

Controversie, dibattiti e nuove acquisizioni
in tema di:

Infezioni ricorrenti delle vie respiratorie

FIMPAGGIORNA *2005*

Le Infezioni ricorrenti delle vie respiratorie

- Cosa sono? (definizione)
- A cosa sono dovute?
- Come si presentano?
- Quando preoccuparsi?
- Come intervenire? (se intervenire)
- **Nuovi scenari e prospettive**

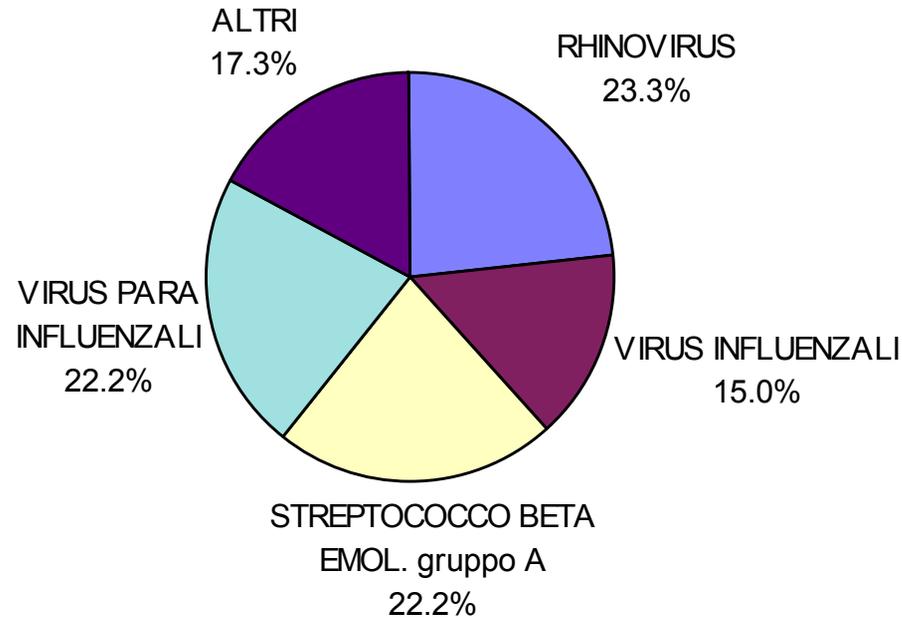
DEFINIZIONE di BAMBINO con IRR

\geq 6-7 infezioni respiratorie / anno
o meglio
 $>$ 1 infezione / mese nel periodo
ottobre – febbraio

Secondo il Gruppo di studio di Immunologia della SIP, è da considerare anomalo più di 1 episodio di infezione / anno se questa è localizzata alle basse vie (broncopolmonite, polmonite).

Le IRR: a cosa sono dovute?

Eziologia delle IRR in età pediatrica



I germi in causa sono gli stessi delle comuni IR

Le IRR: a cosa sono dovute?

IRR → NO entità nosologica

L'attenzione va al *bambino con IRR*
(*bambino catarrale* “*chesty children*” o “*vulnerable children*”)

La reale diversità non sta nel quadro clinico ma è intrinseca al piccolo.

Per altri parametri (...) il bambino è sano.

Qual è la patogenesi della *ricorrenza* delle infezioni stesse nello stesso bambino?

- ◆ Immaturità immunologica
- ◆ Verginità immunitaria
- ◆ Soppressione della risposta immunitaria

*Tutto ciò è
fisiologico
in ogni bambino*

Le IRR: a cosa sono dovute?

Fattori di rischio

Fattori principali

- Socializzazione precoce
- Inalazione passiva fumo di tabacco
- Inquinamento ambientale
- Sensibilizzazione allergica ?

Cofattori

- Microinquinamento domestico
- Basso livello socio - economico
- Elevato numero di conviventi
- Deficit nutrizionali parziali
- Condizioni di disagio psicologico

Le IRR: come si presentano?

Caratteristiche delle I.R.R.

1. Quadro clinico della singola infezione uguale a quella di un altro b. senza IRR.
2. Il b. con IRR è “normale” per crescita in peso e altezza e per sviluppo neuro-psichico.
3. Sono sempre presenti periodi intercritici in cui il b. gode buona salute.

Le IRR: come si presentano?

DIARIO del piccolo _____ (età _____) del MESE di _____

Giorno		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
TOSSE	di giorno																															
	di notte																															
VOCE BASSA																																
FEBBRE																																
SIBILO O AFFANNO	di giorno																															
	di notte																															
ASSENZA SCUOLA																																
NASO CHIUSO	mucco chiaro																															
	mucco torbido																															
MALD'ORECCHIO																																
MALDI TESTA																																
FARMACI	Aerosol																															
	Antibiotico																															
	Mucolitico																															
	β Agonisti																															
PUNTEGGIO TOTALE																																

N.B. : Punteggio 1 se il sintomo è lieve; punteggio 2 se è grave o importante. Per i Farmaci dare sempre punteggio 2. Per la Scuola dare sempre punteggio 1.

Le IRR: quando preoccuparsi?

I.R.R. sospette

1. Quadro clinico della singola infezione protratta (>di 7-10 gg.) e di particolare gravità.
2. Il b. con IRR è “anormale” per crescita in peso e altezza e per sviluppo neuro-psichico.
3. Non sono presenti periodi intercritici in cui il b. gode buona salute.

Le IRR: quando preoccuparsi?

Diagnosi Differenziale

*Difetti anatomici congeniti

- palatoschisi
- sequestri polmonari
- fistole tracheo-esofagee
- ipoplasia polmonare
- anelli vascolari
- cardiopatie congenite

*Deficit immunologici sistemici

- immunodeficienze primarie
- immunodeficienze acquisite
- deficit della fagocitosi
- difetti del complemento
- splenectomia
- drepanocitosi

*Deficit immunologici locali

- deficit selettivo di IgA

*Sindromi da aspirazione

- corpo estraneo
- reflusso gastro-esofageo
- anomalie della deglutizione

*Fibrosi Cistica

*Anomalie clearance muco-ciliare

- congenite e acquisite

Le IRR: quando preoccuparsi?

I.R.R. - Interventi diagnostici in quadri clinici particolari

Alte e basse vie aeree	Valutazione allergologica Valutazione endoscopica nasale Consulenza ortodontica
Sinusite	Rx (TC) seni paranasali Test del sudore Valutazione immunologica
Otite media	Valutazione immunologica
Laringite	---
Bronchite asmaticiforme	---
Broncopolmonite	Rx Torace Test del sudore Spirometria Esofago-gastroscopia e pH-metria Endoscopia bronchiale (Biopsia cilia)

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.
- È inutile, per lo più, avviare indagini di approfondimento diagnostico.

Le IRR: intervenire? Come?

Terapia di fondo

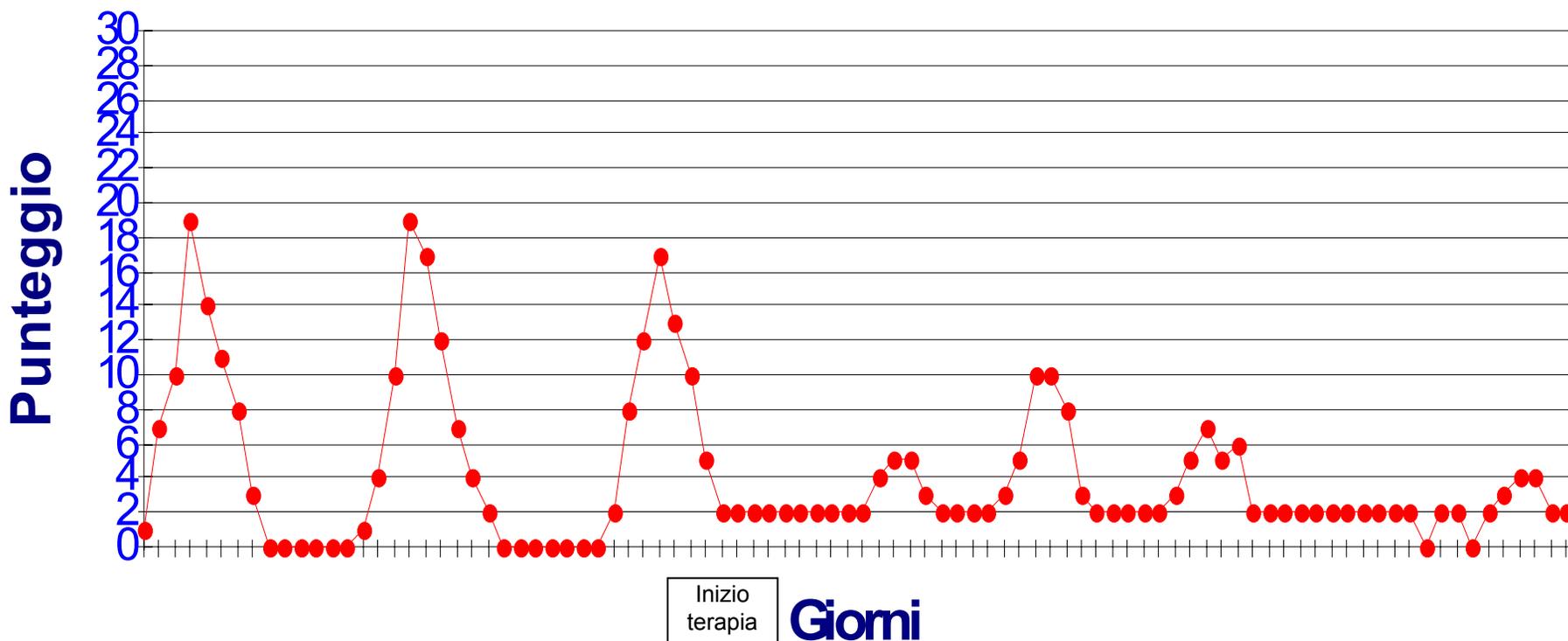
1. Tranquillizzare i genitori.
2. Eliminare o ridurre i fattori favorenti:
 - ◆ Allontanamento da comunità (almeno 15 gg.)
 - ◆ Abolizione fumo di sigaretta (e altri inquinanti micro-ambiente)
3. Terapia con anti-istaminici (cetotifene; loratadina; cetirizina)
4. Terapia eventuale con immunostimolanti e/o vaccini orali

Le IRR: intervenire? Come?

Esempio 1: terapia di fondo (3 m.) con loratadina

B.S. : 3 anni

3 mesi di registrazione

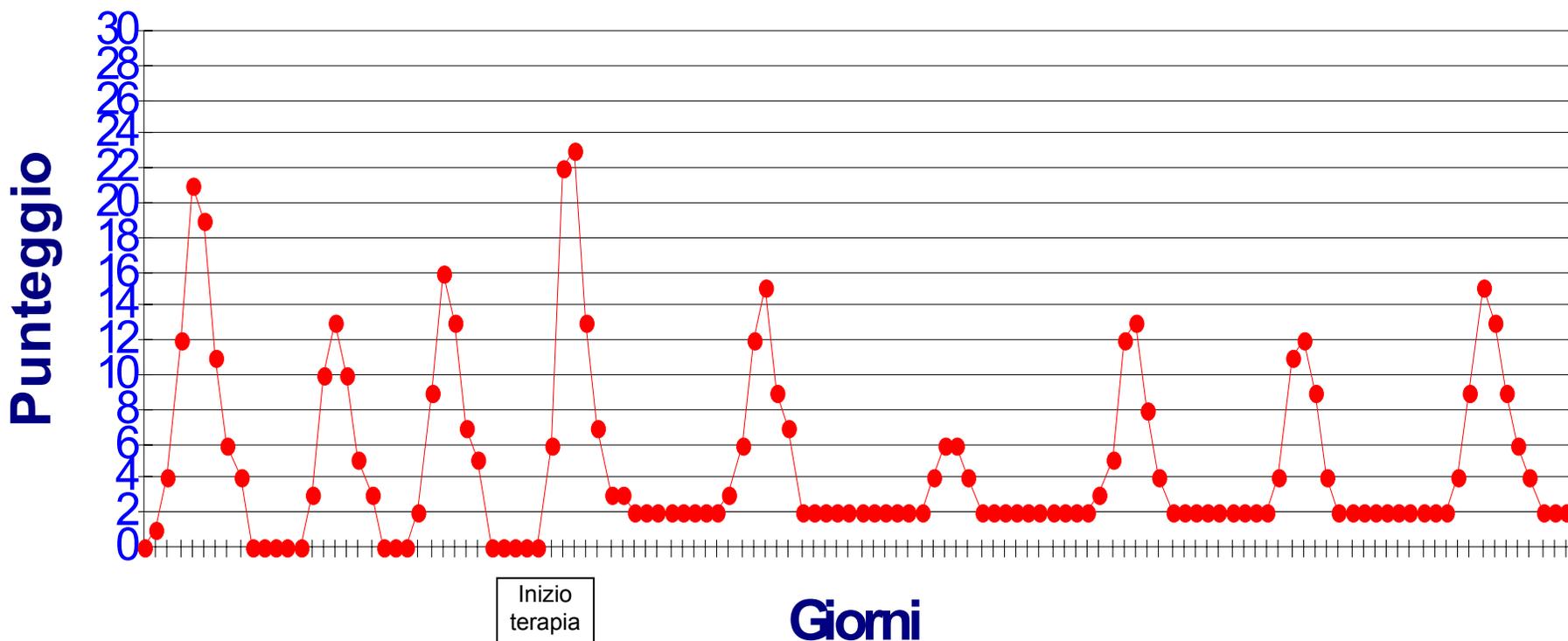


Le IRR: intervenire? Come?

Esempio 2: terapia di fondo (3 m.) con chetotifene

NN : 2° anno

4 mesi di registrazione



Le IRR: nuovi scenari e prospettive

Ruolo dei batteri atipici

- La **Chlamydia pneumoniae** e il **Mycoplasma pneumoniae** (patogeni intracellulari obbligati, distribuiti ubiquitariamente) causano infezioni delle alte e basse vie respiratorie quali otiti, sinusiti, faringiti, bronchite e sono responsabili del 10%-15% delle polmoniti acquisite in comunità (Hahn D.L. Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence? Ann.Allergy Asthma Immunol. 1999; 83: 271-292)
- **Chlamydia pneumoniae** è più frequente nei bb. < 2 aa., si ritrova il più delle volte come co-patogeno e interessa infrequentemente le alte vie.
- **Mycoplasma pneumoniae** è più frequente nei bb. > 5 aa. e può provocare anche infezioni delle alte vie (sinusiti e faringotonsilliti).

Le IRR: nuovi scenari e prospettive

Ricerca dei batteri atipici

PCR (polimerase chain reaction) su aspirato naso-faringeo: identifica il DNA di Mycoplasma e di Chlamidia in corso di flogosi; è più sensibile della coltura ma non è standardizzato.

Perciò la **sierodiagnosi** costituisce un importante presidio nella pratica clinica e ci consente di distinguere tra infezione acuta e pregressa.

Test immunoenzimatico per Mycoplasma pneumoniae

Infezione acuta

IgM > 1:100; IgG > 1:400

Infezione pregressa

IgG > 1:100 < 1:400

IgA > 1:32

TEST SIEROLOGICI (MICROIMMUNOFLUORESCENZA) PER IL RILEVAMENTO DELL'INFEZIONE DA CLAMIDIA PNEUMONIAE

Blasi ERR 1996; 6: 235

Gemcoy AJRCCM 2001; 163: 1097

Infezione acuta

aumento x 4 del titolo di IgG o IgM

o

IgM ≥ 1: 16

IgG ≥ 1: 512

Infezione pregressa

IgG ≥ 1: 16 ≤ 1: 512

IgA ≥ 1: 32

Infezione cronica

IgG ≥ 1: 512 e

IgA ≥ 1: 40

Le IRR: nuovi scenari e prospettive

Un'ampia casistica di 799 bambini con respiro sibilante persistente (Ouchi e coll., 1999) hanno evidenziato una risposta anticorpale anti-clamidia nel 12,8% e anti-mycoplasma nel 4,4% dei soggetti.

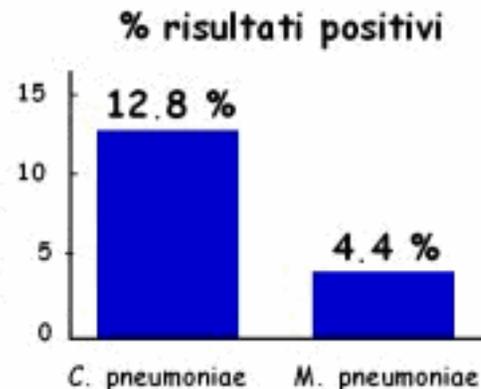
INFEZIONI DA *CLAMIDIA PNEUMONIAE* E *MICOPLASMA PNEUMONIAE* IN PAZIENTI PEDIATRICI

Ouchi Kansens. Zasshi 1999; 73: 1171

799 bambini con
bronchite asmatiforme

I pazienti con infezione da
*C. pneumoniae** erano più giovani
e presentavano respiro sibilante
più frequentemente dei pz. con
infezione da *M. pneumoniae***

- * immunofluorescenza
- ** test di agglutinazione

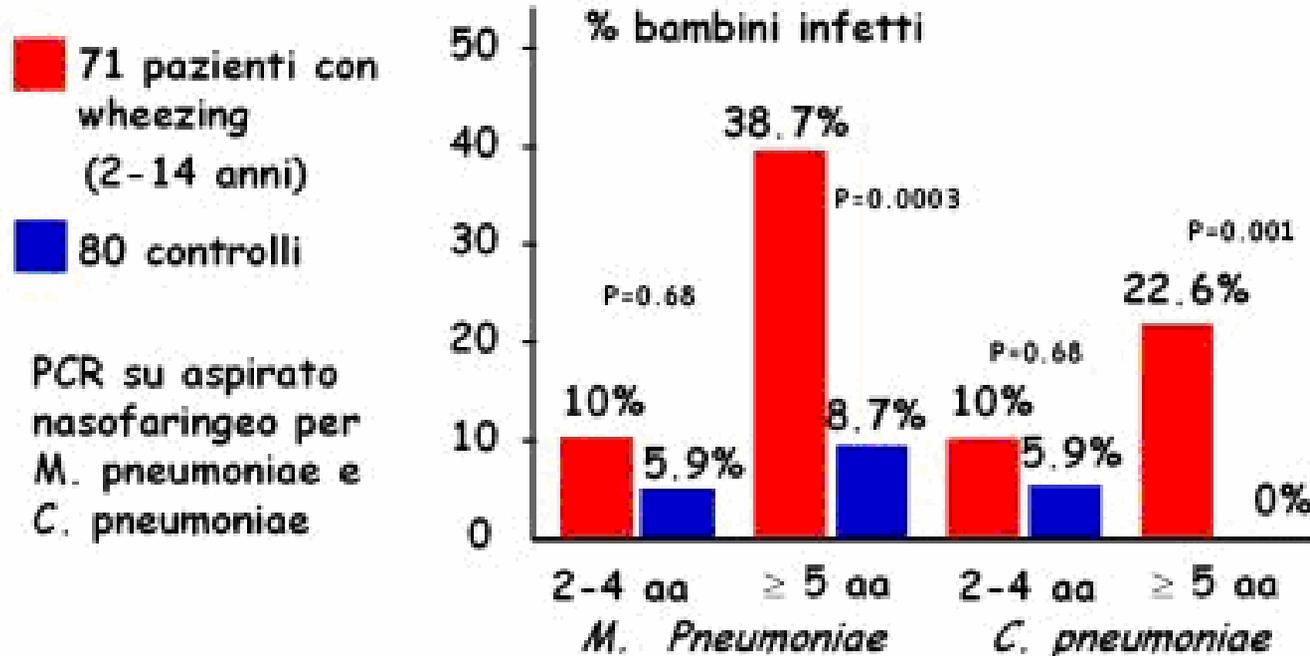


Le IRR: nuovi scenari e prospettive

PCR positiva per *C. pneumoniae* è stata documentata nell'aspirato nasofaringeo nel 10% (età 2-4 aa.) e 22.6% (età > 5 aa.) di bambini con respiro sibilante; PCR positiva per *Mycoplasma* è presente rispettivamente nel 10% e nel 38,7% (Esposito S., Blasi F., Arosio C. et al Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. Eur. Respir. J. 2000; 16: 1142-1146)

IMPORTANZA DELLE INFEZIONI ACUTE DA MICOPLASMA PNEUMONIAE E CLAMIDIA PNEUMONIAE IN BAMBINI CON WHEEZING

Esposito. Eur Respir J 2000; 16: 1142



Le IRR: nuovi scenari e prospettive

Nello stesso studio una PCR positiva era presente soprattutto nei soggetti con sintomatologia respiratoria ricorrente. In pratica i soggetti infettati avevano un rischio aumentato di 4 volte di manifestare episodi ricorrenti di wheezing



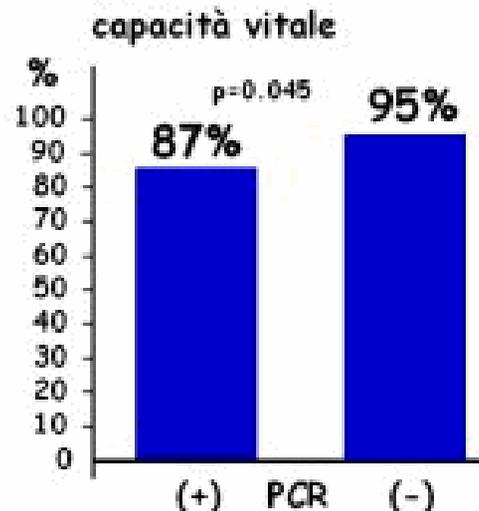
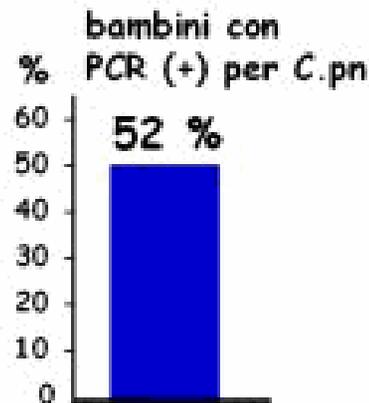
Le IRR: nuovi scenari e prospettive

Un altro studio su 148 bambini con asma ha evidenziato una PCR positiva per *Chlamydia pneumoniae* nel 52% dei bambini ed ha documentato una correlazione tra presenza del microrganismo e ridotta funzionalità respiratoria. (Schmidt S.M., Muller C.E., Bruns R., Wierbitzky S.K. Bronchial chlamydia pneumoniae infection, markers of allergic inflammation and lung function in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2001; 12: 257-265)

INFEZIONE BRONCHIALE DA *C. PNEUMONIAE*, MARCATORI DI INFIAMMAZIONE ALLERGICA E FUNZIONALITA' POLMONARE

Schmidt PAI 2001; 12: 257

✓148 asmatici ✓broncoscopia ✓PCR su aspirato tracheobronchiale



Le IRR: nuovi scenari e prospettive

Terapia dei batteri atipici

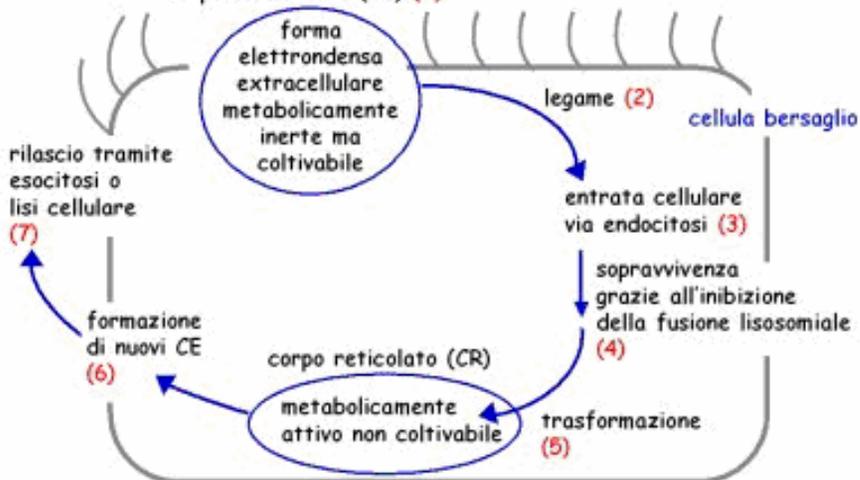
Gli antibiotici β -lattamici non hanno attività battericida ma alterano la morfologia dei corpi reticolati intracellulari con riduzione della proteina esterna maggiore e del lipopolisaccaride di membrana favorendo così la “persistenza” delle clamidie nelle cellule dell’ospite.

Hahn D.L. *Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is the evidence?* *Ann.Allergy Asthma Immunol.* 1999; 83: 271-292 .

CICLO VITALE DELLA CLAMIDIA

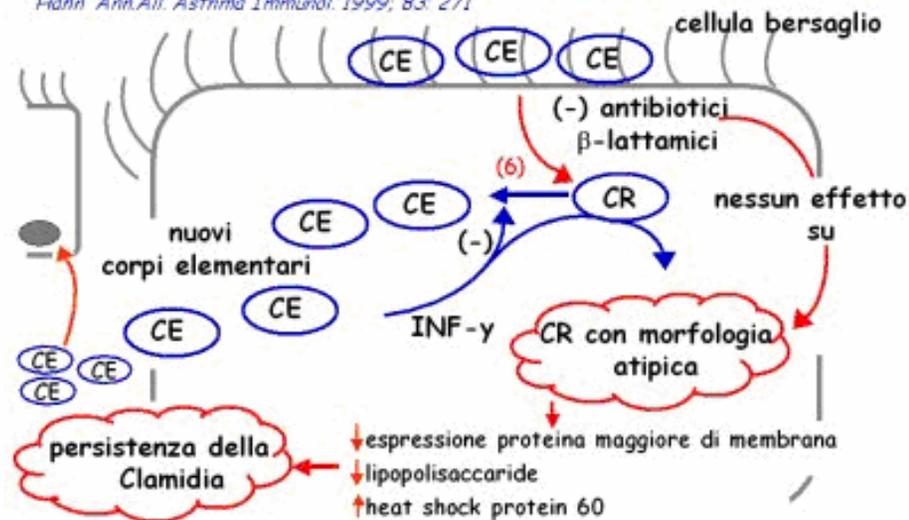
Hahn *Ann.All. Asthma Immunol.* 1999; 83: 271

Corpo elementare (CE) (1)



CICLO VITALE DELLA CLAMIDIA E RISPOSTA DELL'OSPITE

Hahn *Ann.All. Asthma Immunol.* 1999; 83: 271



Le IRR: nuovi scenari e prospettive

Terapia dei batteri atipici

SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA PER LE INFEZIONI RESPIRATORIE DA PATOGENI ATIPICI.

Pietrogrande Giorn.It. Inf Ped: 2000; 2:47

<i>Macrolide</i>	<i>Dosaggio</i>
Azitromicina	10 mg/kg/die in 1 dose x 3 gg consecutivi da ripetere per 3 settimane consecutive
Claritromicina	15 mg/kg/die in 2 dosi x 21 gg consecutivi
Eritromicina	50 mg/kg/die in 3 dosi x 21 gg consecutivi
Rokitamicina	20 mg/kg/die in 2 dosi x 21 gg consecutivi
Roxitromicina	6 mg/kg/die in 2 dosi x 21 gg consecutivi
Miocamicina	50 mg/kg/die in 2 dosi x 21 gg consecutivi

Le IRR: nuovi scenari e prospettive

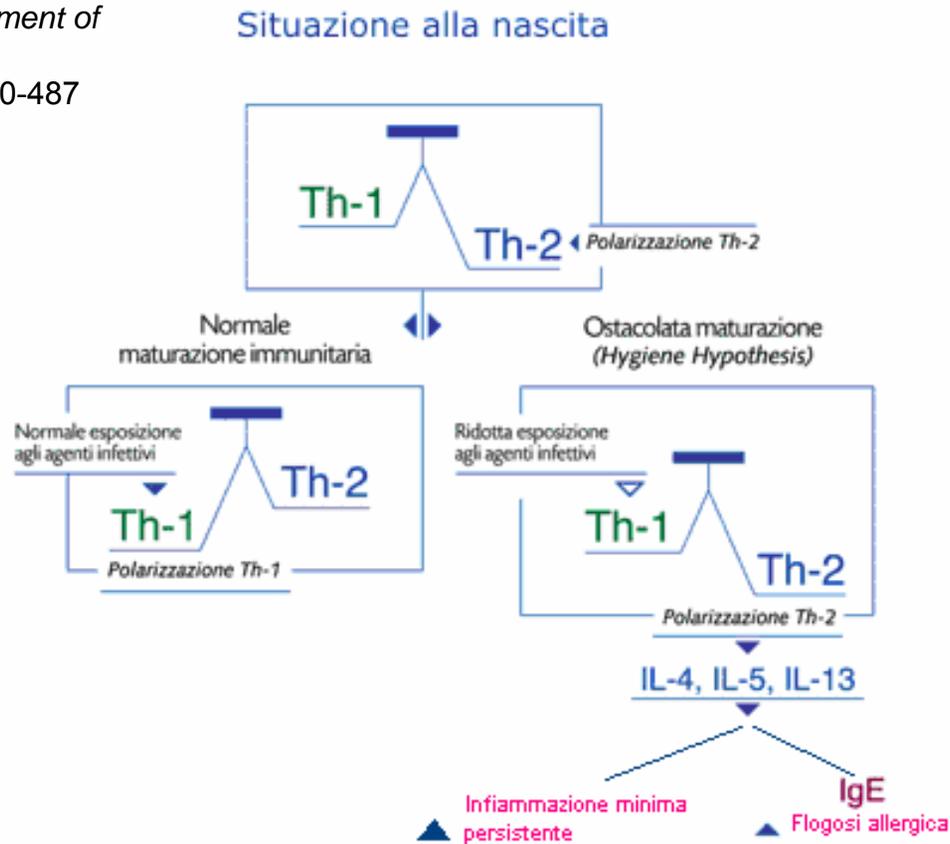
Hygiene Hypothesis

La bassa esposizione ad antigeni batterici e virali nella prima infanzia ostacola la normale maturazione del sistema immunitario deprimendo la sottopopolazione linfocitaria Th-1 in favore della sottopopolazione Th-2 che rilascia citochine (IL-4, IL-5, IL-13) responsabili di un aumento della infiammazione minima persistente e della sintesi di IgE

Umetsu DT, Akbari O, Dekruiff RH.

Regulatory T cells control the development of allergy disease and asthma.

J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 480-487

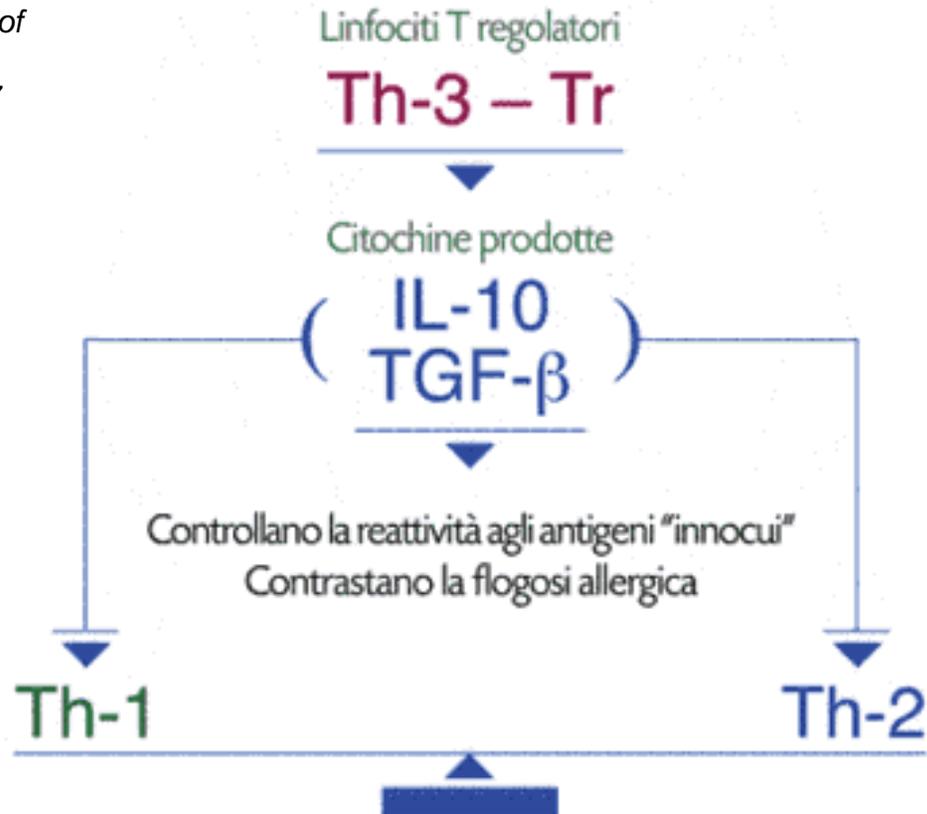


Le IRR: nuovi scenari e prospettive

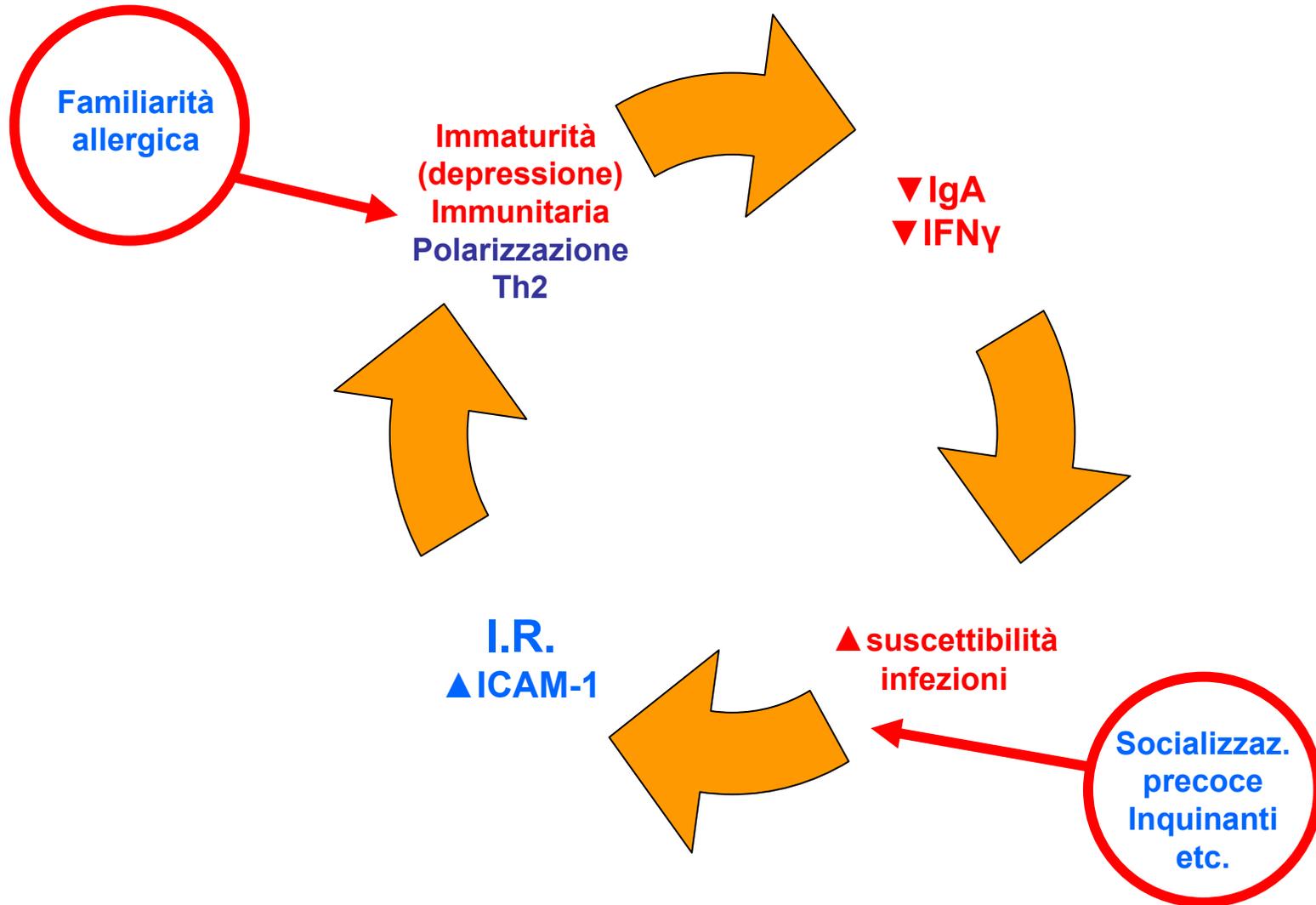
Nuovi protagonisti dell'immunomodulazione

Secondo gli stessi autori, ai linfociti T “ad azione regolatoria” spetta un ruolo fondamentale nel contrastare la polarizzazione Th-2 e la patologia allergica.

Umetsu DT, Akbari O, Dekruiff RH.
*Regulatory T cells control the development of
allergy disease and asthma.*
J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 480-487



Conclusioni



GRAZIE

per la Pazienza

Applausi...

Fine