

Tutti i bambini, per la loro natura (un sistema immunitario ancora implume) e per la loro posizione (inevitabile ingresso, anticipato o posticipato che sia, nella società dei pari, e dunque incontro con l'esperienza del contagio), sono soggetti a infezioni che generalmente si fermano alla superficie: alla cute (impetigine, micosi), alla mucosa respiratoria (rinite, otite, tonsillite, laringite, bronchite), all'intestino (enterite). Questa loro "superficialità" è anche il segno della loro innocenza.

La causa principale delle malattie "mucose" è l'infezione virale. Poiché i virus dotati di un particolare tropismo verso le vie respiratorie sono gli agenti infettivi di gran lunga più numerosi, diffusi e più diffusibili, non sorprende che le malattie respiratorie siano l'evento infettivo più comune.

Quando un bambino si ammala più dei suoi coetanei esposti agli stessi stress ambientali, si deve supporre che abbia qualcosa che non va.

Questo "qualcosa che non va" era indicato con il termine di *linfatismo* tra i cento e i cinquant'anni fa; di *sindrome delle infezioni respiratorie ricorrenti* (RRIs) tra i dieci e i vent'anni fa. Oggi si è persa la definizione un po' enfatica di sindrome, ed è rimasto il bambino con *infezioni respiratorie ricorrenti* (RRI). Tra le due definizioni, quella di "bambino catarrale" ha avuto una minore fortuna e una breve licenza d'uso attorno agli anni Sessanta. L'argomento delle RRI è stato oggetto di interesse e di pubblicazioni, in aumento fino alla seconda metà degli anni Ottanta e poi via via in diminuzione<sup>1-8</sup>.

### E adesso?

Adesso il problema esiste ancora, ma la sua rilevanza è stata largamente ridimensionata.

### Nel senso che queste infezioni appaiono meno serie di una volta, o meglio tollerate dalle famiglie? Sicuro?

È difficile fare un confronto epidemiologico "storico": nel tempo cambiano sia la malattia che i malati che l'osservatore. Restando a un'impressione, e a un'interpretazione, è accaduto che il tema della RRIs abbia perso di interesse e che oggi sia i genitori che i medici si siano convinti della sostanziale benignità della faccenda, e se ne preoccupino molto meno.

Ma è anche probabile che qualcosa sia

## DAL BAMBINO LINFATICO AL BAMBINO CON INFEZIONI RESPIRATORIE RICORRENTI

FRANCO PANIZON

Professore Emerito, Dipartimento di Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste

cambiato realmente nei fatti, e precisamente nella capacità di risposta del bambino. Questo non può sorprendere: i pediatri meno giovani ricordano bene che tre malattie virali comuni, la bronchiolite, la laringite e la gastroenterite, hanno cambiato faccia, e non per merito della terapia (che non c'è): di bronchiolite, di laringite e di gastroenterite si moriva largamente. Adesso sono tutte e tre malattie autolimitate, che non arrivano nemmeno a preoccupare la mamma e il medico. La causa probabile di tutto questo è il benessere: mancato affollamento (pochi fratelli); miglioramento diffuso dell'ambiente domestico (riscaldamento); e specialmente la migliore qualità dell'alimentazione a tutti i livelli sociali. Dunque è molto probabile che anche la gravità oggettiva della RRIs si sia ridimensionata.

### Ma restiamo alle cose di cui si può parlare: le tre definizioni (linfatismo, bambino catarrale, RRIs) hanno davvero lo stesso significato?

Non proprio, ma quasi. Credo (senza esserne sicuro) che le tre condizioni stiano reciprocamente come i classici cerchi che si sovrappongono solo in parte, e che abbiano avuto dimensioni differenti nelle diverse epoche storiche (Figura 1).

Il bambino linfatico si chiamava così per la spiccata ipertrofia dei linfonodi e del tessuto linfatico adenotonsillare. Lasciatemi dire che non c'è confronto con le dimensioni dei linfonodi di allora e con quelli di oggi: TUTTI i bambini del paese di montagna dove ho cominciato a fare supplenza di medico condotto avevano enormi tonsille, enormi linfonodi laterocervicali e respiravano con la bocca. Tutti i mocciosi avevano i mocciosi gialli al naso. Il termine linfatico era un termine che dava grande preoccupazione alla famiglia. La tumefazione dei linfonodi

del collo era significativamente associata a infezione tubercolare.

Il bambino catarrale, detto anche "chesty child", si chiamava così perché tossiva spesso. È diverso dal precedente? Forse un poco. L'ipertrofia del tessuto linfatico non ne era il marchio principale, ma piuttosto l'ipersensibilità bronchiale e la secrezione di muco. L'attenzione era rivolta piuttosto alle vie inferiori che a quelle alte: ma certamente anche per questi bambini l'interessamento sinusale era un fattore patogenetico comune. Probabilmente, molti di loro avevano anche un'iperreattività bronchiale e un'impronta asmatica della bronchite.

Nella definizione di RRIs infine c'è solo il riscontro di ripetuti episodi febbrili, mentre manca invece una caratterizzazione clinica, al di là dell'impronta catarrale, prevalentemente "alta".

Quest'ultima definizione, più delle precedenti, comprende evidentemente situazioni patologiche diverse (Figura 2).

### E dunque, come potremmo scomporre questa sindrome?

Affrontiamo la sindrome per sottrazione. Cominciamo a togliere i sassolini.

La prima entità che vorrei togliere è

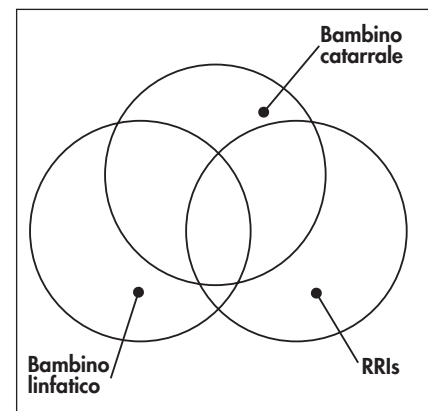


Figura 1

quella della **tonsillite ricorrente**. In passato, probabilmente a ragione, questa sindrome è stata attribuita allo streptococco. Ma oggi nessuno studio epidemiologico conferma questa associazione. È ragionevole che il quadro venga associato a una patologia "autoinfiammatoria", "iperimmune", la cosiddetta PFAPA (*Periodic Fever, Aphthae, Pharyngitis, Adenitis*), identificandola almeno in parte con quella<sup>9,10</sup>.

In realtà, nella maggior parte dei casi di tonsillite ricorrente, la coltura per streptococco A è negativa, e una corrente di pensiero (che personalmente condivido) suggerisce che la presenza di una colonizzazione cronica delle tonsille (prevalentemente da adenovirus, come dimostrato, o da EBV, o anche, specie in passato, da streptococco) determini una dis-iper-reattività del tessuto linfatico tonsillare col risultato di una malattia autoinfiammatoria, come è la PFAPA, o di una ripresa flogistica a ogni infezione banale<sup>11-19</sup>.

Sia come sia, nella tonsillite ad alta ricorrenza (>6/anno) la tonsillectomia è indicata ed efficace<sup>20</sup>, come per la PFAPA. Sia per la tonsillite semplice (anche

streptococcica o da adenovirus) che per la PFAPA serve anche, sul singolo episodio, il trattamento corticosteroidico<sup>21</sup>, monodose, a dimostrare il carattere disreattivo della malattia, ma la tonsillectomia (anche questa a dimostrare il carattere disreattivo della sindrome) resta indicata come "radicale" in tutte le tonsilliti, FAPA o non FAPA, con una ricorrenza superiore a 6 episodi/anno.

La seconda entità è la **rinosinusite cronica o ricorrente**<sup>22</sup>: una condizione legata all'età (scuola materna), alla relativa impervietà delle alte vie respiratorie e all'ipertrofia reattiva del tessuto linfatico adenotonsillare. Il bambino respira con la bocca, ha spesso alitosi, tosse. È una situazione tendenzialmente cronica, con riacutizzazioni. Si associa facilmente a disturbi del sonno<sup>23</sup>. Dipende in larga misura da cause ambientali (fumo passivo, inquinamento macroambientale, presenza di altri fratelli). È il disturbo che comprende la maggior parte sia dei "bambini linfatici" che dei "bambini catarrali". Può rappresentare un'indicazione alla adenotonsillectomia ma anche al trattamento topico con steroidi, protratto per molte settimane, un trattamento che

è almeno parzialmente efficace, nelle forme incompletamente ostruenti, e che (eventualmente ripetuto e accompagnato da una rieducazione alla respirazione nasale) può permettere di superare l'età critica dei 4-5 anni<sup>24-26</sup>. Può richiedere l'intervento associato dell'ortodontista<sup>27</sup>. La sindrome delle **otiti ricorrenti**, evidentemente legata a particolarità dello scarico tubarico, è uno degli argomenti più gettonati della stampa oto-pediatrica<sup>28-32</sup>; i fattori di rischio sono dello stesso tipo di quelli della sinusite, e l'approccio preventivo-terapeutico non se ne allontana troppo.

Il quadro più raro del **laringospasmo ricorrente** è legato a una ipersensibilità costituzionale. Si cura bene con i cortisonici locali e/o sistemici, in crisi<sup>33-36</sup>.

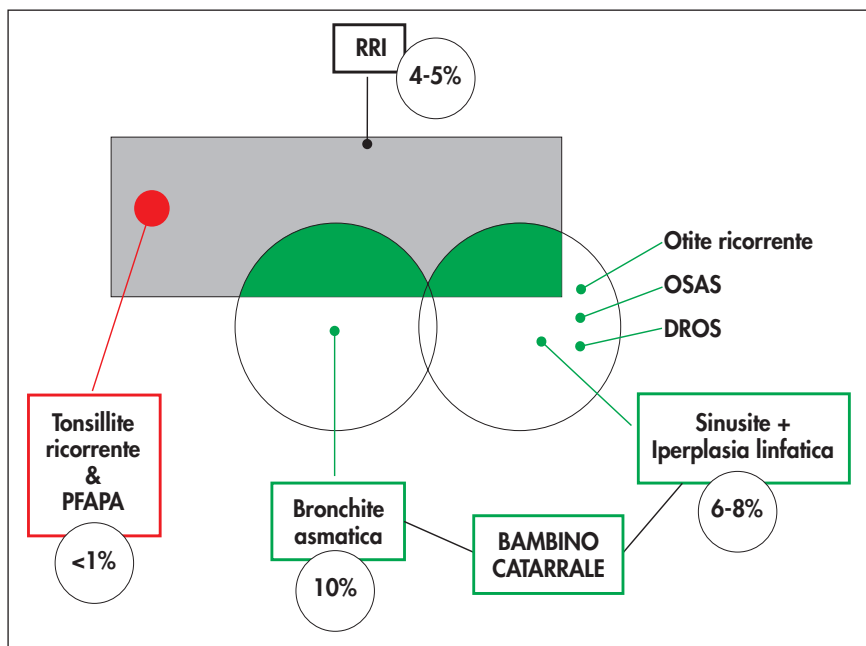
Ci sono poi i bambini che magari non si ammalano tanto spesso ma che, ogni volta che si ammalano alle vie respiratorie, hanno un interessamento "basso": tosse, dispnea e reperto ascoltatorio di fischi; sono i bambini con **bronchite asmatica**, atopica e non atopica; ma anche i bambini con iper-reattività dei recettori della tosse, che vanno incontro a tosse parossistica quasi senza causa (**SIRT**)<sup>37-40</sup>.

Infine, ci sono i bambini che semplicemente "si ammalano". Si ammalano spesso, anche ogni 15 giorni (10, 15, anche 20 volte all'anno). Le loro malattie sono poco caratterizzate, anche se l'interessamento respiratorio è evidente. La manifestazione più caratteristica è la febbre. Chiamiamole pure, semplicemente: **febbri catarrali ricorrenti**.

**Si può dire qualcosa sulle basi biologiche di tutte queste condizioni non identiche tra di loro? C'è un elemento comune in tutto questo?**

Non credo di poter rispondere in maniera soddisfacente. Di solito, questi bambini sono stati studiati tutti assieme, senza fare attenzione alle diversità fenotipiche; inoltre, non conosco studi sistematici recenti, e dovrò fare riferimento a studi del passato, effettuati con tecniche che oggi possono essere considerate elementari.

Si può dire, intanto, con ragionevole convincimento, che una componente importante di tutto questo è anatomica: la struttura architettonica, plasmabile e auto-peggiorativa del massiccio orofacciale e delle vie respiratorie alte, condiziona l'abito più propriamente catarrale.



**Figura 2.** Le infezioni respiratorie, ricorrenti o meno, della popolazione pediatrica dell'età prescolare, ciascuna con la sua prevalenza approssimativa nella popolazione generale. Le RRI più o meno "pure" riguardano il 4-5% della popolazione, comprendono una parte della patologia subcutanea catarrale (bronchite asmatica e sinusite) e riguardano rispettivamente il 10% e il 6-8% della stessa popolazione. Le tonsilliti ricorrenti e la PFAPA, di prevalenza non accertata, ma sicuramente inferiore all'1% della popolazione generale, rientrano invece interamente tra le RRI. Le febbri "pure" (febbri catarrali ricorrenti) costituiscono la parte maggiore delle RRI.

### Ma per la parte della risposta immunitaria?

Qui siamo più nel buio, o forse nel disordine.

Rifacendoci a ricerche vetero-immunologiche degli anni '80, ritroviamo dati che sembrano indicare una certa torpidità della risposta immune primaria (chemiotassi, potere battericida), una ridotta quota T-Helper (CD4) nella fase convalescenziaria (nei bambini con RRLs la fase "anergica" post-infettiva durerebbe più a lungo)<sup>41-47</sup>. Si sarebbe trattato, in sostanza, di bambini tendenzialmente ipergici. L'ipertrofia del tessuto linfatico poteva essere interpretata come secondaria, reattiva (alla numerosità delle infezioni) e/o compensatoria (dell'inadeguatezza qualitativa della risposta immune). Il fatto che la RRLs restasse di norma confinata in un tempo limitato (circa 2 anni) della vita si adattava (e si adatta) all'idea che fosse espressione di un ritardo maturativo con deviazione "in difetto" della risposta immunitaria.

Ma alcuni dati più recenti sembrano suggerire che le cose non siano così semplici e che, almeno in una parte dei bambini, ci sia invece una disreattività con eccesso di risposta.

Ne è un esempio la PFAPA, di cui abbiamo parlato, una sindrome iperimmune, con marcato movimento di IL-1, di IFN-gamma, dei neutrofili e degli indici di flogosi, che tuttavia è anch'essa una condizione benigna, autolimitata, confinata in un'età che difficilmente va oltre la scuola materna.

Il NHANES III (Terzo *National Health And Nutrition Examination Survey*) ha distinto, nella comune patologia pediatrica, quattro fenotipi<sup>48</sup>: uno di questi è caratterizzato semplicemente dalle infezioni ricorrenti, e corrisponde al 4,3% della popolazione infantile; gli altri tre (asma atopico, asma non atopico, asma guarito) sono caratterizzati, nel loro insieme, da iperreattività bronchiale, e coprono un altro 9,8% di questa popolazione. Il fenotipo "infezioni ricorrenti" risulta associato a un solo fattore di rischio, ambientale e non costituzionale: la frequenza alla scuola materna (si adatta dunque all'idea che la sindrome sia sostanzialmente il frutto accidentale di una troppo precoce esposizione alle infezioni di un sistema immunitario in ritardo maturativo). I tre fenotipi con asma si associano invece, come risulta

da un altro studio più biologico che epidemiologico<sup>49</sup>, a un profilo immunitario sostanzialmente iper-reattivo, caratterizzato da una vivace produzione di TNF e di IL-1, di IFN-gamma, oltre che di IL-4 e IL-13.

Ecco dunque che il carattere iper-reattivo si ritrova in più di una delle condizioni che abbiamo collocato nell'ambito della RRLs.

### Potremmo dunque parlare di una disreattività maturativa del sistema immunitario?

Potremmo parlare piuttosto di alcuni "profili" immunologici particolari (non di un singolo profilo), causati da una disfunzione, con alcune note di eccesso, di cui va sottolineato specialmente il carattere maturativo. Non sappiamo abbastanza della loro storia naturale, ma spesso ci è stato detto che diventeranno degli adulti perfettamente sani.

### Possono entrare in tutto questo i Toll-like receptor?

Possono, certo. I *Toll-like receptor* sono recettori cellulari, campanelli d'allarme, anzi detonatori, della risposta aspecifica dell'immunità primaria, che rispondono a sequenze aminoacidiche proprie dei batteri, dei virus e dei funghi, attivando la cascata infiammatoria; essi hanno assunto negli ultimi anni un'importanza crescente. Si è visto anche che le varianti molecolari, i cosiddetti SNP (polimorfismi di singoli nucleotidi), sono molto numerosi in questi ancestrali attivatori della risposta immune e danno luogo a profili differenziati, personali, della risposta contro ogni tipo di aggressori<sup>50</sup>.

### Un'altra domanda: non potrebbe esserci sotto anche una componente psico-somatica?

È stato detto. Una delle cose meglio dimostrate, nell'adulto, è il rapporto tra stress e facilità a essere colonizzati da virus respiratori introdotti per via nasale e a svilupparne malattie.

### E allora, veniamo al "che fare": c'è qualche specie di imperativo categorico?

C'è, e si chiama "aspettare".

Se questa condizione, in tutte le sue varietà, è transitoria, conviene prendersi i tempi lunghi, tranquillizzare, osservare, registrare e intervenire solo se c'è

bisogno e solo in funzione del bisogno. Bisogna comunque ricordare che interventi semplici (eliminare l'esposizione al fumo<sup>51,52</sup>, lavare le mani, perdere il succhiotto, non star chiusi in casa, masticare chewing-gum allo xilitolo) riducono la frequenza di questi fastidi o ne modificano la qualità. Naturalmente anche le interruzioni della frequenza all'asilo o alla scuola materna (decisione in verità non facile da prendere) interrompe (non sempre) anche la serie delle infezioni.

Anche prendendo in considerazione la sola RRLs "semplice" val la pena di darsi un tempo per definirla. Quante sono le infezioni di quel bambino? Se sono meno di 6 all'anno, siamo nel cinquantesimo centile, cioè nella perfetta normalità: per andare verso il quinto centile (abbiamo visto che il 5% della popolazione generale pediatrica ne è interessata), dobbiamo averne almeno 12, cioè più di un episodio al mese nelle tre stagioni sensibili, autunno, inverno e primavera. Io mi occuperei solo dei bambini che si ammalano due volte al mese.

Un altro imperativo categorico è quello di differenziare l'intervento in funzione del tipo di disturbo: abbiamo visto che ridurre tutto a unità non rappresenta una descrizione obiettiva della realtà, e quindi nemmeno una giusta guida alla soluzione o alla palliazione dei problemi. Dunque, il trattamento, se trattato sarà considerato opportuno, sarà orientato dai sintomi.

### Entriamo allora nei particolari, cominciando pure dal sassolino: le tonsilliti ricorrenti.

Se sono davvero tonsilliti (tonsille rosse, grosse, con adenite satellite) e se sono abbastanza numerose, l'indicazione all'ectomia è accettata universalmente<sup>20</sup>, sia che si tratti sia che non si tratti di tonsilliti streptococciche (nelle quali, però, la terapia antibiotica corretta resta la prima regola).

### Le sindromi catarrali (sinusali) con impegno respiratorio alto persistente.

Accertarsi che ci sia veramente una stenosi respiratoria (invitare il bambino a respirare, tenendo ben chiusa la bocca). Se la stenosi è certa, e se non è dovuta a edema dei turbinati ma a ipertrofia adenoidica importante (accertare), c'è ancora un'indicazione certa alla adenoidectomia; se concomitano apnee notturne an-

che alla tonsillectomia<sup>23</sup>. Se l'ostruzione è parziale, il trattamento protratto con steroidi locali è almeno da sperimentare<sup>24-26</sup>. Se il difetto è strutturale, anche la terapia ortodontica con allargamento rapido del palato va tenuta in considerazione<sup>27</sup>.

#### Cosa fare per l'otite ricorrente?

Forse anche l'otite, dopo le recenti esperienze di terapia senza antibiotici, va ridimensionata<sup>53</sup>. Le vaccinazioni anti-pneumo e anti-influenzale non hanno mostrato di influenzarle significativamente<sup>29-32</sup>. Gli interventi di drenaggio timpanico si sono dimostrati nei tempi lunghi più di danno che di giovamento. Si tratta di aspettare, di eliminare il succhiotto<sup>28</sup>, di provare con chewing-gum allo xilitolo ed eventualmente di intervenire sulle cause rinosinusali.

#### E il laringospasmo ricorrente?

Avere a casa un po' di pastiglie di Bente-lan e un inalatore per steroidi<sup>33-36</sup>.

#### Le bronchiti asmatiche?

Se sono veramente troppe (>1 al mese?) e troppo disturbanti, è ragionevole l'uso degli steroidi inalatori. Altrimenti basterà trattare volta per volta.

#### Le febbri catarrali "semplici"?

Ancora una volta, dipende dal numero. Se, in età di scuola materna, sono una al mese (da settembre ad aprile, 6-7-8 infezioni all'anno), siamo nella piena normalità, e nell'ambito del tollerabile. Se andiamo verso le due infezioni al mese (da settembre ad aprile, 13-14-15 infezioni all'anno) è difficile rifiutarsi di fare qualcosa; io aggiungo che esiste un ragionevole diritto anche di uscire, se il prezzo da pagare è scarso, rispetto alle strette indicazioni della EBM.

#### Anche usando un placebo?

Il placebo è la medicina migliore di tutte, perché agisce in qualunque malattia. Purtroppo, il placebo agisce specialmente se anche il medico è convinto del suo effetto. Comunque, siccome la RRI è destinata a guarire sempre, anche l'uso di un placebo, nei bambini che "davvero" rappresentano un problema di gestione e di preoccupazione reale per la famiglia, non mi sembrerebbe così scandaloso. Vi dirò anzi che, in tutte le sperimentazioni cliniche controllate, effettuate con immunostimolanti di vario tipo, anche i

bambini trattati con il placebo sono "naturalmente" migliorati nei 3-12 mesi successivi.

#### Sono stati finalmente nominati gli immunostimolanti e le sperimentazioni cliniche controllate. Forse è giusto parlarne un po' di più.

È giusto. È una domanda inevitabile che mi costringe, contro voglia, ad affaticarmi in una ricerca bibliografica all'interno di una letteratura di non elevata qualità. Si tratta di un argomento che viene guardato dai ricercatori "più in alto" con un poco di puzza al naso e che forse non interessa nemmeno più di tanto le grosse Case farmaceutiche, dato il target abbastanza ristretto dei potenziali clienti.

Mi aiuta un'accurata rassegna, fatta da Buzzetti e Ronfani nel 2001<sup>54</sup>. Hanno esaminato 15 sperimentazioni cliniche controllate su bambini con RRI<sup>55-69</sup> (in realtà, nella maggior parte di queste ricerche il numero delle RRI richiesto per inserire il paziente nella ricerca è, in partenza, di 3 infezioni in 6 mesi, abbastanza inferiore al numero che io ho considerato significativo per dare attenzione al problema). Le loro conclusioni, che condivido e riporto, sono le seguenti: «*Parecchi dei lavori considerati presentano lacune e omissioni nei materiali e metodi e in alcuni casi nei risultati (che peraltro sono tutti positivi); non sempre è dunque agevole valutare in maniera adeguata la qualità del RCT. Ad esempio: solo in tre studi è stato realizzato un campionamento statisticamente predeterminato nel numero dei bambini da reclutare; quasi mai sono riportati dettagli sulla randomizzazione e su come sia stata garantita la cecità 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 molecole testate; nel caso del Pidotimod, è curioso osservare come tutti e 7 i lavori siano stati scritti da Autori italiani, tutti nel 1994 e tutti pubblicati su "Arzneimittelforschung".*

*Avendo chiari questi importanti limiti, i risultati sembrano dimostrare un vantaggio dell'uso degli immunostimolanti (rispetto al placebo), tanto da suggerire forse la necessità di ulteriori studi clinici.»*

Le critiche, giuste, e dettate da una naturale diffidenza, non sembrano avere un peso negativo determinante, salvo la penultima, e forse l'ultima.

Ma la rassegna, come molti dei discorsi che in genere si fanno su questa malfamata classe di farmaci, ha un difetto, che li considera tutti assieme. In realtà, appartengono a due categorie ben distinte: quella delle molecole con effetto sull'immunità centrale (levamisolo, estratti timici, isoprenosina, pidotimod) e quella dei lisati batterici, a loro volta non identici tra di loro (estratto della capsula batterica, DNA batterico, estratto totale). Sembrerebbe doveroso considerarli separatamente, come ogni farmaco che si rispetti (ma questi farmaci, per questa patologia-non-patologia, e per il loro carattere essenzialmente empirico, non sembra siano stati trattati così, né in fase sperimentale né, inevitabilmente, in fase di valutazione).

La prima categoria, se si eccettua il pidotimod, è ormai "fuori gioco", perché le molecole relative non sono più in commercio. Per tutte, l'effetto immunitario era stato in precedenza dimostrato in maniera convincente, anche su altre condizioni cliniche e sull'animale, e l'efficacia applicata sulle RRI è risultata almeno sufficiente. Per il pidotimod, dopo la rassegna di Buzzetti e Ronfani, ho trovato altre tre sperimentazioni controllate<sup>70-72</sup>, di Autori greci, spagnoli e messicani (non in cieco), su bambini rispettivamente normali, atopici e Down, con RRI, con una diminuzione media del 30% degli episodi e con un p statistico da 0,05 a 0,001 rispetto al placebo. Inoltre, una meta-analisi messicana, che paragona tra loro l'effetto degli immunostimolanti, attribuisce all'effetto cumulativo del pidotimod una riduzione del rischio di infezione pari al 30% degli episodi, con un p <0,05 rispetto al placebo<sup>73</sup>.

Per quanto riguarda gli estratti batterici, abbiamo già visto che sono troppi e diversi tra loro e che non è forse giusto farne un insieme (anche se, per ciascuno degli estratti sperimentati, i risultati clinici sono stati significativi). Ho voluto limitare l'attenzione a quello più studiato, OM-85 (Broncho Vaxom), un estratto di capsula da 8 specie diverse. La rassegna di Buzzetti e Ronfani ne riporta 4, che mi sembrano esenti dalla maggior parte delle riserve fatte per l'insieme delle RCT prese in considerazione, per un



totale di 793 bambini studiati, con una riduzione del rischio di infezioni del 50% e con un  $p < 0,001$ . Negli ultimi anni ne ho ritrovati altri tre<sup>74-76</sup>, effettuati su un totale di oltre 500 tra bambini e adulti, con una riduzione del rischio di infezioni che va dal 30% nei soggetti che in precedenza avevano avuto meno di 3 infezioni in 6 mesi, fino a un 50% nei soggetti con più di 3 infezioni. Ci sono due metanalisi, di cui una già citata<sup>73</sup>, che per l'OM-85 dà una diminuzione globale del rischio infettivo pari a 39,28% con un  $p < 0,05$ , e che lo colloca al primo posto per efficacia tra gli immunostimolanti testati (alcuni dei quali senza prova di efficacia). La seconda metanalisi<sup>77</sup> conferma queste conclusioni, attribuendo globalmente una  $p < 0,01$  all'effetto degli estratti batterici.

È stato pubblicato anche che l'OM-85 è in grado di prevenire totalmente il diabete autoimmune nei topi NOD<sup>78</sup>.

Negando personali conflitti di interesse, devo anche concludere che, se devo badare alla bibliografia (e a cosa altro?), non ritengo che gli immunostimolanti in genere, e gli estratti batterici in particolare, possano essere sbrigativamente gettati nel cestino dei placebo (anche se la prudenza mi ripete che non sarebbe male avere a disposizione ancora almeno un altro studio largo, ben disegnato e ben condotto, policentrico, al di sopra di ogni sospetto, sicuramente esente da conflitti di interesse più o meno mascherati). Ci potrebbero pensare i pediatri di famiglia italiani?

Per onore di firma, e scusandomi se vado troppo per le lunghe, non posso non ricordare un vecchio studio promosso da *Medico e Bambino*, in verità non contro placebo (ma contro "non trattamento"), in compenso sicuramente non sponsorizzato, effettuato materialmente da 177 pediatri di famiglia, per lo più disincantati e critici, su un totale di quasi 1000 bambini, disegnato e controllato dall'Istituto Mario Negri<sup>79</sup>. In questo studio, un altro estratto batterico più antico (Lantigen B) ha dato risultati simili (diminuzione delle infezioni del 30% rispetto al placebo,  $p < 0,001$ ) nei primi mesi, durante il trattamento. Ma, per rivalutare il placebo, o il non-trattamento, e per ridimensionare l'utilità reale dell'intervento, va ancora ribadito che anche i bambini non trattati, o trattati con placebo, già nel secondo bimestre di follow-up aveva-

no ridotto significativamente e "naturalmente" la numerosità delle infezioni, avvicinandosi molto al gruppo dei trattati. Il successo quindi è, comunque, quasi garantito sia nell'attesa senza far niente sia nel trattamento<sup>80</sup>. Credo che la decisione se trattare o non trattare deve essere adeguata allo stile del medico e alla qualità dell'equilibrio familiare.

### **Strano, comunque, che degli estratti batterici prevengano infezioni virali.**

Strano fino a un certo punto. Si tratta di una stimolazione dell'immunità primaria, aspecifica. Conviene ricordare che le molecole batteriche, che hanno anche un'azione di adiuvante, sono gli stimolatori privilegiati di quei *Toll-like receptors* che accendono la cascata della risposta flogistica, muovendo anche i T-linfociti, la liberazione di citochine, e anche i *Growth Factors*. A questo punto non posso non appellarmi all'autorità di Notarangelo<sup>81</sup>: «*il tentativo di manipolare il sistema immunitario con farmaci cosiddetti immunostimolanti (con l'obiettivo di stimolare le difese e di ridurre l'incidenza di infezioni ricorrenti), ha negli ultimi anni trovato basi razionali più solide, con l'identificazione dei Toll-like receptors (TLR), che riconoscono strutture molecolari presenti sulla superficie di microrganismi diversi (batteri, virus, funghi) e innescare segnali di attivazione sulle cellule dell'immunità. Difetti nelle vie di segnale legate ai TLR sono stati dimostrati responsabili di infezioni ricorrenti di origine batterica (S. pneumoniae) e virali (HHV); inoltre è stato dimostrato che la stimolazione via TLR induce l'espansione del linfociti B di memoria, e potenzia le risposte anticorpali*».

NB. Per lealtà verso Notarangelo e verso il lettore non posso evitare di aggiungere un'altra sua frase che dice: «*Nonostante queste premesse permangono ad oggi deboli le evidenze di efficacia degli immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni ricorrenti*». Ma, osando contraddirlo non posso nemmeno smentire la letteratura citata alla quale si può credere o non credere, ma che è tutta significativamente positiva.

### **È stata pubblicata da poco un'esperienza con un prodotto dal nome un po' cinese.**

Sì, lo *Chizuki*<sup>82</sup>. Si tratta di un prodotto "naturale" che sembra prendere origine

nella "sapienza popolare": una miscela di echinacea, propolis e vitamina C, tre sostanze che da sempre godono fama di proteggere contro le infezioni. Anche questa (si tratta di una sperimentazione clinica controllata, effettuata con tutte le regole, sottoposta a qualche critica ma sostanzialmente assolta nel commentario di accompagnamento) ha dato risultati simili agli altri prodotti, più antichi e diversi: un dimezzamento delle infezioni rispetto al placebo<sup>83</sup>. A differenza di molte delle precedenti ricerche è stata pubblicata su una prestigiosa rivista statunitense; ma non mi pare sostanzialmente diversa; e d'altra parte questo prodotto, che ha dalla sua soltanto la novità, e che ha solo una sperimentazione alle spalle, non è per ora in commercio in Italia.

### **Va bene. Ci sono altre opzioni? La vitamina A? Lo zinco?**

La vitamina A deve essere usata nei Paesi poveri, dove c'è una carenza cronica e dove (ancora!) l'effetto statistico del trattamento è quello di un dimezzamento delle infezioni gravi, e addirittura della mortalità. Ma dove non c'è carenza, nessun effetto consistente della vitamina A è stato dimostrato. La stessa cosa si può dire per lo zinco<sup>84-86</sup>. Interagisce con la vitamina A ed è molto efficace nelle condizioni di carenza epidemiologica. Anche l'effetto della vitamina riguarda la mortalità (dunque la gravità) non la morbilità.

### **L'olio di fegato di merluzzo?**

È stato per almeno un secolo l'unico farmaco utilizzato nel bambino linfatico, nel bambino vulnerabile, nel bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. È probabile che in passato davvero servisse, forse anche per il suo contenuto vitaminico. È possibile che serva anche oggi. Personalmente lo considero un grande immunomodulatore, certamente un potente anti-flogistico, specialmente per il suo contenuto in acidi grassi poli-insaturi ω3, con efficacia dimostrata nella nefrite IgA e, un po' meno, nell'asma e nelle malattie flogistiche autoimmuni. Si potrebbe dare a tutti i bambini, e potrebbe anche darsi che sia efficace anche per la RRI. Ma non c'è prova.

### **E altro? Probiotici, omeopatia, antibiotici?**

Mi sento già un po' colpevole per aver

ripreso, dopo tanto tempo, il tema della RRs, e per aver sdoganato o almeno dichiarato accettabile l'uso degli immunomodulatori. Perché mai dovremmo andare in cerca di altri interventi, già concettualmente deboli, mediamente costosi, senza sperimentazioni controllate alle spalle, o quasi? Dietro ogni proposta c'è una speculazione; magari solo una speculazione concettuale.

Dietro l'idea dei probiotici<sup>87</sup> (pochi studi, effetti deboli, costi alti) io proprio non andrei. L'omeopatia, quando è stata testata, non ha dato evidenza di efficacia<sup>88</sup>. Gli antibiotici, somministrati in dose "profilattica", dimezzata, si sono dimostrati efficaci nelle otiti ad alta ricorrenza, ma il bilancio tra i rischi e i benefici non sembra essere favorevole se non in casi molto selezionati<sup>89</sup>. Mi sembra che l'ipotesi di una infezione cronica (imputato principale, la *Chlamydia*) che sostenga le bronchiti persistenti e richieda un'eradicazione antibiotica sia invecchiata senza raggiungere la maturità<sup>90,91</sup>. Nel frattempo, anche le infezioni respiratorie ricorrenti, grazie al benessere e alla nutrizione, e forse al disinteresse, come ho già detto in partenza, hanno forse perduto vigore. In ogni caso, passano.

## Bibliografia

### Definizioni ed epidemiologia

1. Janeway CA. The child with recurrent infections. *Postgrad Med* 1971;49:158.
2. Fior R, Panizon F. Il bambino catarrale. *Prospettive in Pediatria* 1975;18:253.
3. Stranger K. Respiratory illness in preschool children with different form of day care. *Pediatrics* 1976;57:191.
4. Paul ME, Shearer WT. The child with recurrent infections. *Ped Allergy Immunol* 1999;19:423.
5. Ronchetti R, Mastella G, Battistini A, et al. Approccio epidemiologico alle malattie respiratorie croniche e recidivanti del bambino. Indagine policentrica. *Prospettive in Pediatria* 1978;29:9.
6. De Martino M, Vierucci A, Appendino C, et al. Il bambino con infezioni ricorrenti. *Immunol Pediatr* 1981;1:76.
7. De Martino M, Veneruso G, Vierucci A. Identikit del bambino che si ammala spesso. *Medico e Bambino* 1984;8:506.
8. Vierucci A, De Martino M, Galli L, et al. Aspetti diagnostici del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti (IRR). *Riv Inf Ped* 1989;1 (suppl):83.

### Tonsillite ricorrente e PFAPA

9. Marshall GS, Edwards KM, Butler J, Lewton AR. Syndrome of Periodic Fever, Pharyngitis, and Aphthous Stomatitis. *Pediatr Infect Dis J* 1987;110:43.

10. Padeh S, Breznik N, Zenner D, et al. Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenopathy syndrome. *J Pediatr* 1999;135:98.
11. Sprinkle PM, Veltri RW. Recurrent adenotonsillitis: a new concept. *Laryngoscope* 1976;86:58.
12. Yamanaka N, Kataura A. Viral infections associated with recurrent tonsillitis. *Acta Otorinolaryngol* 1984;416:30.
13. Mitani T, Tomoda K, Maeda N, et al. The tonsillar immune system and its response to exogenous antigens. *Acta Otorinolaryngol* 1990;475:1.
14. Ramirez A, Perdrola D, Lopez, et al. Beta-hemolytic streptococci in tonsil hypertrophy and recurrent tonsillitis. *Enferm Infect Microbiol Clin* 1987;15:315.
15. Oesterland A, Pope R, Nikkila T, et al. Intracellular reservoir of *Streptococcus pyogenes* in vivo: possible explanation for recurrent tonsillopharyngitis. *Laryngoscope* 1997;107:640.
16. Lekston Hines JA, Dale JK, Kinguna DW, et al. Periodic illness associated with Epstein virus infection. *Clin Infect Dis J* 1996;81:141.
17. Mendoza A, Panizon F. Le tonsilliti ricorrenti da Adenovirus. *Medico e Bambino* 1998;17:378.
18. Dagaro P, Panizon F, Ventura A, Zocconi E. La tonsillite ricorrente e la tonsillite focale: una rivisitazione. *Medico e Bambino* 2001;20:231.
19. De Miguel, Martinez I, Ramos Macias A, et al. Therapeutic possibilities in recurrent infantile tonsillitis. *Acta Otorinolaryngol* 1997;107:640.
20. Baglio G, Bellussi I, Calia V, et al. Approprietezza clinica e organizzativa degli interventi di tonsillectomia e adenotonsillectomia. *Medico e Bambino* 2003;22:441.
21. Olympia RP, Khine H, Avner JR. Effectiveness of oral dexamethasone in the treatment of moderate to severe pharyngitis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;115:280.

### Sinusite

22. Barbi E, Longo G. La sinusite. *Medico e Bambino* 2001;20:612.
23. Battistini A, Marvasi R. I disturbi respiratori ostruttivi nel sonno. *Medico e Bambino* 2005;24:652.
24. Campanello SG, Asher MI. Current controversies: sinus diseases and the lower airways. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:165.
25. Yimenez G, Varan B, Yilmenez T, Gurakan B. Intranasal budesonide spray as an adjuvant to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Eur Arch Otorinolaryngol* 2000;257:256.
26. Brouillette RT, Manoukian JJ, Gillman E, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2001;138:838.
27. Cistulli PA, Palmisano RG, Poole MD. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by rapid maxillary expansion. *Sleep* 1998;15:21.

### Otite e laringospasmo ricorrenti

28. Niemela M, Pihakari O, Pokka T, Uhari M. Pacifier as risk factor for acute otitis media: a randomized controlled trial of parental counseling. *Pediatrics* 2000;106:483.
29. Behle R, Gruber WC. Prevention of otitis media in children with live attenuated influenza vaccine given intranasally. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:566.

30. Escola J, Kilpi T. Potential of vaccines in the prevention of acute otitis media. *Paediatr Infect Dis J* 2000;19:399.
31. Bronwer CN, Maille AR, Rovers MN, et al. Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent otitis media. A randomized controlled study. *Pediatrics* 2005;115:273.
32. Streetman T. Pneumococcal 23-valent vaccine. *Cochrane database Syst Rev* 2002 CD001480.
33. Canciani M, Longo G. Novità nella terapia del croup. *Medico e Bambino* 1995;14:128.
34. Russell K, Wiebe N, Saenz A, et al. Glucocorticoids for croup. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD001955.
35. Bjornson CL, Klassen TP, Williamson J, et al. A randomized trial of a single dose of oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004;351(13):1306.
36. Marchetti F, Longo G, Ventura A. Oral dexamethasone for mild croup. *N Engl J Med* 2004;351(26):2768.

### Tosse

37. Longo G, Barbi E. La tosse (e le tossi). *Medico e Bambino* 2000;19:631.
38. Chang AB. Isolated cough: probably not asthma. *Arch Dis Child* 1999;80:211.
39. Millqvist E. Cough provocation with capsaicine as an objective way to test sensory hyperreactivity with asthma-like symptoms. *Allergy* 2000;55:546.
40. Chang AB, Gibson PG. Relationship between cough, cough receptor sensitivity and asthma in children. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15(3):287.

### Immunologia

41. Lepore L, Longo F, Panizon F. Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Medico e Bambino* 1985;5:626.
42. Beard LJ, Maxwell GM, Thong HY. Immunocompetency of children with frequent respiratory infections. *Arch Dis Child* 1981;56:101.
43. De Martino M, Rossi ME, Muccioli T, Vierucci A. T lymphocytes in children with recurrent infections: effect of the use of thymostimuline on the alteration of T cells subsets. *Infect J Tiss React* 1984;6:223.
44. De Martino M, Cosenza Biagnoli E, Novembre E, et al. I linfociti T in corso di infezioni respiratorie ricorrenti. *Riv Ital Ped* 1979;5:361.
45. Vierucci A, Bertotto A, De Martino M, et al. Le infezioni ricorrenti nel bambino: definizione e approccio diagnostico. Raccomandazioni proposte dal Gruppo di studio della SIP. *Riv Immunol Allerg Pediatr* 1988;2:123.
46. Hakansson L, Foucard T, Hallgren R, et al. Neutrophil function in infection-prone children. *Arch Dis Child* 1981;56:776.
47. Lepore L, Longo F, Presani G, Panizon F. Il profilo immunologico del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti. *Riv Ital Ped* 1984;10:38.
48. Kelly CF, Mounino DM, Homa DM, et al. Asthma Phenotypes; risk factors and measures of severity in a national sample. *Pediatrics* 2005;115:726.
49. Heaton TJ, Rowe J, Turner S, et al. An immuno-epidemiologic approach to asthma. Identification of in vitro T-cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children. *Lancet* 2005;365:142.
50. Schroeder NW, Schumann RR. Single nu-

cleotide polymorphism in Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:156.

#### Indicazioni terapeutiche generali

51. Weiss ST, Tager IB, Speizer FE. Passive smoking. Its relation to respiratory symptoms, pulmonary function and non-specific bronchial responsiveness. *Chest* 1983;84:651.

52. Bland M, Bewley BR, Pollard V, Bamks MH. Effect of children's and parent's smoking on respiratory symptoms. *Arch Dis Child* 1978;53:100.

53. Marchetti F, Ronfani L, Conti Nibali S, Tamburlini G, and Italian Study Group on Acute Otitis Media. Delayed prescription may reduce the use of antibiotics for acute otitis media: a prospective observational study in primary care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(7):679.

54. Ronfani L, Buzzetti R. Efficacia dei farmaci immunostimolanti nella prevenzione delle infezioni ricorrenti in età pediatrica. Da: Ugazio AG, Cavagni G. Il bambino con infezioni ricorrenti. Milano, Masson Ed., 2003.

55. Van Eygen M, Dils F, Gillerot J, Verschueren E. A double-blind pediatric evaluation of levamisole in the prevention of recurrent upper respiratory tract infections. *Eur J Pediatr* 1979;131:147.

56. Van Eygen M, Znamensky PY, Heck E, Raymaekers I. Levamisole in preventing respiratory tract infections in children. *Lancet* 1976;21:382-5.

57. Litzman J, Lokaj J, Krejci M, et al. Isoprinolone does not protect against frequent respiratory tract infections in children. *Eur J Pediatr* 1999;158:32.

58. Rutishauser M, Pitzke P, Grevers G, et al. Use of a polyvalent bacterial lysate in patients with recurrent respiratory tract infections in children: results of a prospective, placebo-controlled, randomized double blind study. *Adv Ther* 1998;15:330.

59. Riedl-Seifert RJ, van Aubel A, Kammereit A, Elsasser U. Reduction of the number and severity of respiratory tract infections in children by oral immunostimulation. *Adv Exp Med Biol* 1995;371B:799-802.

60. Caramia G, Clemente E, Solli R, et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1480.

61. Careddu P, Mei V, Venturoli V, Corsini A. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1485-9.

62. Burgio GR, Marseglia GL, Severi F, et al. Immunostimulation by pidotimod in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1525.

63. Motta G, de Campora E, De Vita C, et al. Immunostimulation by pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1521.

64. Careddu P. Role of immunostimulation with pidotimod in recurrent respiratory infections in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1506.

65. Passali D, Calearo C, Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in children. *Arzneimittelforschung* 1994;44(12A):1511.

66. Gutierrez-Tarango MD, Berber A. Safety and efficacy of two courses of OM-85. *Chest* 2001;119:1742.

67. Jara-Perez JV, Berber A. Primary prevention of acute respiratory infections in children using a bacterial immunostimulant: a double-masked, placebo controlled clinical trial. *Clin Ther* 2000;22:748.

68. Collet JP, Ducruet T, Kramer MS, et al. Stimulation of nonspecific immunity to reduce the risk of recurrent infections in children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis* 1993;12:648.

69. Paupe J. Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85 BV) for upper respiratory infections. *Respiration* 1991;58:150.

70. Aivazis V, Hatzimichail A, Papachristou A, Valeri R, Iuga-Donca G. Clinical evaluation and changes in the respiratory epithelium function after administration of pidotimod in greek children with recurrent respiratory tract infections. *Minerva Pediatr* 2002;54:315.

71. La Mantia I, Grillo C, Mattina T, et al. Prophylaxis with the novel immunostimulator pidotimod reduces the frequency and severity of upper respiratory tract infections in children with Down's syndrome. *J Chemother* 1999;11:126.

72. Vargas Correa JB, Espinosa Morales S, Bolanos Ancona JC, Farfan Ale JA. Pidotimod in recurrent respiratory infections in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions. *Rev Allerg Mex* 2002;49:27.

73. de la Torre Gonzalez C, Pacheco Rios A, Escalante Dominguez A, del Rio Navarro BE. Meta-analysis of immunostimulant agents used in pediatric patients in Mexico. *Rev Allerg Mex* 2005;52:25.

74. del Rio-Navarro BE, Luis Sienra-Monge JJ, Berber A, et al. Use of OM-85BV in children suffering from recurrent respiratory tract infections and subnormal IgG subclasses levels. *Allergol Immunopathol* 2003;31:7.

75. Schaad UB, Mütterlein R, Goffin H. BV-study group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest* 2002;122:2042.

76. Carmona-Ramirez MA, Alvarez-Gomez V, Berber A. Use of OM-85 BV for the prevention of acute respiratory tract infections in occupational medicine. *J Int Med Res* 2002;30:325.

77. Berber A, Del Rio-Navarro BE. Compilation and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention

of respiratory tract infections in children using immunostimulants. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:235.

78. Alyanakian MA, Grela F, Aumeunier A, et al. Transforming Growth Factor (beta) and natural killer T-cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes. *Diabetes* 2006;55:179.

79. Tamburlini G, Candusso M, Tozzi AE, Greco L (a cura di). Studio Italiano Infezioni Respiratorie Ricorrenti in Pediatria (SIRRP). *Medico e Bambino* 1988;10:625.

80. Fisher A. Faut-il vraiment utiliser les immunostimulants en pratique pédiatrique? *Arch Pediatr* 1999;6(2):427.

81. Notarangelo LD, Soresina A, Schumacher RF. Infezioni ricorrenti: tra evidenze cliniche e incertezze. *Congresso Italiana di Pediatria* 2004. *Quaderni di Pediatria* 2004;3:11.

82. Cohen HA, Varsoud I, Kahen E, et al. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis, and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children. A randomized double-blind placebo-controlled, multicentric study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:222.

83. Sangvai S, Chianese J, Mozone N, Bogen DL, Voigt L, Shaikh N. Can an herbal preparation of echinacea, propolis, and vitamin C reduce respiratory illness in children? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:222.

84. Strabd A, Chandyon RK, Hou J, et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics* 2002;109:898.

85. Sazawal S, Black RE, Menon VP, et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001;108:1280.

86. Sazawal S, Black RG, Jalla S, et al. Zinc implementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children. A double blind controlled trial. *Pediatrics* 1998;102:1.

87. Hattakka K, Korpela R, Meurman L, et al. *Lactobacillus* GG reduces infections in children attending day-care centers. *Congresso Mondiale di Pediatria e Gastroenterologia*, Boston 2000.

88. de Lange de Klerk ES, Blommers J, Kuik DJ, Bezemer PD, Feenstra L. Effect of homeopathic medicines on daily burden of symptoms in children with recurrent respiratory tract infections. *BMJ* 1994;309:1329.

89. Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis RM. Otitis media. *Lancet* 2004;363(9407):465.

90. Cunningham AF, Johns SL, Julious SA, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection and asthma exacerbations in children. *Eur Resp J* 1988;1:345.

91. Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Resp J* 2000;16:1142.