

Il ruolo della profilassi ambientale nella prevenzione e nel trattamento dell'asma

ILARIA ROMEI, ROBERTA FABBRICI, ELISA MILANESI, BARBARA BOSEGGIA, ATTILIO L. BONER

Clinica Pediatrica, Policlinico G.B. Rossi, Università di Verona

Fino a pochissimo tempo fa l'eliminazione dell'allergene offendente era considerata al primo posto nella prevenzione e nella gestione dell'asma allergico; nel caso del dermatofagoide, in particolare, molte evidenze lo indicavano come un induttore generale di sensibilizzazione e di patologia atopica. Oggi la fiducia in questo atteggiamento protettivo è stata messa in crisi, anche se per il dermatofagoide molto meno che per altri allergeni, come il latte o gli animali domestici. Il presente contributo rafforza il punto di vista tradizionale della centralità della profilassi ambientale. Ma l'editoriale di accompagnamento (vedi), senza contraddirlo, ne indica alcuni punti di debolezza.

L'asma è una patologia di tipo infiammatorio, che si sviluppa a carico delle vie aeree ed è dovuta a una interazione fra fattori di tipo ambientale e fattori di tipo genetico. Fra i fattori di tipo ambientale gli allergeni dell'ambiente domestico sono considerati causa diretta dello sviluppo di asma e, in particolare, l'esposizione e la sensibilizzazione agli acari della polvere costituiscono il più importante fattore di rischio ambientale per lo sviluppo, in età pediatrica, di tale patologia respiratoria¹.

Infatti le linee guida del *National Asthma Education and Prevention Program* individuano nella profilassi ambientale un importante strumento per la prevenzione e il trattamento dell'asma².

È stato infatti dimostrato che chi è allergico agli acari della polvere presenta un rischio relativo di sviluppare asma da 3 a 20 volte più elevato rispetto al soggetto non allergico^{3,4}.

Vi è una stretta associazione fra l'esposizione agli allergeni e lo sviluppo di sensibilizzazione verso tali allergeni e fra la sensibilizzazione e lo sviluppo di asma. Infatti il rischio relativo di sviluppare asma è direttamente correlato al numero di allergeni ai quali il soggetto risulta sensibile (*Figura 1*)⁵.

Il rischio, dunque, di sviluppare asma è maggiore nei soggetti polisensibilizzati rispetto a quelli sensibilizzati verso un solo allergene. Esistono, infatti, numerose conferme^{6,7} sul fatto che non solo gli allergeni degli acari della polvere sono causa di asma: è stato dimostrato che nei Paesi dove gli acari della polvere non sono diffusi, come ad esempio le regioni aride dell'Australia e le regioni artiche della Svezia, la prevalenza dell'asma non è inferiore rispetto a quelle nelle quali invece sono presenti, e ciò è dovuto alla sensibilizzazione verso altri tipi di allergeni. In particolare, in Australia, risulta implicata l'*Alternaria*⁶, mentre in Svezia sono prevalentemente coinvolti

ALLERGEN AVOIDANCE FOR HOUSE DUST MITE

(*Medico e Bambino* 2004;23:235-242)

Key words

Allergen avoidance, House dust mite, Bedding encasement

Summary

The Author offers an overview of allergen avoidance measures for house dust mite (HD). The main HD allergen, Der p1, is a proteolytic enzyme which has direct effects on respiratory epithelium and on immune system. There is sufficient evidence of the efficacy of allergen avoidance measures in preventing sensitization to HD and reducing the prevalence of wheezing. The target population for allergen avoidance measures are subjects at genetic risks, infants with sensitization to eggs and toddlers with sensitization to grass. The milestone of HD allergen avoidance is the use of bedding encasement (including mattress, pillow and covers) with effective barrier materials such as micro-fibers and elimination of carpets. Prolonged stay at higher altitudes where the HD mites cannot survive can reduce bronchial hyper-responsiveness more effectively than specific immunotherapy. The generous use of steam, vacuum cleaner with water pre-filter and high efficiency final filter can be effective complements.

gli allergeni del cane e del gatto⁷. Anche gli scarafaggi sono degli importanti allergeni responsabili dello sviluppo di asma, soprattutto negli Stati Uniti⁸.

gli allergeni del cane e del gatto⁷.

Anche gli scarafaggi sono degli importanti allergeni responsabili dello sviluppo di asma, soprattutto negli Stati Uniti⁸.

BIOLOGIA DEGLI ACARI

Per realizzare misure preventive il più efficaci possibile è fondamentale conoscere le caratteristiche biologiche degli acari, che sono piccoli insetti invisibili a occhio nudo, che misurano circa 0,2-0,3 mm.

Si riconoscono come causa impor-

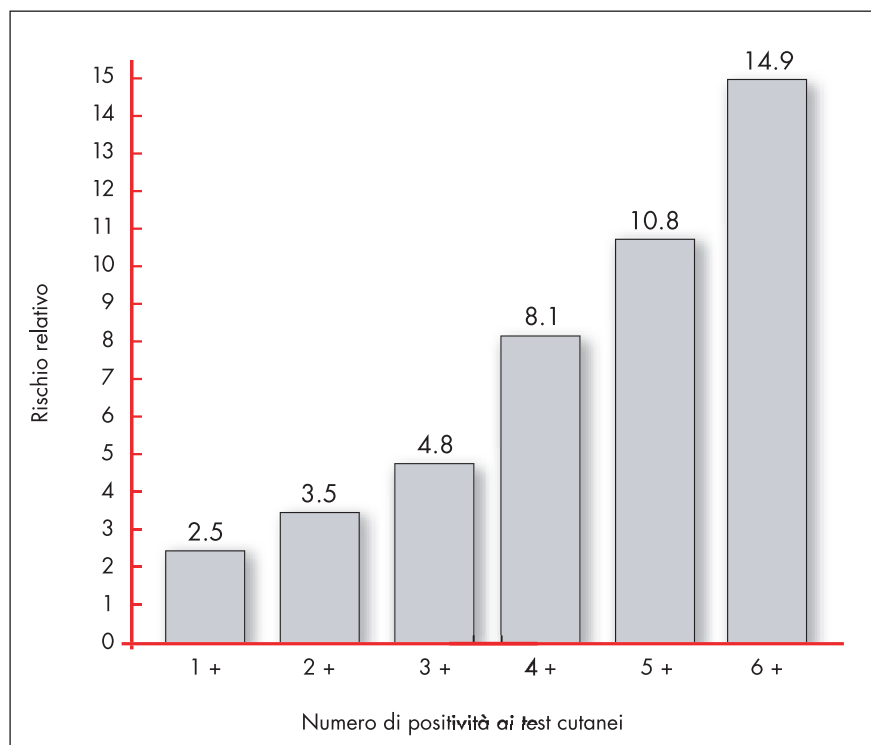


Figura 1. Rischio relativo di asma, attribuibile ad atopia in base al numero di test cutanei positivi (da: Pearce, Torax 1990;54:268).

tante di allergia due specie di acari: il *Dermatophagoides pteronyssinus*, che è il principale acaro domestico nelle aree geografiche con clima umido, e il *Dermatophagoides farinae*, che riesce a sopravvivere anche in climi meno umidi. Entrambi si nutrono di detriti epidermici di origine umana e animale e colonizzati da microfunghi, lieviti e batteri.

Gli acari si trovano nei materassi, nelle coperte, nei cuscini, nei tappeti e nei tessuti per l'arredamento. È quindi ovvio che queste sono le sedi dove è più importante attuare le misure preventive. Le condizioni che consentono la crescita degli acari sono una temperatura compresa tra i 22° e 26° C, un'umidità relativa superiore al 55%, l'assenza di raggi solari, e infine la disponibilità di alimenti; risulta quindi evidente che la presenza di luce e l'assenza di detriti cellulari impediscono lo sviluppo degli acari sulle tende e sulle librerie, rendendo inutile consigliare un intervento preventivo in queste parti della casa⁹. Gli allergeni degli acari domestici, presenti sul corpo e soprattutto nelle secrezioni fecali, rappresen-

tano i principali allergeni della polvere di casa. Le femmine depongono da 60 a 100 uova durante la loro vita; in 3-4 settimane l'animale diventa adulto e vive poi per altre 6 settimane. Durante la sua vita ogni acaro produce circa 2000 particelle fecali.

AZIONE PATOGENA AGGIUNTIVA DEGLI ALLERGENI DEGLI ACARI: L'ATTIVITÀ ENZIMATICA

Il Der p1, l'antigene dell'acaro maggiormente coinvolto nella iperreattività IgE-mediata, è un enzima del tipo cistein-proteasi. Questa attività enzimatica è la causa del danno indotto dall'acaro a livello cellulare, indipendentemente dalla sua attività allergenica¹⁰. Questo enzima è infatti in grado di rompere le giunzioni strette intercellulari (Figura 2), creando così delle soluzioni di continuo a livello della mucosa, che determinano un aumento della permeabilità e che consentono così all'allergene di raggiungere le cellule del sistema immunitario e, destabilizzando il mi-

croambiente, di creare una condizione che favorisca la sensibilizzazione anche verso altri allergeni¹¹.

Il Der p1 stimola inoltre la degranulazione degli eosinofili e la produzione di IL-4 e di IL-13, che agiscono a livello dei linfociti B favorendo la produzione di IgE¹². L'attività proteolitica del Der p1 stacca, inoltre, sia il CD-23, presente sulla superficie dei linfociti B¹³, sia il CD 25, presente invece sulla superficie dei linfociti T¹⁴.

Il CD-23 è un recettore per le IgE a meccanismo di tipo feed-back negativo: il legame tra IgE e CD-23 invia un segnale ai linfociti B che inibisce la produzione di altre IgE: l'assenza del recettore determina quindi una mancata inibizione della sintesi di IgE, con conseguente amplificazione della produzione delle stesse. Il CD-25, recettore specifico per l'IL-2, subisce la scissione dell'unità α da parte del Der p1, impedendo così l'attacco del suo ligando e bloccando la produzione di INF- γ che, come sappiamo, potenzia l'attivazione della risposta immunitaria di tipo Th 1¹⁵.

Un'altra importante azione delle proteasi è la stimolazione del rilascio di citochine proinfiammatorie da parte dell'epitelio bronchiale¹⁶, provocando quindi anche una risposta infiammatoria di tipo non IgE mediato¹⁷. La cistein-proteasi, inoltre, agisce a livello dei mastociti e dei basofili inducendone la degranulazione anche in assenza di IgE specifiche¹⁰.

Risulta pertanto evidente che il soggetto che vive in un ambiente domestico caratterizzato da alte concentrazioni di acari è maggiormente esposto a tutti gli effetti dannosi, a cui va aggiunta una maggiore suscettibilità alle infezioni virali. L'attività proteasica degli allergeni degli acari è infatti in grado di potenziare l'infettività e la patogenesi del virus influenzale di tipo A facilitandone la replicazione¹⁸. Inoltre il Der p1 è in grado di inibire le difese del tessuto polmonare attraverso l'inattivazione dell'inibitore dell'elastasi, proteina con una potente azione antimicrobica innata. L'inattivazione di queste componenti del sistema di difesa del polmone, da parte del Der p1, partecipa all'aumento della suscettibilità del soggetto allo sviluppo delle infezioni sia in

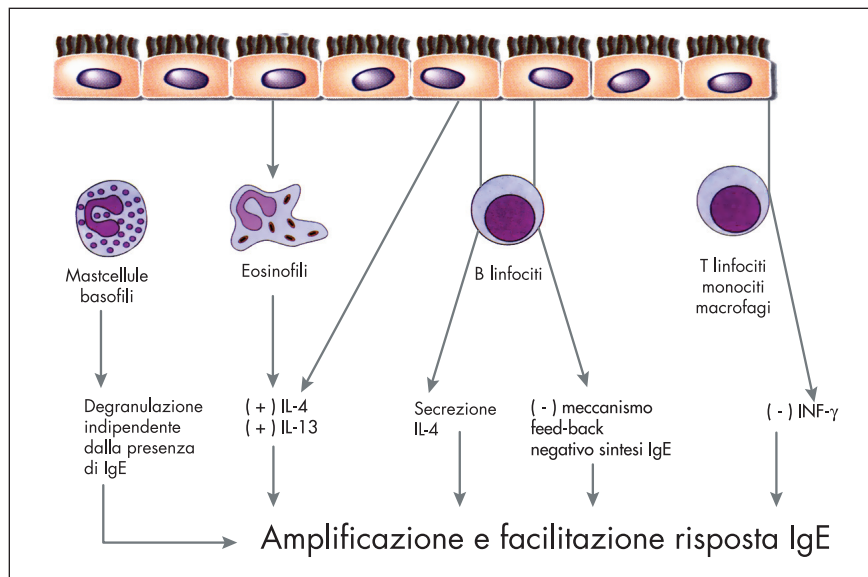


Figura 2. I fenomeni che sottendono la sensibilizzazione e la risposta IgE. L'allergene attraversa le giunzioni strette intercellulari.

presenza che in assenza di sensibilizzazione agli acari della polvere¹⁹.

PERCHÉ EVITARE IL CONTATTO CON GLI ACARI?

La prevenzione ambientale è importante per vari motivi:

- La sensibilizzazione e l'esposizione agli allergeni aumentano la gravità dell'asma. Infatti i bambini sensibilizzati a questi allergeni presentano delle resistenze polmonari maggiori rispetto a quelli non sensibilizzati (+ 9,2%) ancora prima che siano evidenti i sintomi dell'asma²⁰. Inoltre i soggetti, sia sensibilizzati che esposti ad alti livelli di Der p1, hanno un valore di FEV1 significativamente inferiore; hanno invece un più alto valore di ossido nitrico esalato, espressione di infiammazione bronchiale, e infine una reattività bronchiale più severa rispetto ai soggetti non sensibilizzati ed esposti²¹.
- L'esposizione e la sensibilizzazione agli allergeni degli acari aumentano la frequenza delle riacutizzazioni dell'asma, anche quelle indotte da infezioni. È stato dimostrato che il Der p1 agisce in sinergismo con i virus

respiratori nel determinare episodi di riacutizzazione dell'asma e la necessità quindi di ospedalizzazione²².

- Aumenta la dose di farmaci necessari a tenere sotto controllo la malattia.

L'infiammazione allergica determina infatti sia una disfunzione dei β_2 -recettori²³, e di conseguenza un minor rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale in risposta ai farmaci β_2 -stimolanti, che una riduzione dell'affinità di legame dei recettori steroidei con i loro agonisti, con conseguente ridotto effetto antinfiammatorio indotto dagli steroidi stessi²⁴.

È possibile quindi concludere che l'esposizione ad alte concentrazioni di allergeni, in soggetti sensibilizzati, contribuisce allo scarso controllo della sintomatologia asmatica, sia attraverso il mantenimento di uno stato infiammatorio a livello delle vie aeree sia riducendo l'efficacia del trattamento.

EVIDENZE CONTRASTANTI SULLA REALE EFFICACIA DELLA PREVENZIONE AMBIENTALE

Da quanto finora esposto risulta evidente l'opportunità di mettere in atto

delle misure per ridurre l'esposizione agli allergeni degli acari nell'ambiente domestico. Sono comparsi, però, in letteratura alcuni studi che non hanno confermato l'efficacia della prevenzione ambientale. Tuttavia, come vedremo fra breve, questi risultati sono per lo più dovuti o al fatto che negli studi sono stati selezionati pazienti non in grado di rispondere alle misure di prevenzione ambientale o che sono stati commessi degli errori di metodo.

Questi dati contrastanti e confondenti hanno un antesignano in un episodio del 1500²⁵, quando il medico italiano Gerolamo Cardano fu invitato in Scozia da John Hamilton, arcivescovo di St Andrews, per fornirgli suggerimenti su come trattare l'asma di cui era affetto. L'arcivescovo mostrò una remissione dei sintomi seguendo le indicazioni del medico, e cioè di sostituire il materasso di piume con quello di seta grezza, di andare a cavallo e, infine, di bagnarsi i piedi con acqua fredda; tuttavia è importante sottolineare che il vescovo migliorò soltanto perché fu ucciso due mesi dopo aver iniziato a seguire tali misure di prevenzione ambientale, non avendo, quindi, il tempo sufficiente per sensibilizzarsi al cavallo e alla seta grezza, che sono due potenti allergeni. Inoltre il materasso essendo nuovo, durante tale breve periodo, molto probabilmente non si contaminò con gli acari della polvere.

Questo riferimento storico è importante anche perché evidenzia l'importanza di fornire informazioni corrette, contrastando il diffondersi di quelle false, come ad esempio il suggerimento di utilizzare materasso di lattice o di schiuma o il cuscino di materiale sintetico, che si è dimostrato contengono in realtà una concentrazione di acari maggiore rispetto ai materassi non di lattice e ai cuscini di piuma²⁶.

Più recentemente una metanalisi condotta da Gotzsche, Hammarquist, Burr²⁷ ha concluso che la profilassi ambientale non è efficace. La metanalisi è, tuttavia, un "miscuglio" di 32 lavori che valutano l'effetto di metodi preventivi diversi fra loro. Tra questi, ad esempio, l'impiego di acaricidi e del materasso sintetico non sono in realtà in grado di ridurre il numero di acari.

Non sorprende quindi che, qualora vengano fornite istruzioni non adeguate, i risultati non siano quelli attesi.

Un recente studio²⁸ ha confermato l'inefficacia della riduzione dell'esposizione agli allergeni nella riduzione della gravità dell'asma. Questa indagine è stata però eseguita in pazienti affetti da asma di grado moderato-severo, che da anni non mostravano alcun miglioramento sintomatologico nonostante una prolungata terapia con corticosteroidi alla dose di 800 µg/die. In questi pazienti è comunque possibile prevenire il peggioramento del quadro clinico, come dimostrato da un altro studio condotto su pazienti con asma moderato-severo, che ha evidenziato come, evitando il contatto continuo con gli acari, la dose di allergene necessaria per indurre broncostruzione non varia, mentre nei soggetti continuamente esposti sono sufficienti dosi via via minori²⁸.

A risultati negativi è giunto anche un altro studio condotto sempre su soggetti asmatici adulti²⁹. Questo è essenzialmente da attribuirsi al fatto che fra il 6° e il 12° mese dello studio non si è potuto ottenere una riduzione significativa del livello di allergeni degli acari nel gruppo attivo rispetto al placebo. Questa condizione si è verificata perché ai pazienti reclutati non erano state fornite alcune indicazioni per quanto riguarda il lavaggio dei tessuti antiacaro utilizzati per rivestire i materassi. Infatti, fin dal momento in cui si iniziò a utilizzare i tessuti barriera, risultò evidente la necessità di lavarli circa ogni 6 settimane a 60 °C, per garantirne l'efficacia nel tempo. Se questo non viene fatto, gli acari crescono anche su questi tessuti³⁰.

Inoltre, è importante sottolineare che tutti i risultati negativi circa l'efficacia della prevenzione ambientale derivano da studi condotti su soggetti adulti nei quali si è già realizzato il rimodellamento delle vie aeree che, una volta divenuto irreversibile, ovviamente limita l'effetto dell'allontanamento dell'allergene.

Infatti, uno studio sperimentale ha dimostrato che, dopo la cessazione dell'esposizione all'allergene, l'iperplasia delle cellule mucipare, l'infiltrato infiammatorio e l'iperreattività bronchia-

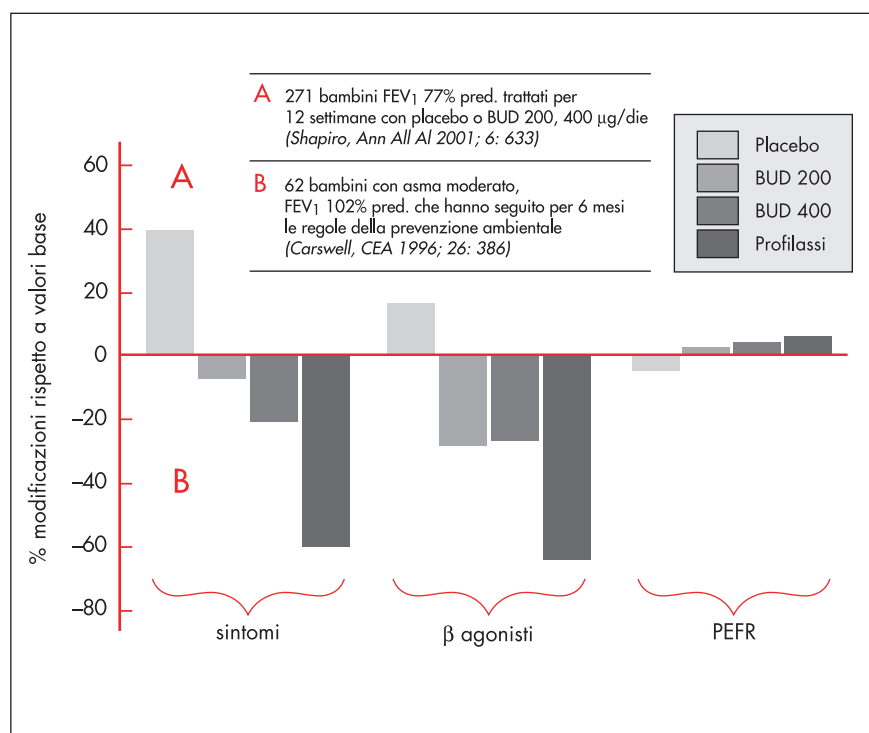


Figura 3. Efficacia della profilassi ambientale confrontata con la terapia farmacologica nel trattamento dell'asma.

le si attenuano in modo graduale, mentre la deposizione di collagene persiste³¹. Anche nell'uomo, e in particolare nel caso dell'asma professionale, se l'allontanamento dall'allergene è immediato, il recupero funzionale può essere completo; se invece è tardivo, la compromissione polmonare persiste nonostante l'allontanamento dall'ambiente di lavoro e quindi dall'esposizione all'allergene^{32,33}.

LA PREVENZIONE AMBIENTALE PUÒ FUNZIONARE?

Uno dei modelli che viene spesso utilizzato per dimostrare l'efficacia della profilassi antiacaro è quello del soggiorno ad alta quota. Al di sopra dei 1500 metri non si trovano infatti acari perché, nelle nostre montagne, a questa altitudine non vi è umidità sufficiente per consentire la loro crescita. È stato dimostrato che nei bambini asmatici, allergici agli acari della polvere domestica, la residenza, per periodi prolungati, ad alta quota, e quindi la mancata esposizione agli allergeni,

si traduce in una riduzione dei diversi parametri di flogosi bronchiale e della reattività bronchiale, e in un miglioramento della funzionalità respiratoria e dei sintomi, con conseguente riduzione del consumo di farmaci³⁴.

Gli studi eseguiti ad alta quota hanno quindi chiaramente evidenziato che, per ottenere un risultato clinico significativo, è essenziale, in primo luogo, raggiungere e mantenere una sostanziale riduzione della concentrazione allergenica, e in secondo luogo attendere un tempo sufficientemente lungo per permettere la riduzione del processo flogistico prima di poter valutare l'efficacia dell'intervento³⁴.

Un'ulteriore conferma dell'efficacia della profilassi ambientale deriva dal confronto fra le modificazioni dei sintomi, della funzionalità respiratoria e della reattività bronchiale che si osservano nei trial clinici con l'impiego dei comuni farmaci antinfiammatori (steroidi per via inalatoria) o con l'immunoterapia specifica, e i risultati ottenuti in condizioni di ridotta esposizione allergenica. Questo confronto ha portato a risultati analoghi. Come infatti si

vede dalla figura (Figura 3), evitare il contatto con gli allergeni è altrettanto efficace rispetto alla terapia con budesonide al dosaggio di 200, 400 mg/die nell'attenuare i sintomi, nel ridurre la necessità di ricorrere ai β_2 -agonisti al bisogno e nel determinare un miglioramento del picco di flusso^{35,36}.

Inoltre, se si confronta l'effetto di riduzione della reattività bronchiale, si vede che un anno di terapia iniettiva, desensibilizzante, specifica contro gli acari, può ridurre la reattività bronchiale di 2,8 volte, mentre il soggiorno di 9 mesi ad alta quota, in ambiente privo quindi di allergeni degli acari, può ridurre la reattività bronchiale di 4,75 volte^{37,38}.

CHE COSA FARE?

La profilassi ambientale è un insieme di regole semplici ed efficaci che devono far parte integrante del programma di prevenzione e di terapia dell'asma, della rinite e della dermatite atopica.

Le regole essenziali della profilassi contro gli allergeni degli acari vengono riportate nella *Tabella I*. È importante limitare la nostra attenzione dove sappiamo essere maggiore la concentrazione degli acari e quindi al materasso, al cuscino e alla coperta o piumone, che devono essere ricoperti con tessuti anti-acaro a trama fitta, ma traspiranti allo stesso tempo. È sempre opportuno ricordare al paziente che questi tessuti barriera devono essere lavati a 60 °C ogni 6 settimane. Se questo non accade, gli acari crescono anche su questi tessuti.

Sono da evitare tessuti non traspiranti (tessuti spalmati o accoppiati), che facilitano la sudorazione risultando, quindi, poco confortevoli, e potendo causare un aggravamento della dermatite atopica, che è una malattia spesso associata ad asma in età pediatrica. Inoltre non devono essere utilizzati materiali di rivestimento antiacaro in "tessuto non tessuto", cioè quelli "usa e getta", perché non sono lavabili o lo sono soltanto per poche volte, e quindi alla fine l'intervento risulta più costoso. Recentemente è inoltre stato dimostrato che gli acari sono in grado

CHE COSA FARE NELLA CASA DEL PAZIENTE		
Misure preventive	Livello di evidenza della efficacia nel ridurre l'allergene	Livello di evidenza per l'efficacia clinica
<i>Profilassi contro gli acari della polvere</i>		
Rivestire materasso, cuscino, trapunta con materiale a trama fitta impermeabile agli allergeni	I b	I b
Lavare lenzuola, coperte ecc. ogni settimana, in lavatrice, a 50-60 °C	II b	IV
Eliminare i tappeti e sostituire la moquette con altra pavimentazione	I b	IV
Utilizzare aspirapolveri con filtro ad alta efficienza, con possibilità di erogare vapore	II b	IV

Tabella I

di colonizzare questi tessuti deponendovi al loro interno le uova³⁹.

Devono essere quindi utilizzati i tessuti a trama fitta, traspiranti, costituiti da materiale che risulti efficace anche nel limitare il passaggio dell'allergene del gatto, pur mantenendo una buona traspirabilità.

Studi recenti documentano a tale riguardo una efficacia variabile⁴⁰, valida anche per il bambino con allergia al cane e al gatto, purché l'animale non stia in casa. Infatti l'impiego di tessuti barriera antiacaro sul materasso riduce anche il livello di allergeni del gatto che normalmente si accumulano in questa sede anche nelle case prive dell'animale⁴¹. Infine, è importante sottolineare l'opportunità di adottare misure preventive analoghe ai letti eventualmente presenti nella camera del bambino allergico, e infine evitare che i bambini allergici dormano nel letto dei genitori, se non si adottano gli stessi provvedimenti anche in questa sede.

Per quanto riguarda l'aspirapolvere può essere vantaggioso utilizzare quelli con prefiltri ad acqua, purché dotati di filtro finale ad alta efficienza, lavabile. Infatti l'aspirapolvere senza filtri ad alta efficienza facilita l'aerodispersione dell'allergene. Il filtro ad acqua ha la funzione di trattenere la maggior parte della polvere in modo che non si intasi rapidamente il filtro finale. La possibilità di utilizzare filtri molto effi-

caci e lavabili riduce ovviamente i costi di manutenzione.

Se non si vuole eliminare la moquette e i tappeti, si può ricorrere all'impiego del vapore, che si è dimostrato efficace nell'uccidere gli acari e denaturare i loro allergeni⁴². Il suo impiego, una volta al mese, impedisce la crescita degli acari nei tappeti nuovi e riduce la presenza degli stessi (di più dell'80%) in quelli vecchi, dopo una singola applicazione. Per quanto riguarda infine gli animaletti di peluche, è importante cercare di ridurre il numero; per impedire la crescita degli acari sugli stessi è sufficiente porli in congelatore a -20 °C per 24 ore; in questo modo si uccidono gli acari e non si alterano le caratteristiche del tessuto.

Le misure di prevenzione ambientale per gli animali domestici sono riportate nella *Tabella II*.

QUANDO ATTUARE LE MISURE DI PREVENZIONE AMBIENTALE?

La prevenzione ambientale può essere di tipo primario, secondario o terziario: quella di *tipo primario* serve per evitare l'insorgenza della sensibilizzazione e quindi della patologia respiratoria; quella di *tipo secondario* serve, invece, per curare la malattia prima che compaiano i sintomi; infine, quella di *tipo terziario* serve a ridurre la gravità

CHE COSA FARE NELLA CASA DEL PAZIENTE

Misure preventive	Livello di evidenza della efficacia nel ridurre l'allergene	Livello di evidenza per l'efficacia clinica
<i>Profilassi contro gli animali domestici</i>		
Allontanare il cane/gatto dall'abitazione	II b	IV
Se non può essere allontanato: tenerlo fuori dalle principali stanze e dalle camere da letto dove vanno utilizzate le stesse regole usate per gli acari	II b	IV
Installare filtri d'aria HEPA nelle principali stanze e nelle camere da letto	II b	IV
Lavare l'animale due volte alla settimana	II b	IV

Tabella II

dei sintomi nei soggetti nei quali la malattia si è già manifestata.

Prevenzione primaria

L'efficacia della profilassi di tipo primario è stata documentata inizialmente da uno studio condotto da un pediatra di famiglia, il dottore Hide dell'isola di Wight, su un gruppo di bambini, figli di genitori allergici; è stata confrontata l'incidenza delle malattie allergiche in bambini che seguivano la profilassi ambientale, con controlli a 3, 6, 12, 24 e 48 mesi e a 8 anni, rispetto a un gruppo di controllo. L'indagine ha dimostrato una minore prevalenza, nel gruppo attivo, della sensibilizzazione agli acari della polvere, di comparsa di respiro sibilante e di rinite. In particolare, all'età di 8 anni, erano sensibili agli acari il 31% del gruppo di controllo e l'11% di quello attivo, e presentavano respiro sibilante il 27% del gruppo di controllo contro il 14% di quello attivo^{43,45}.

Questi risultati sono stati in parte confermati da un altro studio, che prevedeva l'assunzione di misure preventive già durante la gravidanza e nel periodo post-natale. Questa indagine ha evidenziato differenze significative a favore del gruppo attivo per quanto riguarda l'insorgenza di respiro sibilante severo, sotto sforzo, e per quanto riguarda la dose di farmaci necessaria

per tenere sotto controllo la sintomatologia respiratoria⁴⁶. In una coorte di neonati analoga le misure di prevenzione antiacaro adottate sin dalla nascita hanno consentito, all'età di 8 anni, di ottenere una riduzione della percentuale di sensibilizzazione all'acaro dal 46,8% del gruppo di controllo al 20,0% del gruppo attivo, e di conseguenza della percentuale di bambini con respiro sibilante ricorrente dal 27,4% al 13,8%⁴⁷.

Si può quindi concludere che il pediatra dovrebbe promuovere un intervento quanto più precoce possibile di prevenzione ambientale, con lo scopo di ritardare, se non addirittura di impedire, la comparsa di sensibilizzazione. È stato dimostrato che, se viene ritardata l'insorgenza della sensibilizzazione, si riduce anche il rischio che il bambino presenti asma: la sensibilizzazione tardiva si associa infatti per lo più a rinite piuttosto che ad asma^{48,49}.

Prevenzione secondaria

La prevenzione di tipo secondario è volta a prevenire l'insorgenza di asma nei bambini affetti da dermatite atopica che presentano allergie alimentari e nei bambini con rinite. È infatti dimostrato che i soggetti che risultano sensibilizzati alle uova all'età di un anno presentano il 78% di probabilità di sen-

sibilizzarsi agli allergeni degli acari della polvere all'età di tre anni⁵⁰.

La sensibilizzazione all'uovo rappresenta un segnale precoce di rischio per asma, e offre quindi la possibilità di un intervento tempestivo. Nei bambini affetti da dermatite atopica e con allergia alimentare l'impiego del coprimaterasso, copricuscino e copricoperta, sia nella stanza dei bambini che in quella dei genitori, riduce in modo significativo l'esposizione agli allergeni e conseguentemente la sensibilizzazione agli acari e il rischio di respiro sibilante. Secondo uno studio a questo riguardo nell'arco di un anno si sensibilizzavano il 63% del gruppo di controllo e il 31% di quelli del gruppo attivo, e presentavano respiro sibilante il 37% del gruppo di controllo e l'11% di quelli del gruppo attivo⁵¹.

Un'altra possibilità di prevenzione secondaria è rappresentata dal bambino con sintomi stagionali, allergico ai pollini e/o a qualsiasi allergene che non sia l'acaro. Si è visto infatti che questi soggetti hanno il 30-40% di probabilità di sensibilizzarsi anche agli acari nell'arco di due anni⁵².

A questo riguardo si è dimostrato, in uno studio condotto su 200 bambini allergici a qualsiasi allergene diverso dagli acari della polvere, che l'applicazione delle regole di profilassi riduce il rischio di sensibilizzazione verso questi allergeni. Nell'anno successivo diviene infatti sensibile il 9,38% del gruppo di controllo contro il 2,5% del gruppo attivo⁵³. Questo non è privo di conseguenze cliniche: in questa popolazione sviluppano asma e dermatite atopica il 50% dei soggetti sensibili agli acari contro il 22-23% di chi non è invece sensibile⁵⁴.

Un compito importante del pediatra è quello di informare il paziente anche sull'importanza di protrarre l'impiego delle misure di prevenzione per tutta l'età pediatrica. È infatti dimostrato che durante l'adolescenza il numero dei casi di nuova insorgenza di sensibilizzazione agli acari e di asma supera quello dei casi di remissione⁵⁵: l'insorgenza di atopica e di asma continua durante l'adolescenza, e anche in questo periodo il fattore di rischio più importante per lo sviluppo della malattia è costituito

proprio dalla sensibilizzazione agli acari della polvere⁵⁶.

Prevenzione terziaria

La profilassi ambientale dovrebbe essere consigliata nei soggetti sensibili con malattia in atto. La riduzione dell'esposizione agli acari della polvere in questi pazienti determina infatti un miglioramento del quadro clinico, della funzionalità respiratoria e della reattività bronchiale, con conseguente diminuzione dei farmaci necessari a tenere sotto controllo la malattia, tra cui anche gli steroidi, che sappiamo non essere privi di effetti collaterali se utilizzati a dosaggi elevati^{57,58}.

CONCLUSIONI

Il ruolo del pediatra nel promuovere, in modo adeguato e tempestivo, l'attuazione di misure di prevenzione ambientale risulta fondamentale anche perché la sensibilizzazione agli acari della polvere può, qualora si intervenga in modo precoce, regredire⁵⁹. Tuttavia, per ottenere dei risultati soddisfacenti, è necessario che si raggiunga una riduzione della concentrazione degli allergeni degli acari della polvere di almeno il 70-80%.

È opportuno ricordare che nella prevenzione ambientale si incontra il problema dell'adesione al regime terapeutico. Secondo uno studio la percentuale di pazienti che adotta misure preventive è pari allo 0% nel caso in cui non vi sia stata alcuna informazione a riguardo, al 17% invece nel caso in cui vengano fornite istruzioni scritte, e al 39% nel caso invece sia stato seguito un programma di educazione al computer⁶⁰. Da questi dati emerge chiaramente che, nonostante le istruzioni fornite, la maggior parte dei genitori non segue le raccomandazioni riguardanti il controllo ambientale, perché non sono sufficientemente consapevoli dell'importanza del ruolo degli allergeni nell'insorgenza e nel progressivo aggravamento della malattia. Per ovviare a questo problema è necessario fornire al paziente suggerimenti semplici e facilmente applicabili, oltre che ovviamente corretti, suggerimenti che van-

no ripetuti a ogni visita di controllo.

Viene naturale chiedersi se nella vita reale lo sviluppo di allergie e di asma possa davvero essere prevenuto. Una risposta positiva a questo quesito deriva da uno studio condotto in Svezia su un gruppo di neonati non selezionati in base al rischio di sviluppare allergie. Alle loro famiglie veniva consigliato di seguire le regole della prevenzione primaria: allattare al seno, non fumare, garantire in casa una buona ventilazione, ridurre l'umidità. L'indagine ha chiaramente dimostrato che i bambini nati dalle famiglie che seguivano queste re-

gole presentavano un rischio di sviluppare respiro sibilante pari al 12,6%, mentre quelli nati dalle famiglie che non le seguivano erano pari al 24,1%⁶¹. In questo gruppo di soggetti l'analisi dei fattori di rischio genetico ha permesso di concludere che nei bambini con familiarità per asma la profilassi ambientale riduce di tre volte il rischio di sviluppare asma, mentre nei bambini che non hanno familiarità la riduzione è pari a 2 volte⁶².

Bibliografia

1. Boner A, Pescolliderung L, Silverman M. The role of house dust mite elimination in the management of childhood asthma: an unresolved issue. *Allergy* 2002;57 (Suppl 74):23-31.
2. National Asthma Education and Prevention program. Expert panel Report: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma Update on Selected Topics - 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S141-219.
3. Sears MR, Greene JM, Willam AR, et al. A longitudinal population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
4. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p 1) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
5. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
6. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Importance of house dust mite and *Alternaria* allergens in childhood asthma: an epidemiological study in two climatic regions of Australia. *Clin Exp Allergy* 1993; 23:812-5.
7. Perzanowski MS, Platts-Mills T. Relevance of allergens from cats and dogs to asthma in the northernmost province of Sweden: Schools as a major site of exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1018-24.
8. Litonjua A, Carey VJ, Burge HA, et al. Exposure to cockroach allergen in the home is associated with incident doctor-diagnosed asthma and recurrent wheezing. *JACI* 2001; 107:41-7.
9. Sidenius KE, Hallas TE, Brygget T, et al. House dust mites and their allergens at selected locations in the homes of house dust mite-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:1299-304.
10. Gough N, Schultz O, Sewell HF, Shakib F. The cysteine protease activity of the major dust mite allergen Der p1 selectively enhances the immunoglobulin E antibody response. *J Exp Med* 1999;190:1897-902.
11. Wan H, Winton HL, Soeller C, et al. Der p1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest* 1999;104:123-33.
12. Miike S, Kita H. Human eosinophils are activated by cysteine proteases and release inflammatory mediators. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:704-13.
13. Machado DC, Horton D, Harrop R, Peachell PT, Helm BA. Potential allergens stimu-

MESSAGGI CHIAVE

- Un acaro, nelle sue poche settimane di vita, produce circa 2000 particelle fecali e, se è femmina, circa 100 uova. Vive dove non arriva la luce del sole, al caldo, all'umido, in presenza di forfora umana. Le sedi su cui mirare la profilassi sono quindi i letti, i divani, le poltrone, i tappeti.
- L'allergene principale dell'acaro, Der p1, è anche un enzima proteolitico, che ha effetti diretti sia sulla mucosa respiratoria che sul sistema immunitario.
- Esistono prove convincenti sia della utilità della prevenzione primaria (riduzione dell'esposizione in tutti i soggetti a rischio genetico); dell'utilità della profilassi secondaria (riduzione dell'esposizione per i soggetti atopici, sia lattanti con sensibilità all'uovo sia divezzi con sensibilità alle graminacee), e infine della profilassi terziaria, nei soggetti con asma da polvere.
- Gli effetti della permanenza in montagna, dove l'acaro non vive, sulla iperreattività bronchiale, molto superiori a quelli della immunoterapia specifica, vengono considerati come i più dimostrativi.
- Eccetto che in montagna, il cardine della profilassi ambientale risiede nell'uso di rivestimenti in materiale-barriera, a trama fitta, impermeabile agli allergeni di materasso, cuscino e trapunta.
- L'eliminazione di tappeti e moquette, o in alternativa l'impiego del vapore e l'uso generoso dell'aspirapolvere con prefiltro ad acqua e filtro finale ad alta efficienza, possono rappresentare degli efficaci complementi.

- late the release of mediators of the allergic response from cells of mast lineage in the absence of sensitisation with antigen-specific IgE. *Eur J Immunol* 1996;26:2972-80.
14. Hewitt CR, Broun AP, Hart BJ, Pritchard DI. A major house dust mite allergen disrupts the immunoglobulin E network by selectively cleaving CD23: innate protection by antiproteases. *J Exp Med* 1995;182:1537-44.
 15. Wood LJ, Sehmi R, Dorman S, et al. Allergen induced increases in bone marrow T lymphocytes and interleukin-5 expression in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:883-9.
 16. Wan H, Winton H, Soeller C, et al. Quantitative structural and biochemical analyses of tight junction dynamics following exposure of epithelial cells to house dust mite allergen Der p1. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:685-98.
 17. Sun G, Stacey MA, Schmidt M, et al. Interaction of mite allergens Der p3 and Der p9 with protease-activated receptor-2 expressed by lung epithelial cells. *J Immunol* 2001; 167:1014-21.
 18. Akaike T, Maruo H, Sakata Y, Sato K. Potentiation of infectivity and pathogenesis of influenza A virus by a house dust mite protease. *J Infect Dis* 1999;170:1023-6.
 19. Brown T, Farmer K, MacDonald L, et al. House dust mite Der p1 down-regulates defences of the lung by inactivating elastase inhibitors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29: 381-9.
 20. Lowe L, Murray CS, Custovic A, et al. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;359: 1904-8.
 21. Langley JM, Goldthorpe S, Craven M, et al. Exposure and sensitisation to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:362-8.
 22. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ* 2002 30; 324:763. Erratum in *BMJ* 2002;324:1131.
 23. Song P, Milanese M, Crimi E, Reheder K, Brusasco V. Allergen challenge of passively sensitized human bronchi alters M2 and beta 2 receptor function. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;155:1230-4.
 24. Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD, Surs W, Leung DY. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatic. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155: 87-93.
 25. Regoly-Merei G. The life and scientific activity of Girolamo Cardano. *Orv Hetil* 1971; 112:2291-3.
 26. Schei MA, Hessen JO, Lund E. House-dust mites and mattresses. *Allergy* 2002;57:538-42.
 27. Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis. *BMJ* 1998; 317:1105-10.
 28. Rijssenbeek-Nouwens AJ, Oosting MS, de Bruin-Weller I, et al. Clinical evaluation of the effect of the anti-allergic mattress covers in patients with moderate to severe asthma and house dust mite allergy: a randomised double blind placebo controlled study. *Thorax* 2002; 57:784-90.
 29. Woodcock A, Forster L, Matthews E, et al. Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003;349:225-36.
 30. Owen S, Morganstern M, Hepworth J, Woodcock A. Control of house dust mite antigen in bedding. *Lancet* 1990; 335:396-7.
 31. Tanaka H, Masuda T, Tokuoka S, et al. Time course study on the development of allergen-induced airway remodelling in mice: the effect of allergen avoidance on established airway remodelling. *Inflamm Res* 2002;51: 307-16.
 32. Paggiaro PL, Vagaggini B, Bacci E, et al. Prognosis of occupational asthma. *Eur Respir J* 1994;7(4):761-7.
 33. Park HS, Nahm DH. Prognostic factors for toluene disocyanate-induced occupational asthma after removal from exposure. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1145-50.
 34. Peroni DG, Piacentini GL, Vicentini L, et al. Effective allergen avoidance reduces residual volume and sputum eosinophils in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:308.
 35. Shapiro G, Mendelson LM, Pearlman DS. Once-daily budesonide inhalation powder maintains pulmonary function and symptoms of asthmatic children previously receiving inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:633-40.
 36. Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewers A, Weeks J. The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedrooms of asthmatic children - a double-blind controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1996;26:386-96.
 37. Pichler CE, Marquardsen A, Sparholt Lowenstein H, et al. Specific immunotherapy with *Dermatophagoides pteromyssinus* and *D. farinae* results in decreased bronchial hyper-reactivity. *Allergy* 1997;52:274-83.
 38. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1442-6.
 39. Mahakittikun V, Komoltri C, Nochot H, Angus AC, Chew FT. Laboratory assessment of the efficiency of encasing materials against house dust mites and their allergens. *Allergy* 2003;58:981-5.
 40. Peroni DG, Ressa M, Pigozzi M, et al. Efficacy in allergen control and air permeability of different materials used for bed encasement. 2004 in press.
 41. Simpson A, Custovic A, Simpson B, Woodcock A. Effect of mite Allergen Avoidance Measures on Levels of Can f 1 in Homes Without Dogs. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:77Ab.
 42. Colloff MJ, Taylor C, Merrett TG. The use of domestic steam cleaning for the control of house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:1061-6.
 43. Hide DW, Matthews S, Matthews L, et al. Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestations at age two years. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:842-6.
 44. Arshad SH, Matthews S, Gant G, Hide DW. Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. *Lancet* 1992;20;339:1493-7.
 45. Matthews SM, Bateman BJ, Arshad H. The David Hide Asthma and Allergy Research Centre; Isle of Wight, UK. Effect of Allergen Avoidance in Infancy on Allergic Manifestations at Age Eight Years. *JACI* 2001;107: S300.
 46. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
 47. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy during childhood by allergen avoidance in infancy: a randomised controlled study. *Thorax* 2003; 58:489-93.
 48. Illi S, von Mutius E, Lai S, et al. The pattern of atopic sensitization is associated with development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:709-14.
 49. Peat JK, Salome C.M, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: Relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian children. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:65-74.
 50. Nickel R, Kulig M, Forster J, Bergmann R, Bauer CP, et al. Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitisation to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-7.
 51. Nishioka K, Yasueda H, Saito H. Preventive effect of bedding encasement with microfibre fibers on mite sensitisation. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:28-32.
 52. Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, Pulvirenti G, Fasce L. Age dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann All Asthma Immunol* 1999;83:335-40.
 53. Arshad SH, Bojarskas J, Tsitoura S, et al. Prevention of sensitisation to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomised controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002;32:843-9.
 54. Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, et al. SPACE study group: prevention of sensitisation to house dust mite by allergen avoidance in school age children: a randomised controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002;32:843-9.
 55. Xuan W, Marks GB, Toelle BG, et al. Risk factors for onset and remission of atopy, wheeze, and airway hyperresponsiveness. *Thorax* 2002;57:104-9.
 56. Squillace SP, Sporik RB, Rakes G, et al. Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in central Virginia. Multiple regression analysis of a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1760-4.
 57. Murray AB, Ferguson AX. Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite allergy: a controlled trial. *Pediatrics* 1983; 71:418-22.
 58. Halken S, Host A, Niklassen U, et al. Effect of mattress and pillow encasing on children with asthma and house dust mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:169-76.
 59. Wickman M, Korsgaard J. Transient sensitization to house-dust mites: a study on the influence of mite exposure and sex. *Allergy* 1996;51:511-3.
 60. Huss K, Squire EN, Carpenter GB, et al. Effective education of adults with asthma who are allergic to dust mites. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:836-43.
 61. Wickman M, Melen E, Berglund N, et al. Strategies for preventing wheezing and asthma in small children. *Allergy* 2003;58:742-7.
 62. Carlsen KH. Can asthma and allergy be prevented in real life? *Allergy* 2003;58:730-2.