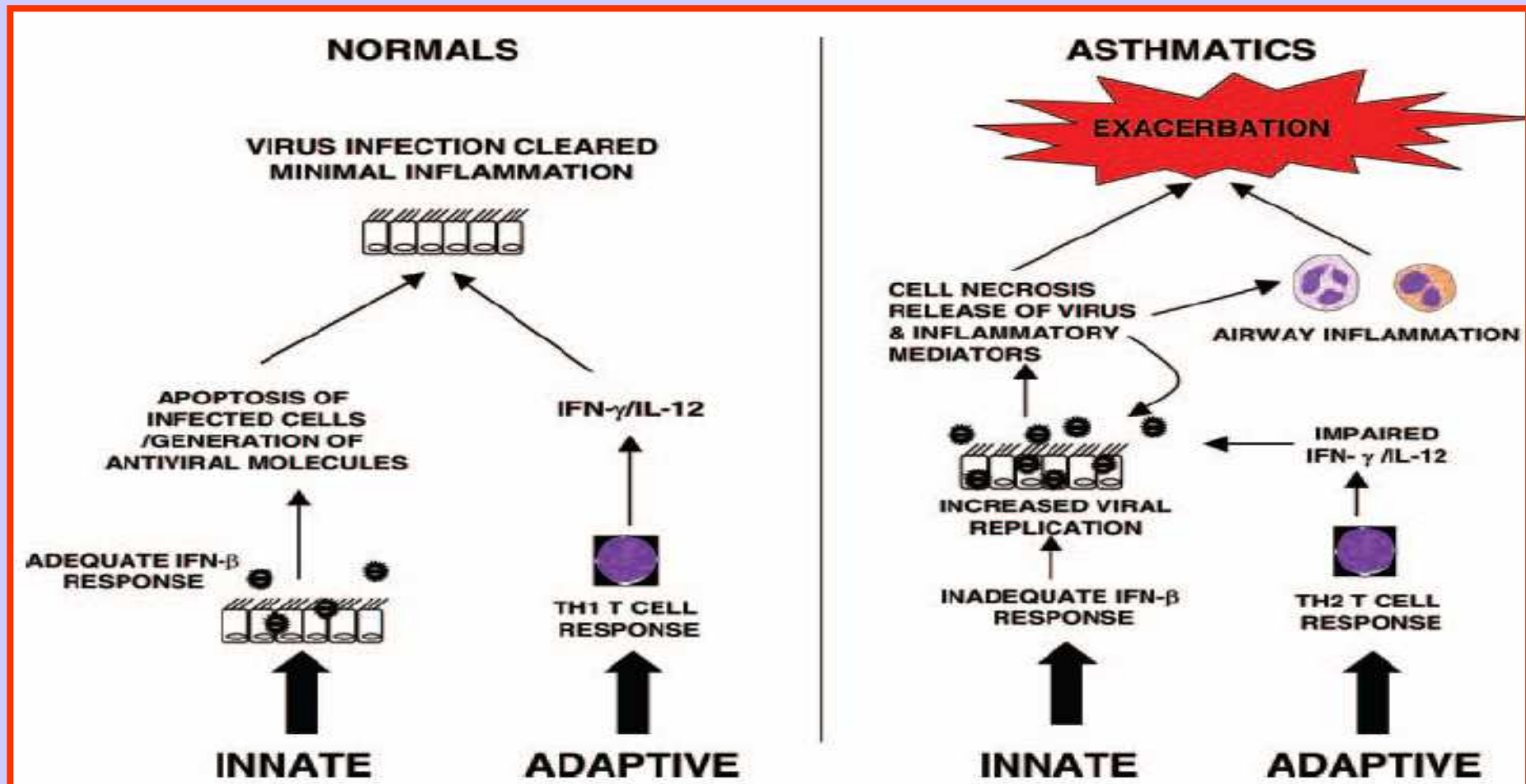
James E. Gern, MD, et al *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:668-74



Importanza delle interazioni tra fattori polmonari ed immunologici sulla severità delle infezioni virali e sull'insorgenza di complicanze postinfettive a lungo termine (wheezing ricorrente ed asma)

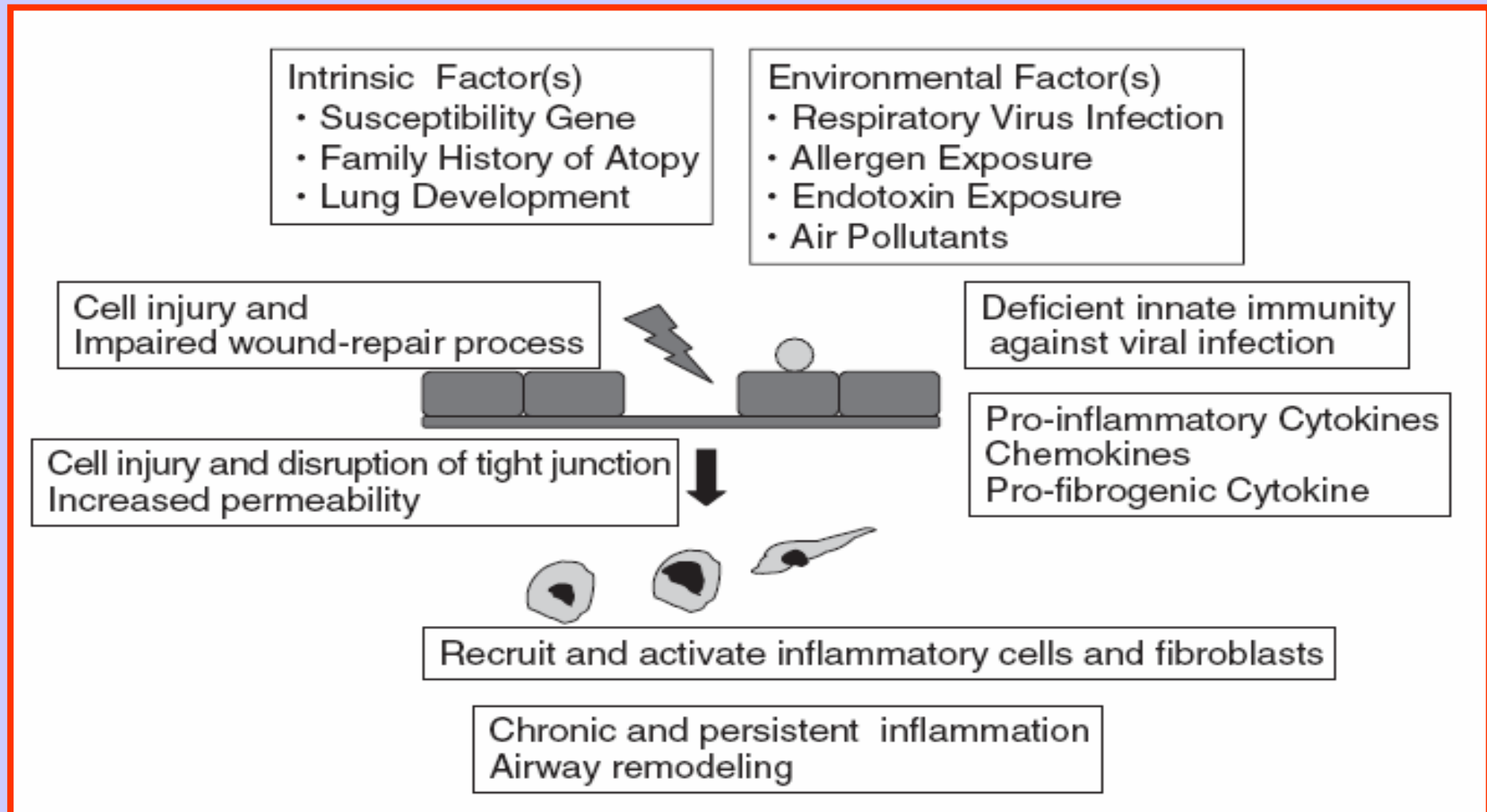
# How Viral Infections Cause Exacerbation of Airway Diseases

*Mallia P, Johnston SP - CHEST 2006; 130:1203-1210*



# Viral Infection in Asthma

Hashimoto S et al. *Allergology International*. 2008;57:21-31



# Clinical assessment of asthma progression in children and adults

*Spahn JD, Covar R - J Allergy Clin Immunol 2008;121:548-57*

## *Progressione dal wheezing infantile all'asma*

- **Sensibilizzazione allergica**
  - Sensibilizzazione a pneumoallergeni  $\leq 3$  a
  - Sensibilizzazione precoce ( $\leq 1$ a) a qualsiasi allergene
- **Storia Familiare**
  - Genitore con atopia
  - Genitore con asma
- **Dermatite Atopica**
- **Insorgenza del wheezing dopo i 2 anni di età**
- **Bronchiolite da RSV che richieda l'ospedalizzazione nel primo anno di vita**

# Clinical assessment of asthma progression in children and adults

*Spahn JD, Covar R - J Allergy Clin Immunol 2008;121:548-57*

*Progressione dal wheezing infantile all'asma*

- **Asthma Predictive Index**

- **Un criterio maggiore: genitore con asma, presenza di dermatite atopica**

**oppure**

- **Due criteri minori: wheezing al di fuori di episodi infettivi, eosinofilia, sensibilizzazione a trofoallergeni**

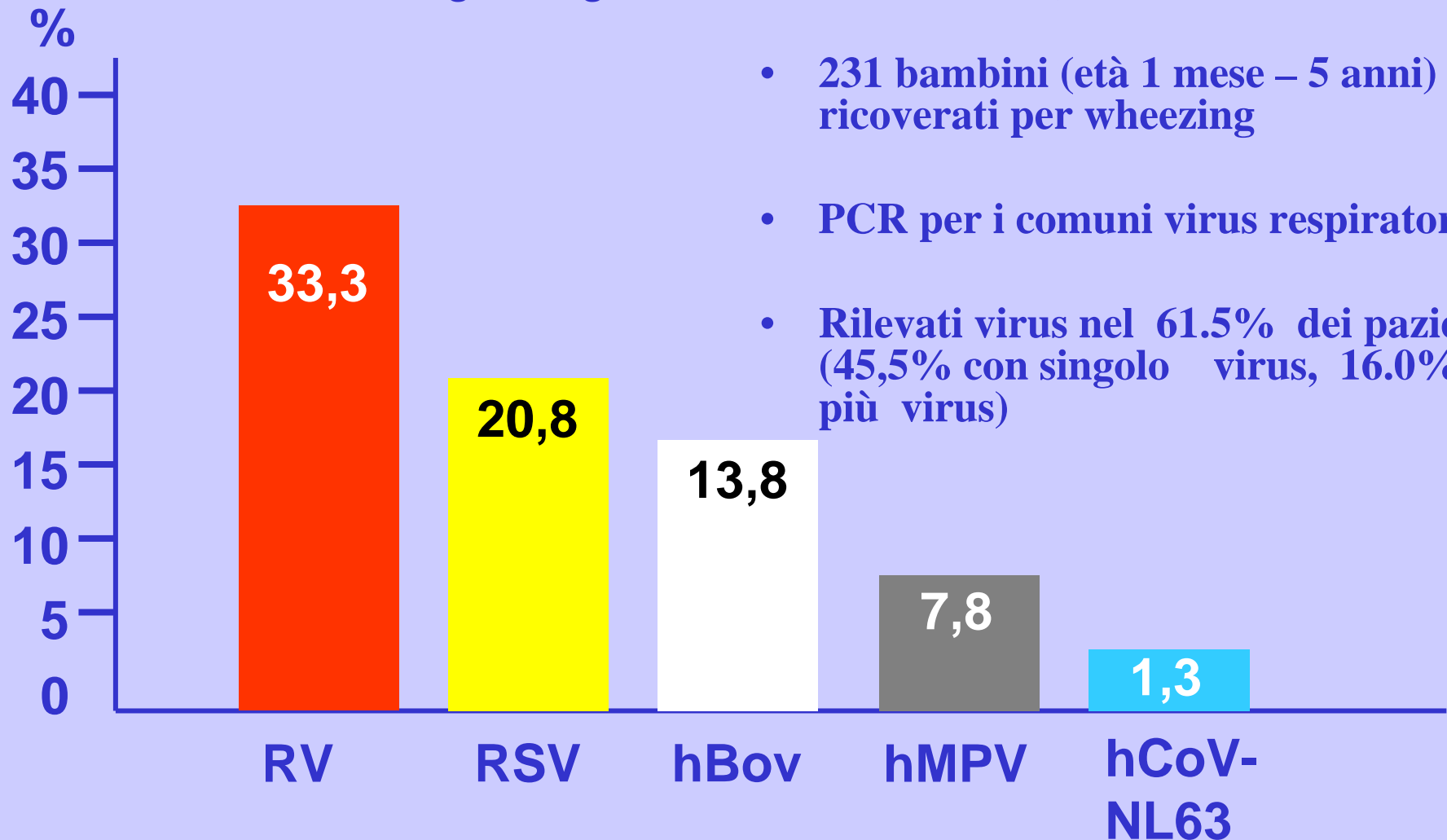
# Early respiratory infections and asthma among New York City Head Start children

*Jacobson JS et al. J Asthma 2008 May;45:301-8*

- 1.022 bambini (età media  $4 \pm 0.6a$ ); questionario somministrato ai genitori riguardante stile di vita, ambiente domestico e storia clinica con particolare attenzione alla patologia respiratoria
- I bambini con asma hanno presentato un maggior numero di episodi di rinite (OR = 2.8) e di otite (OR = 3.4) nel corso dell'anno precedente

# Detection of Viruses Identified Recently in Children With Acute Wheezing

*Ju-Young Chung et al. J. Med. Virol. 2007;79:1238–1243*



- 231 bambini (età 1 mese – 5 anni) ricoverati per wheezing
- PCR per i comuni virus respiratori
- Rilevati virus nel 61.5% dei pazienti (45,5% con singolo virus, 16.0% con più virus)

# Detection of Viruses Identified Recently in Children With Acute Wheezing

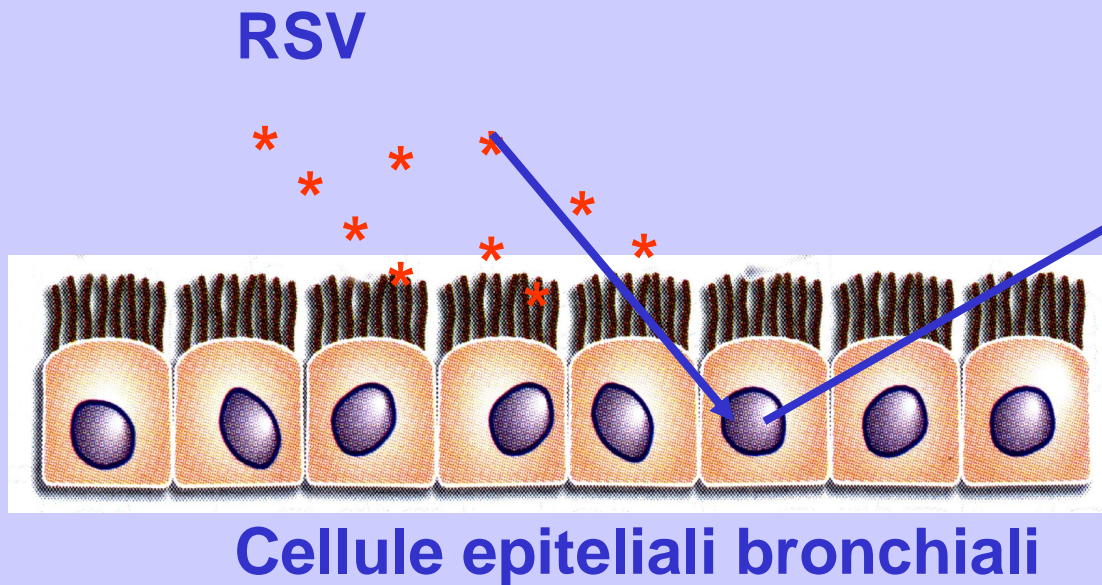
*Ju-Young Chung et al. J. Med. Virol. 79:1238–1243,2007*

Distribuzione per età dei virus in bambini con wheezing acuto

Viral agents	Number (%)			
	<1 year	1-<3 years	3-5 years	Total
Rhinovirus	32 (41.6)	34 (44.2)	11 (14.3)	77 (100)
hRSV	23 (71.9)	9 (28.1)	0 (0)	32 (100)
hBoV	13 (50.0)	10 (38.5)	3 (11.5)	26 (100)
hMPV	7 (38.9)	8 (44.4)	3 (16.7)	18 (100)
Other viruses	15 (51.7)	11 (37.9)	3 (12.5)	29 (100)
No. positive	90 (49.4)	72 (39.6)	20 (11.0)	182 (100)

# SPECIFIC INHIBITION OF TYPE I INTERFERON SIGNAL TRANSDUCTION BY RSV

*Ramaswamy AJRCMB 2004;30:893*



Specifica riduzione nelle cellule epiteliali dell'espressione di Stat 2 con conseguente blocco del segnale di Tipo I IFN dipendente



Questo difetto della risposta immunitaria innata protegge RSV dalle difese delle vie aeree e ne facilita la replicazione

# RSV and T cells

*Bracciale TJ - Proc Am Thorac Soc 2005;2:141-146*



**Inibizione della citotossicità cellulo-mediata con conseguente riduzione della clearance virale e rilascio persistente di  $\text{TNF-}\alpha$  caratterizzato da attività proinfiammatoria**

# **The Association Between Respiratory Syncytial Virus Infection and the Development of Childhood Asthma**

## **A Systematic Review of the Literature**

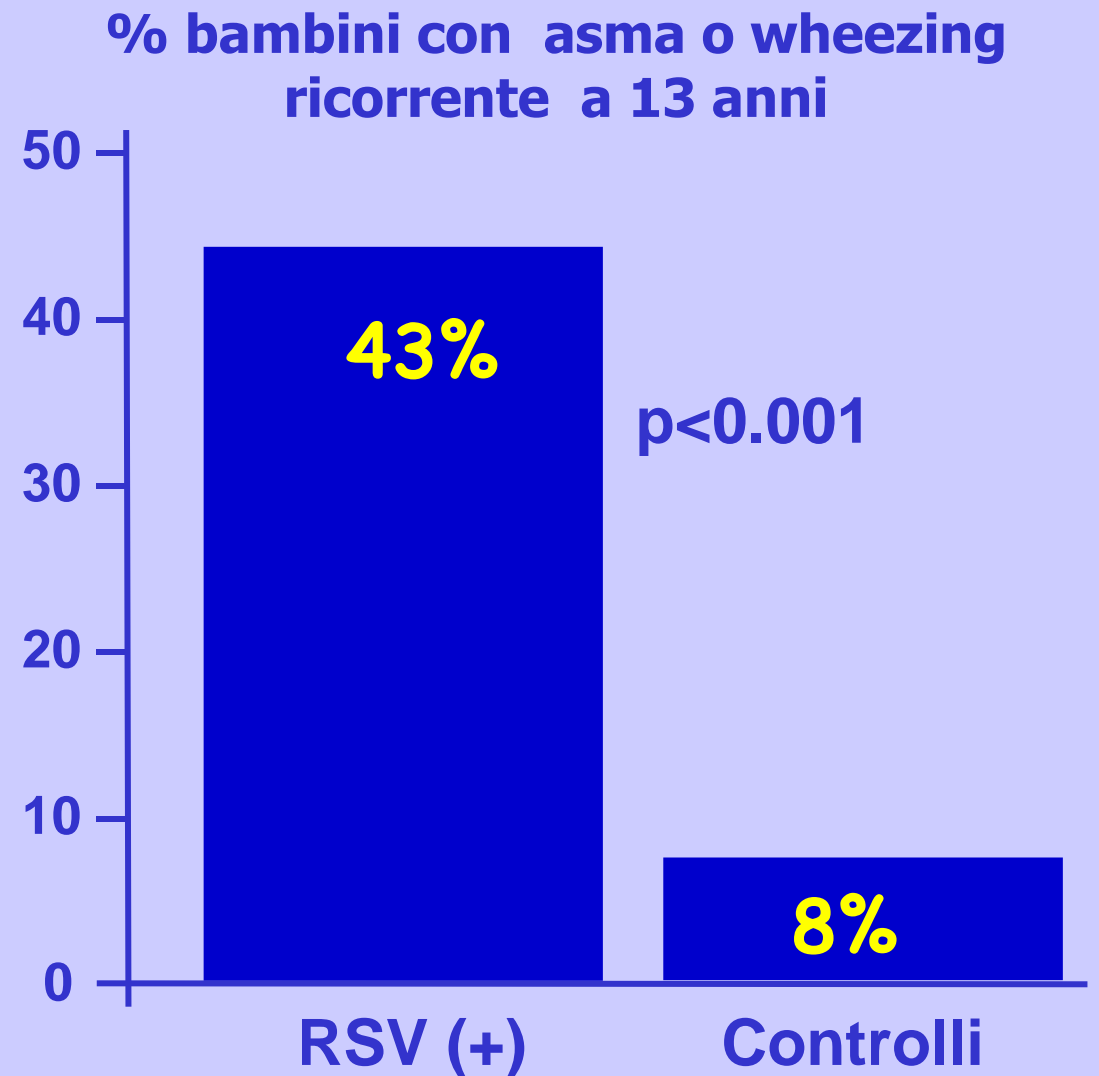
*Perez-Yarza EG et al. Pediatr Infect Dis J 2007;26: 733–739*

- **Correlazione tra infezione da RSV nei primi 36 mesi di vita e successiva comparsa di asma / iperreattività bronchiale**
- **Gli studi valutati (n.12) mostrano l'esistenza di una correlazione tra infezione delle basse vie aeree e successivo sviluppo di asma/wheezing ricorrente che diviene progressivamente più labile aumentando l'età del soggetto**

# SEVERE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS BRONCHIOLITIS IN INFANCY AND ASTHMA AND ALLERGY AT AGE 13

*Sigurs AJRCCM 2005; 171 137*

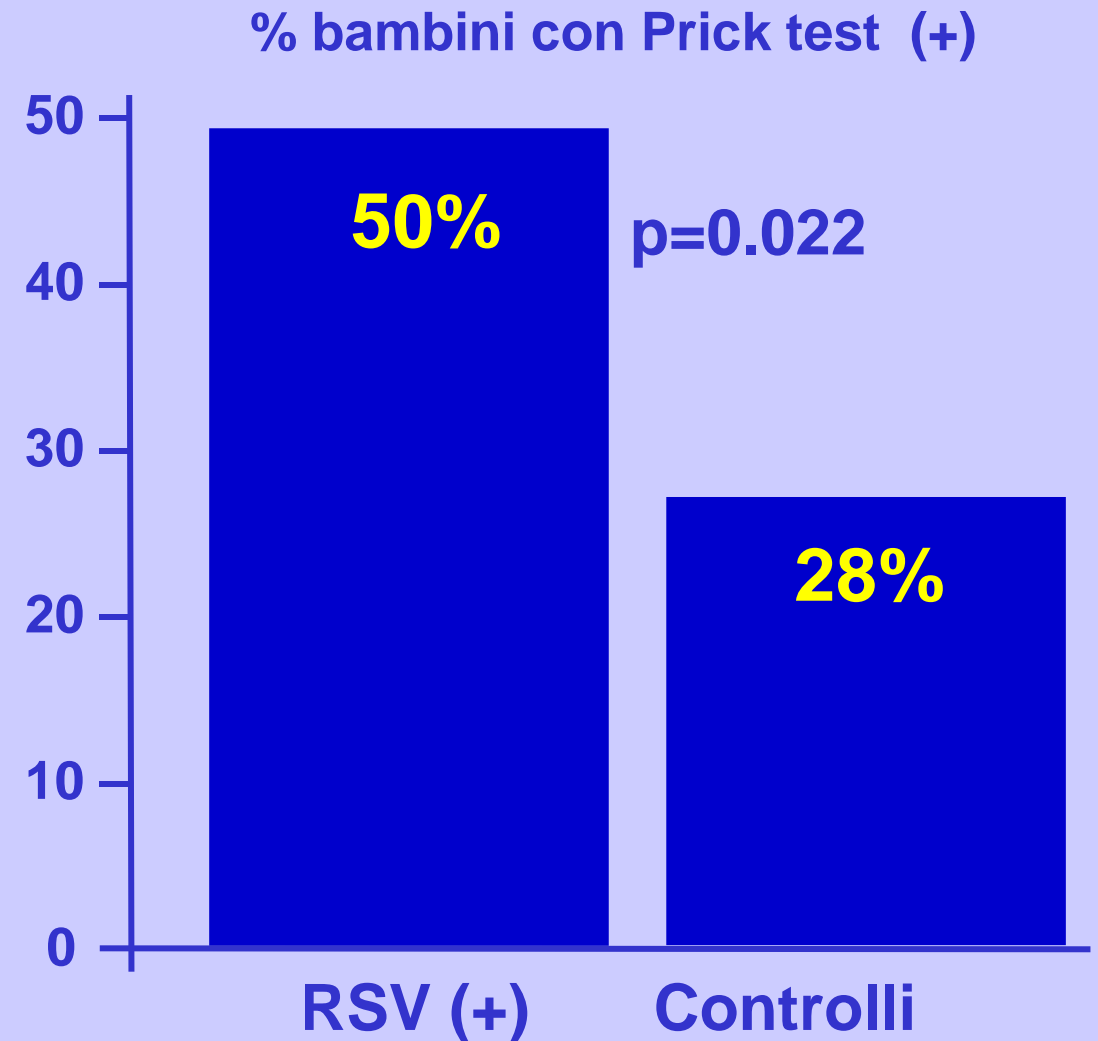
- 47 bambini (età media ~ 4 mesi) ricoverati per bronchiolite da RSV
- 93 controlli
- Follow-up di 13 anni
- Questionario, prick test, spirometria



# SEVERE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS BRONCHIOLITIS IN INFANCY AND ASTHMA AND ALLERGY AT AGE 13

*Sigurs AJRCCM 2005; 171 137*

- 47 bambini (età media ~ 4 mesi) ricoverati per bronchiolite da RSV
- 93 controlli
- Follow-up di 13 anni
- Questionario, prick test, spirometria



# Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis

*Hyvarinenet MK et al. Acta Pædiatrica 2007; 96: 1464–1469*

- 81 bambini ricoverati nella prima infanzia per bronchiolite, follow-up fino all'età media di 12,3 anni

- **La bronchiolite da RSV è correlata ad un pattern restrittivo della funzionalità polmonare; sensibilizzazione precoce e fumo materno in gravidanza hanno un ruolo importante nello sviluppo e nella persistenza dell'iperreattività bronchiale**

di 11.4

valori  
(.009).

bronchiale da esercizio fisico

- La presenza precoce di dermatite atopica era correlata ad iperreattività bronchiale alla metacolina (OR 3.48)

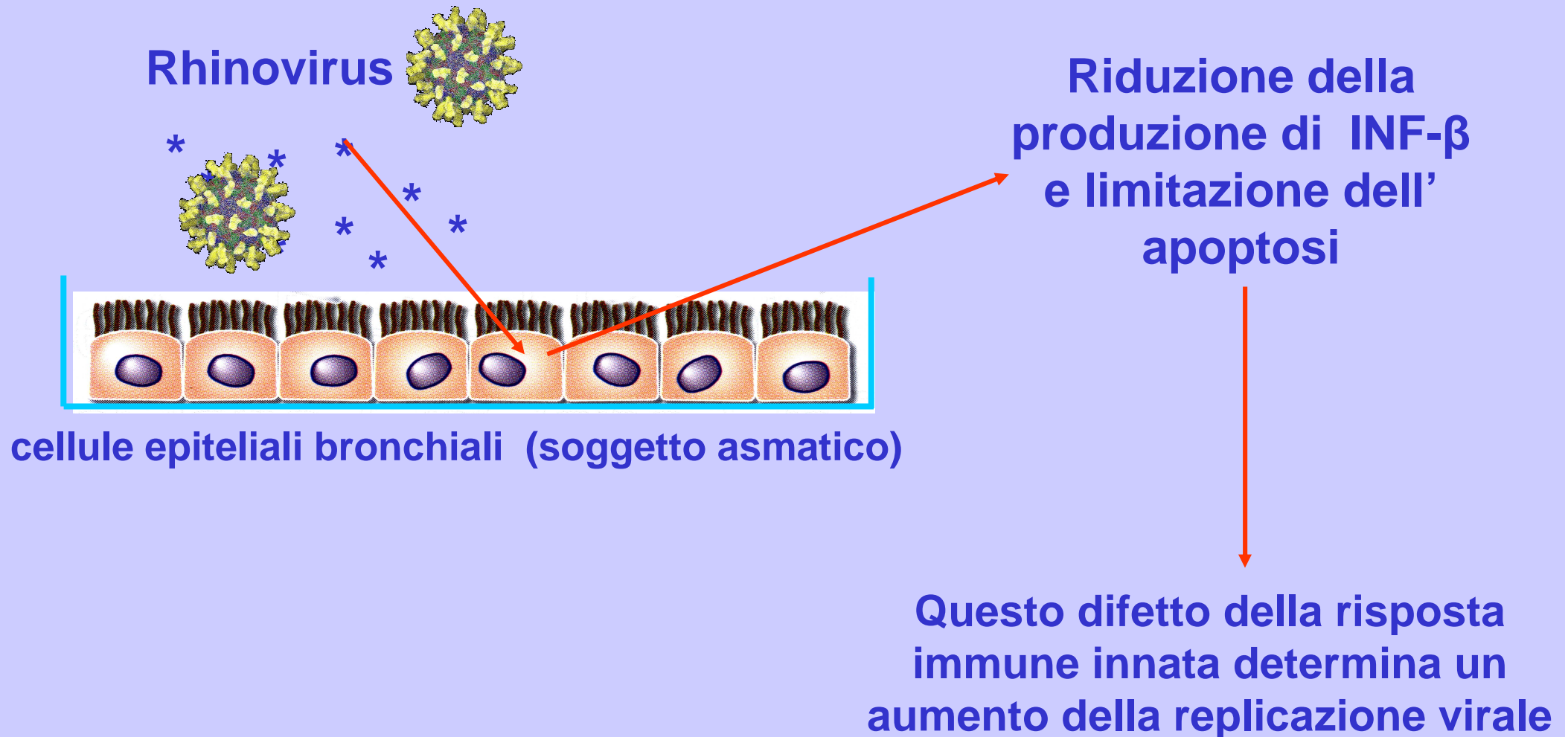
# Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis

*Hyvarinenet MK et al. Acta Pædiatrica 2007; 96: 1464–1469*

- 81 bambini ricoverati per bronchiolite (25 da RSV, 16 da RV); follow-up fino all'età media di 12,3 anni
- Spirometria, test alla metacolina e test da sforzo eseguiti a distanza di 11.4 anni dopo il ricovero
- I soggetti con pregressa bronchiolite da RSV sono caratterizzati da valori di FVC significativamente più bassi rispetto ai soggetti RSV- ( $p = 0.009$ )

# ASTHMATIC BRONCHIAL EPITHELIAL CELLS HAVE A DEFICIENT INNATE IMMUNE RESPONSE TO INFECTION WITH RHINOVIRUS

*Wark PAB et al. - Exp Med 2005;201:937-947*

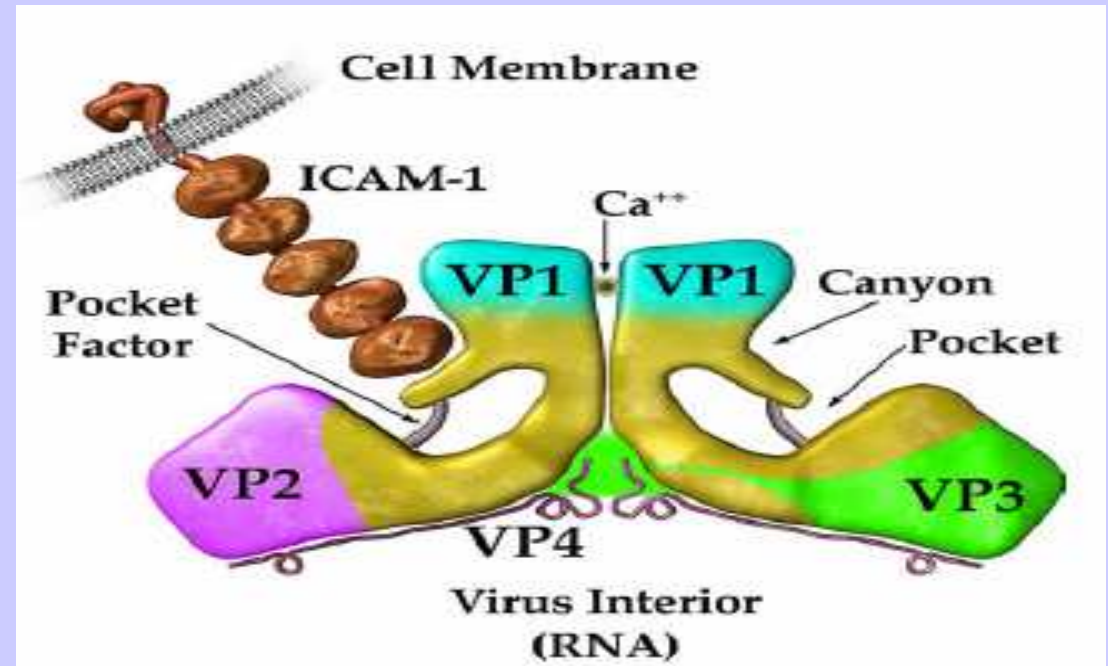


# The role of rhinovirus in asthma exacerbations

*Friedlander SL, Busse WW - J Allergy Clin Immunol 2005;116:267-73*

I Rinovirus (RV) rappresentano la causa più frequente di esacerbazioni asmatiche in età pediatrica e nell'adulto

A livello delle piccole vie aeree determinano wheezing acuto attraverso alcuni mediatori proinfiammatori il cui rilascio è stimolato dai neutrofili

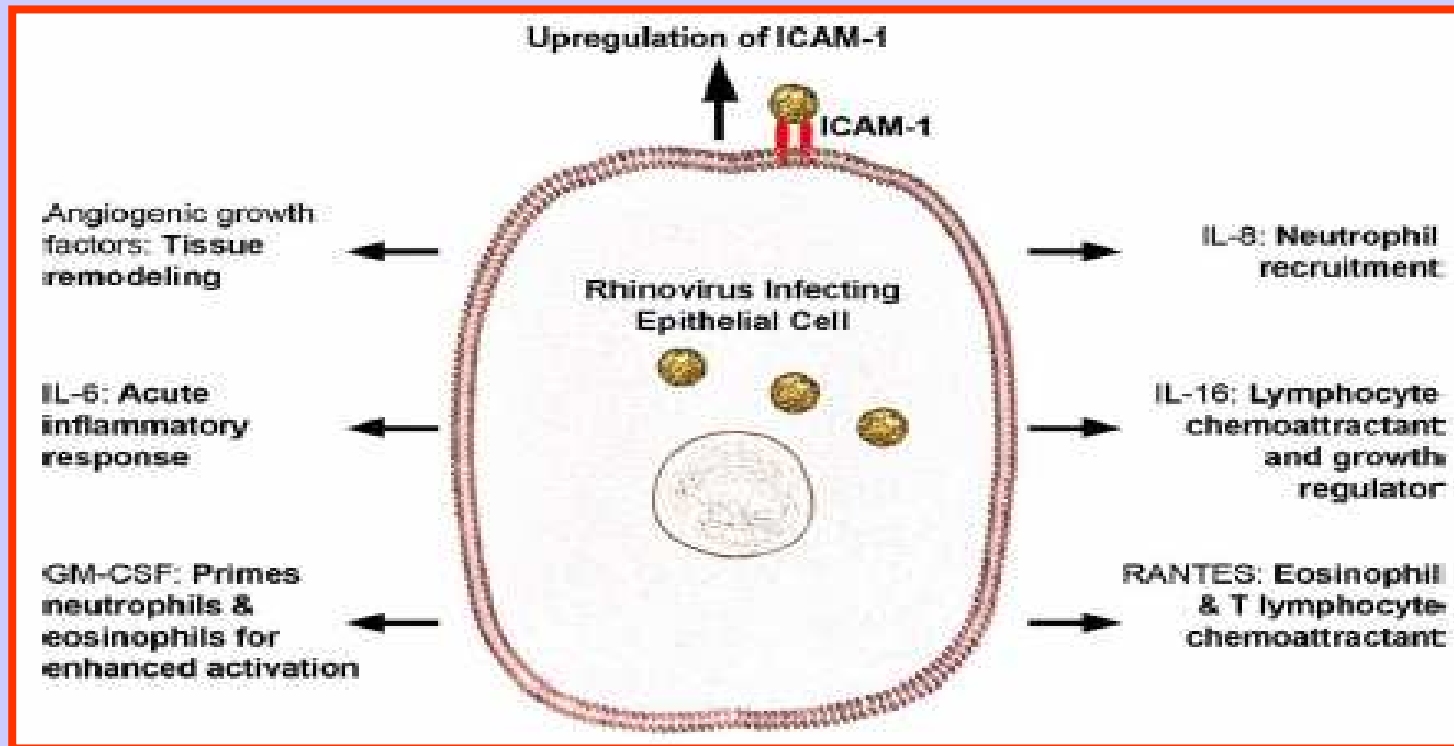


Sezione trasversa raffigurante:

- Il legame tra il RV ed il suo recettore cellulare, ICAM-1.
- La localizzazione delle subunità del capside virale (VP1,VP2,VP3,VP4)
- L'entrata all'interno del capside virale di ioni Ca, necessari per l'adesione alla cellula

# The role of rhinovirus in asthma exacerbations

*Friedlander SL, Busse WW - J Allergy Clin Immunol 2005;116:267-73*

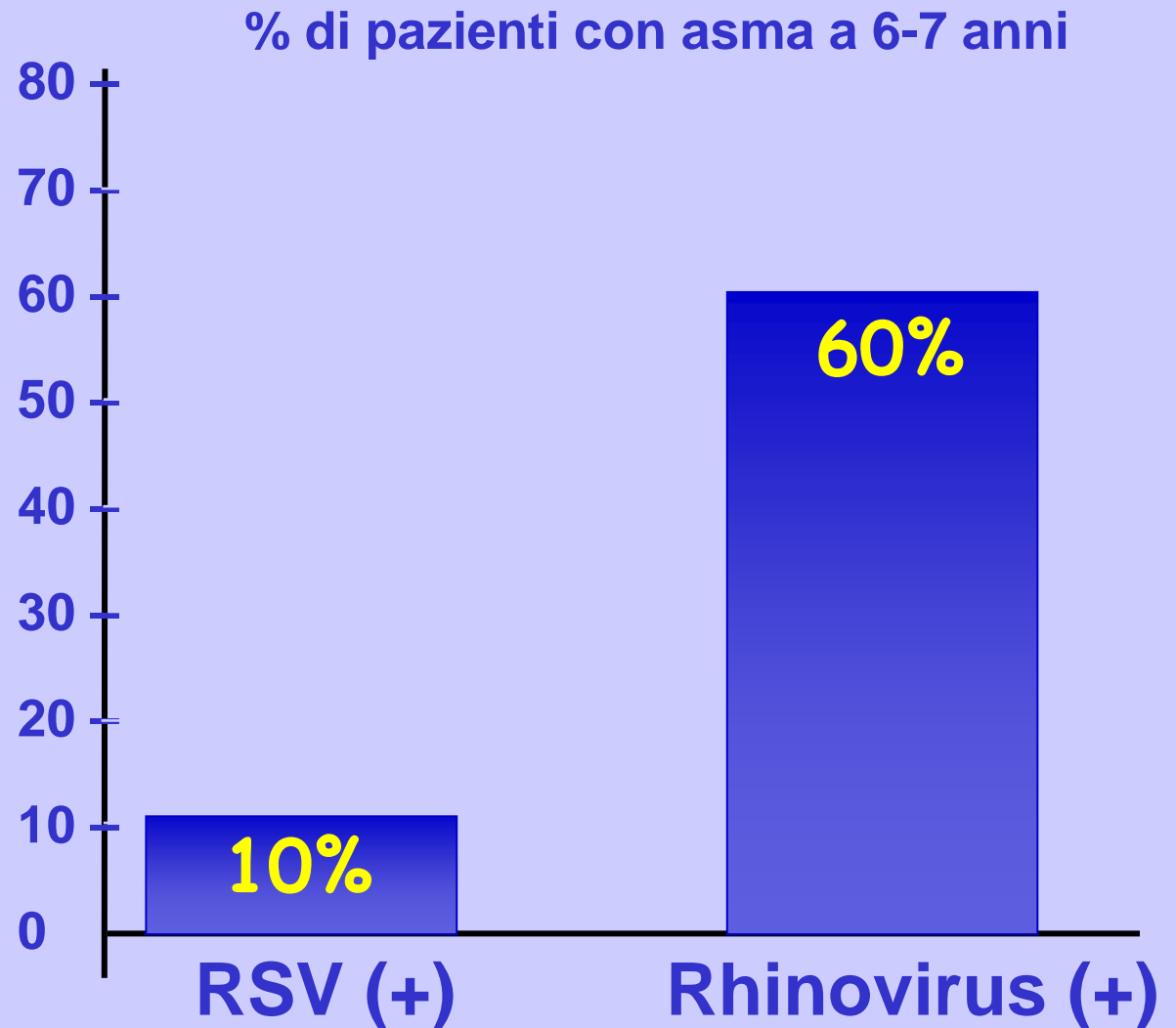


**I RV inducono le cellule epiteliali a produrre citochine proinfiammatorie che determinano iperreattività bronchiale, attivazione neurogenica, secrezione di muco, chemiotassi di cellule della flogosi ed edema**

# RHINOVIRUS-INDUCED WHEEZING IN INFANCY— THE FIRST SIGN OF CHILDHOOD ASTHMA?

*Kotaniemi-Syrjanen JACI 2003;111:66*

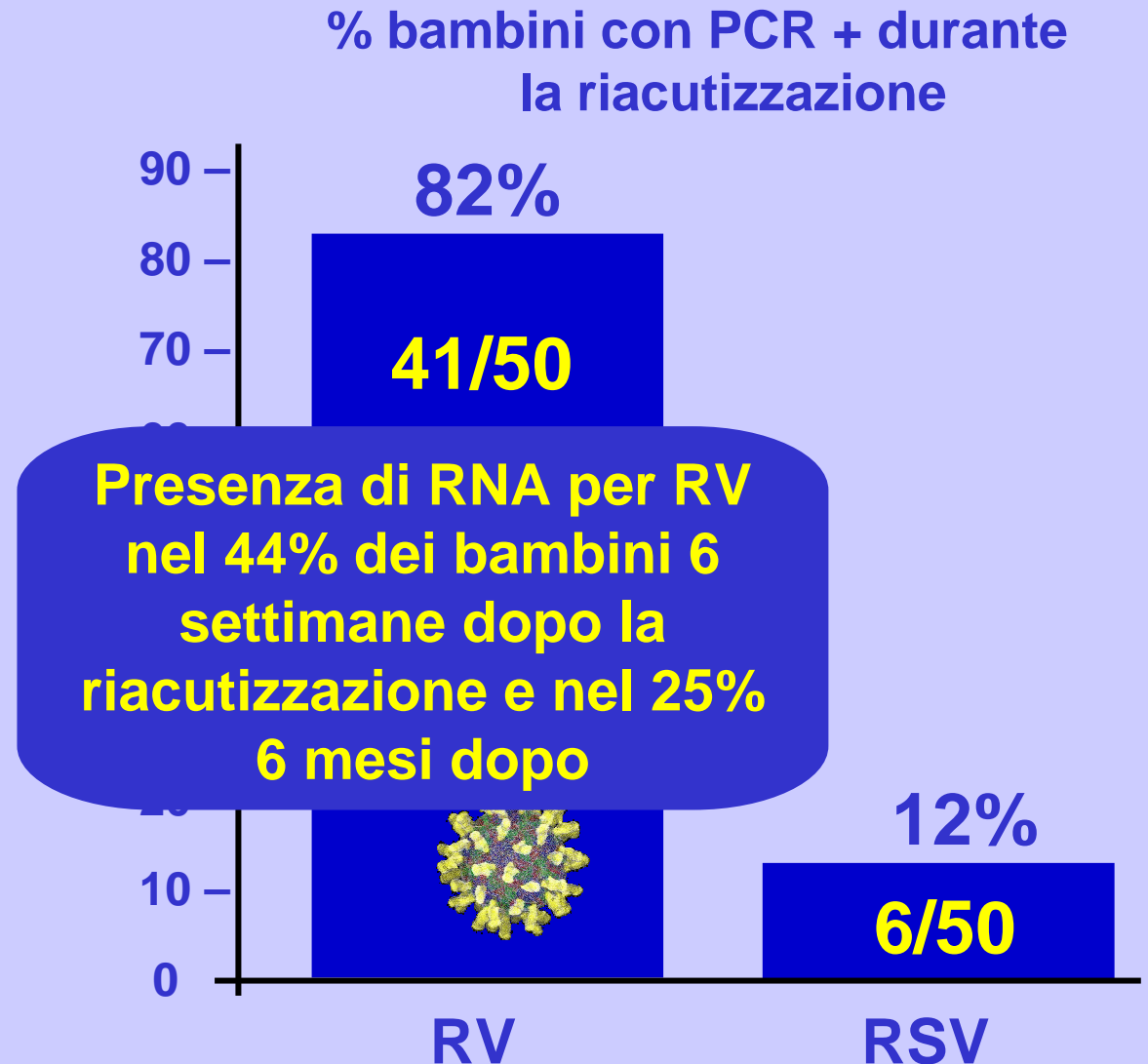
- 100 bambini (età < 24 mesi) ricoverati per wheezing
- Etiologia virale diagnosticata mediante anticorpi e PCR
- Follow-up: 6-7 anni



# PERSISTENCE OF RHINOVIRUS RNA AFTER ASTHMA EXACERBATION IN CHILDREN

*Kling - Clin Exp Allergy 2005;35:672*

- 50 bambini (età 4-12 a) ricoverati per riacutizzazione asmatica di grado severo
- Aspirati nasali
- Presenza di RNA di RV e RSV (metodica PCR) nel corso delle riacutizzazioni, dopo 6 settimane e dopo 6 mesi



# Human rhinovirus infection enhances airway epithelial cell production of growth factors involved in airway remodeling

*Leigh R et al. J Allergy Clin Immunol 2008 in press*

- **Cellule epiteliali in coltura infettate con RV; campioni da lavaggi nasali in soggetti infettati da RV ed in soggetti sani**
- **L'infezione da RV determina significativo aumento ( $p < 0,05$ ) di VEGF**
- **Nei soggetti con infezione da RV, i livelli di VEGF aumentano in modo significativo durante i sintomi rispetto al basale ( $p < 0,005$ ) e ai controlli ( $p < 0,01$ )**

# Human bocavirus and acute wheezing in children

*Allander T et al. Clin Infect Dis. 2007;44:904-10*

- 259 bambini (età media 1.6 a) ricoverati per wheezing acuto
- Bocavirus umano isolato in 49 bambini (19%) e come unico virus in 12 bambini (5%)
- In bambini con wheezing acuto il bocavirus umano è caratterizzato da un'elevata carica quando è presente come unica specie

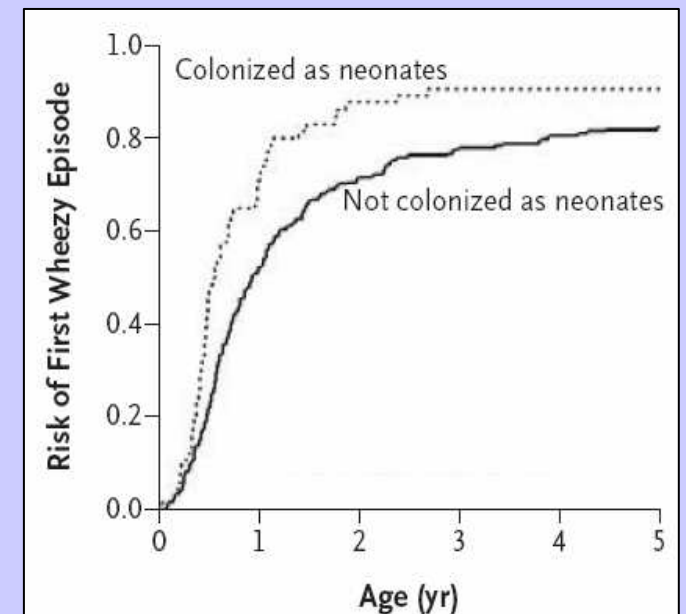
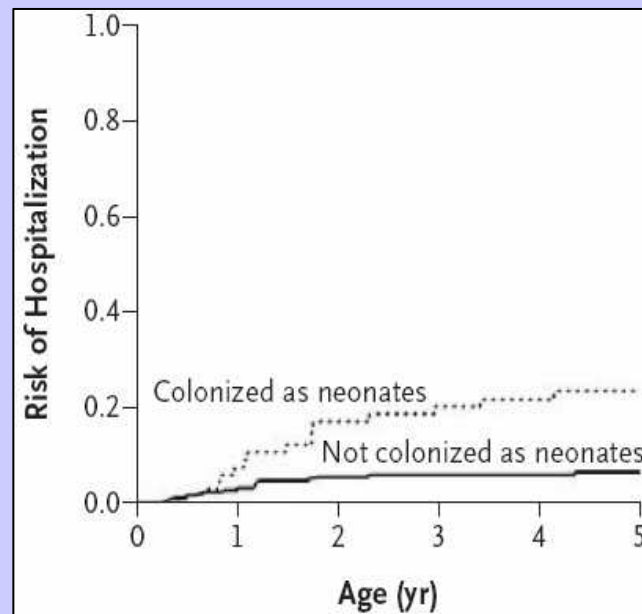
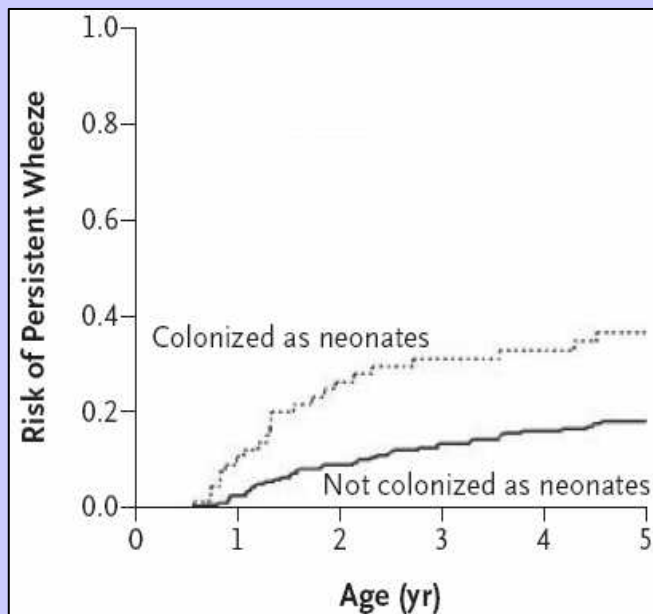
# Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates

*Bisgaard H et al - N Engl J Med 2007 ;357:1487-95*

- Tampone faringeo in 321 neonati asintomatici all'età di 1 mese; valutazione di wheezing ricorrente, asma e allergia nei primi 5 anni di vita
- La colonizzazione da *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* ma non da *S. aureus* era correlata in modo significativo con wheezing persistente, esacerbazioni asmatiche di grado severo ed ospedalizzazione per wheezing
- La prevalenza di asma e la riduzione significativa delle resistenze respiratorie dopo somministrazione di un beta-2-agonista erano aumentate in modo significativo nei bambini con colonizzazione batterica neonatale

# Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates

*Bisgaard H et al - N Engl J Med 2007 ;357:1487-95*



# Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing

*Esposito - Eur Respir J 2000; 16: 1142*

- 71 bambini (2-14a) con wheezing acuto

wheezing nei 3 mesi di follow-up nei bambini infetti e non infetti

70% 60% 60%

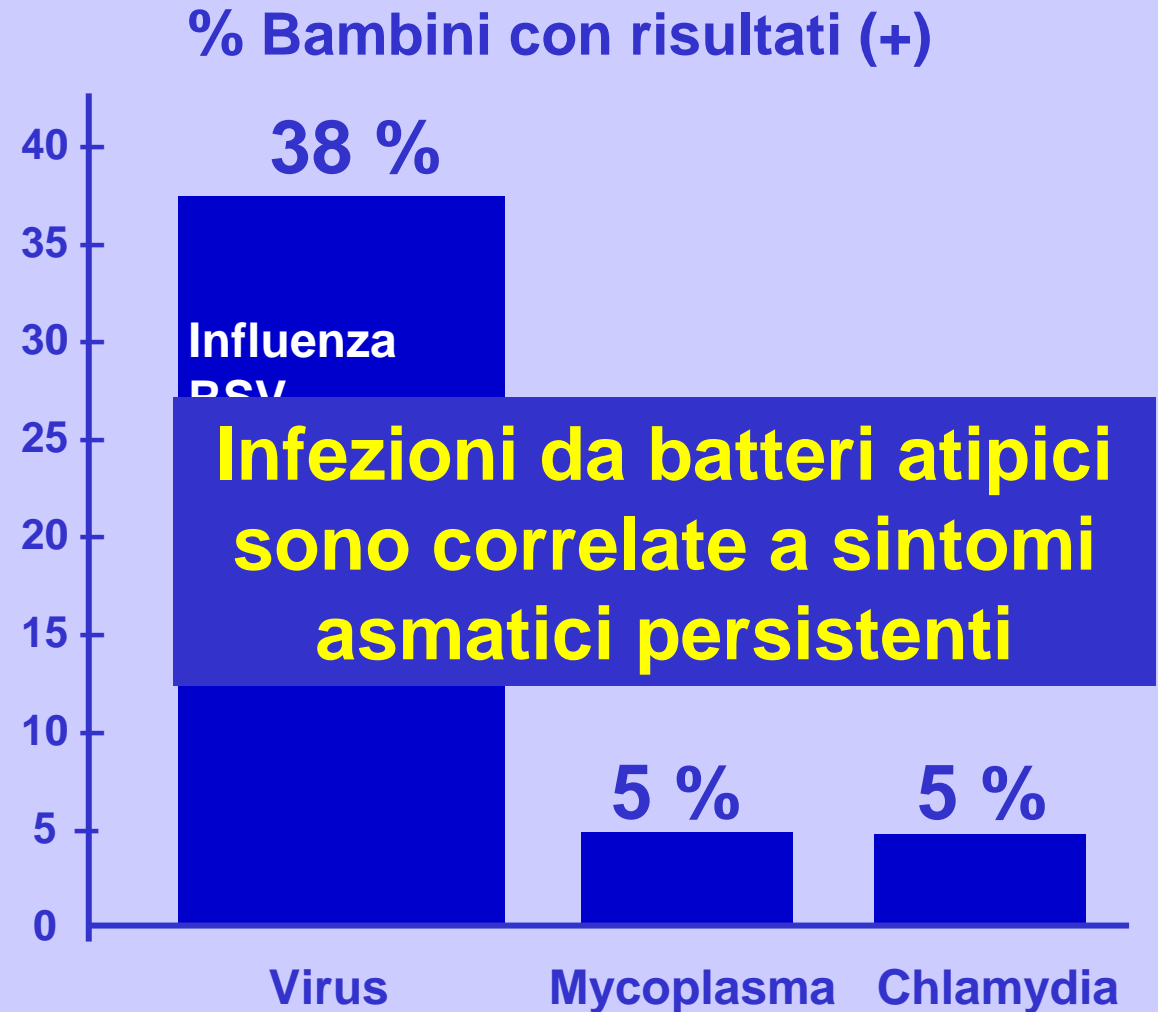
**Nessuno dei bambini trattati con claritromicina ha mostrato un nuovo episodio di wheezing ( $p=0.0005$ )**



# ROLE OF VIRUSES AND ATYPICAL BACTERIA IN EXACERBATIONS OF ASTHMA IN HOSPITALIZED CHILDREN: A PROSPECTIVE STUDY IN THE NORD-PAS DE CALAIS REGION (FRANCE)

*Thumerelle Pediatr Pulmonol 2003; 35: 75*

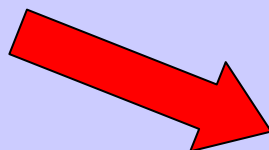
- 82 bambini (2-16 a) con riacutizzazione asmatica
- Secrezione nasale :
  - immunofluorescenza per virus
  - PCR per Chlamidia p. e Mycoplasma p.
- Test sierologici



# IMMUNOPATOLOGIA DEL DANNO TISSUTALE DA CHLAMYDIA

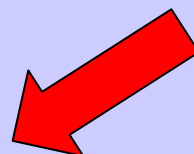
*Von Hertzen E.R.J. 2002; 19: 546*

Infezione persistente

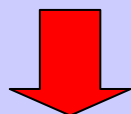


60-K Da heat shock protein

Altri antigeni "self" protettivi



Aumento della risposta immune a hsp 60



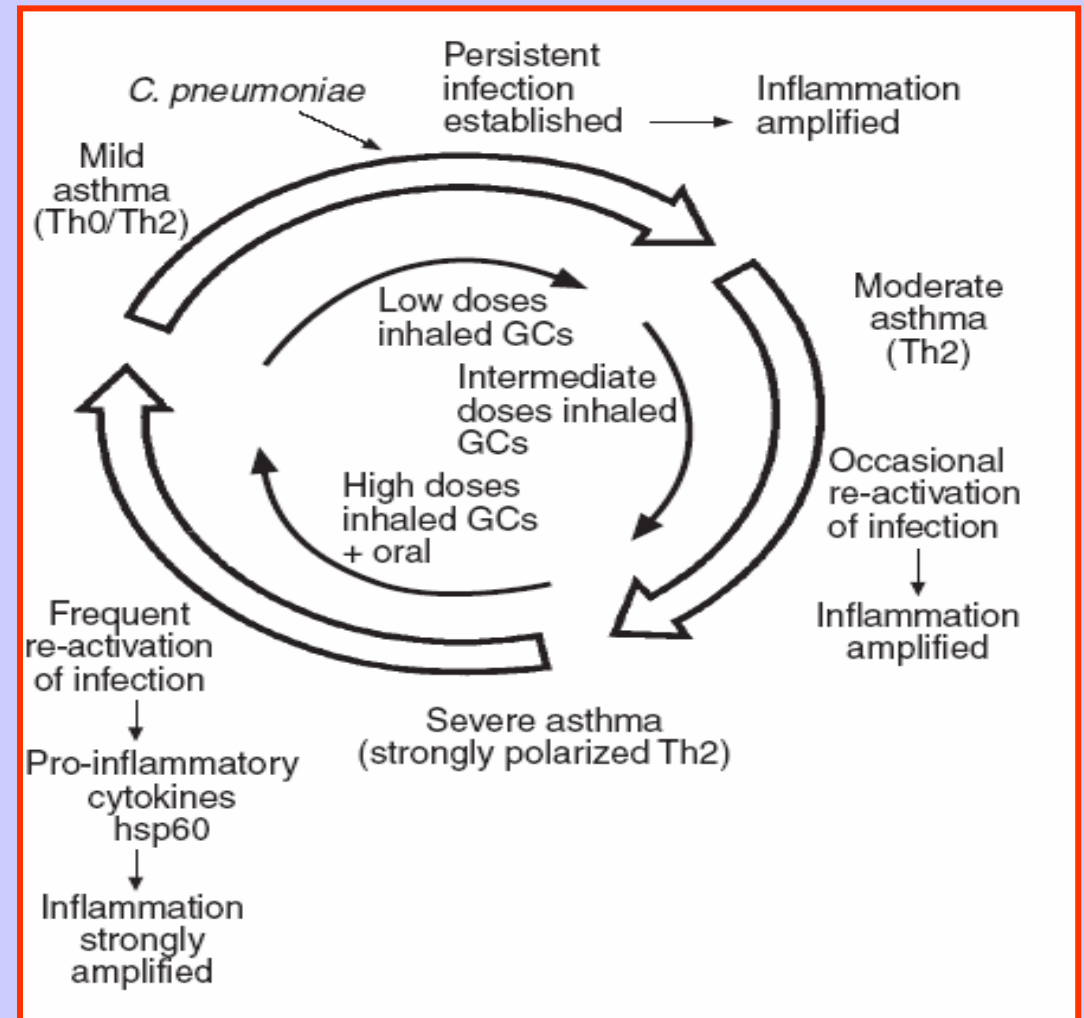
Danno tissutale

La sintesi e il rilascio di hsp 60 dalle cellule epiteliali ripetutamente infettate o dai macrofagi alveolari prolunga la stimolazione antigenica, che amplifica l'infiammazione cronica con danno tissutale nel polmone asmatico

# IMMUNOPATOLOGIA DEL DANNO TISSUTALE DA CHLAMYDIA

Von Hertzen E.R.J. 2002; 19: 546

- La chlamydia va in uno stato di latenza in cui non si replica ma continua a sintetizzare una heat shock protein di 60-kDa (hsp60) con una forte risposta infiammatoria.
- I corticosteroidi hanno un effetto negativo producendo una soppressione della risposta Th1 e possono provocare riattivazioni ed esacerbazioni



# CHLAMYDIA PNEUMONIAE E ASMA

Von Hertzen *ERJ* 2002; 19: 546

- E' causa di infezioni croniche spesso asintomatiche e/o subcliniche
- Induce la crescita di cellule epiteliali a livello della mucosa, di monociti e macrofagi, di cellule endoteliali e della muscolatura liscia
- La severità dell' asma è associata ad elevati titoli anticorpali vs. *C. pneumoniae*.
- A livello bronchiale induce ciliostasi
- Induce la produzione di citochine pro-infiammatorie dalle cellule infettate

# BRONCHIAL *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* INFECTION, MARKERS OF ALLERGIC INFLAMMATION AND LUNG FUNCTION IN CHILDREN

Schmidt PAI 2001; 12: 257

✓148 bambini asmatici ✓broncoscopia ✓PCR su aspirato tracheobronchiale per *C.pneumoniae*

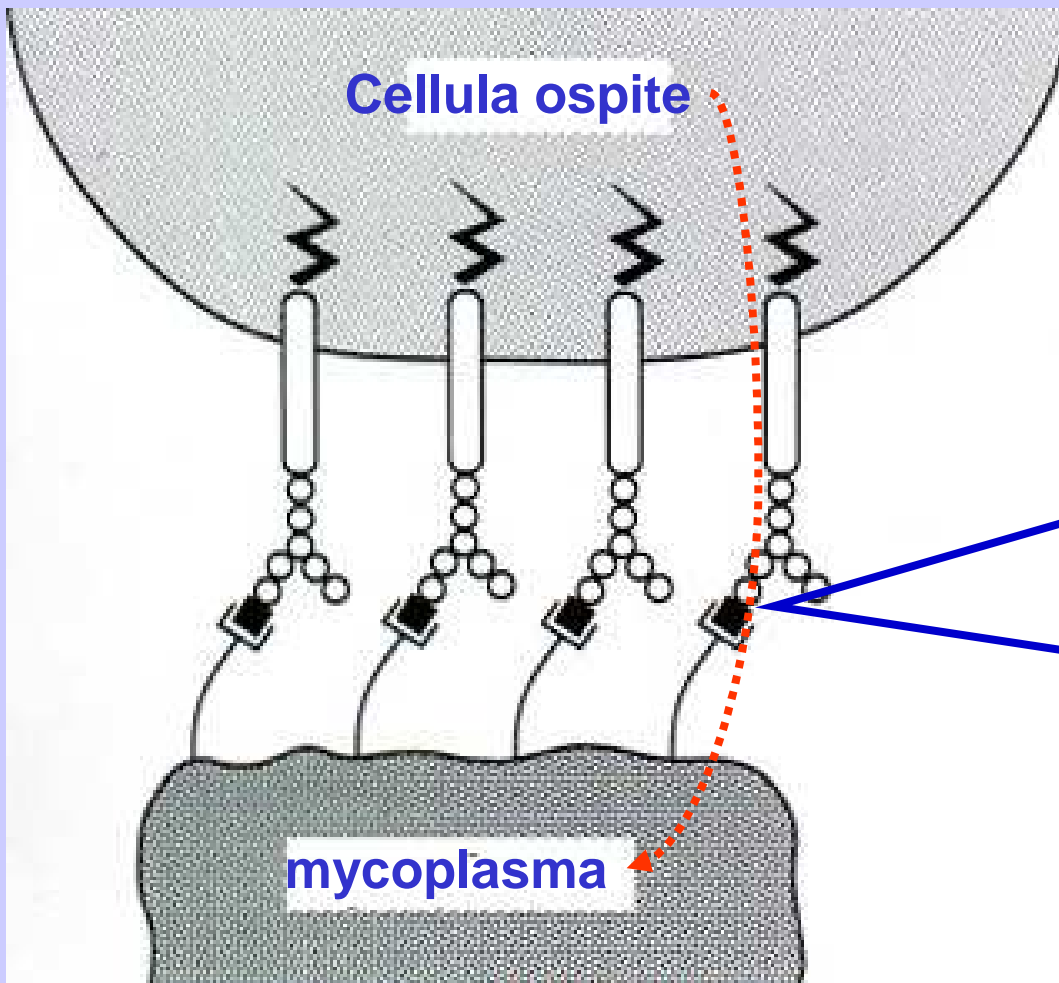


# Prevalence of chlamydia-pneumoniae-specific immunoglobulin M antibody and acute exacerbations of asthma in childhood

*Sato S et al. Arerugi. 2007 ;56:1378-83*

- 126 bambini con riacutizzazione asmatica , 77 bambini con bronchite acuta e 22 bambini con infezione da RSV
- Anticorpi IgM vs.Chlamydia pneumoniae presenti nel 48.4% dei pazienti con riacutizzazione asmatica
- La prevalenza di IgM anti-Chlamydia è significativamente più alta nei bambini asmatici rispetto agli altri gruppi (p<0.05)

# M. Pneumoniae e cellule respiratorie ciliate



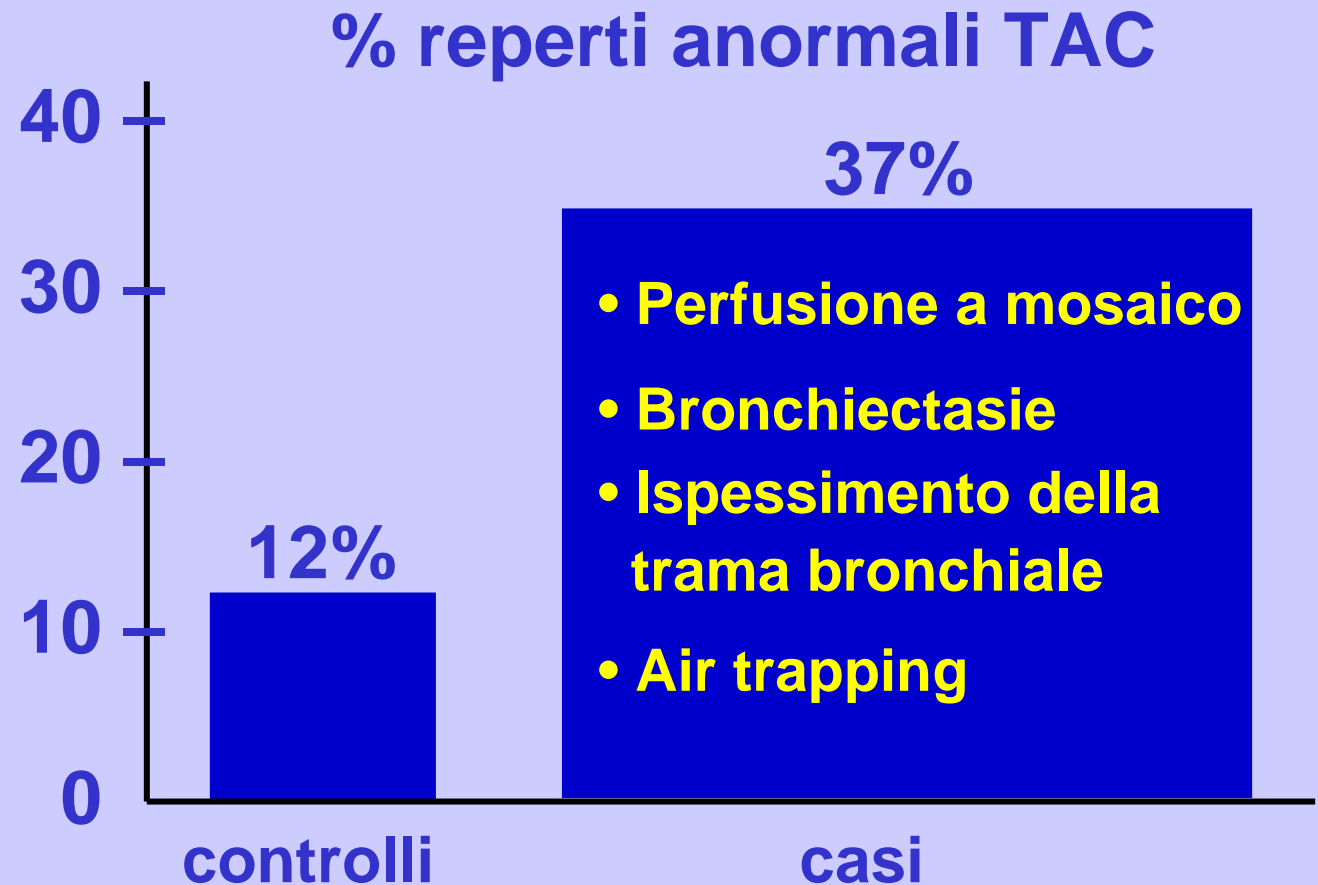
**La localizzazione intracellulare è possibile**  
*Dallo Microb Pathogen 2000;29:301*

**Mycoplasma pn. Può persistere nel tratto respiratorio per mesi**  
*Dorigo-Zestma J Infect Dis 2001;183:675*

# Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after mycoplasma pneumonia

*Kim Pediatrics 2000; 105: 372*

- 38 bambini ricoverati per polmonite da *M.pneumoniae* (casi)
- 17 bambini con infezione alte vie aeree da *M.pneumoniae* (controlli)
- Tac torace ad alta risoluzione 1-2 anni dopo l'infezione

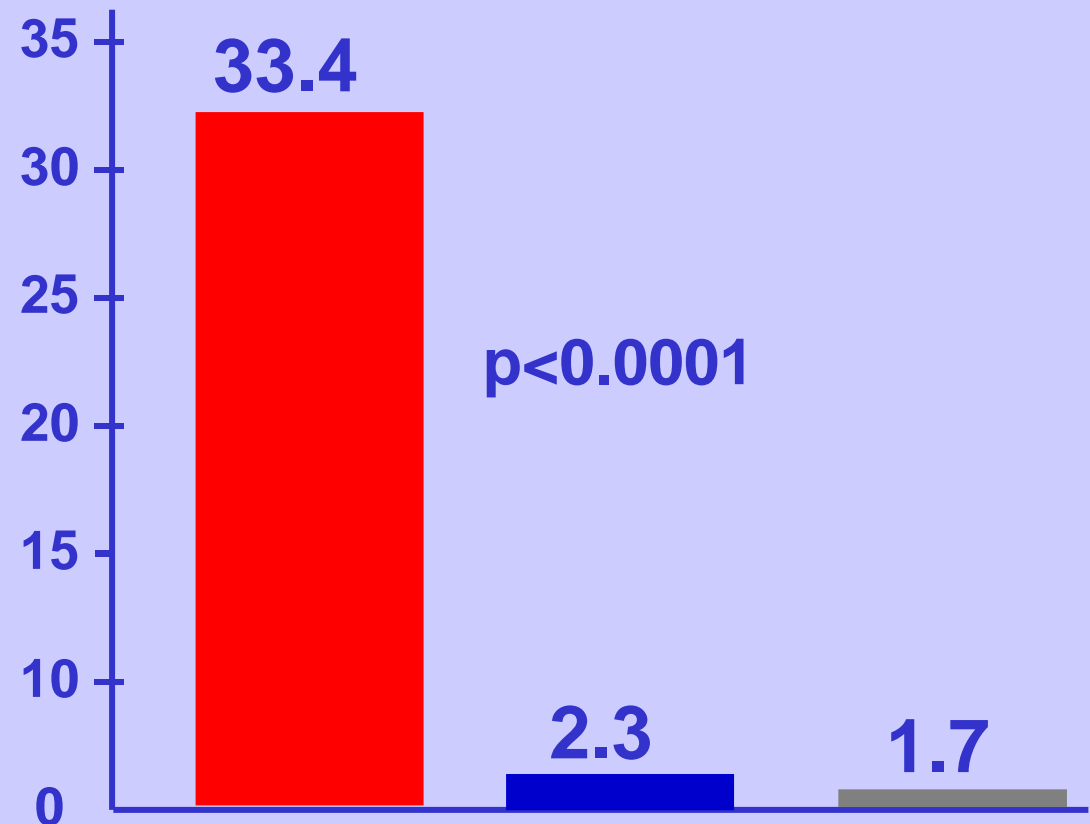


# CYTOKINE SECRETION IN CHILDREN WITH ACUTE *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* INFECTION AND WHEEZE

*Esposito Pediatric Pulmonology 2002; 34 : 122*

- 49 bambini età 2-14 a
- 15 bambini con wheezing acuto ed infezione da *M.pneumoniae*
- 16 controlli sani
- 8 bambini con infezione acuta da *M.pneumoniae* senza wheezing

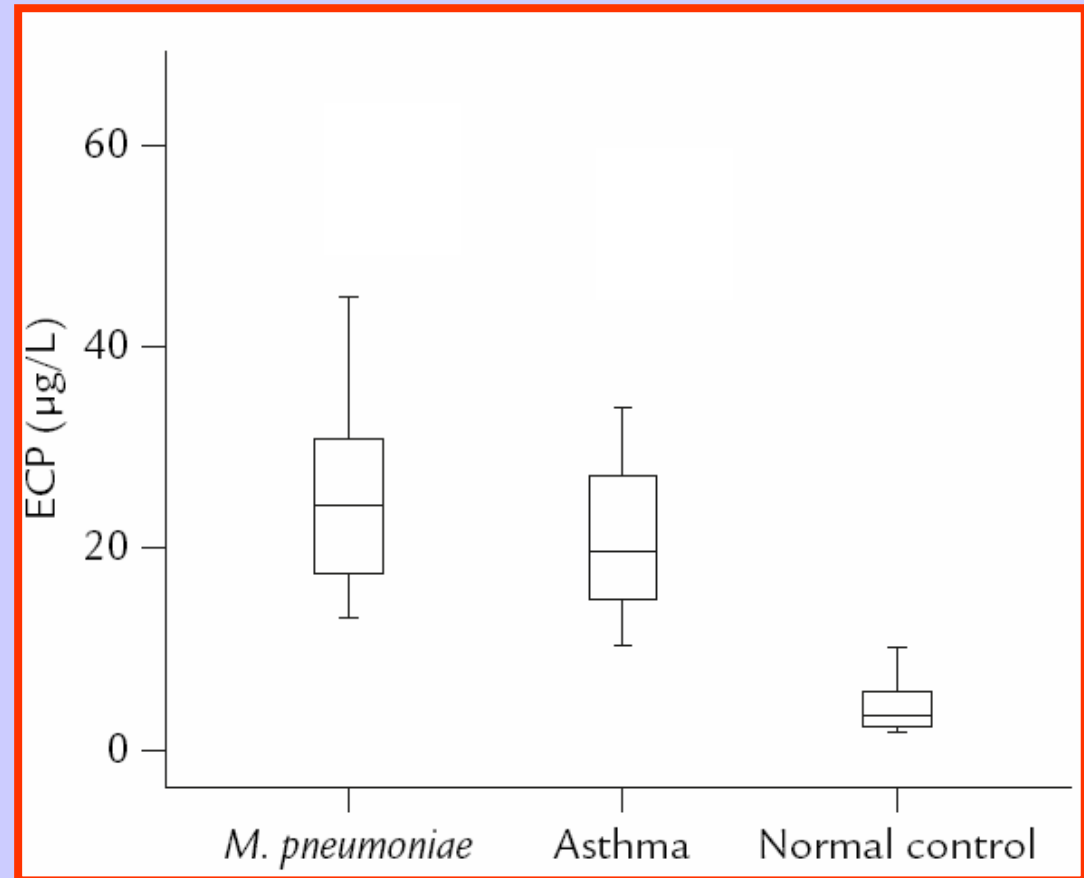
IL-5 sierica (pg/ml)



# The Role of Eosinophil Cationic Protein in Patients with *Mycoplasma pneumoniae* Infection

Chun-Jen Chen et al. *J Chin Med Assoc* 2008;71:37–39

- Livelli sierici di ECP in 90 bambini (età 4-14 anni) suddivisi in tre gruppi:
  - Gruppo 1: Infezione da *M. pneumoniae*
  - Gruppo 2: Asma stabile
  - Gruppo 3: Controlli sani
- Concentrazioni di ECP simili tra Gruppo 1 e 2; valori significativamente più bassi nel Gruppo 3 ( $p < 0.001$ ) rispetto agli altri gruppi

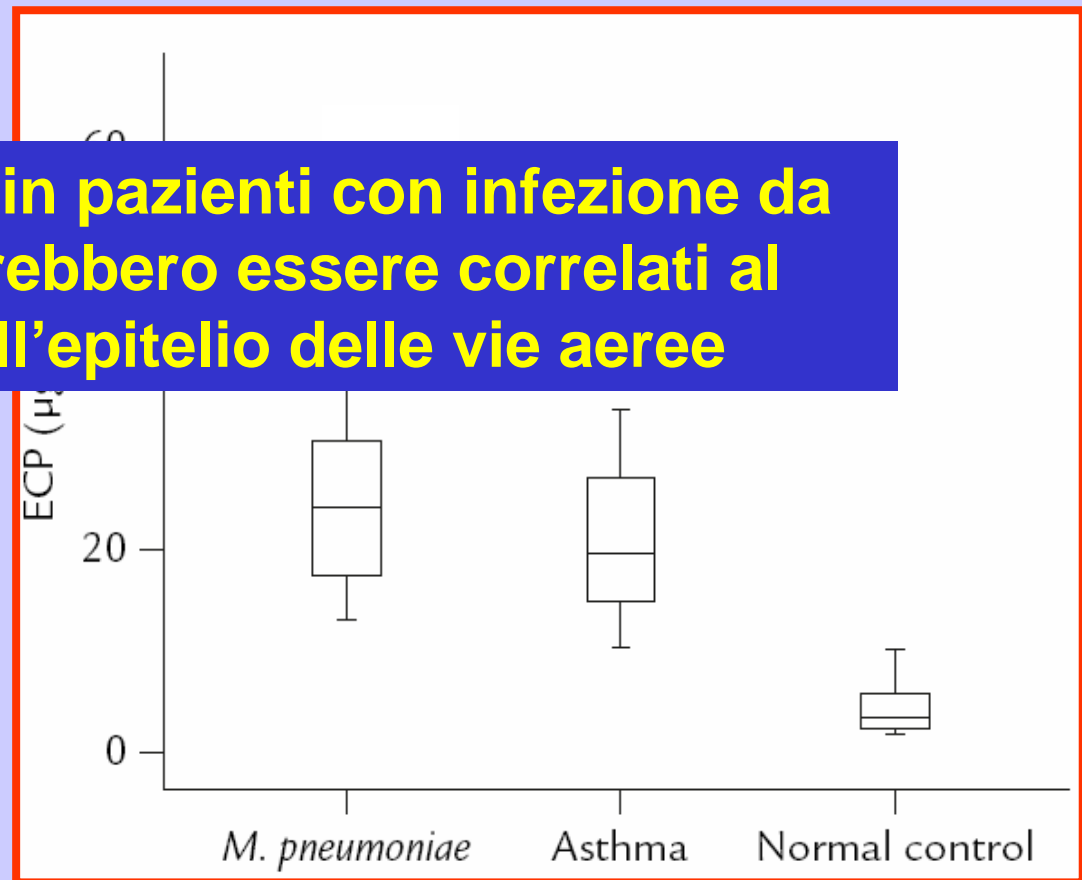


# The Role of Eosinophil Cationic Protein in Patients with *Mycoplasma pneumoniae* Infection

Chun-Jen Chen et al. *J Chin Med Assoc* 2008;71:37–39

- Livelli sierici di ECP in 90 bambini (età 4-14 anni) suddivisi in tre gruppi:
  - Gruppo 1: Infezione da *M. pneumoniae*
  - Gruppo 2: Asma stabile
  - Gruppo 3: Controlli sani
- Concentrazioni di ECP simili tra Gruppo 1 e 2; valori significativamente più bassi nel Gruppo 3 ( $p < 0.001$ ) rispetto agli altri gruppi

**Livelli elevati di ECP in pazienti con infezione da *M. pneumoniae* potrebbero essere correlati al danno a carico dell'epitelio delle vie aeree**



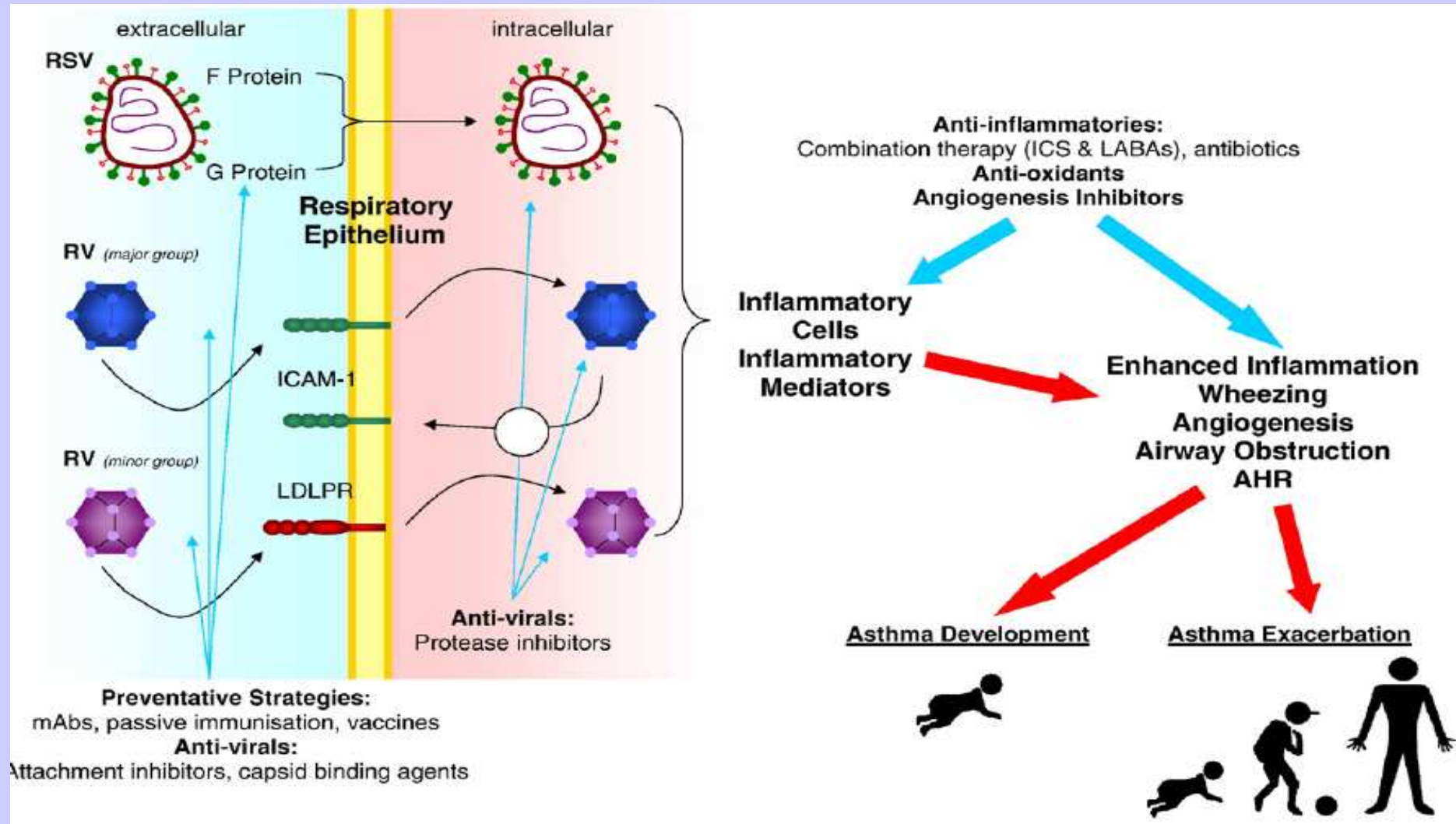
# Lung function and bronchial responsiveness after *Mycoplasma pneumoniae* infection in early childhood

*Kjaer BB et al. Pediatr Pulmonol. 2008;43:567-575*

- 65 bambini con sintomi suggestivi di infezione da *M. pneumoniae* (28 PCR-positivi, 37 PCR-negativi)
- Pletismografia e test alla nebbia durante il ricovero e 2 anni dopo l'infezione
- L'infezione da *M. Pneumoniae* non è correlata ad alterazioni significative a lungo termine della funzionalità respiratoria nè della reattività bronchiale

# Understanding the mechanisms of viral induced asthma: New therapeutic directions

*Hansbro NG et al. - Pharmacology & Therapeutics 2008; 117 : 313–353*



# Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing

*Simoes EA et al. J Pediatr. 2007;15:34-42*

- 421 lattanti nati pretermine: 191 in profilassi con palivizumab
- Follow-up per 24 mesi (iniziato ad un'età media di 19 mesi)
- Incidenza di wheezing ricorrente significativamente più bassa nel gruppo di lattanti trattato con palivizumab rispetto ai non trattati (13% -  $p=0,001$ )

# Ribavirin for respiratory syncytial virus bronchiolitis reduced the risk of asthma and allergen sensitization

*Chen CH et al. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:166-72*

- 175 bambini ricoverati per bronchiolite da RSV e controlli sani ; follow-up da 2 a 6.2 anni

Tre gruppi:

- **Gruppo A** bronchiolite trattata con ribavirina
  - **Gruppo B** bronchiolite non trattata con ribavirina
  - **Gruppo C** controlli sani
- L'incidenza di asma o wheezing ricorrente nel gruppo A è significativamente più bassa rispetto al gruppo B ( $p = 0.049$ ) e C ( $p = 0.005$ )
  - Nel gruppo A il rischio di sensibilizzazione vs. acari della polvere è più basso

# Controversies in the management of preschool viral wheeze

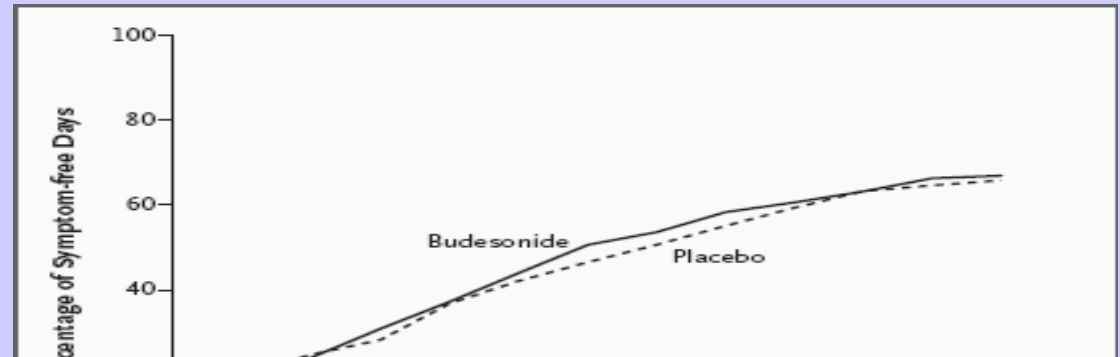
- Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing (PAC study) *Bisgaard H et al. - N Engl J Med 2006;354:1998-2005*
- Long-Term Inhaled Corticosteroids in Preschool Children at High Risk for Asthma (PEAK study) *Guilbert TW, Martinez FD et al. - N Engl J Med 2006; 354:1985-1997*
- Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy Infants (IFWIN study) double-blind, randomised, controlled study *Murray CS et al. - Lancet 2006; 368: 754–62*
- Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma (PREVIA study) *Bisgaard H et al. - Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315–322*

# Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing (PAC study)

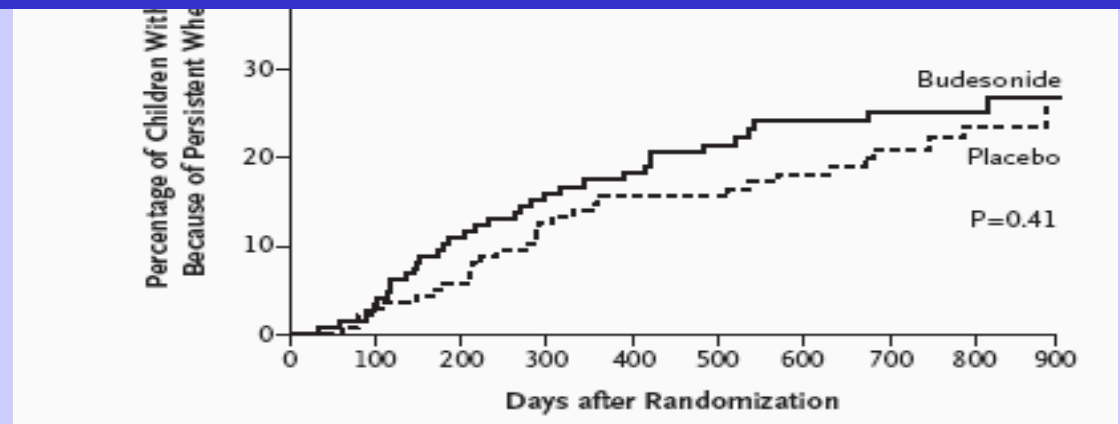
*Bisgaard H et al. - N Engl J Med 2006;354:1998-2005*

- 411 lattanti dell'età di 1 mese in terapia intermittente con budesonide (400 mcg/die) o placebo per 2 settimane dalla comparsa di wheezing

- Nessuna differenza significativa tra i due gruppi per giorni liberi da sintomi, episodi di wheezing, insorgenza di dermatite atopica



**La terapia intermittente con CSI non ha influenzato la progressione del wheezing dalla forma transitoria a quella persistente e non vi è stata una riduzione dell'incidenza di tali episodi nei primi tre anni di vita**

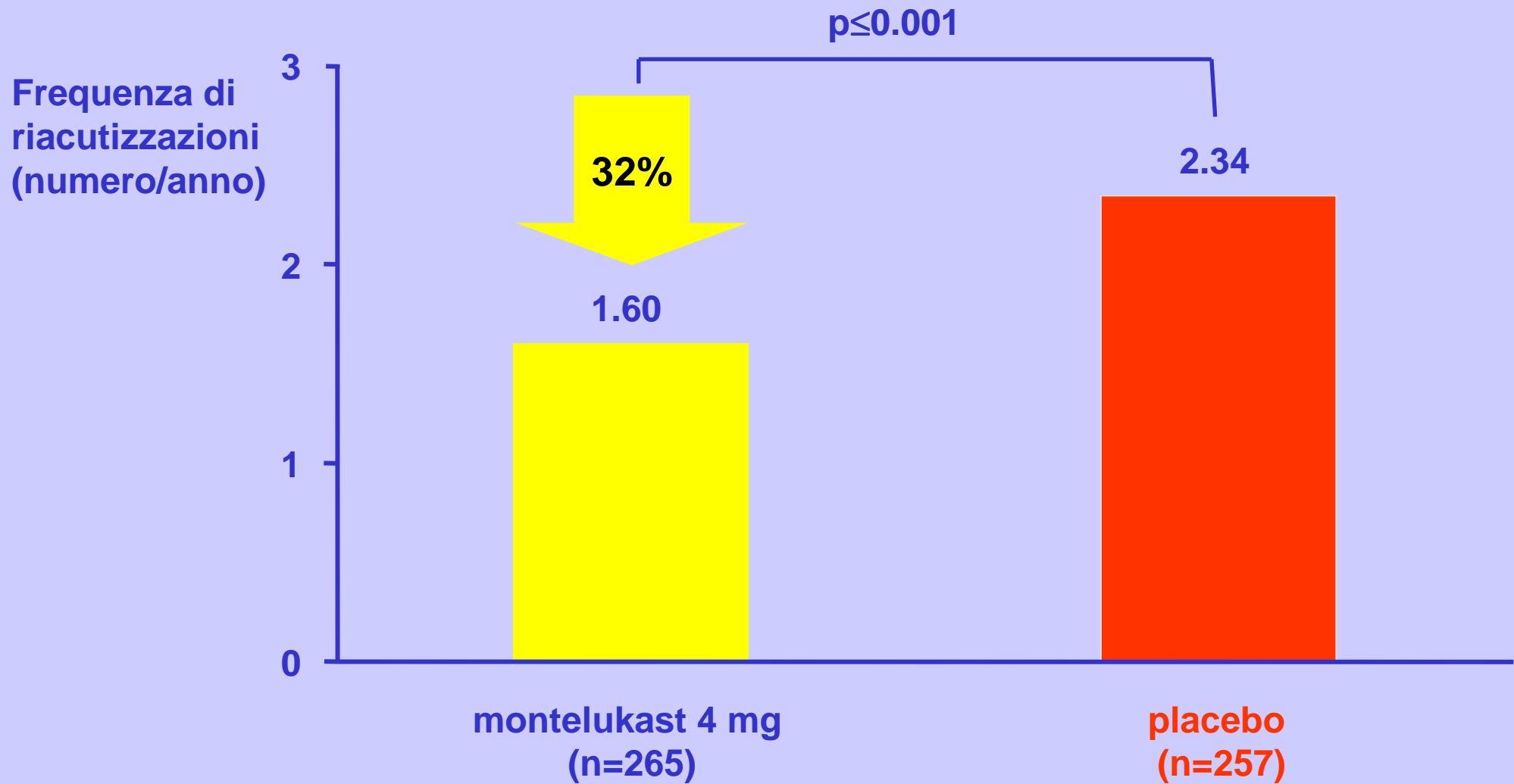


# Montelukast Reduces Asthma Exacerbations in 2- to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthma

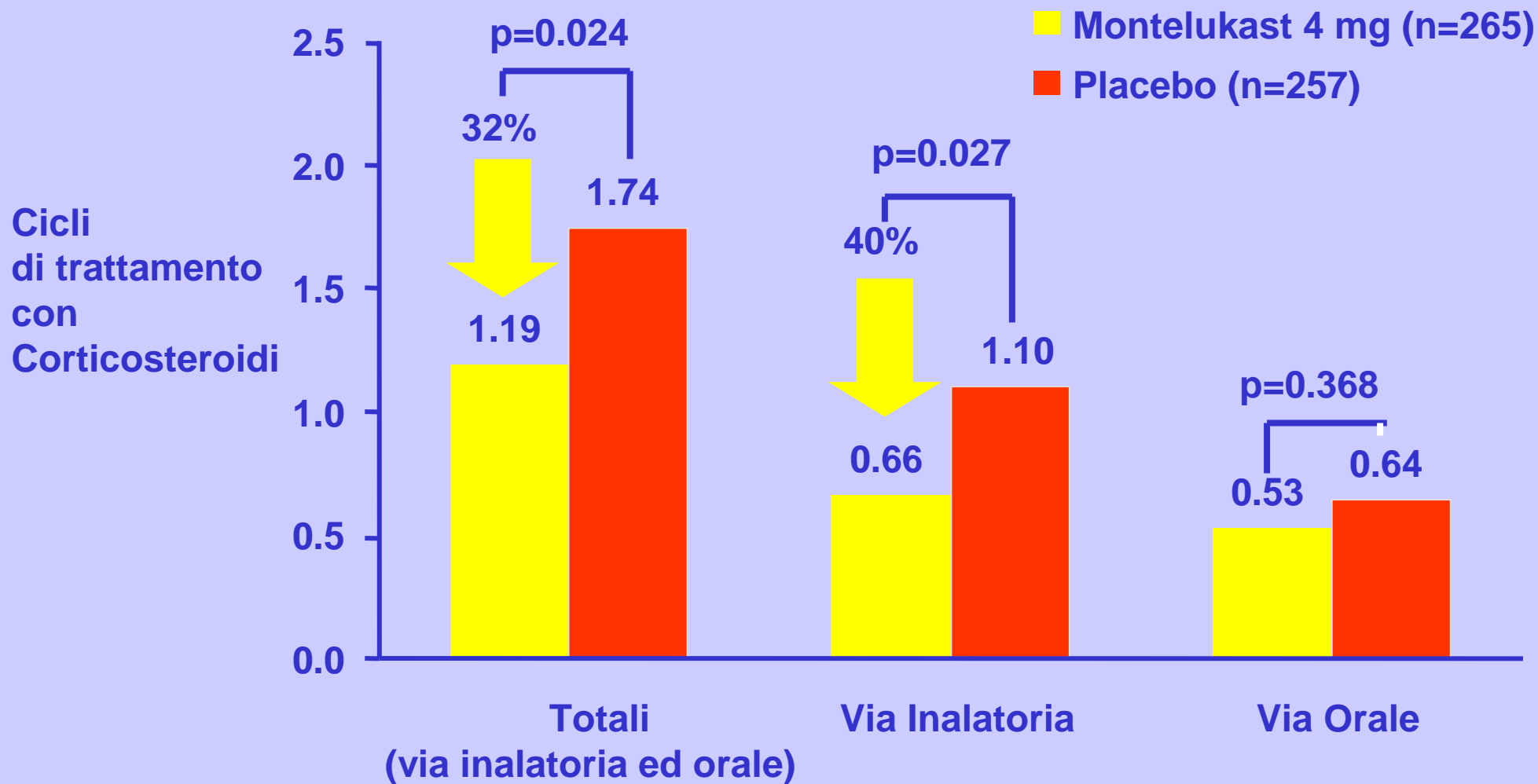
*Bisgaard H et al. - Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 315–322*

- **Studio PREVIA: ruolo del montelukast nel prevenire le esacerbazioni asmatiche virus - indotte in bambini di età prescolare con asma intermittente**
- **549 bambini, randomizzati in due gruppi:**
  - **montelukast 4 o 5 mg/die per 12 mesi**
  - **placebo per 12 mesi**

# Montelukast ha ridotto significativamente la frequenza delle riacutizzazioni



# Montelukast ha significativamente ridotto il ricorso ai Corticosteroidi (inalatori + Orali)



# Controversies in the management of preschool viral wheeze

*Panickar J, Grigg J PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS 2006 7, 293–298*

## *Steroidi inalatori*

Studio	Anno e N	Selezione	Intervento	Outcome	Risultati
Wilson et al	1990 N=35	1-5a Asma episodico	beclometasone (750 mcg/die) vs. Placebo per 5 giorni	Symptom score Opinione genitori	Riduzione significativa Utile il trattamento
Connett et al	1993 N=32	1-5a Wheezing virale	Intermittente – budesonide (800 o 1600 mcg bid) vs. placebo	Symptom score	Riduzione significativa
Wilson et al	1995 N=41	8m-6a Wheezing episodico virale	budesonide (400mcg/die) vs. placebo per 4 mesi	Symptom score	Nessuna Differenza
Svedmyr et al	1999 N=55	1-3 a Riacutizzazioni	Budesonide vs. placebo per 10 gg	Symptom score	Riduzione significativa

# Controversies in the management of preschool viral wheeze

Panickar J, Grigg J PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS 2006 7, 293–298

## Prednisolone

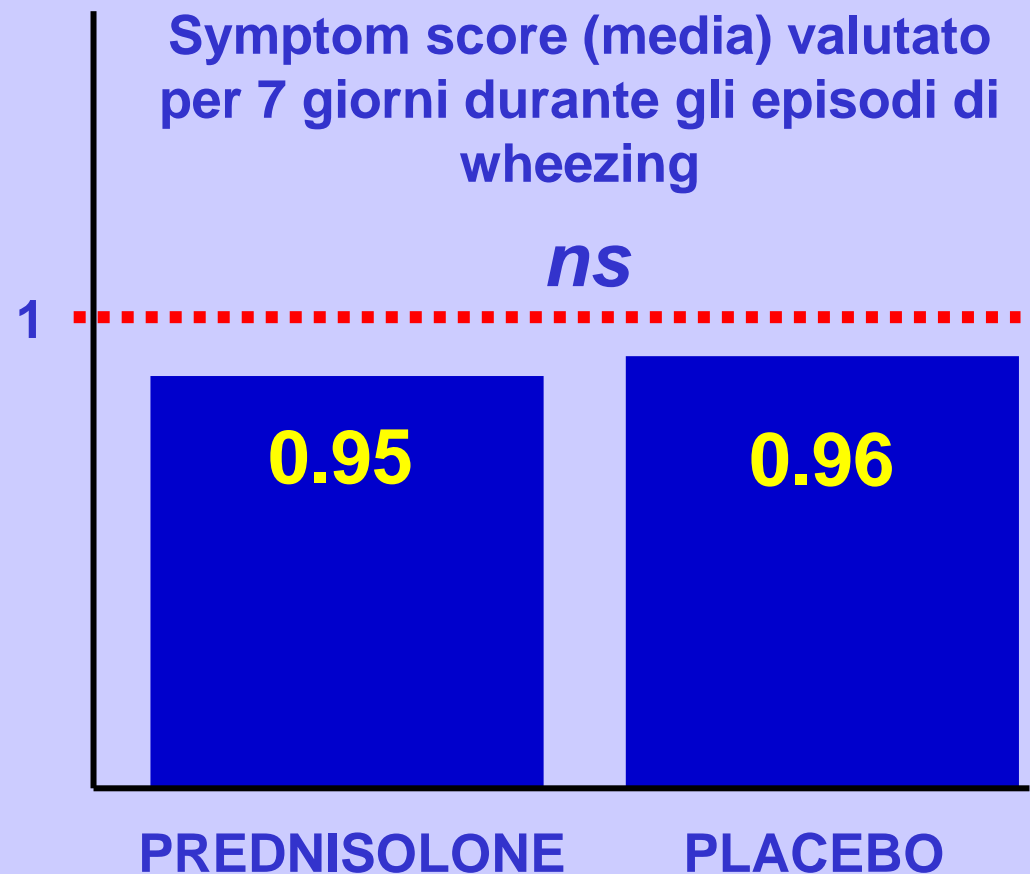
Studio	Anno e N	Selezione	Intervento	Outcome	Risultati
Webb et al	1986 N=38	3-17m Wheezing virale	Prednisolone per os vs. placebo per 5 gg	Symptom score Opinione genitori	Nessuna differenza Nessuna differenza
Csonka et al	2003 N=230	6-35m Wheezing virale	Prednisolone per os vs. placebo per 3 gg	Symptom score Ricovero Durata del ricovero Durata dei sintomi	Riduzione significativa Nessuna dif. Riduzione significativa* Riduzione significativa

\* 2 vs. 3 giorni (p=0,60)

# EFFICACY OF A SHORT COURSE OF PARENT-INITIATED ORAL PREDNISOLONE FOR VIRAL WHEEZE IN CHILDREN AGED 1-5 YEARS: RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

*Oommen Lancet 2003; 362: 1433*

- 217 bambini (1-5 a) ricoverati per wheezing virale
- Prednisolone per 5 giorni (20 mg/die) o placebo nella successiva riacutizzazione



# Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema

*Lehtinen P et al. J Allergy Clin Immunol 2007;119:570-5*

- 118 bambini (età media 1.1 a) ricoverati per wheezing da virus e trattati con prednisolone (2 mg/kg/die per 3 giorni) o placebo; successivo follow-up per 1 anno
- Prednisolone riduce l'incidenza di wheezing ricorrente in bambini con dermatite atopica (p=0.04)
- Prednisolone riduce la frequenza di wheezing nei bambini con infezione da RV (p= 0.05) ma non in quelli con infezione da RSV né in quelli negativi per RV e RSV

# Parent-initiated oral corticosteroid therapy for intermittent wheezing illnesses in children: systematic review

*Vuillermin PJ et al. J Paediatr Child Health. 2007 ;43:419-20*

- Effetti benefici e nocivi della terapia con steroidi per os iniziata dai genitori nel management del wheezing intermittente in età pediatrica
- Due studi randomizzati controllati (303 bambini)
- Nessuna evidenza che l'utilizzo degli steroidi per os possa ridurre ricoveri ospedalieri, visite pediatriche, symptom score o uso di farmaci broncodilatatori

## **Synergistic effects of fluticasone propionate and salmeterol on inhibiting rhinovirus-induced epithelial production of remodelling-associated growth factors.**

*Volonaki E et al. Clin Exp Allergy. 2006;36:1268-73*

- **Cellule epiteliali bronchiali esposte in vitro a RV e trattate in seguito con Fluticasone e Salmeterolo, da soli ed in associazione**
- **Fluticasone riduce in modo dose-dipendente la produzione di VEGF indotta da RV; salmeterolo determina una lieve riduzione di VEGF**
- **I due farmaci utilizzati sinergicamente hanno inibiscono ulteriormente la produzione di VEGF**
- **La produzione di FGF-2 è inibita dall' associazione dei due farmaci ma non dalle singole molecole**

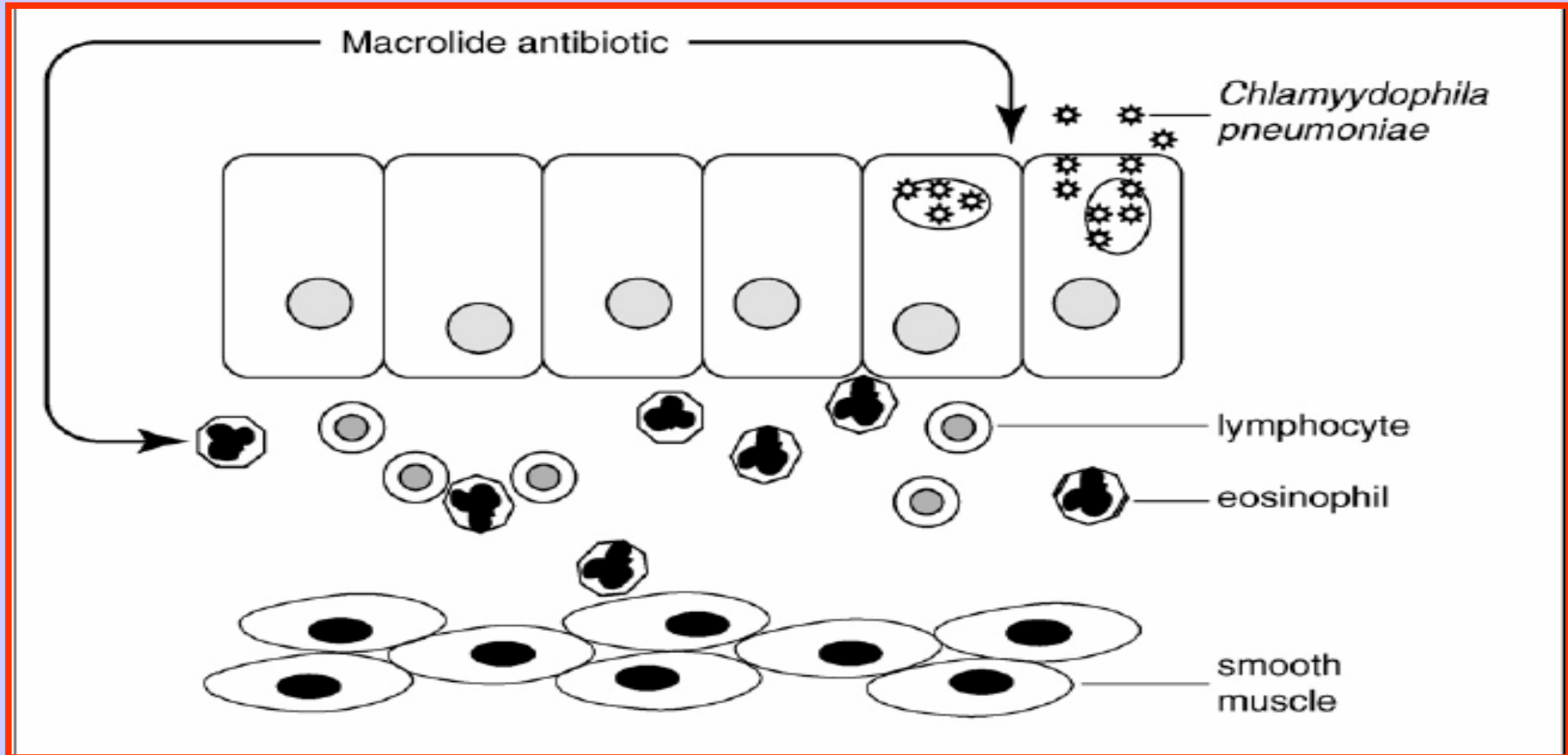
# Controversies in the management of preschool viral wheeze

*Panickar J, Grigg J PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS 2006 7, 293–298*

- L'uso episodico di elevate dosi di CSI iniziato nelle fasi iniziali potrebbe avere qualche valore nella terapia del wheezing virale in età pre-scolare (PVW)
- Non ci sono evidenze che i CSI possano prevenire le riacutizzazioni o ridurre la severità del PVW in bambini senza intervallo sintomatologico
- L'uso intermittente di steroidi per os da parte dei genitori rappresenta una terapia inefficace
- L'utilizzo regolare di montelukast mostra qualche dato promettente ma non definitivo

# Antibiotics for the treatment of asthma

*Black PN Current Opinion in Pharmacology 2007, 7:266–271*

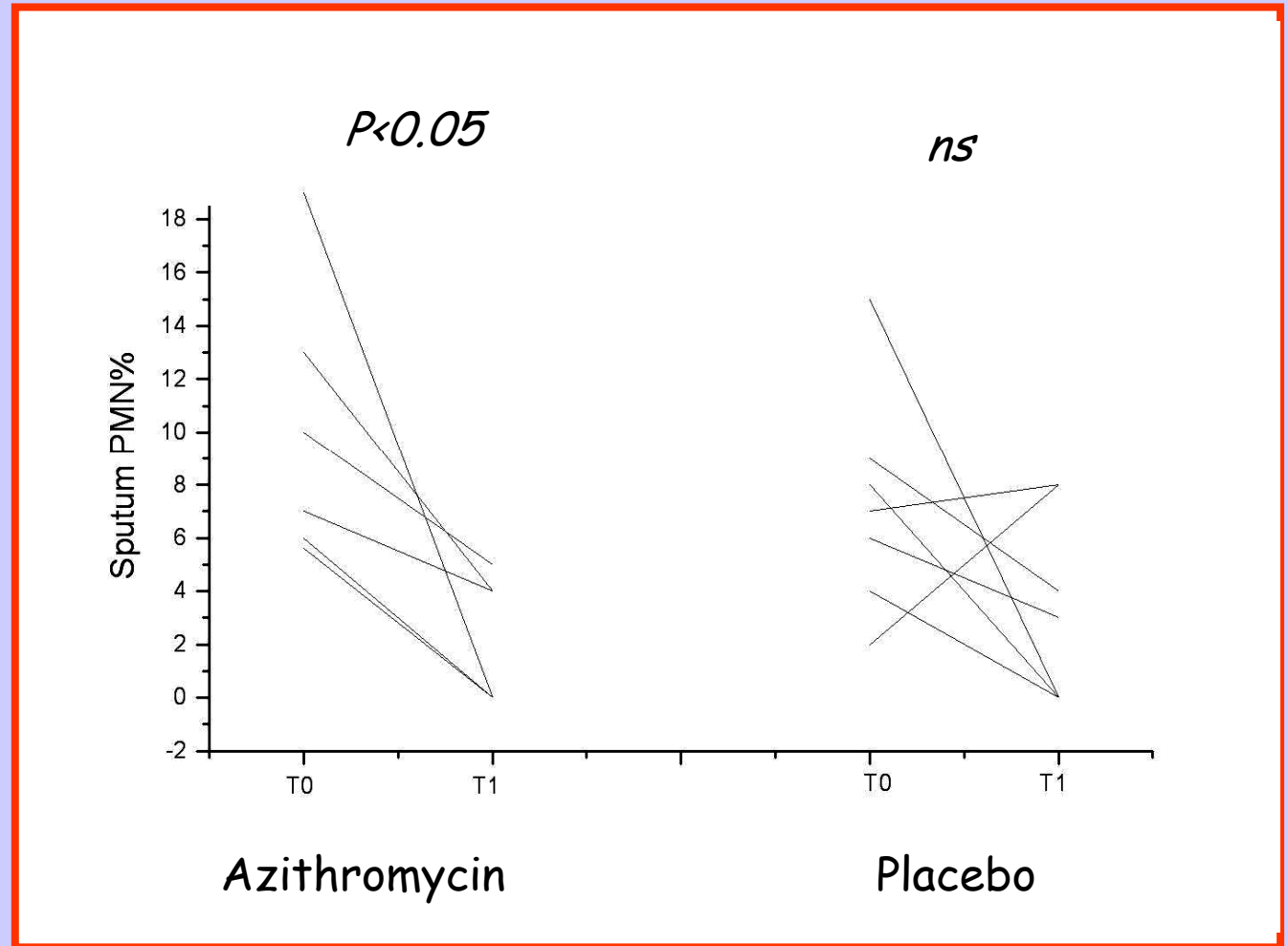


Cellule epiteliali infettate da *Chlamydia pneumoniae* ed infiltrazione di cellule infiammatorie nella sottomucosa: azione dei macrolidi

# AZITHROMYCIN REDUCES BHR AND NEUTROPHILIC AIRWAY INFLAMMATION IN ASTHMATIC CHILDREN

*Piacentini Asthma All Proceed 2007*

- ✓ 16 asthmatic children
- ✓ Azithromycin or placebo for 8 weeks
- ✓ Sputum induction
- ✓ BHR Dose Response Slope (DRS) of  $FEV_1$  after hypertonic saline



# **Azithromycin reduces bronchial hyperresponsiveness and neutrophilic airway inflammation in asthmatic children: a preliminary report**

*Piacentini GL et al. Allergy Asthma Proc. 2007;28:194-8*

- **16 bambini asmatici in terapia con azitromicina o placebo per 8 settimane**
- **BHR espressa come riduzione del FEV1 dopo inalazione di soluzione salina ipertonica e sputum indotto**
- **Riduzione significativa di BHR ( $p = 0.02$ ) e dei neutrofili nello sputum ( $p < 0.01$ ) nel gruppo in terapia con azitromicina**

# Effect of clarithromycin on cytokines and chemokines in children with an acute exacerbation of recurrent wheezing: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial

*Fonseca-Aten M et al. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;97:457-63*

- **Bambini con storia clinica di wheezing ricorrente o asma con riacutizzazione in terapia con claritromicina o placebo; valutazione delle citochine (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-10) nasofaringee**
- **Concentrazioni di TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-10 significativamente e persistentemente più basse nei bambini trattati con claritromicina**
- **Maggiore effetto della claritromicina sulla concentrazione delle citochine nasofaringee in pazienti con infezione da *M. pneumoniae* o *C. pneumoniae***

# CONCLUSIONI

- Nella prima infanzia, le infezioni virali determinano wheezing: le allergie hanno una scarsa influenza in questo processo

- **Gli steroidi non sono efficaci nel management dell'asma indotto da virus**

- In bambini >3 anni i rinovirus agiscono sinergicamente all'atopia nell'incrementare il rischio di riacutizzazioni asmatiche

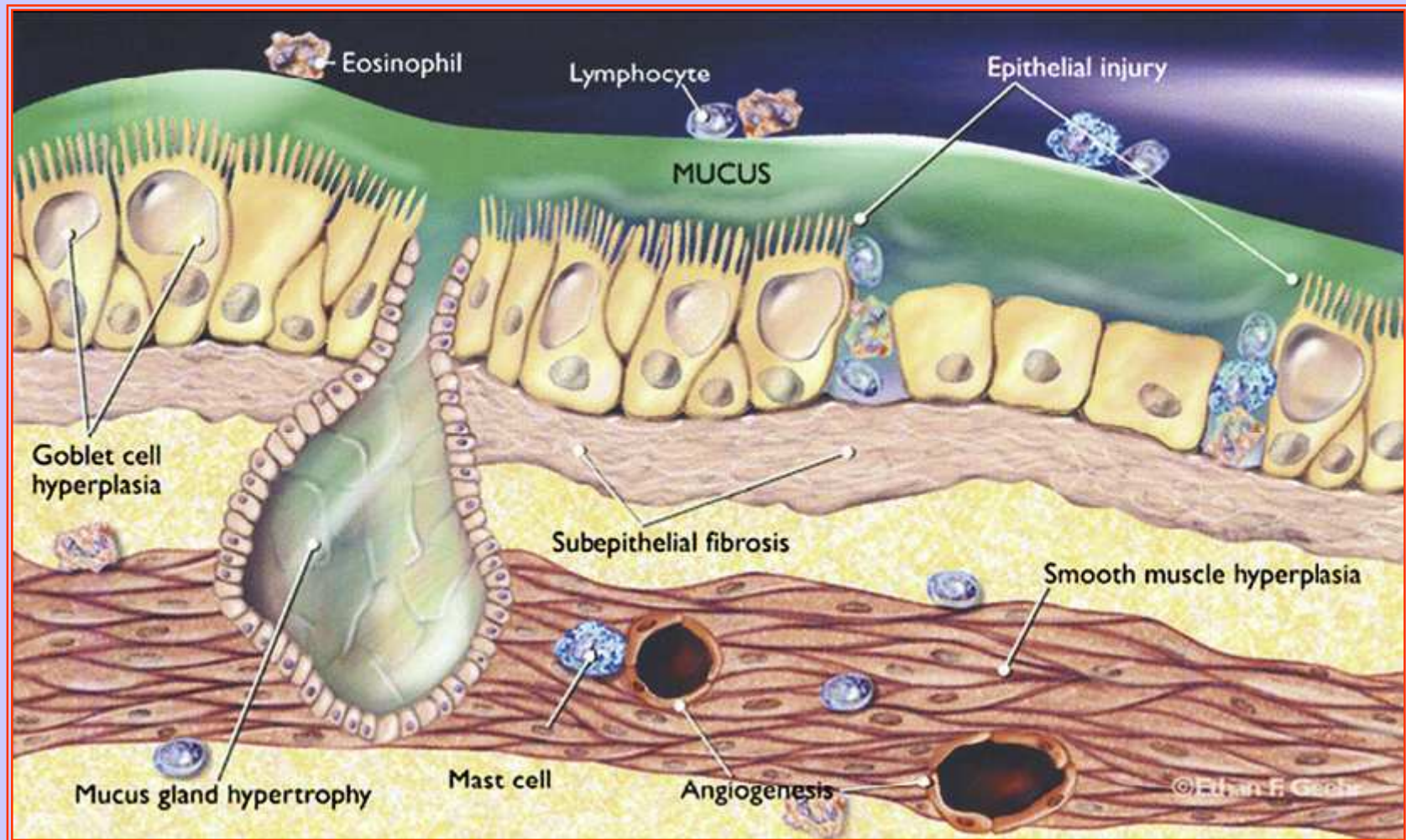
# CONCLUSIONI

- **L'identificazione dei patogeni atipici è difficile nella pratica clinica**
- **D'altra parte, studi epidemiologici suggeriscono che il ruolo degli atipici nella patogenesi del wheezing potrebbe essere più rilevante di quanto si ipotizzasse in passato**
- **Nei casi in cui non sia possibile l'identificazione dei batteri atipici può risultare utile, in bambini con wheezing ricorrente, iniziare un trial ex-adiuvantibus con macrolidi, soprattutto quando:**
  - **non si possono riconoscere altre cause di wheezing**
  - **l'asma è difficile da trattare**

# CONCLUSIONI

- **Non si conosce il tempo necessario per eradicare il microrganismo dalle vie aeree**
- **Non ci sono dati in letteratura sull'epidemiologia della reinfezione e sulla possibilità di “nuova persistenza”**
- **E' necessario disporre di un maggior numero di dati sulla microbiologia dei batteri atipici e sulla risposta immunitaria dell'ospite**

# Natural history of asthma: Persistence versus progression—does the beginning predict the end?



**Grazie!!**

**Arrivederci a  
Napoli....**



## **Thesis 2008**

**PERCORSI INTERATTIVI E FORMATIVI PEDIATRICI**

**11 - 13 Dicembre 2008**

**Napoli**