

**La prevenzione delle Infezioni
Respiratorie Ricorrenti :
“il ruolo degli immunomodulanti”**

Domenico De Mattia

**Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva
Università di Bari**

**XVIII Congresso Nazionale SIPPS
Hotel President – Lecce 28-31 ottobre 200**

IRR

(in particolare alte vie respiratorie)

- Problema comune in età pediatrica
- Importanti limitazioni della vita sociale dei bambini predisposti (frequenza asilo, scuola)
- Fonte di preoccupazione e di disagio per i genitori

Definizione del bambino con IRR

- Più di 6 infezioni respiratorie per anno
- Più di una infezione respiratoria al mese (da ottobre a febbraio)
- Bambino che non presenti condizioni di base tali da giustificare il ricorrere delle infezioni

Condizioni patologiche di base

- Immunodeficienze primitive e/o secondarie
- Fibrosi cistica
- Sindrome delle cilia immobili
- Anomalie anatomo-funzionali dell'apparato respiratorio o cardiovascolare
- Allergie o le febbri periodiche

Epidemiologia delle IRR

- in Italia il 6% dei bambini in età prescolare
- soprattutto nei primi 2-3 anni
(per inesperienza del sistema immune
e per la sua fisiologica immaturità)

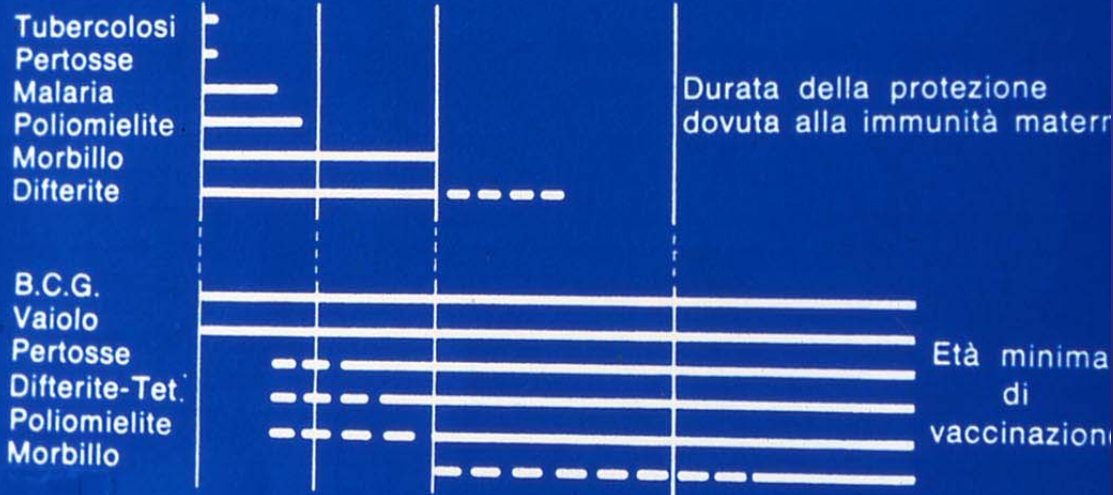
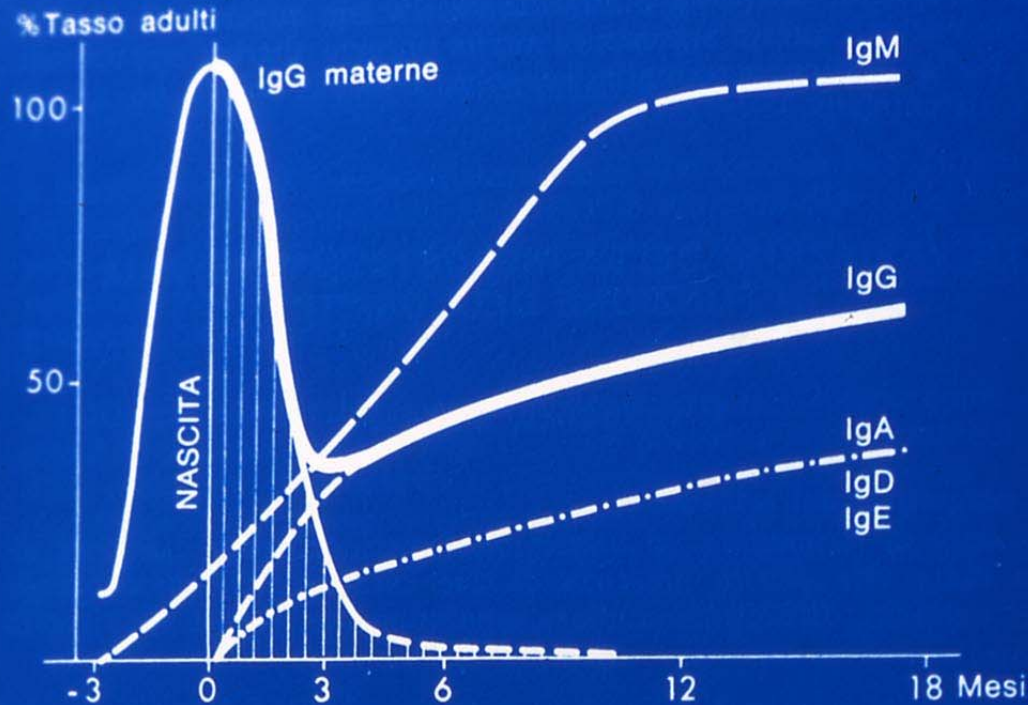
MODIFICHE DELLA FUNZIONE IMMUNOLOGICA NEI PRIMI DUE ANNI

Nascita

1 anno

2 anni

- citochine: normale produzione		-livelli di IgA secretorie vicini a quelli degli adulti
-bassa percentuale di linfociti T, prevalenza di T-citossici (CD8+)	-Ipersensibilità ritard. agli Ag della Candida presente in lattanti	-continuo aumento delle IgA sieriche
-attività CD8+ 60% e attività NK 15-40%		-attività citotossica dei T e delle NK si matura verso i 4-5 anni
-non memoria immunologica		-formazione della memoria a molti Ag polisaccaridici
-ridotti livelli dei componenti del complemento	-Livelli di molti componenti del Complemento normali	
-ridotta chemiotassi e fagocitosi dei GN		- malattie autoimmuni , immunocomplessi



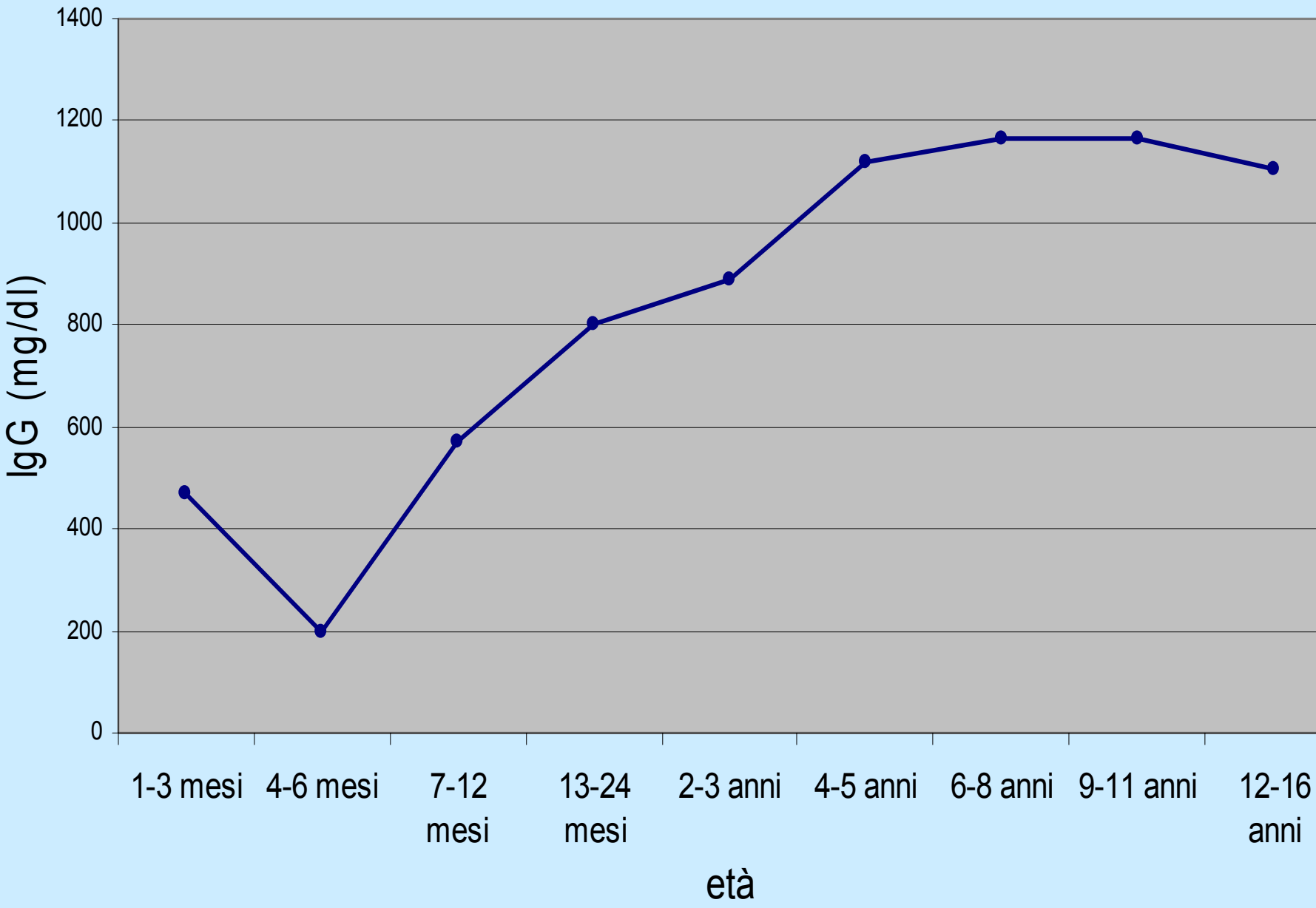
Andamento del livello di immunoglobuline seriche nel lattante (da HOBBS), durata della protezione specifica di origine materna ed età minima di vaccinazione.

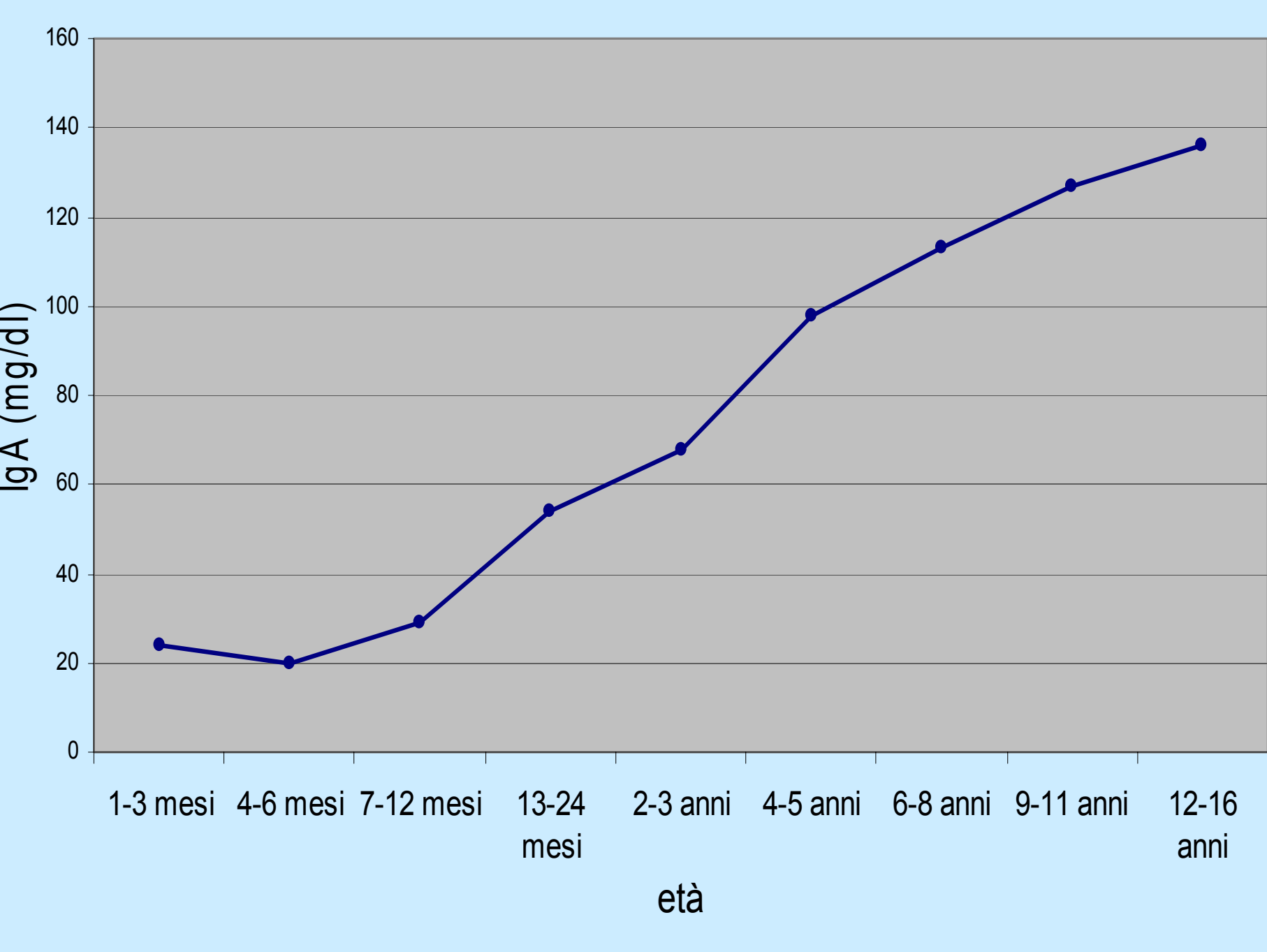
CONCENTRAZIONI DI ANTICORPI ANTI PRP IN VARIE POPOLAZIONI

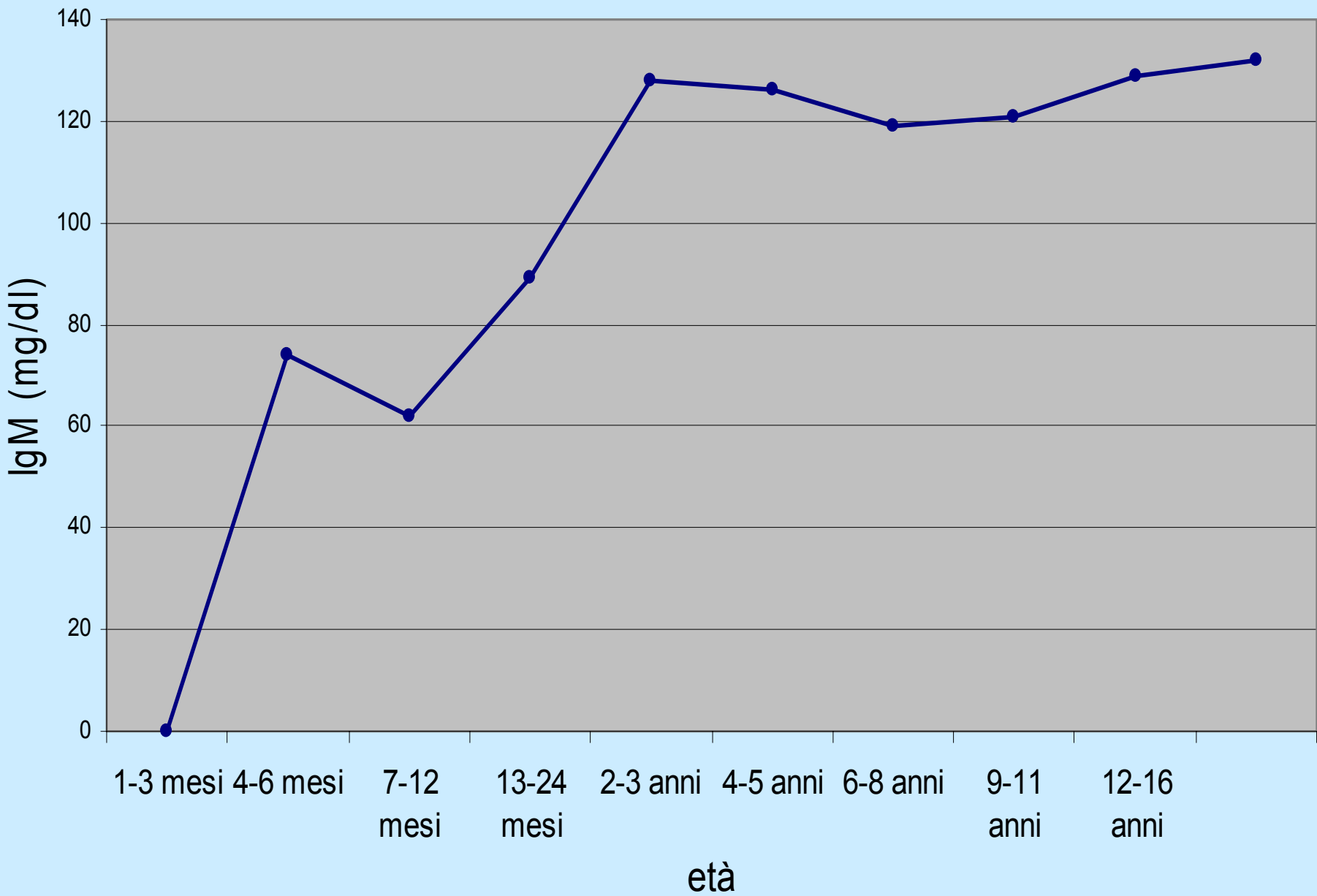
Gruppo studiato	N. di esaminati	NG prot. anticorpali/ml di siero (range)
Bambini		
Neonati	111	63 (44-89)
5-12 mesi	18	14 (7-26)
13-24 mesi	39	41 (23-73)
25-36 mesi	27	100 (49-210)
37-48 mesi	46	120 (62-238)
49-59 mesi	11	400 (120-1400)
Pz. agammaglobulinemici*	5	290 (210-380)
Adulti		
Donne partorienti	11	218 (166-287)
Volontari	48	358 (192-666)

* Siero ottenuto subito prima l'iniezione di gammaglobuline
(Kuklinska et al, Eur J Clin Microbiol, 3, 249, 1984)









Valori di normalità delle Sottopopolazioni linfocitarie

Sottopopolazioni	Neonato (%)	Oltre l'età neonatale (%)
CD3	58 +/- 7	75 +/- 7
CD4	44 +/- 11	45 +/- 10
CD8	21 +/- 9	25 +/- 9
CD19	15 +/- 5	10 +/- 5
CD16	10 +/- 3	15 +/- 7

MATURAZIONE DEL SISTEMA IMMUNE

-Tutti i bambini hanno fino a 3 anni una più o meno rilevante **difficoltà a montare risposte anticorpali** nei confronti di antigeni polisaccaridici.

-Ne risulta **rallentata la clearance dei patogeni** e ne viene favorita la permanenza anche sulle mucosa nasale e faringea.

-La scarsa efficienza delle risposte anticorpali è responsabile anche di **una difettiva memoria immunologica**: recidività della stessa infezione.

Meccanismi immunologici responsabili di IRR

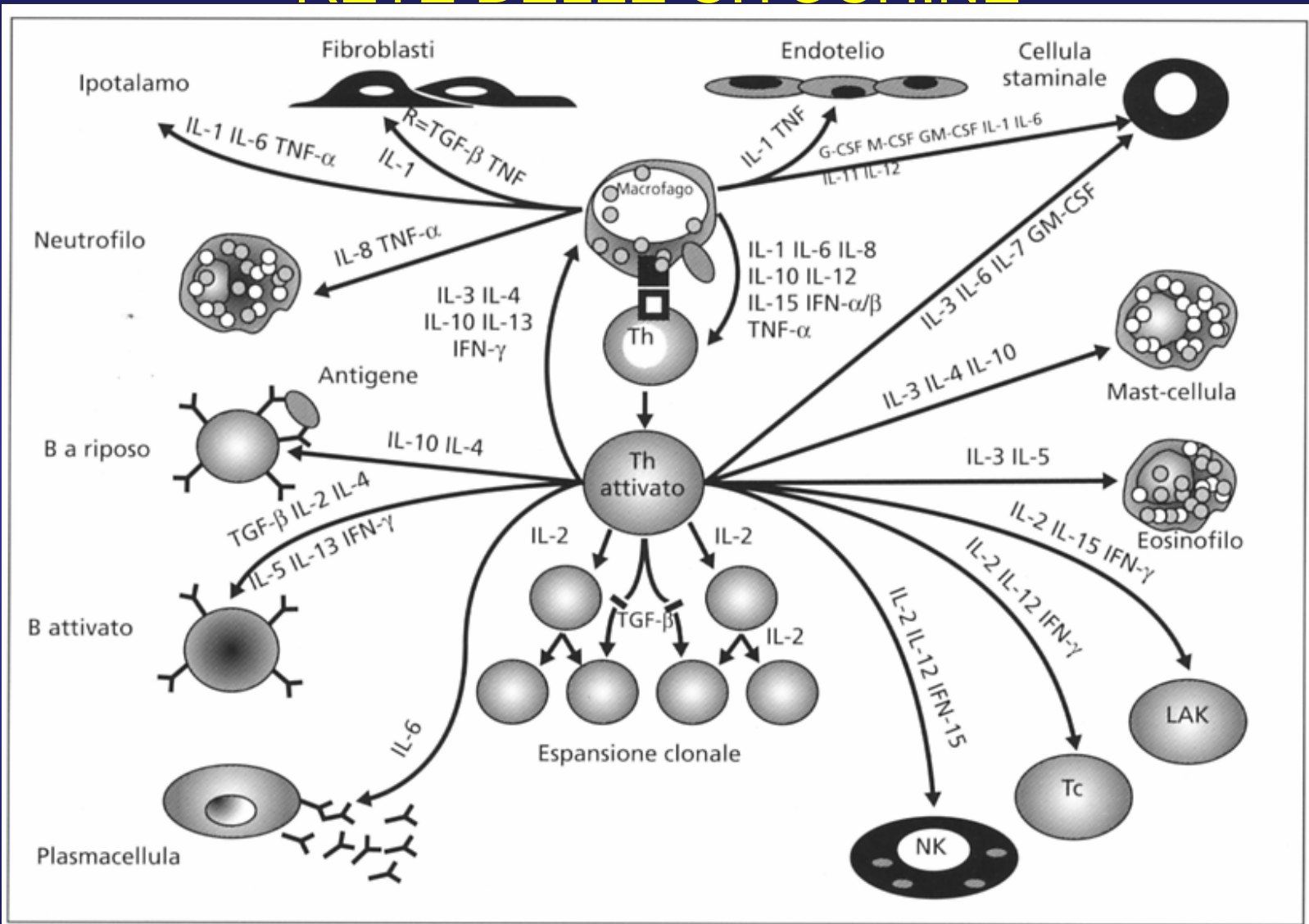
Principali deficit selettivi:

- **recettore IIIA(CD16-2) delle cellule NK**
- **sintesi di IL12**
- **fattore I del Complemento**
- **risposta con IL1 alle endotossine**
- **recettore per l'IFN-gamma**
- **interleukin receptor-associated kinase-4(IRAK-4)**
- **proteine leganti il mannosio**
- **capacità di difesa locale nei confronti di SBEA**

Meccanismi immunologici responsabili di IRR

- Il ruolo di queste alterazioni permanenti nelle IRR rimane in molti casi dubbio.
- Potrebbero essere invece inquadrabili nelle ID primitive: infatti provocano quadri clinici diversi dalle IRR, quali infezioni da batteri capsulati, virus erpetici o micobatteri.

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLA RETE DELLE CITOCINE



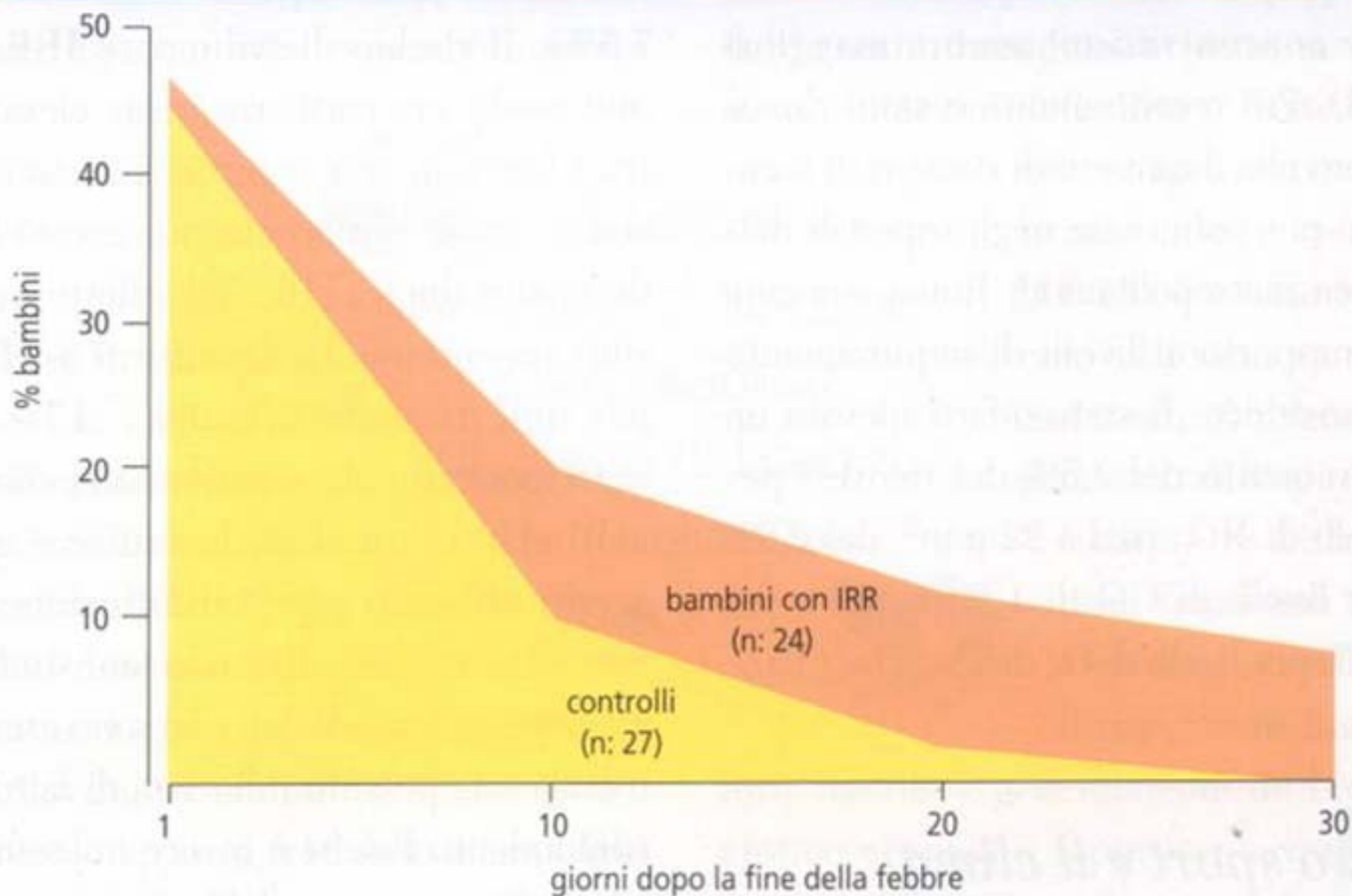
Th = linfocita T helper; Tc = linfocita T citotossico; ag = antigene; NK = cellula natural killer.

Meccanismi immunologici responsabili di IRR

- Fenomeni transitori di difetti parziali:
 - difetto parziale di IgA o di sottoclassi IgG
 - alterata risposta citochinica
 - difetto di risposta chemiotattica dei GN
 - riduzione dei linfociti CD4-positivi circolanti

Ritenersi conseguenza piuttosto che causa di IRR: è possibile che il bambino con IRR abbia un più lento recupero dell'immuno- soppressione post-virale

RECUPERO DALL'IMMUNOSOPPRESSIONE POST-VIRALE

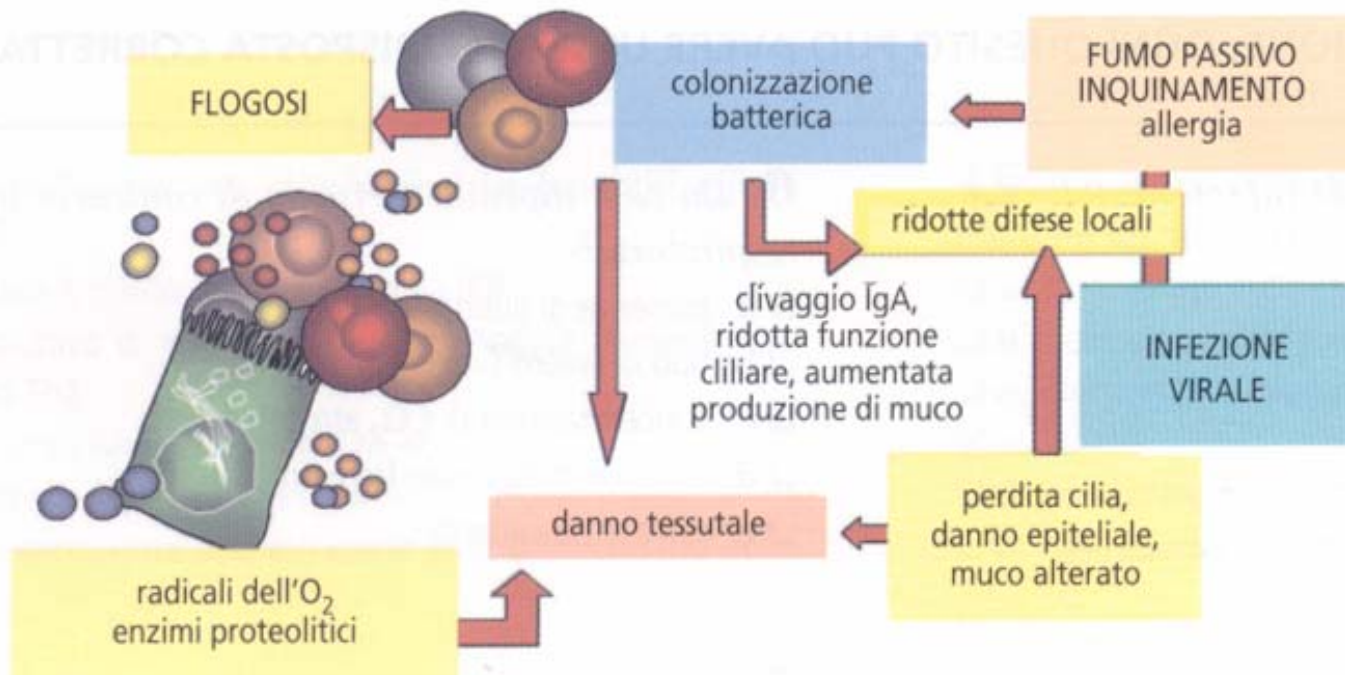


Proporzione di bambini di età 3-5 anni con numero assoluto di linfociti CD4+ sotto 1 deviazione standard dalla media per l'età durante e dopo un episodio di malattia da infezione respiratoria. I bambini con IRR evidenziano dopo l'infezione un più lento ritorno a valori oltre la deviazione standard.

BAMBINO IMMUNOCOMPETENTE CON IRR

- Transitoria condizione di relativa minor capacità di difesa (IRR tipiche dei primi anni di vita)
- Patologia d'organo (anomalia anatomica o funzionale di un determinato apparato o organo): es. otiti medie acute ricorrenti

IL CICLO DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE



BAMBINO IMMUNOCOMPETENTE CON IRR: PROFILASSI

- Deve basarsi sull'eliminazione dei cosiddetti fattori ambientali favorenti:
 - Allattamento artificiale nei primi mesi di vita
 - Precoce socializzazione
 - Inquinamento (fumo passivo, etc)
 - Igiene (lavarsi le mani)

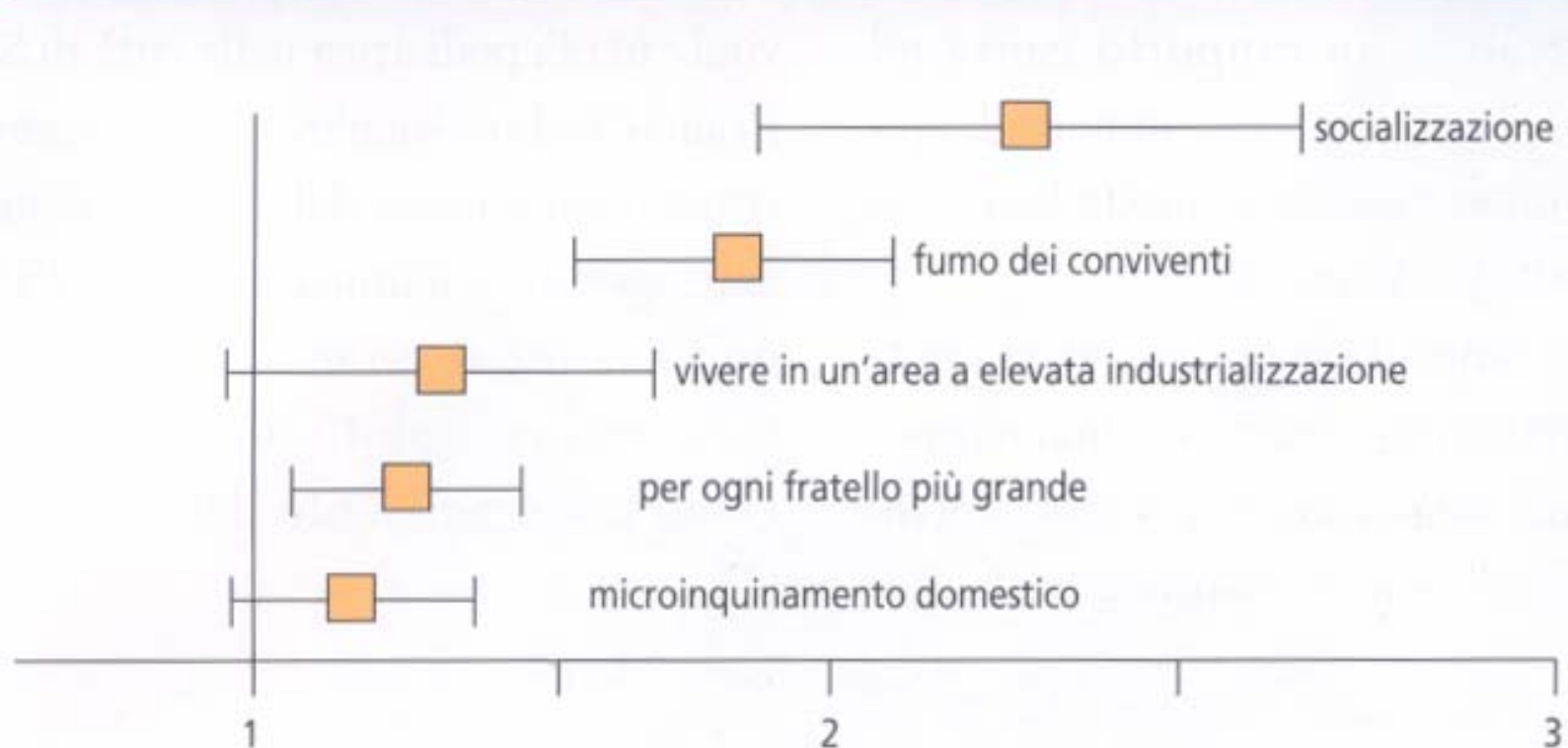
Gruppo di studio di Immunologia SIP

Riv Immunol. Allergol. Pediatr 2: 127, 1998

Paul ME. Pediatr Allergy Immunol. 19: 423, 1999

Luby SP et Al., Lancet, 366:225, 2005

FATTORI RISCHIO PER IRR IN BAMBINI TRA I 3 E I 6 ANNI



adjusted odds ratio e limiti di confidenza al 95% di sviluppare IRR

APPROCCIO TERAPEUTICO AL BAMBINO CON INFEZIONI RICORRENTI

- Antibiotico profilassi
- Vaccinazioni
- Immunoglobuline
- Farmaci
immunostimolanti/immunomodulanti

BAMBINO IMMUNOCOMPETENTE CON IRR

L'uso dei vaccini rivolti contro alcuni principali agenti eziologici:

– Antinfluenzale

- Esposito S et al. *Effectiveness of influenza vaccination of children with recurrent respiratory tract infections in reducing respiratory-related morbidity within the households.* *Vaccine.* 21: 3162, 2003

– Antipneumococco

- Dagan R et al. *Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees.* *Pediatr Infect Dis J.* 20: 951, 2001

APPROCCIO TERAPEUTICO AL BAMBINO CON INFEZIONI RICORRENTI

- Antibiotico profilassi
- Vaccinazioni
- Immunoglobuline
- Farmaci
immunostimolanti/immunomodulanti

FARMACI

IMMUNOSTIMOLANTI/IMMUNOMODULATORI

- Definiti come farmaci che producono un aumento dell'immunità non specifica e possibilmente della resistenza alle infezioni.
- Utilizzati per la prevenzione e la terapia degli episodi di infezioni ricorrenti particolarmente in ambito pediatrico

FARMACI

IMMUNOSTIMOLANTI/IMMUNOMODULATORI

Sono impiegati principalmente:

- **derivati batterici** (frazioni ribosomiali, antigeniche, glicoproteine, lisati batterici)
- **composti sintetici** (metisoprinolo, pidotimod)

FARMACI

IMMUNOSTIMOLANTI/IMMUNOMODULATORI

- E' stato postulato che **attivino recettori delle cellule immuni (DC)** che riconoscono prodotti batterici;
- i **Toll-Like Receptors (TLR)** riconoscono molecole comuni a diversi batteri (lps, peptoglicani, lipoproteine batteriche,etc) che **stimolano la risposta immunitaria sia innata**(citochine e chemochine) **sia specifica** (anticorpi e linfociti T)

FARMACI

IMMUNOSTIMOLANTI/IMMUNOMODULATORI

-Sono riportati circa **60 studi** sull'efficacia di questi prodotti: nella maggior parte di essi sono presenti **problemi metodologici**.

-Spesso le indagini sono state condotte su **campioni troppo piccoli**, senza randomizzazione o non in doppio cieco, oppure i **criteri** utilizzati per selezionare la popolazione **non** sono **appropriati** (per es. bambini con normale numero di IR per l'età o perché affetti da ID primarie).

Una recente revisione della letteratura ha individuato **5 studi di buona qualità**.

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
OM-85 BV (broncho-vaxom, imocur)	Contiene estratti liofilizzati di 8 batteri: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella ozaenae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Stimolazione dell'attività non specifica (aumento della risposta immunitaria cellulo-mediata, delle IgA secretorie, delle IgA, IgM, IgG sieriche, attivazione dei fagociti)	Infezioni respiratorie ricorrenti

-*Paupe. Respiration, 58: 150, 1991*

-*Collect et al. Pediatr Infect Dis J, 12: 648, 1993*

-*La Mantia I et al. J Chemoter. 11: 126, 1999*

-*Jara-Perez, Berber. Clin Ther, 22: 748, 2000*

-*Gutierrez-Tarango, Berber. Chest , 119: 1742, 2001*

-*Schaad U.B. et Al. Chest, 122:2042-49,2002*

-*Schaad U.B. , Eur Respir Rev: 14, 74-7, 2005*

REVISIONE DELLA LETTERATURA

-Uno studio condotto in bambini con almeno 3 IRR negli ultimi 6 mesi, mostra una rilevante riduzione della incidenza delle IRR in soggetti di età inferiore ai 6 anni. *Paup. Respiration, 58: 150, 1991*

-Un altro non evidenzia una differenza significativa tra immunomodulante e placebo in bambini frequentanti il nido. *Collect et al. Pediatr Infect Dis J, 12: 648, 1993*

-Un terzo prende in considerazione la popolazione di un orfanotrofio in un'area del Messico altamente inquinata con almeno 5 IRR per bambino in 6 mesi. *Jara-Perez, Berber. Clin Ther, 22: 748, 2000*

REVISIONE DELLA LETTERATURA

-Uno studio più recente dimostra una riduzione rilevante delle IRR in una popolazione selezionata di bambini con più di 12 IRR l'anno ed esposti ad un elevato inquinamento atmosferico. *Gutierrez-Tarango, Berber. Chest , 119: 1742, 2001*

- Infine il più recente studio evidenzia invece una differenza clinicamente marginale con un risparmio di 0,4 IR/ bambino in 6 mesi, anche se nei soggetti con più di 6 infezioni/anno si è notata una netta riduzione degli episodi febbrili. *-Schaad U.B. et Al. Chest, 122:2042-49,2002. -Schaad U.B. , Eur Respir Rev: 14, 74-7, 2005*

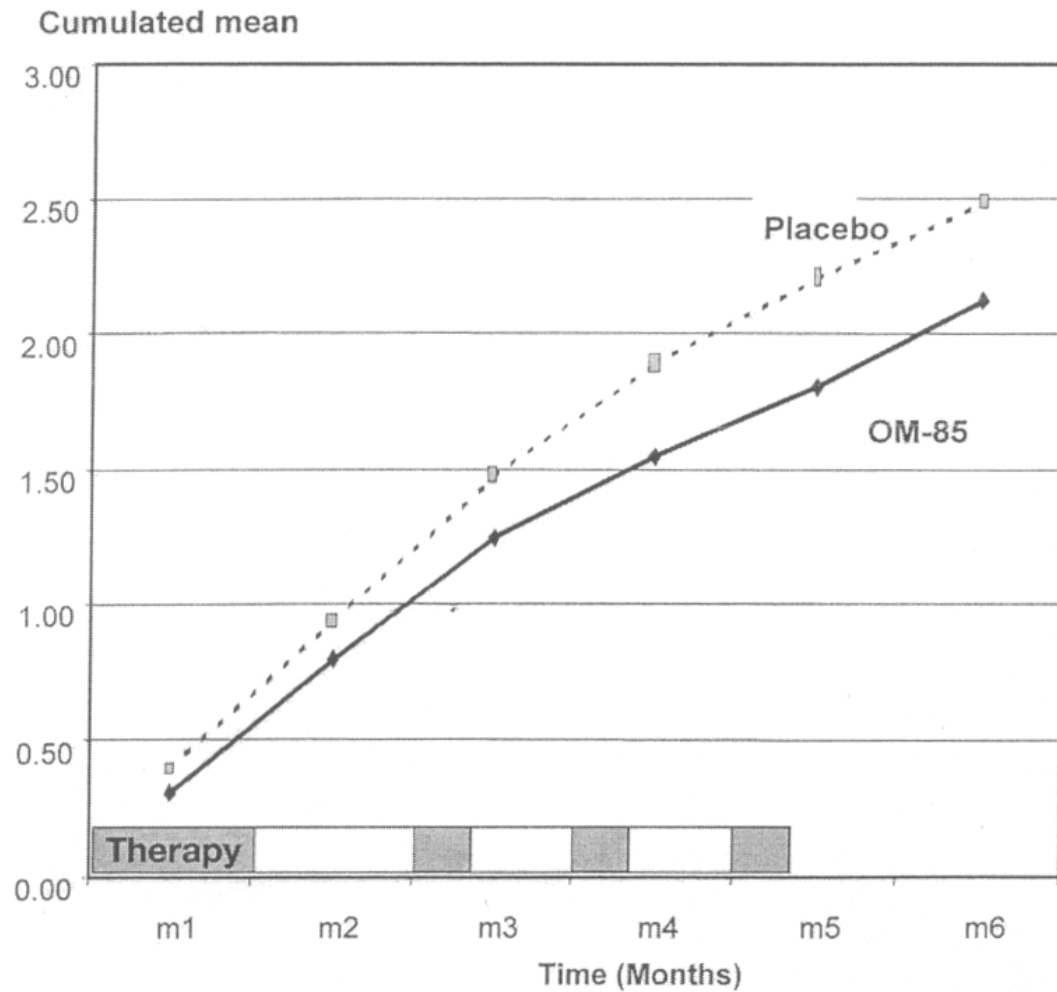


FIGURE 1. Mean cumulated rate of URTIs. m1 = month 1; m2 = month 2; m3 = month 3; m4 = month 4; m5 = month 5; m6 = month 6.

Percent patients with 3 or more URTIs

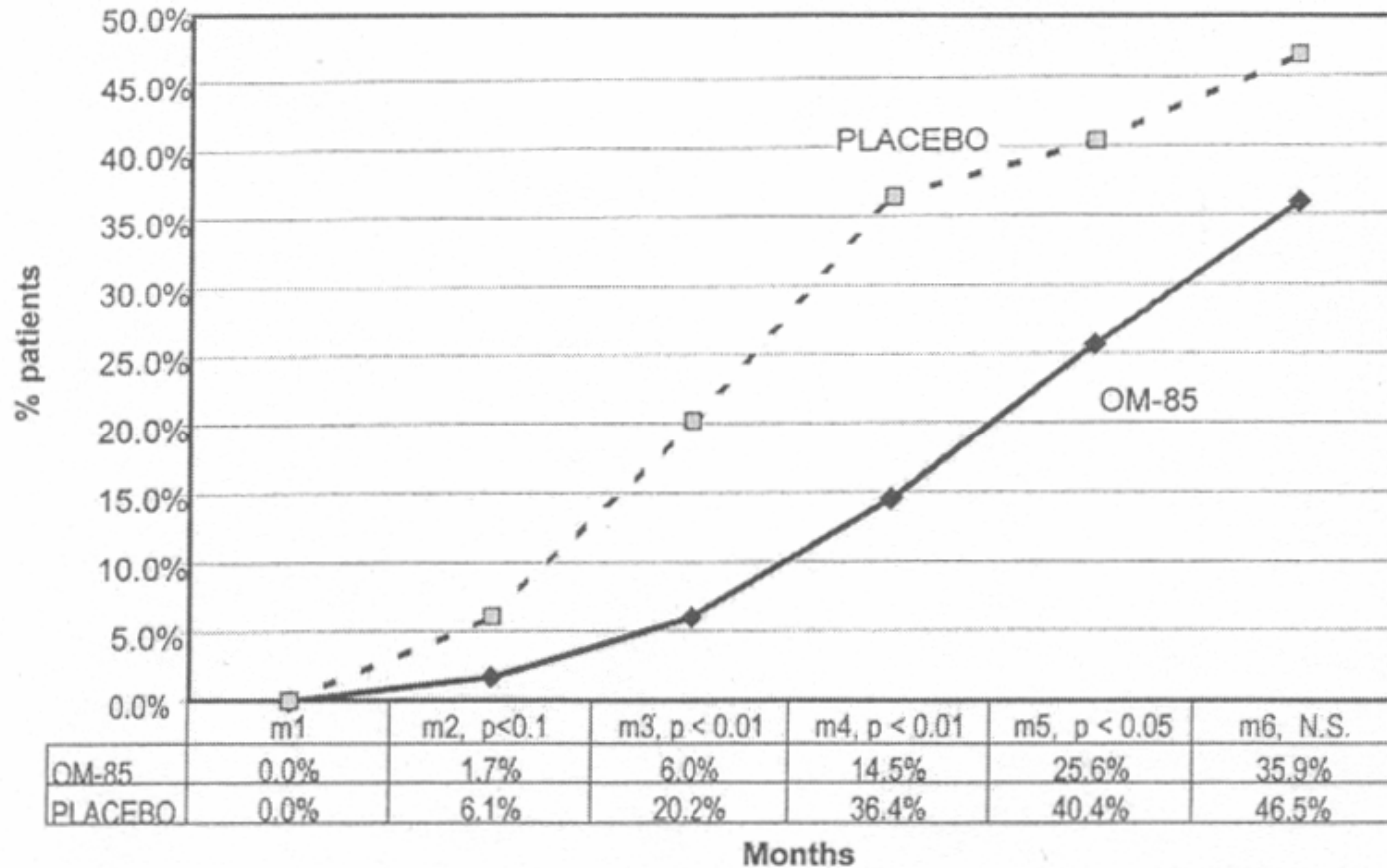


FIGURE 2. Cumulated percentage of patients reporting three or more URTIs during the study period. N.S. = not significant; see Figure 1 legend for expansion of abbreviations.

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
Pidotimod ((R)-3[(S)-(5-oxo-2-pyrrolinidyl)carbonyl]-thiazolidine-4carboxylic acid)	Dipeptide sintetico	Aumento della proliferazione linfocitaria e stimolazione dell'attività fagocitica dei neutrofili	Infezioni respiratorie ricorrenti* Infezioni ricorrenti delle vie urinarie**

*-Caramia et al. *Arzneimittelforschung*, 44: 1480, 1994

-Careddu. *Arzneimittelforschung*, 44: 1506, 1994

-Careddu. *Arzneimittelforschung*, 44: 1485, 1994

-Burgio et al. *Arzneimittelforschung*, 44: 1525, 1994

-Motta et al. *Arzneimittelforschung*, 44: 1521, 1994

-Passali et al. *Arzneimittelforschung*, 44: 1511, 1994

** -Clemente et al. *Arzneimittelforschung*, 44: 1490, 1994

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
LW50020 (Iuivac, paspat)	Mistura di lisati di 7 batteri: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus mitis</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>	Aumento delle cellule produttrici di IgA nelle placche di Peyer, delle IgA secretorie, IgA specifiche sieriche, dell'attività fagocitica dei polimorfonucleati e dell'attività dei macrofagi alveolari	Infezioni respiratorie ricorrenti

-Riedl-Seifert et al. *Adv Exp Med Biol*, 371B: 799, 1995

-Rutishauer et al. *Adv Ther*, 1: 382, 1998

Molecola	Composizione	Meccanismo d'azione	Tipo di infezione
Levamisolo	Molecola sintetica, inizialmente usato come antielmintico, poi nell'artrite reumatoide	Aumento delle IgA sieriche	*Infezioni respiratorie ricorrenti

Isoprinosina	Molecola sintetica	Aumenta le funzioni dei linfociti T e stimola l'attività dei natural killer, macrofagi e neutrofili (effetto simile al levamisolo)	**Infezioni respiratorie ricorrenti
--------------	--------------------	--	-------------------------------------

*-Van-Eygen et al. *Lancet*, 1: 382, 1976

-De Loore et al. *Curr Med Res Opin*, 6: 142, 1979

**-Iitzman et al. *Eur J Pediatr*, 158: 32, 1999

Solo in 3 studi è stato realizzato un campionamento statisticamente predeterminato nel numero di bambini da reclutare

Quasi mai sono riportati dettagli sulla randomizzazione o su come sia stata garantita la cecità da parte dei partecipanti e dei ricercatori

In alcuni casi manca la tabella di confronto tra la popolazione sottoposta a intervento e il gruppo placebo

La lunghezza del follow up è assai variabile, da poche settimane a molti mesi

Molti trial sono stati sponsorizzati dalle case farmaceutiche produttrici delle varie molecole testate

Nel caso del pidotimod, tutti e 7 i lavori sono scritti da autori italiani nel 1994 e tutti pubblicati sulla stessa rivista

ALTRI IMMUNOSTIMOLANTI

Gli studi effettuati con prodotti a base di **Zinco, vitamine, echinacea-propoli-vitamina C o probiotici** non mostrano risultati di indubbio significato clinico.

Per la difficoltà della somministrazione ed il costo sono stati poco utilizzati i **fattori ormonali timici** somministrati per via parenterale.

CONCLUSIONI

Questi articoli hanno chiari ed importanti limiti di ordine metodologico, per cui i risultati, che sembrano suggerire un vantaggio dall'uso di alcuni immunostimolanti rispetto al placebo, richiedono ulteriori studi clinici con una impostazione rigorosamente scientifica

MODIFICHE DELLA FUNZIONE IMMUNOLOGICA NEI PRIMI DUE ANNI

NASCITA

La produzione di linfotossine è la metà rispetto all'adulto

Bassa percentuale di di T-linfociti rosettanti

Alta attività dei T-suppressor

Non memoria immunologica

Ridotti livelli dei componenti del complemento

ridotta chemiotassi e fagocitosi dei neutrofili

1 ANNO

Ipersensibilità ritardata agli Ag della Candida presente in molti lattanti

Livelli di molti componenti del complemento normali

2 ANNI

Livelli di IgA secretorie vicini a quelli degli adulti

Continuo aumento delle IgA sieriche

Formazione della memoria a molti Ag polisaccaridici

Compaiono gli immunocomple delle malattie

DIFFERENTI QUADRI DI INFEZIONE NEL BAMBINO

ETA'	SUSCETTIBILITA' A INFEZIONI DA:	MECCANISMO IMMUNOLOGICO IMMATURO FAVORENTE
neonato	E. coli, S. aureus, S. hemolyticus, S. pneumoniae	Risposta infiammatoria acuta, cooperazione B-T; formazione memoria immunologica, clearance SRE
-6 mesi	Virus, AIB*, Candida	Risposta infiammatoria acuta; cooperazione B-T; formazione memoria immunologica; produzione Ab delle mucose
18 mesi	AIB*, Virus, Candida	Memoria immunologica; trasformazione degli Ab da IgM a IgG; produzione degli Ab delle mucose
18 mesi	Virus, AIB*, iperreattività immunologica Autoimmunità, malattie da immunocomplessi	Disturbato feed-back immunologico, iperreattività dei linfociti helper, ridotta funzione dei T-suppressor

*AIB = batteri dell'infiammazione acuta (*H. influenzae*, *S. aureus*, *S. hemolyticus*, *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*)



Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia

Definizione

Condizione caratterizzata da un ritardo patologico del normale processo di maturazione dell'anticorpopoiesi che esordisce nel corso del primo anno di vita e che regredisce spontaneamente entro il terzo anno di vita

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)

Assenti / bassi livelli di Ig
sieriche

gamma/ipogamma
con T+ e B-

Agamma/ipogamma
con T+ e B+

Agamma/ipogamma
con T- e B-

gamma X-recessiva
gamma Autos.
recessiva

Ipogammaglobuline

Immunodeficien
ze
combinata

Risposta agli stimoli
antigenici

Difettiva

Normale

Ipogammaglobulinemia
Comune Variabile

***Ipogammaglobulinemia
transitoria dell'infanzia***

Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia

Follow-up

- ✓ **Monitoraggio attento fino a risoluzione della condizione di ipogammaglobulinemia**
- ✓ **Tempestivo inizio della terapia antibiotica in occasione di infezione acuta**
- ✓ **Esecuzione di tutte le vaccinazioni obbligatorie, vaccinaz. anti-Haemophilus e anti-pneumococcica**

MODIFICHE DELLA FUNZIONE IMMUNOLOGICA NEI PRIMI DUE ANNI

Nascita

1 anno

2 anni

- citochine la metà rispetto all'adulto		-livelli di IgA secretorie vicini a quelli degli adulti
-bassa percentuale di linfociti T	-Ipersensibilità ritardata agli Ag della Candida	-continuo aumento delle IgA sieriche
-alta attività dei linfociti T-suppressor	presente in molti lattanti	
-non memoria immunologica		-formazione della memoria a molti Ag polisaccaridici
-ridotti livelli dei componenti del complemento	-Livelli di molti componenti del Complemento normali	
-ridotta chemiotassi e fagocitosi dei GN		-compaiono gli immuno-complexi delle malattie

FARMACI IMMUNOSTIMOLANTI/IMMUNOMODULATORI

Una recente revisione della letteratura ha individuato 5 studi di buona qualità

Meccanismi immunologici responsabili di IRR

Principali deficit selettivi:

- **recettore IIIA(CD16-2) delle cellule NK**
- **sintesi di IL12**
- **fattore I del Complemento**
- **risposta con IL1 alle endotossine**
- **recettore per l'IFN-gamma**
- **interleukin receptor-associated kinase-4(IRAK-4)**
- **proteine leganti il mannosio**
- **capacità di difesa locale nei confronti di SBEA**
- **varianti alleliche CCR2 e CCR5 e in particolare CCR2641**