Dal Wheezing all'Asma: ipotesi di prevenzione

A. F. Capristo

Dipartimento di Pediatria – Seconda Università di Na

Servizio Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infanti

"Maurizio Miraglia del Giudice"

The Wheezing Infant: A Challenge in Evaluation and Diagnosis

Hilman BC et al.- Pediatric Asthma, Allergy & Immunology 2003; 16: 237-246

Per definizione il wheezing è un suono polmonare ad alta tonalità, prolungato (>200 msec) o continuo, di varia intensità, udibile anche senza stetoscopio, dovuto all'ostruzione delle vie aeree intratoraciche

ational approach to the wheezy infa

Nemr SE - Paediatric Respiratory Reviews 2004; 5: S77–S79

Il wheezing durante l'inspirazione suggerisce un'origine del suono nasofaringea o tracheale mentre il wheezing espiratorio o bifasico suggerisce un'ostruzione delle vie aeree distali o centrali

The Wheezing Infant: A Challenge in Evaluation and Diagnosis

Hlilman BC et al. - Pediatric Asthma, Allergy & Immunology 2003; 16: 237-246

E' di fondamentale importanza differenziare il wheezing dal "respiro rumoroso" dovuto allo stridore

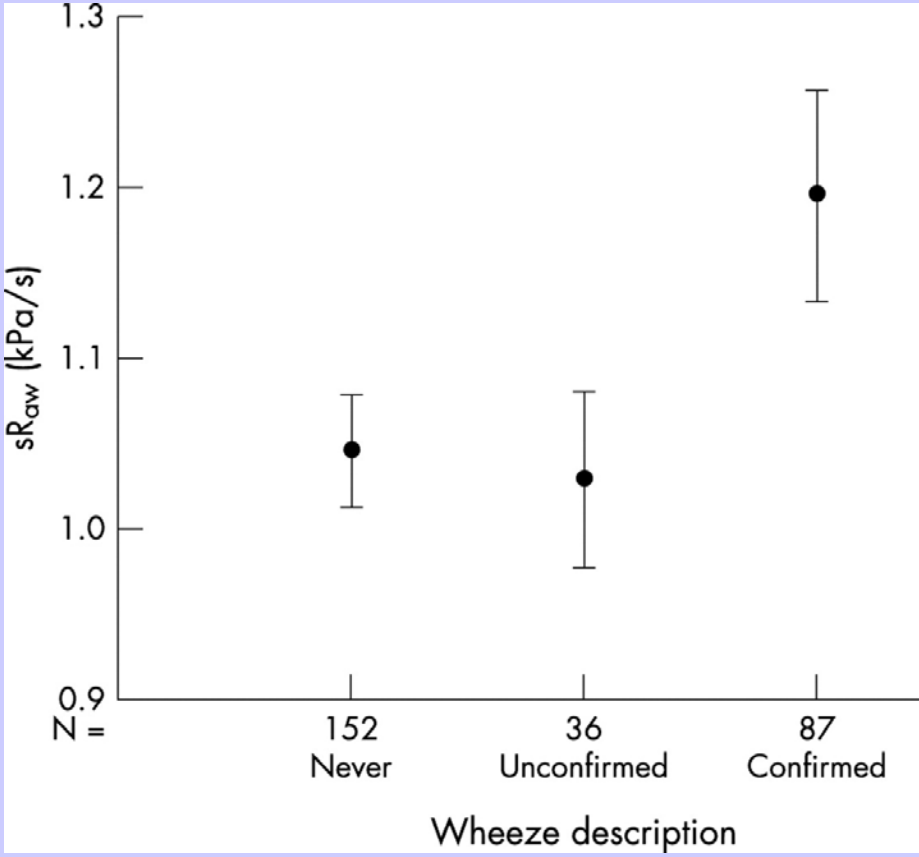
Lo stridore è un rumore respiratorio ad alta tonalità causato dalle oscillazioni delle grosse vie aeree extratoraciche costrette

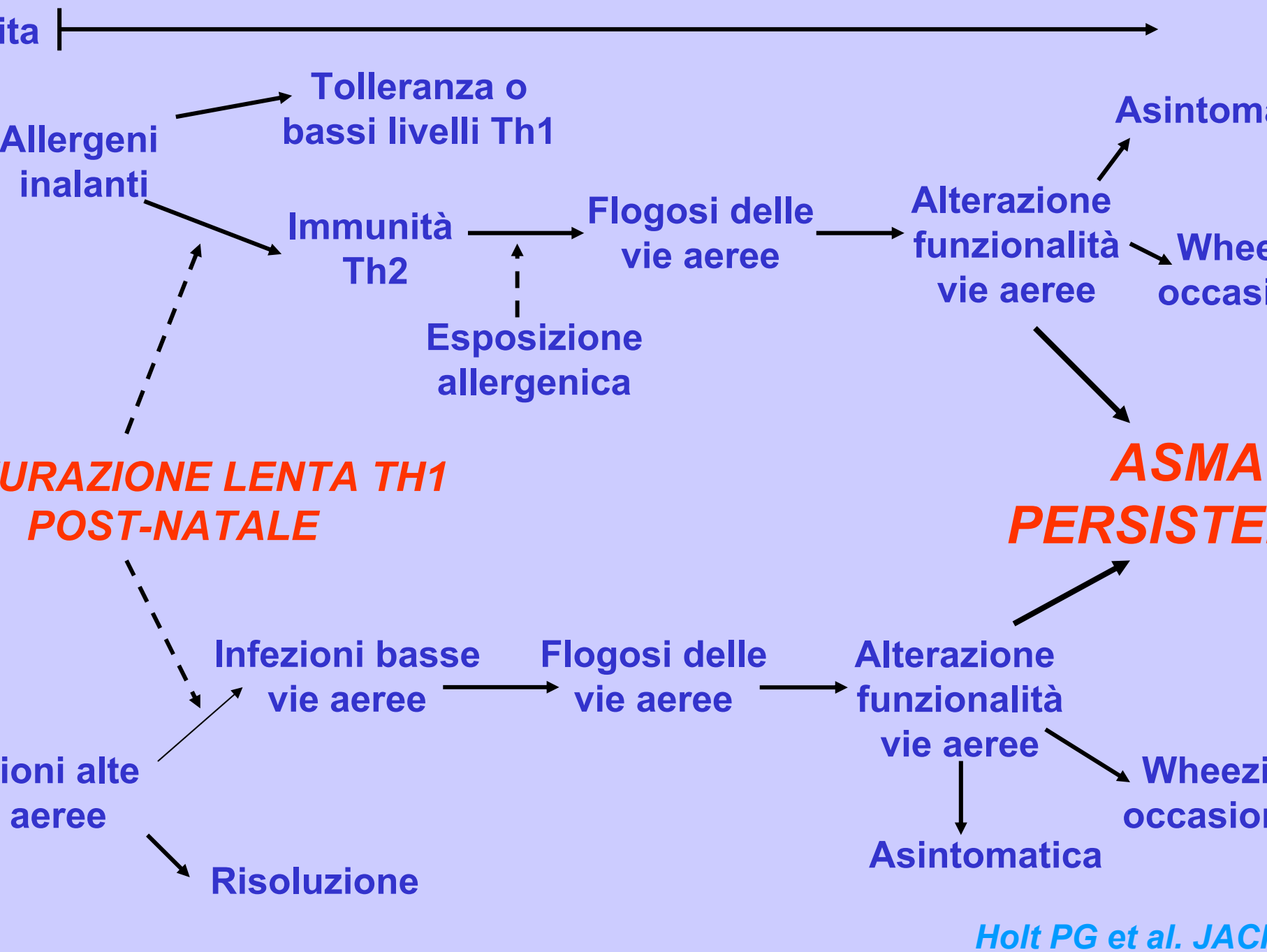
eported versus confirmed wheeze a lung function in early life

Lowe L - Archives of Disease in Childhood 2004; 89: 540

bambini con wheezing
certato hanno una
nzionalità polmonare
gnificativamente inferiore
petto a quelli con wheezing
n accertato, ma riportato dai
nitori e rispetto a quelli che
n hanno mai avuto wheezing

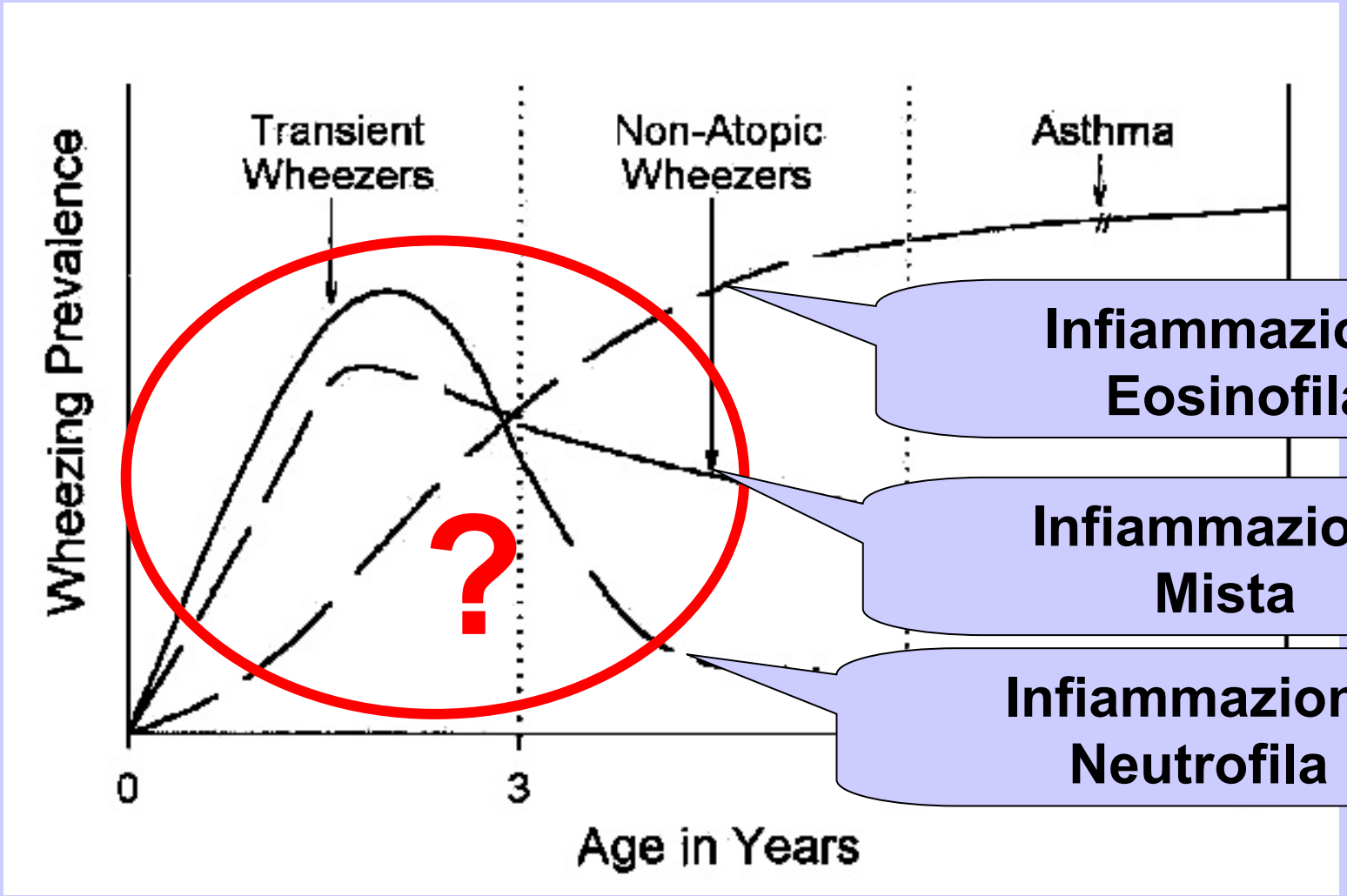
na parte dei genitori
obabilmente non comprende
sa si intende con il termine
heezing




ita
Tolleranza o
bassi livelli Th1
Allergeni
inalanti
Asintoma
Immunità
Th2
Flogosi delle
vie aeree
Alterazione
funzionalità
vie aeree
Whee
occasi
Esposizione
allergenica
URAZIONE LENTA TH1
POST-NATALE
ASMA
PERSISTE
Infezioni basse
vie aeree
Flogosi delle
vie aeree
Alterazione
funzionalità
vie aeree
ioni alte
aeree
Wheezi
occasion
Asintomatica
Risoluzione
Holt PG et al. JACI

ucson children's Respiratory Study: 1980 to presen

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

Fattori di rischio per asma (2-4 anni)

Guilbert - J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 1282

≥ 3 episodi di wheezing nell'ultimo anno

PIÙ

criterio maggiore
- **n genitore con asma**
- **ermatite atopica**
- **ensibiliz. aeroallergeni**

OPPURE

2 criteri minori
- **sensibiliz. alimenti**
- **wheezing al di fuori d**
  episodi infettivi
- **eosinofilia (>4%)**

current Wheeze in Early Childhood and Asth
Among Children at Risk for Atopy

Ly NP et al – Pediatrics 2006; 117: 1132-1138

440 bambini con storia familiare di atopia in follow-up

L'assenza di wheezing ricorrente
frequente correla con un rischio
molto basso di insorgenza di asm
n età scolare in bambini con stor
familiare di atopia

wheezing ricorrente ed il 50% con wheezing frequente

The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma

Friedman NJ, Zeiger RS - J Allergy Clin Immunol 2005;115:1238-48

a letteratura recente ha evidenziato che bambini
attati con formule di proseguimento o con latte di
ia sono caratterizzati da una maggiore incidenza di
rmatite atopica e wheezing rispetto a quelli allattati
seno

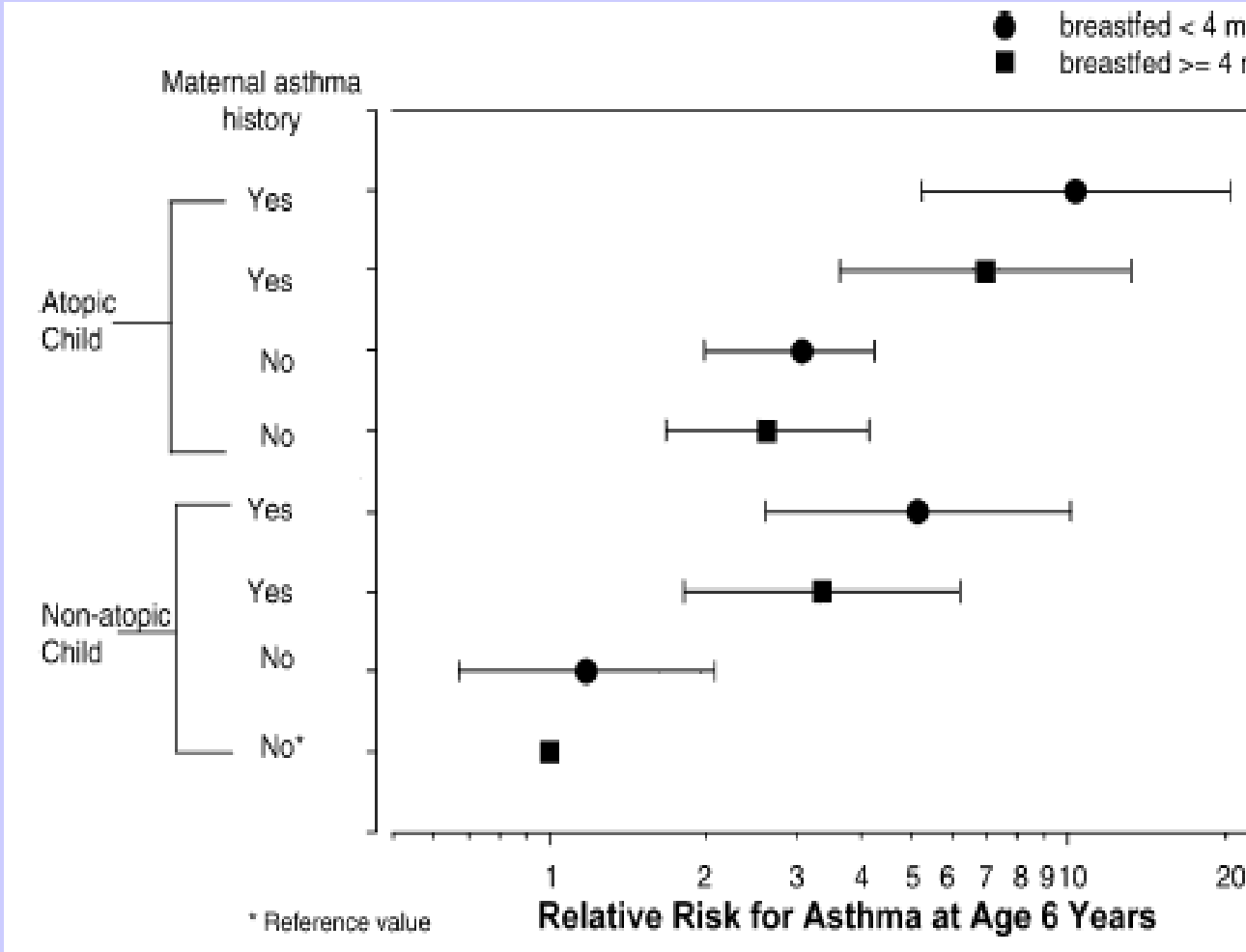
dovrebbe incoraggiare l'adozione dell'allattamento
aterno almeno fino all'età di 6 mesi indipendenteme
l rischio di atopia e dalla storia di asma nella madre

The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma

Friedman NJ, Zeiger RS - J Allergy Clin Immunol 2005;115:1238-48

orte di 2602
anti, follow-up
6 anni

a storia clinica
asma nella
dre non
mpromette
fetto benefico
l'allattamento

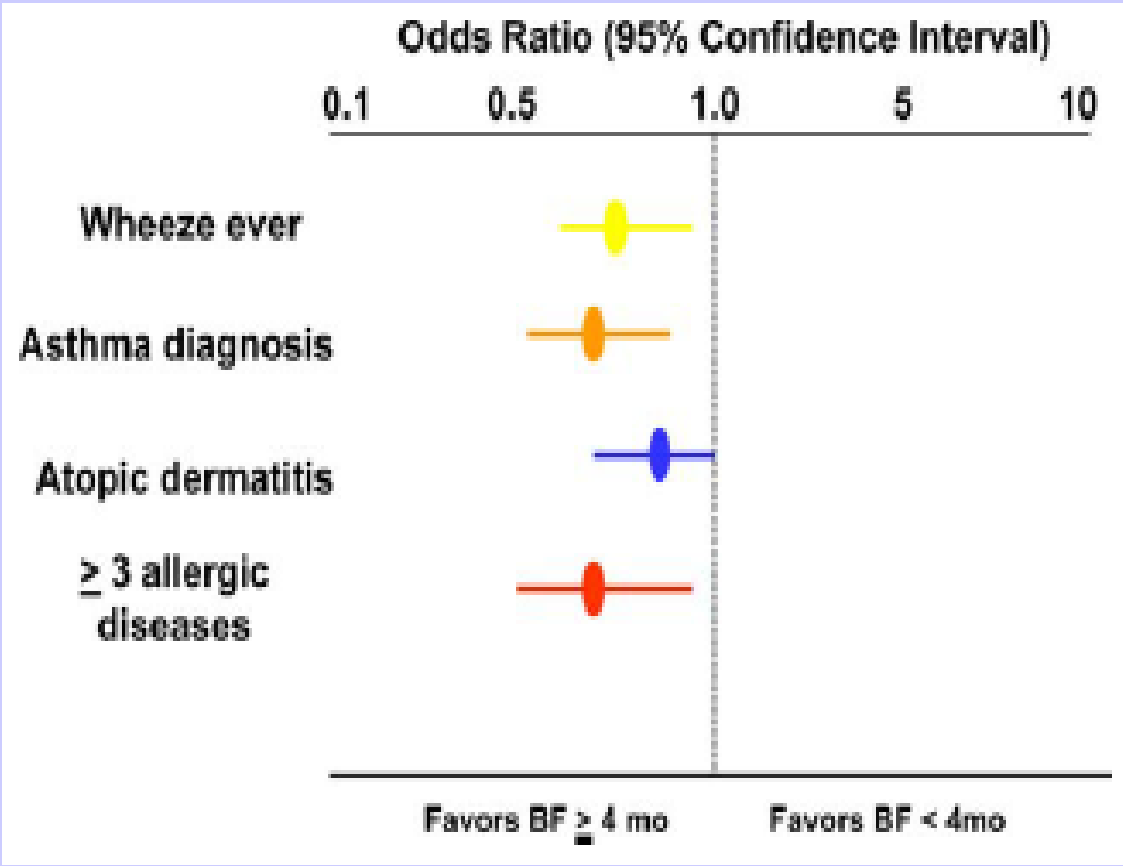


The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma

Friedman NJ, Zeiger RS - J Allergy Clin Immunol 2005;115:1238-48

oorte di 4089
ttanti, follow-up
2 anni

ffetto positivo
ell'allattamento
aterno prolungato
ulla prevenzione
elle malattie
ergiche



A prospective study of wheezing in young children: the independent effects of cockroach exposure, breast-feeding and allergic sensitization

Silva JM et al. - Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 393–401

30 bambini (2-4 a) ricoverati in p.s. per esacerbazione
smatica, successivo follow-up di 2 anni

38 bambini hanno presentato, in seguito, tre o più episo
di wheezing (persistent wheezers)

L'allattamento materno per almeno un mese si è rivelato
un fattore protettivo

y exposure to dichlorodiphenyldichloroethylene (D
breastfeeding and asthma at age six

Sunyer J et al. - Clinical and Experimental Allergy 2006; 36: 1236–1241

2 bambini, 6.5 a di
low-up

mbini con bassi
elevati livelli di
DE alla nascita

DDE non modifica l'effetto protettivo dell'allattamento aterno sull' insorgenza di asm

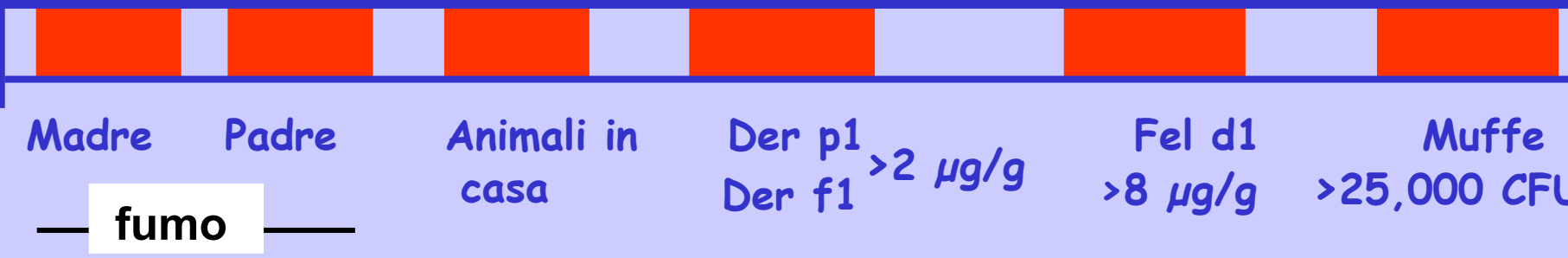
DDE < 1ng/ml: — — —

DDE > 1ng/ml: – · – · – ·

CHARACTERISTICS OF HOME ENVIRONMENT IN THE CAMP STUDY

Weiss - J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 634

Molti bambini vivono in casa a contatto con livelli di allergeni superiori al valore-soglia per elevato rischio asma



THE PREVALENCE OF ENVIRONMENTAL EXPOSURE TO PERCEIVED RIGGERS IN CHILDREN WITH MILD-TO-MODERATE ASTHMA: DATA FR THE CHILDHOOD ASTHMA MANAGEMENT PROGRAM (CAMP)

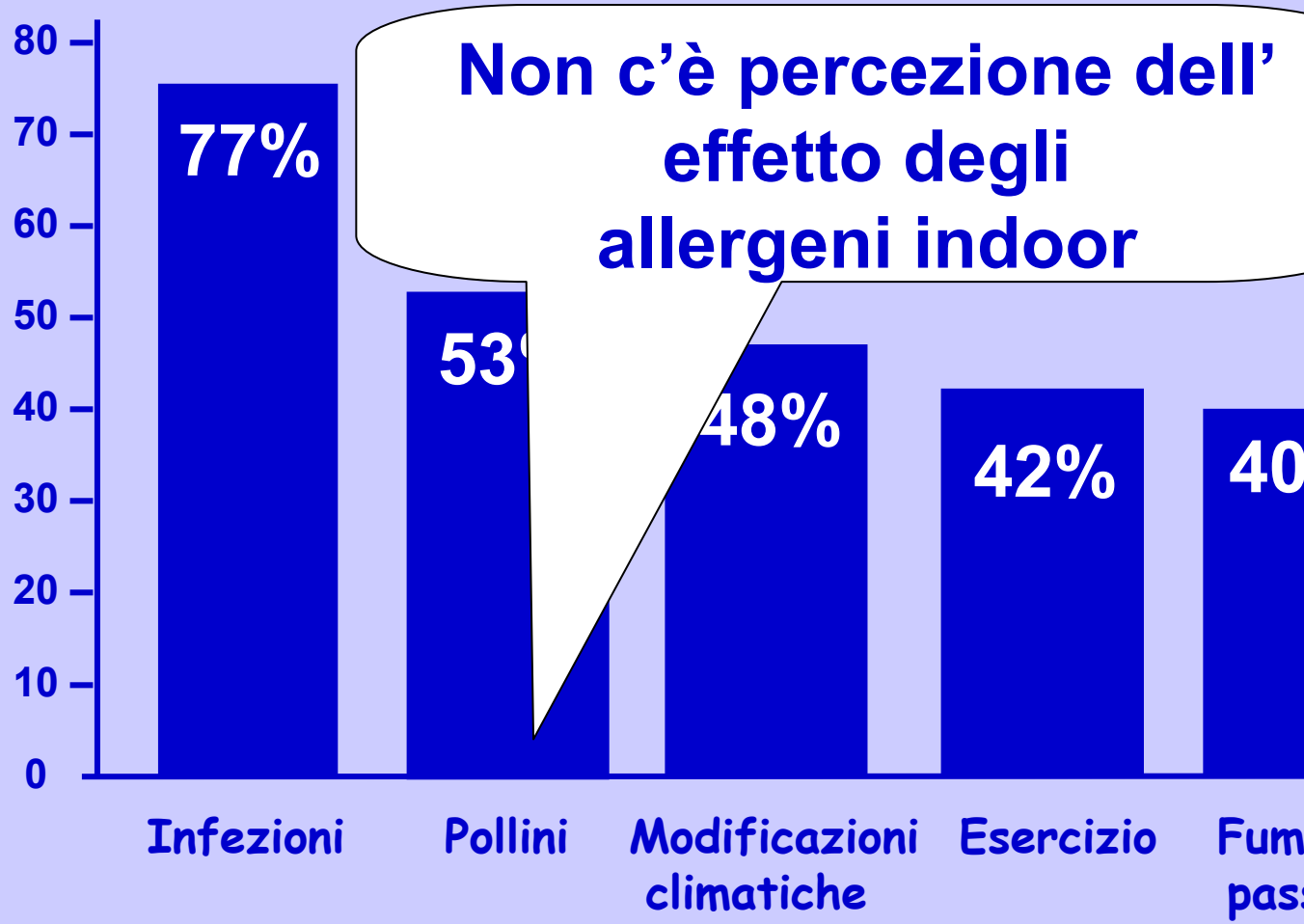
Weiss - JACI 2001; 107: 634

041 bambini
5-12 a) con
sma lieve-
noderato

nterviste

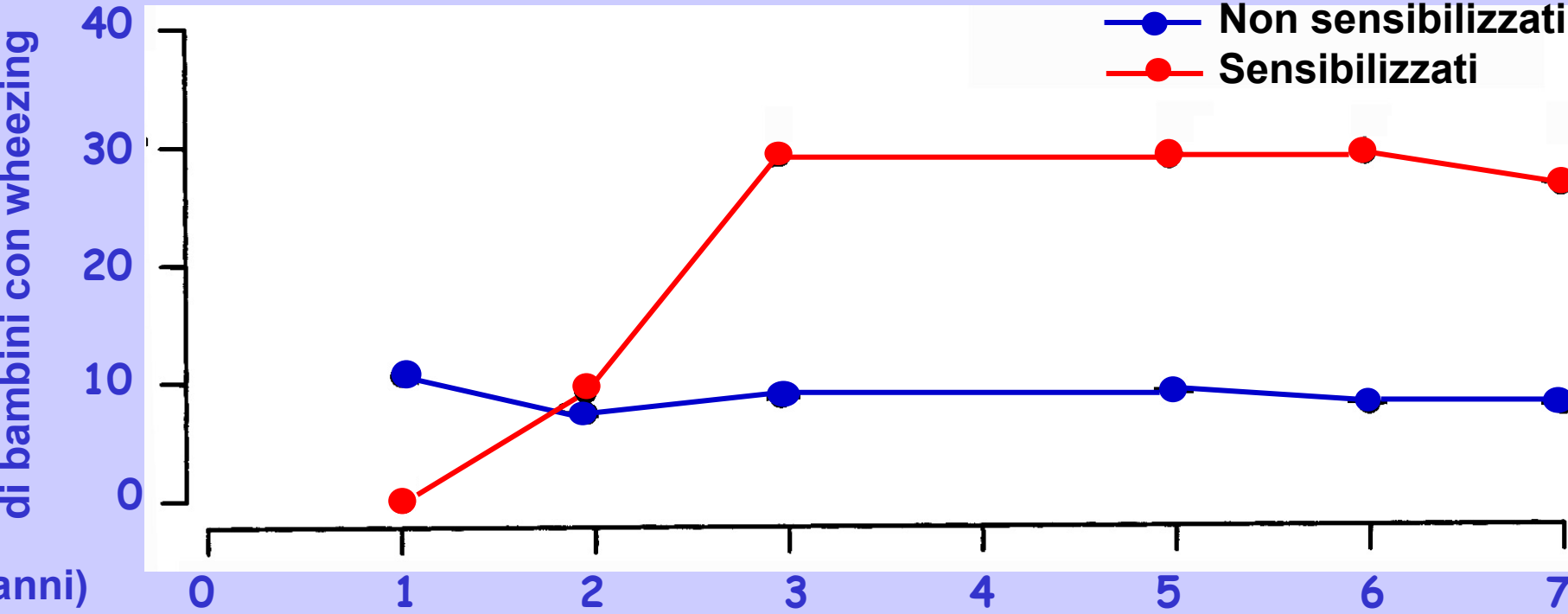
rick test

Fattori percepiti come causa di sintomi d'asm



rly exposure to house-dust mite and cat allergens a development of childhood asthma: a cohort study

Lau Lancet 2000; 356: 1392



- C'è un'importante correlazione tra la sensibilizzazione all'acaro della polver epitelio del gatto e wheezing che diventa significativa a 3 anni di età

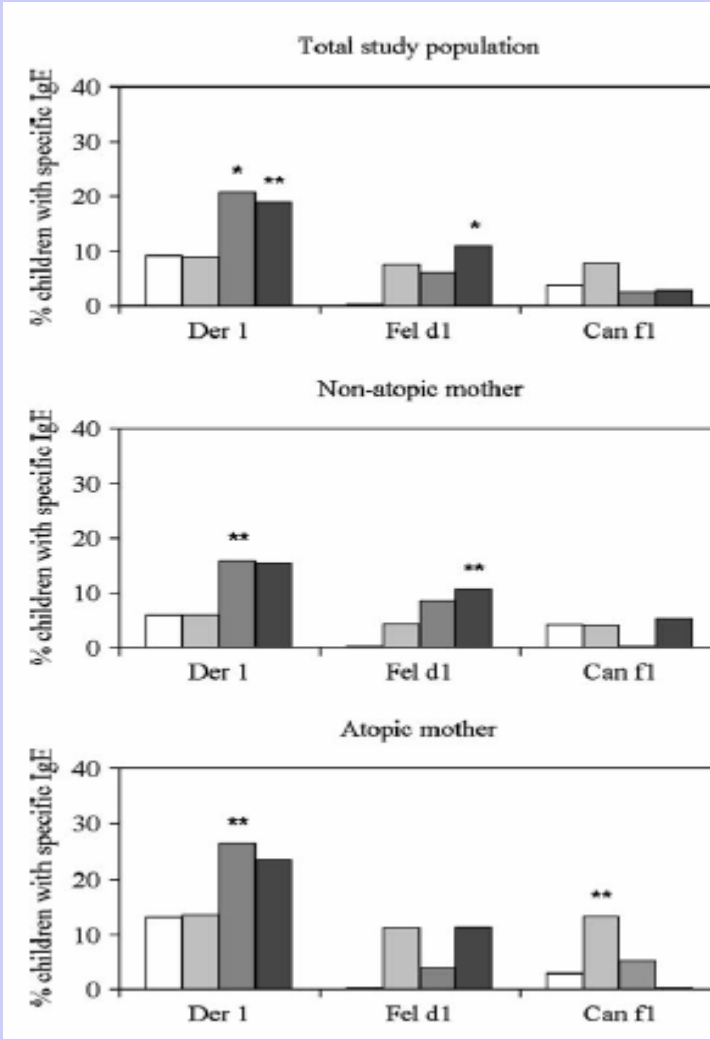
- Bambini sensibilizzati verso allergeni indoor hanno mostrato all'età di 7 ann una maggiore reattività bronchiale rispetto a quelli privi di tale sensibilizzazione

ergen exposure in infancy and the development sensitization, wheeze, and asthma at 4 years

Brussee EJ et al. - J Allergy Clin Immunol 2005;115:946-52

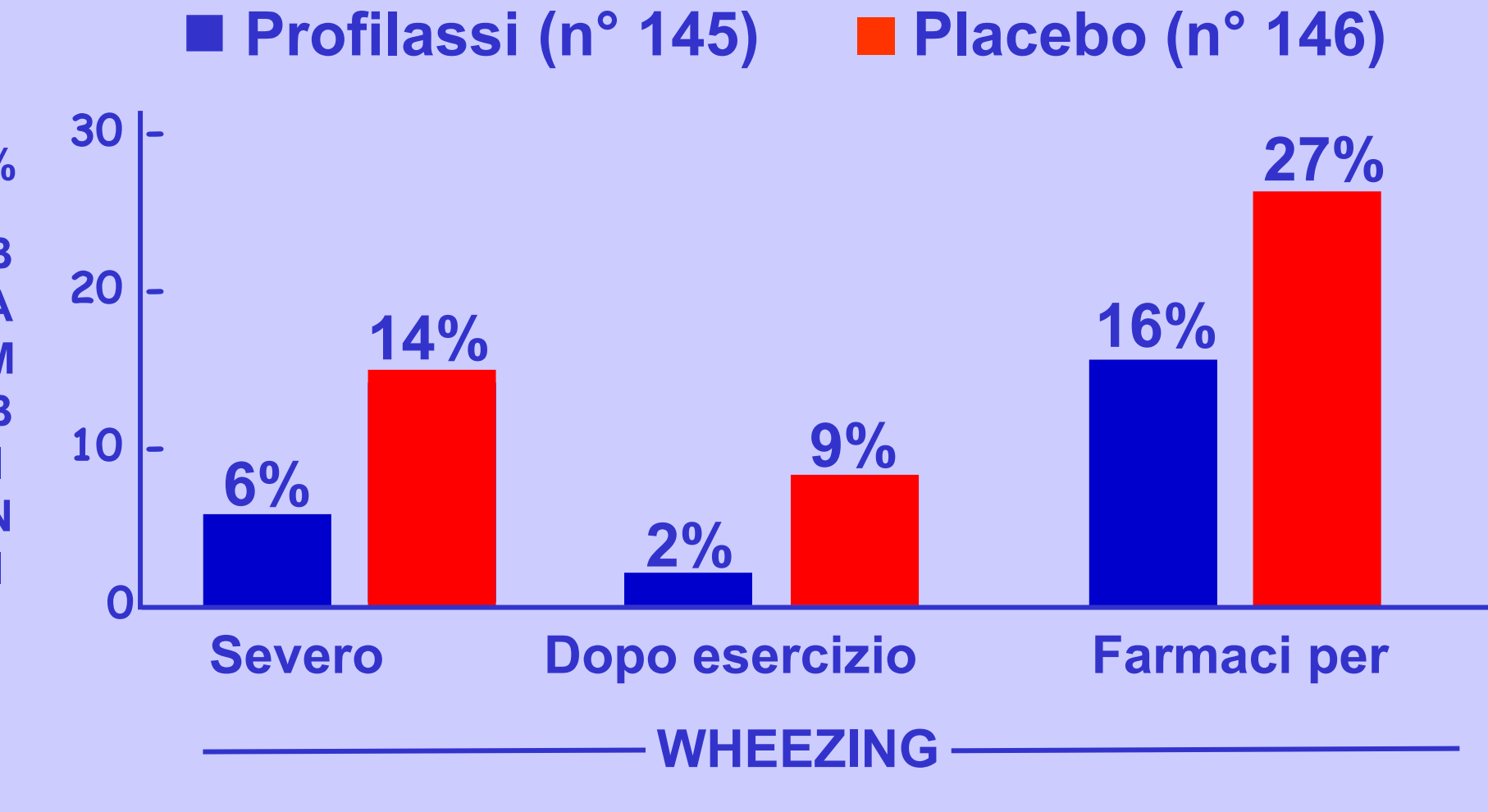
etti dell'esposizione agli allergeni
cari, epitelio di cane e gatto -
4146 lattanti (età media 3 mesi)
o senza madre atopica sull'
orgenza di sensibilizzazione,
eezing e asma nei primi
nni di vita

bambini con madri atopiche,
è correlazione tra esposizione
ergenica, sensibilizzazione,
eezing e comparsa di asma



FECT OF ENVIRONMENTAL MANIPULATION IN PREGNANCY AN ARLY LIFE ON RESPIRATORY SYMPTOMS AND ATOPY DURING FIRST YEAR OF LIFE: A RANDOMISED TRIAL IN HIGH RISK INFANTS

Custovic - Lancet 2001; 358: 188

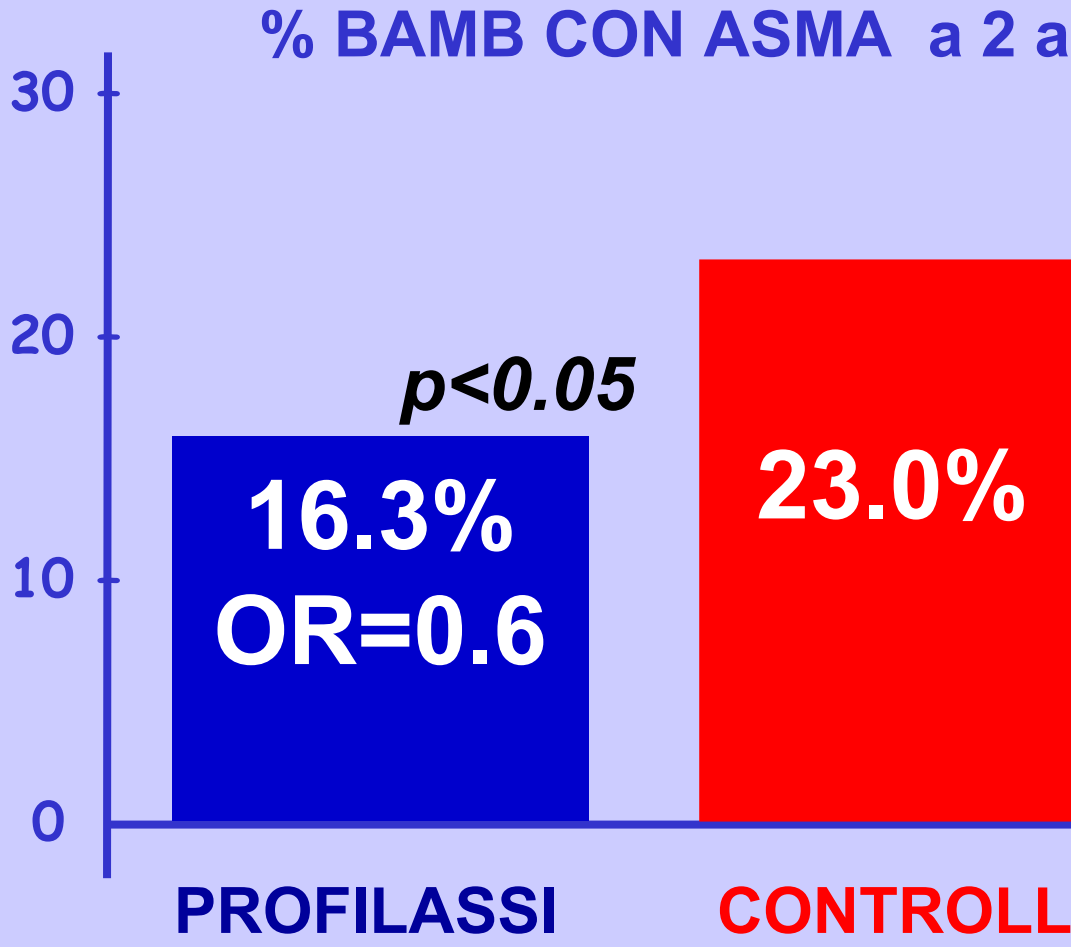


he Canadian asthma prymary prevention stud
outcomes at 2 years of age

Becker - J Allergy Clin Immunol 2004;113:650

45 lattanti ad
lto rischio
storia familiare
i asma)

iduzione di
olvere, animali
omestici, fumo
assivo

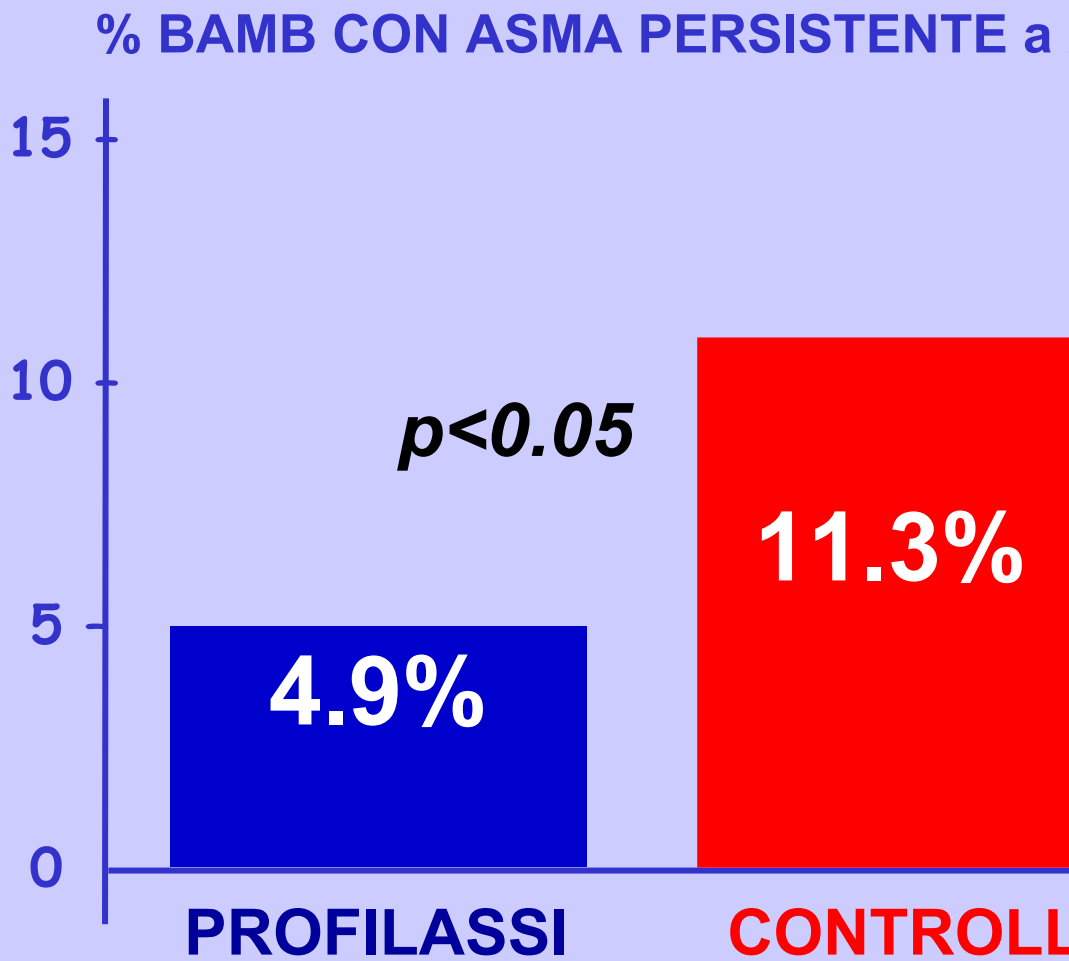


he Canadian asthma primary prevention stud outcomes at 2 years of age

Becker - J Allergy Clin Immunol 2004;113:650

45 lattanti ad
lto rischio
storia familiare
i asma)

iduzione di
olvere, animali
omestici, fumo
assivo

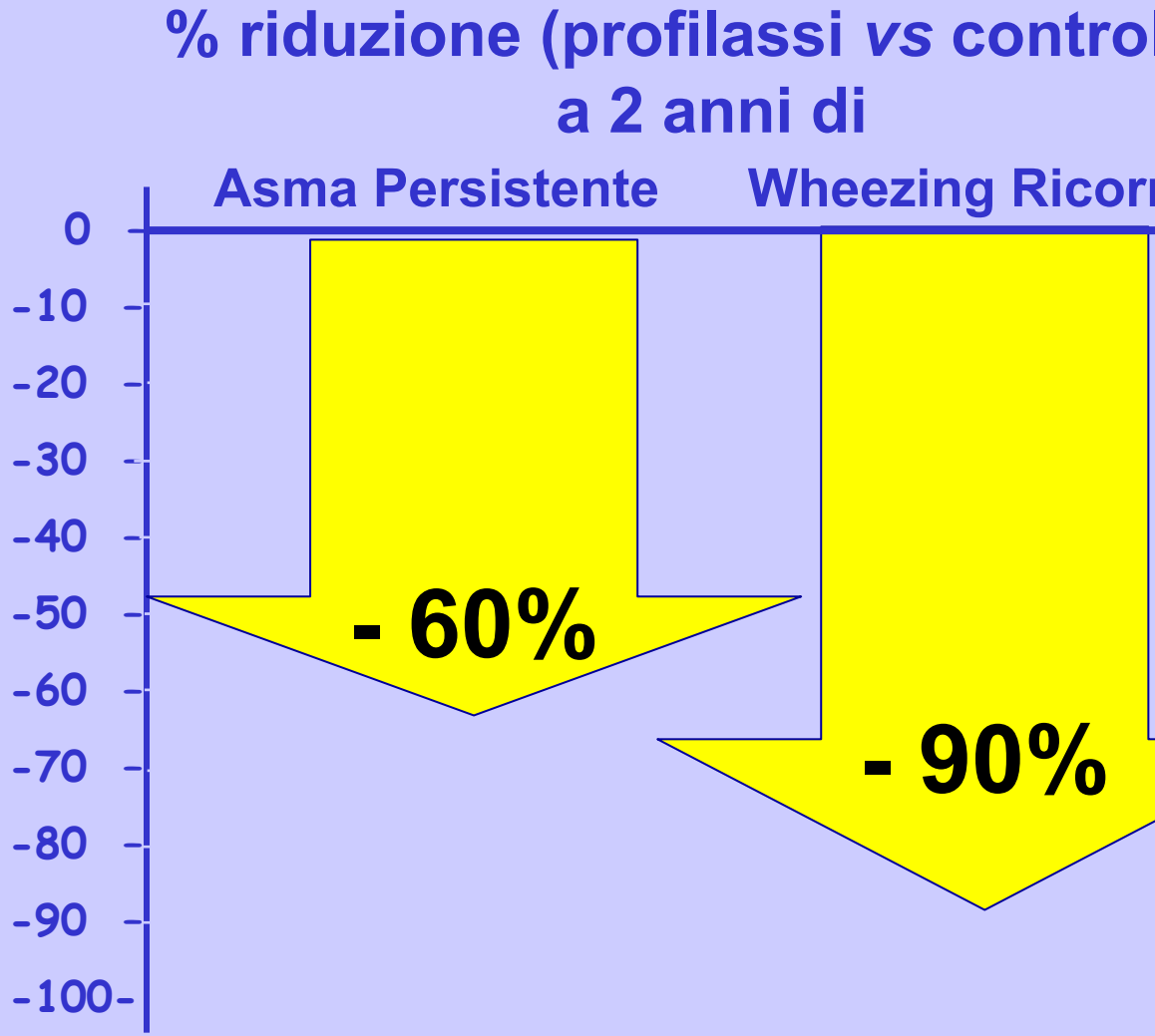


e Canadian asthma primary prevention study
outcomes at 2 years of age

Becker - J Allergy Clin Immunol 2004;113:650

45 lattanti ad
lto rischio
storia familiare
i asma)

iduzione di
olvere, animali
omestici, fumo
assivo



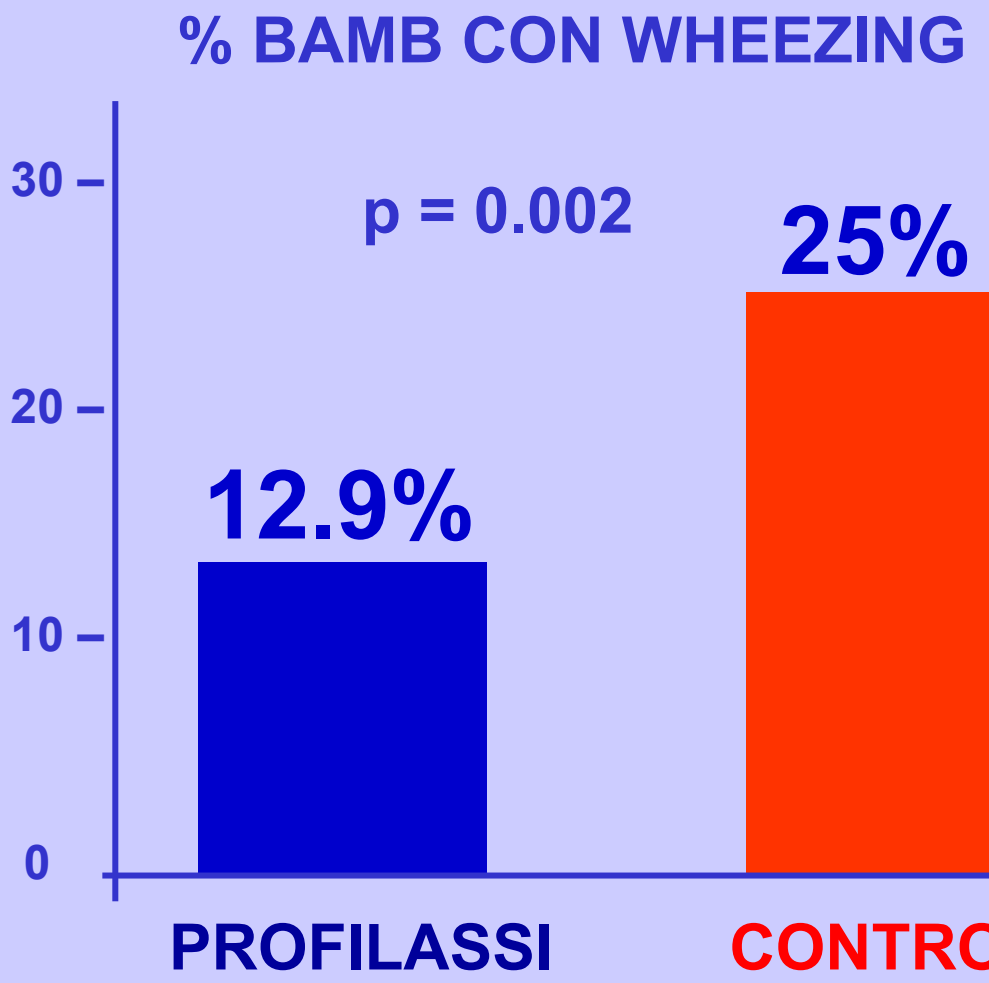
THE CANADIAN CHILDHOOD ASTHMA PRIMARY REVENTION STUDY: OUTCOMES AT 7 YEARS OF A

Chan-Yeung - J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 49

45 lattanti ad
lto rischio (storia
amiliare di asma)

iduzione della
olvere, animali
omestici, fumo
assivo

alutazione a 7a



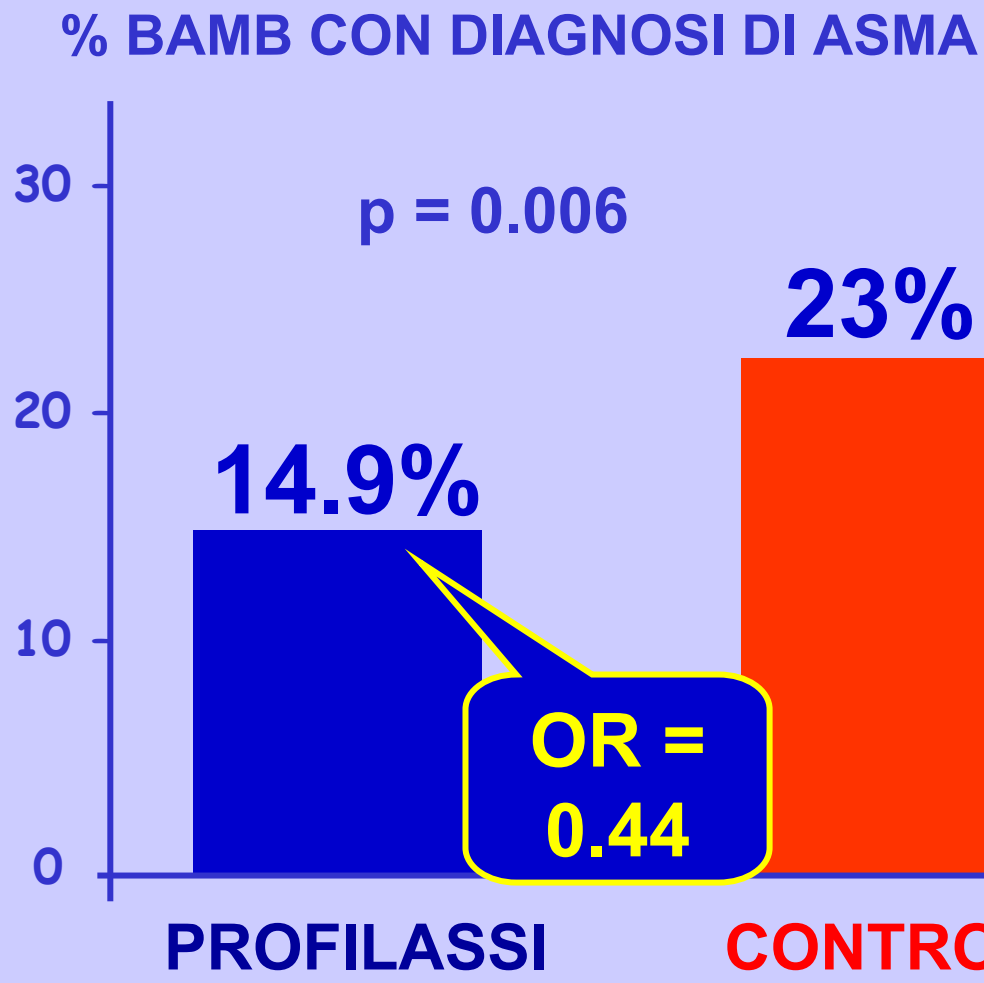
THE CANADIAN CHILDHOOD ASTHMA PRIMARY REVENTION STUDY: OUTCOMES AT 7 YEARS OF AG

Chan-Yeung - J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 49

45 lattanti ad

La profilassi mbientale non ha avuto effetti significativi sulla comparsa della sensibilizzazione

alutazione a 7a



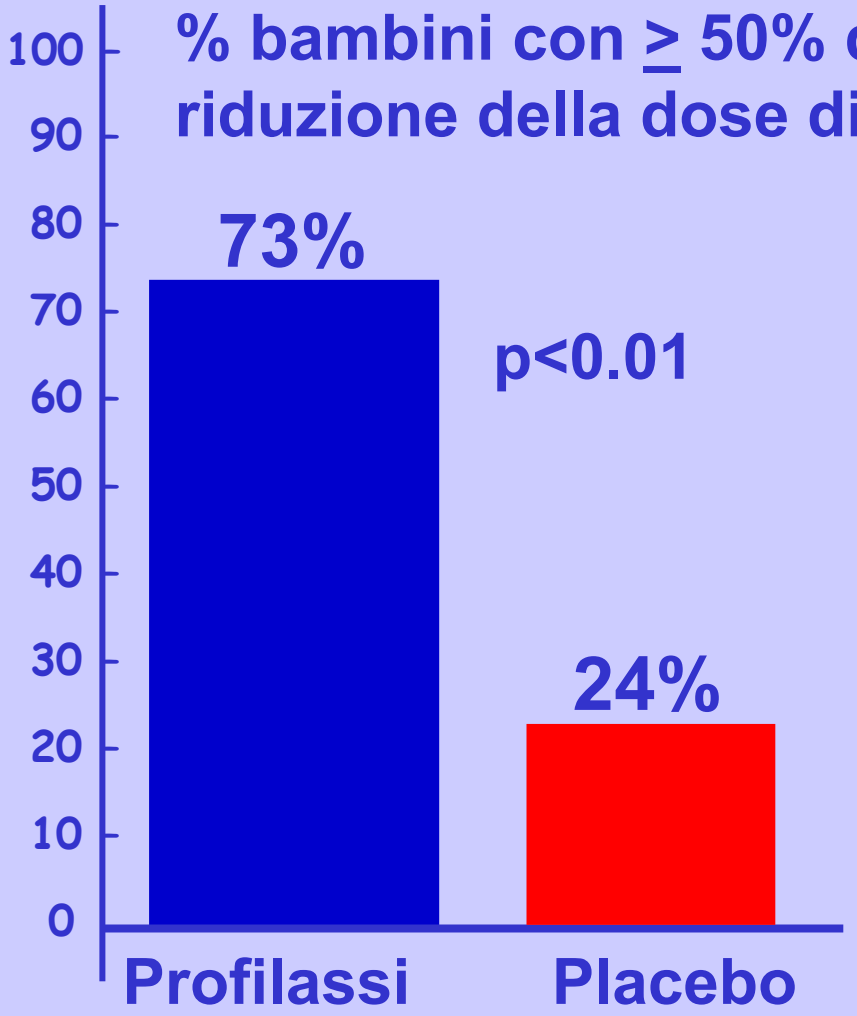
ECT OF MATTRESS AND PILLOW ENCASINGS ON CHILDRE WITH ASTHMA AND HOUSE DUST MITE ALLERGY

Halken - J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 169

0 bambini (6-15a)
on asma allergico
a acari

Coprimaterasso e
opricuscino vs.
lacebo

ollow-up di 1 anno



vention of asthma during the first 5 years of l a randomized controlled trial

Marks GB et al. - J Allergy Clin Immunol 2006;118:53-61

516 bambini ad alto rischio ambientale e/o familiare per patologie allergiche e respiratorie, follow-up nei primi 5 anni di vita

La riduzione della polvere domestica e l'aggiunta nella dieta di omega-6 e omega-3 non hanno determinato una variazione significativa dell'insorgenza di asma, wheezing o atopia

rennial allergen sensitisation early in life and chro asthma in children: a birth cohort study

Illi S, von Mutius E et al. - Lancet 2006; 368: 763–70

314 bambini seguiti dalla nascita fino a 13 anni di età

90% con wheezing non atopico era asintomatico in età colare ed era caratterizzato da una normale funzionalità olmonare alla pubertà

a sensibilizzazione ad allergeni perenni (acari, epitelio di ca gatto) nei primi 3 anni di vita era correlata ad una riduzione ella funzionalità respiratoria in età scolare

n epoche di vita più tardive, la sensibilizzazione ed esposizio erso allergeni perenni non ha mostrato effetti clinico-trumentali significativi

FOOD ALLERGEN SENSITIZATION IN INNER-CITY CHILDREN WITH ASTHMA

Wang - J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1076

ASSOCIATION BETWEEN INDOOR RENOVATION ACTIVITIES AND ECZEMA IN EARLY CHILDHOOD.

Herbarth Int J Hyg Envirn Health 2006 in press

536 ch born in
1/92 and followed to
7/98

during
life

- ✓Exposure emissions due to redecoration activities seem to be associated with the risk of eczema and allergic symptoms.
- ✓Prevention of allergic disorders should include the avoidance of such activities around birth and in the first year of life.

Etiologia

li agenti etiologici più importanti nelle infezioni delle
asse vie aeree nei bambini in età prescolare sono:

irus Respiratorio Sinciziale (VRS)

irus Influenzali A e B

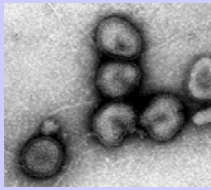
denovirus

cornavirus (Rhinovirus)

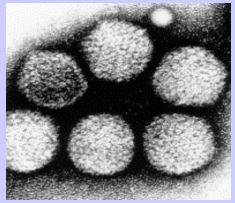
irus Parainfluenzali I e III

etapneumovirus

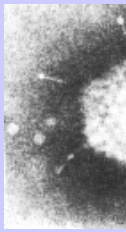
VRS



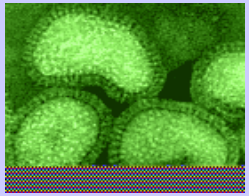
Influenz



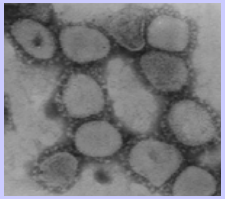
Adenovirus



Picorna



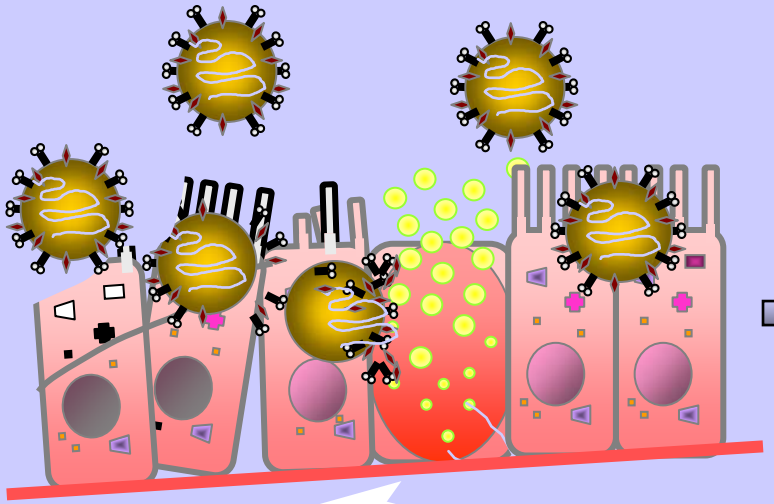
Parainfluenza



Metapneumovirus

RSV-induced airway epithelial cell injury

Silvestri M et al. Paediatr Respir Rev 2004; 5: S81-7



zione delle
e epiteliali

Flogosi & chemiotass
attivazione dei neutr

Rilascio dei metabolit
dell'acido arachidonic

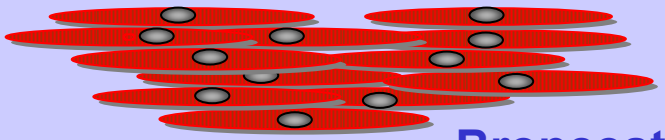
Risposta immunitaria
antigeni virali (Th_1 o

Riflessi
Neurogenici

Upregulation dell'
infiammazione
neurogenica

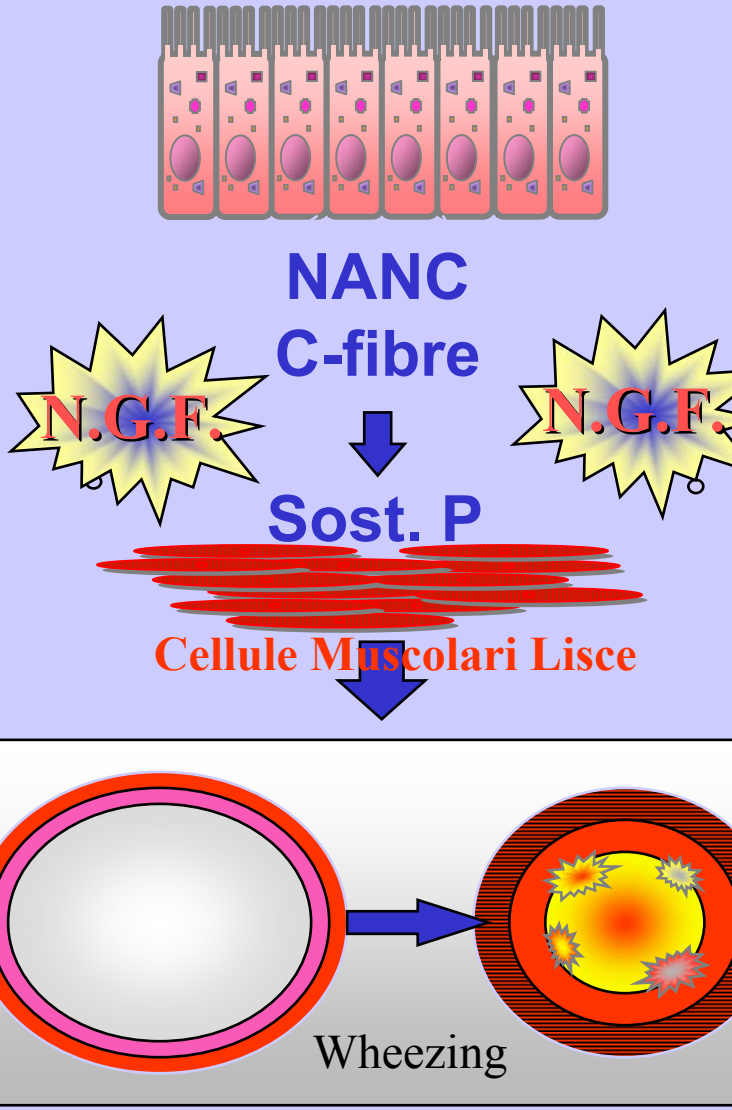
ilatazione
giogenesi

Edema



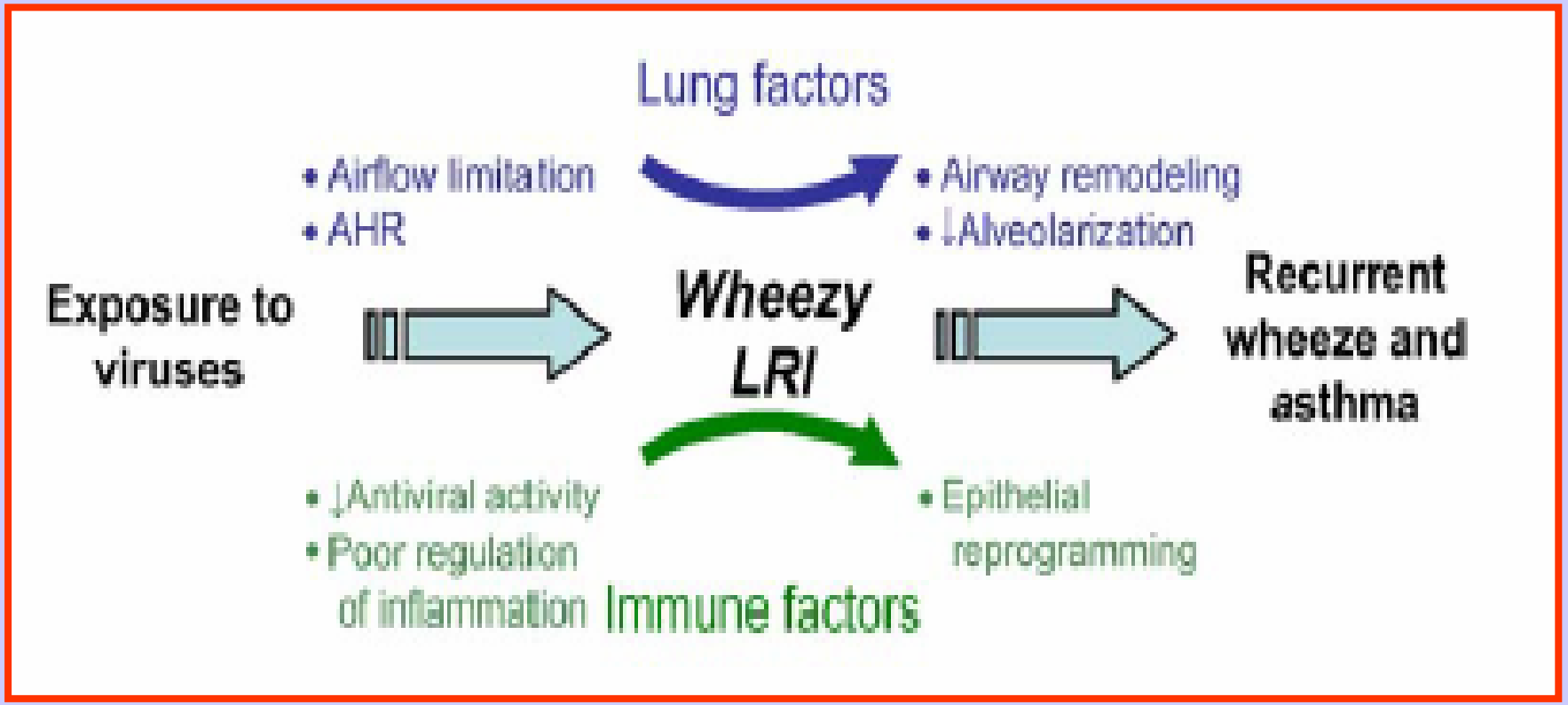
Broncostruzione

Wheezing post-bronchiolite



ffects of viral respiratory infections on lu development and childhood asthma

Gern JE et al - J Allergy Clin Immunol 2005;115:668-74



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

Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and amydia pneumoniae infections in children with wheez

Esposito - Eur Respir J 2000; 16: 1142

bambini (2-14a)
on wheezing acuto

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

Nessuno dei bambini trattati con aritromicina ha mostrato un nuov episodio di wheezing (p=0.0005)

Risk Factors of Bronchial Hyperresponsiveness In ildren With Wheezing-Associated Respiratory Infect

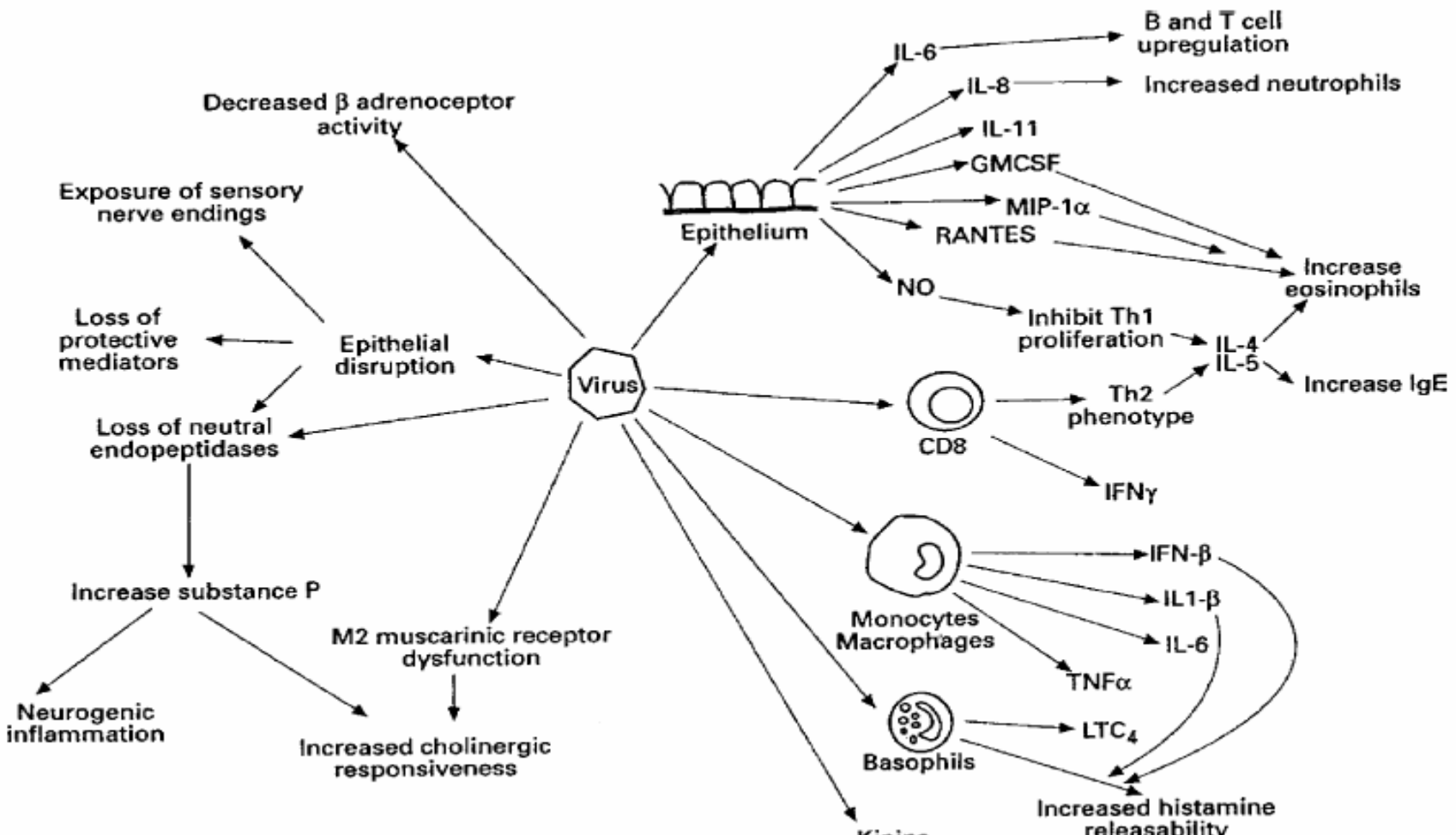
Futrakul S et al. - Pediatric Pulmonology 2005 40:81–87

106 bambini (età 2 mesi – 5 anni) con storia clinica di wheezing correlato ad infezioni respiratorie

I soggetti con iperreattività bronchiale mostravano una correlazione positiva con:

storia familiare di reattività delle vie aeree (OR 6,31)
asma nella madre (OR 3,45)
allattamento materno < 3 mesi (OR 3,18)
fumo passivo (OR 3,0)

RUS INFECTIONS, WHEEZE AND ASTHM



PAEDIATRIC RESPIRATORY REVIEWS (2003) 4, 184–

equent use of chemical household products is associat with persistent wheezing in pre-school age children

A Sherriff et al. - Thorax 2005; 60: 45–49

7019 bambini seguiti dalla nascita fino a 3.5 anni

E' stato valutato l'effetto di vari prodotti chimici (disinfettanti, candeggina, smacchiatori, pesticidi etc utilizzati dalle madri in epoca pre-natale per la pulizia della casa

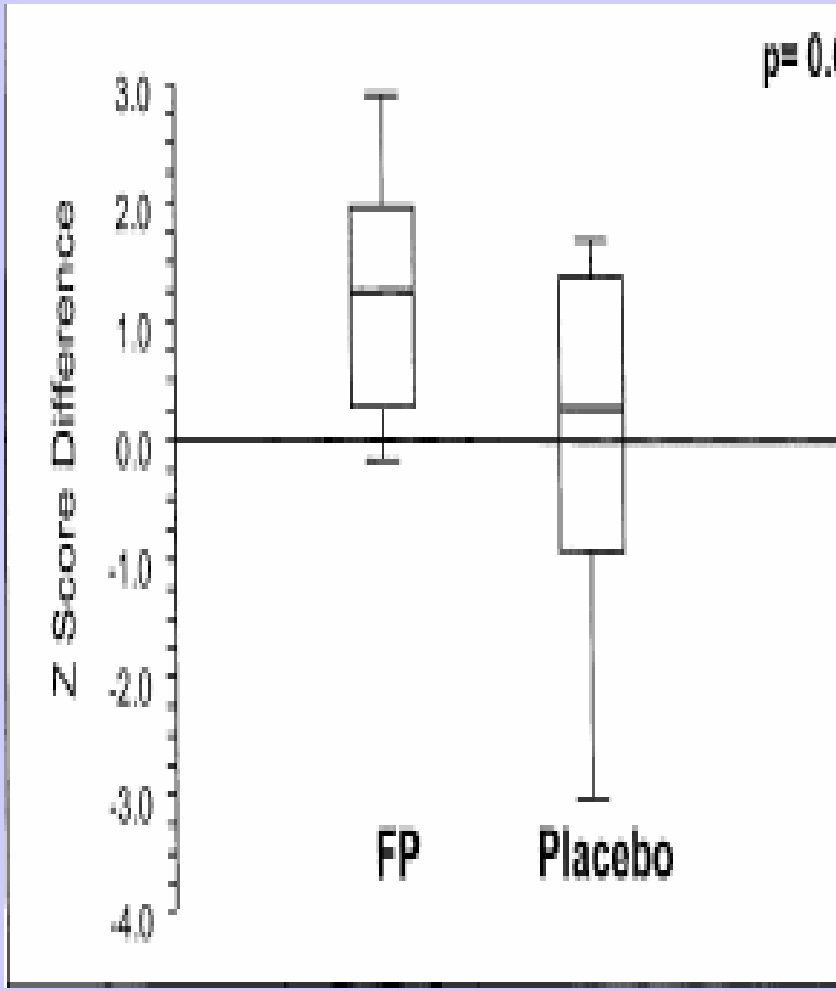
L'utilizzo frequente di prodotti chimici durante la gravidanza è correlato alla comparsa di wheezing persistente in età pediatrica

ticasone Improves Pulmonary Function in Child under 2 Years Old with Risk Factors for Asthma

Teper AM et al . - Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 587–590

6 bambini di età < 2a con neezing ricorrente e fattori di schio per asma;
ticasone (125 mcg/bid) placebo per 6 mesi

o Z score (valutazione della nzionalità respiratoria, score ntomatologico, uso di β2 al sogno e ricoveri in p.s.) è gnificativamente più elevato i bambini in terapia con ticasone vs. placebo



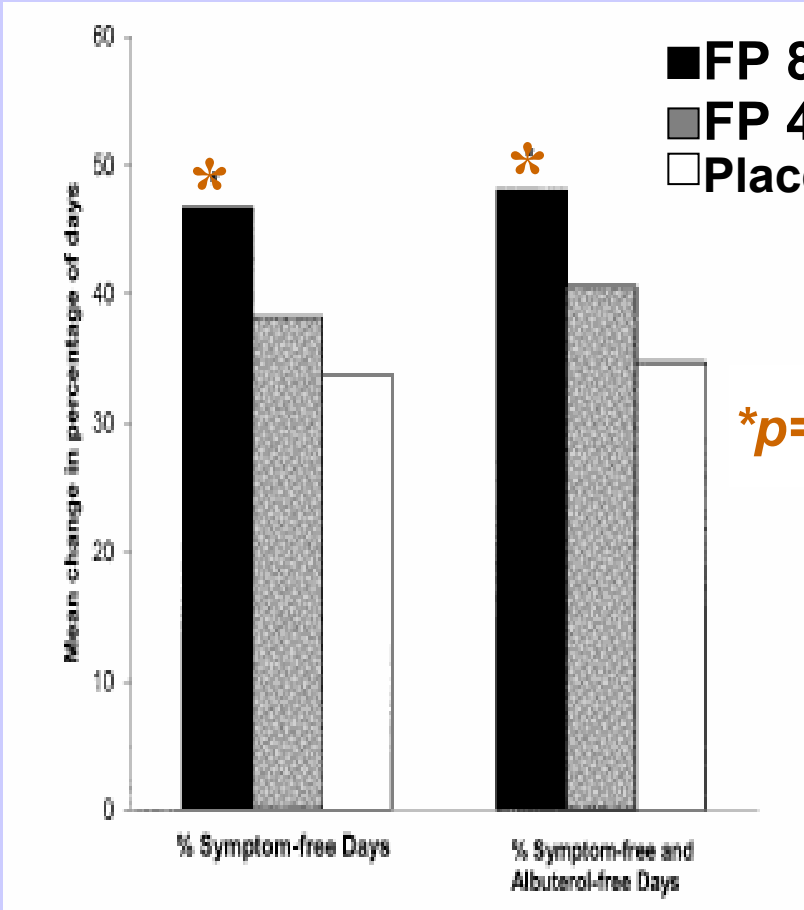
Efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate chlorofluorocarbon in 2- to 4-year old patients with asthma: results of a doubleblind, placebo-controlled study

Wasserman RL et al. - Ann Allergy Asthma Immunol. 2006;96:808–818

2 bambini asmatici (età 24-47 mesi) erapia con fluticasone propionato ncg, 88 mcg bid o placebo per 12 mane

ambini in terapia con fluticasone mcg bid hanno mostrato un emento del 13% dei giorni liberi da omi e da utilizzo di salbutamolo ,02)

ssuna rilevante modificazione a cortisoluria



ong-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

285 bambini (età 2-3 a) ad alto rischio di sviluppare asma bronchiale in terapia per 2 anni con fluticasone propionato (88 mcg bid) o placebo

l gruppo in terapia con fluticasone ha mostrato una ignificativa riduzione delle riacutizzazioni ($p<0,001$), ell'uso di beta-2 al bisogno ($p<0,001$) ed un aumento ignificativo del numero di giorni privi di sintomi

Nessuna modificazione della storia naturale dell'asma lopo 2 anni di terapia

econdary prevention of asthma by the use of Inhale Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study

Murray CS et al. - Lancet 2006; 368: 754–62

00 bambini (età media 1,2 anni) in terapia con placebo o

L'utilizzo precoce di fluticasone ropionato per via inalatoria nella terapia del wheezing in età pre-scolare non ha nfluito sulla storia naturale dell'asma, su declino della funzionalità respiratoria e sulla reattività delle vie aeree

ersistente, uso di farmaci anti-asmatici, funzionalità olmonare e reattività delle vie aeree

ectiveness of budesonide nebulising suspens compared to disodium cromoglycate in early childhood asthma

Zielen S et al. - Curr Med Res Opin. 2006;22:367-73

82 bambini (11-31 mesi) con wheezing ricorrente (1 o più riacutizzazioni negli ultimi 3 mesi) in terapia aerosolica per 3 mesi con budesonide 0,5 mg bid o disodiocromoglicato 20 mg tid

Il gruppo in terapia con budesonide ha mostrato un minor numero di riacutizzazioni (p=0,003) ,di giorni e notti senza tosse (p=0,062) rispetto al disodiocromoglicato

Gli effetti della budesonide sono rimasti costanti per i 6 mesi successivi al trial

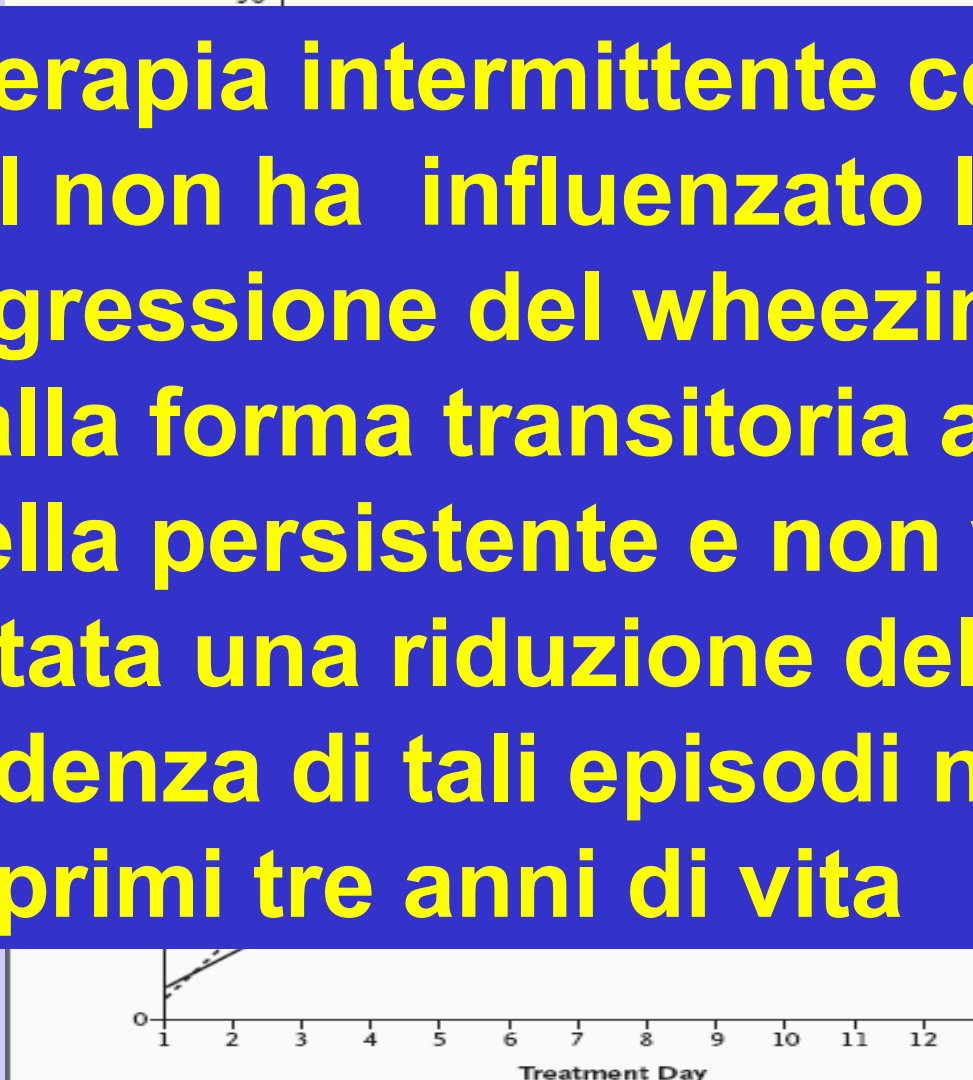
Intermittent Inhaled Corticosteroids in Infants with Episodic Wheezing (PAC study)

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

1 lattanti dell'età di 1 mes
rapia intermittente con
esonide (400 mcg/die) o
ebo per 2 settimane dalla
parsa di wheezing

ssuna differenza
ificativa tra i due gruppi
giorni liberi da sintomi,
odi di wheezing,
rgenza di dermatite
ica

La terapia intermittente c
CSI non ha influenzato l
progressione del wheezin
dalla forma transitoria a
quella persistente e non
è stata una riduzione del
incidenza di tali episodi n
primi tre anni di vita



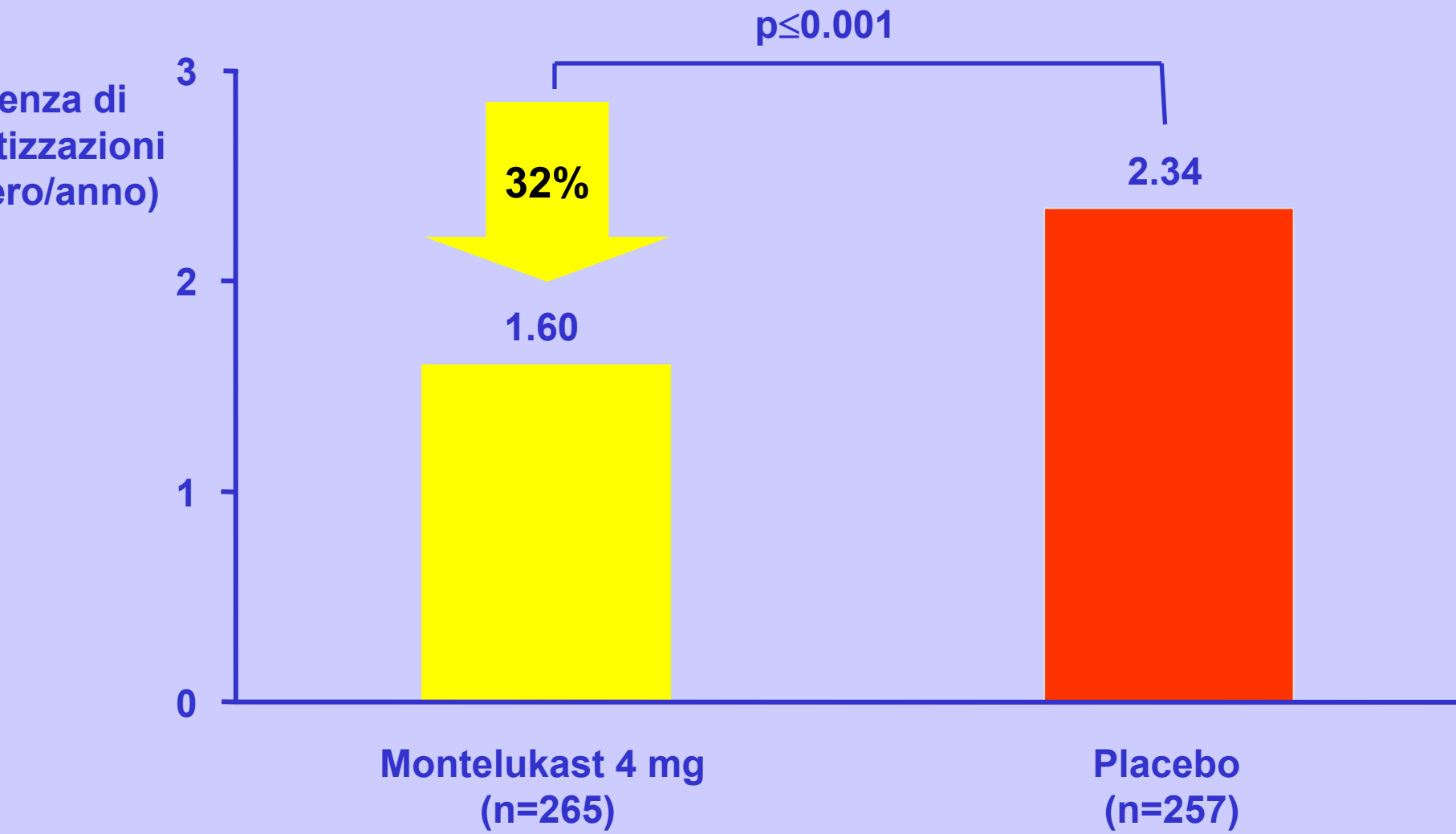
lontelukast Reduces Asthma Exacerbations i
to 5-Year-Old Children with Intermittent Asthr

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

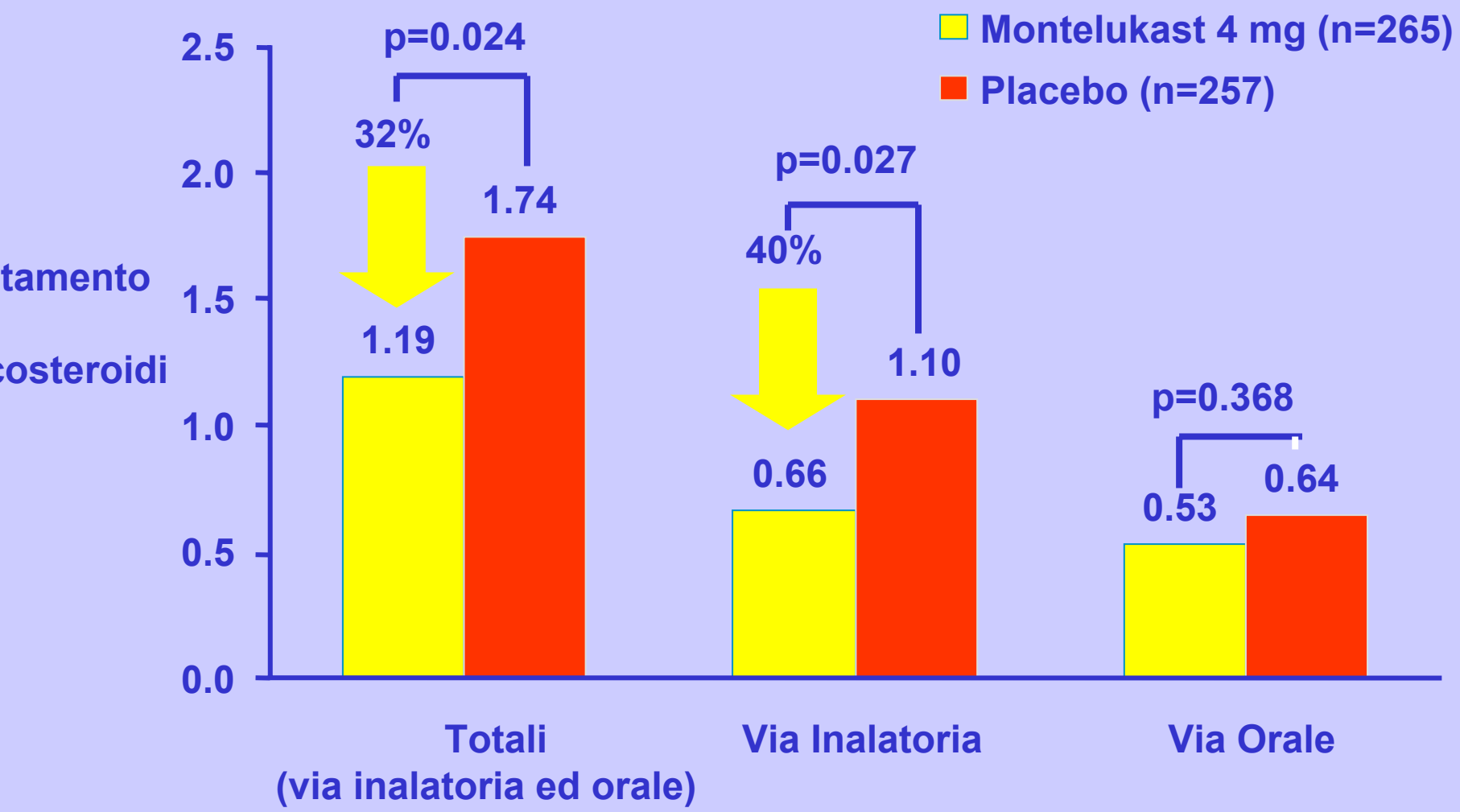
Studio PREVIA: ruolo del Montelukast nel prevenire le
esacerbazioni asmatiche virus - indotte in bambini di et
prescolare con asma intermittente

549 bambini, randomizzati in due gruppi:
Montelukast 4 o 5 mg/die per 12 mesi
Placebo per 12 mesi

Montelukast ha ridotto significativame
la frequenza delle riacutizzazioni



Montelukast ha significativamente ridotto
ricorso ai Corticosteroidi (inalatori + Ora



The natural history of asthma

Reed CE - J Allergy Clin Immunol 2006;118:543-8

Fattori predittivi di persistenza e severità dell'asma in età pediatrica

- everi e frequenti episodi di wheezing in età prescolare
- nizio durante l'età scolare
- toria familiare di asma e allergia
- gE totali elevate
- ositività precoce al Prick test
- Comparsa precoce di iperreattività bronchiale
- levata frequenza di infezioni respiratorie
- lancanza di contatto con altri bambini
- Rapporti difficili tra i genitori

thma research: the real action is in childr

Bush A – Paediatric Respiratory Reviews 2005; 6: 101–110

Punti pratici

venti intrauterini possono determinare modificazioni del calibro delle
e aeree, che correlano con fenotipi precoci di wheezing e riduzione p
pida della funzionalità polmonare in età successive con maggiore
edisposizione alla BPCO

on tutti i bambini con wheezing in età prescolare sviluppano asma
onchiale

ambini con pregressa displasia broncopolmonare sono caratterizzat
ricorrenti episodi di ostruzione delle vie aeree durante l'età prescola
scolare

ambini con fibrosi cistica possono evidenziare un' ostruzione delle
ccole vie aeree che non correla con la sintomatologia clinica

sthma research: the real action is in childh

Bush A – Paediatric Respiratory Reviews 2005; 6: 101–110

Strategie del futuro

fettuare indagini invasive in bambini con wheezing solo
ste consentono di ottenere informazioni utili

ovare un test affidabile per lo studio della funziona
piratoria nei lattanti e nei bambini in età prescolare

eterminare i meccanismi che danno inizio alle modificazioni d
ttura delle vie aeree nell'asma e la loro correlazione con
gosi delle vie aeree, in modo tale da identificare il fatt
ogenetico che conduce un bambino con wheezing all'as
nchiale

sthma research: the real action is in childr

Bush A – Paediatric Respiratory Reviews 2005; 6: 101–110

Strategie del futuro

efinire i processi patologici che coinvolgono le vie aere
ei pazienti con fibrosi cistica e se questi sono correlati
lla flogosi, all'infezione o ad entrambi i meccanismi

alutare le complicanze a lungo termine dei nati con part
re-termine e stabilire una terapia adeguata

Grazie!!

Arrivederci a Napoli…….