

# NOVITÀ IN PEDIATRIA PRATICA 2002-2003

## ALLERGIA E ASMA

### ASMA E GENETICA

La regione 5q31 è stata la prima in cui si è ritenuto di poter mappare uno o più geni dell'asma. Uno dei geni candidati è IL-12B, che codifica per la porzione beta della catena eterodimerica dell'interleuchina 12 (IL-12). A sua volta l'IL-12 è prodotta da linfociti B, macrofagi e cellule dendritiche, promuove la maturazione dal linfocita Th0 al linfocita Th1, e inibisce il rilascio delle principali citochine Th2 (IL-4, IL-9 e IL-13). Il topo knock-out per IL-12B non è in grado di generare la risposta immune di tipo Th1. Il gene IL-12B è quindi un gene candidato chiave per l'imprinting atopico, che oggi si tende a identificare con l'assunzione di un profilo Th2 > Th1.

Morahan e collaboratori<sup>1</sup> hanno individuato una correlazione tra l'esistenza di una situazione di eterozigosi per il polimorfismo inserzione/delezione 4bp di questo gene e l'asma grave, atopico o non atopico. È singolare, ma non incomprensibile, che una situazione di

eterozigosi per una molecola dimerica determini un quadro di qualsivoglia malattia, caratterizzato da una maggior gravità rispetto all'omozigote o al non mutante. Una possibile spiegazione è che l'eterozigote produca un dimero qualitativamente diverso sia da quello mutante che da quello naturale, con vantaggi o svantaggi recettoriali rispetto al gene "normale".

### ASMA, SESSO E PROPOSTE TERAPEUTICHE

No, non si tratta di una proposta indecente, solo un po' peregrina. Si parte dall'antica nozione della maggiore frequenza (quasi il doppio) dell'asma nel maschio prima della pubertà, un dato epidemiologico che si rovescia dopo l'adolescenza, con una maggiore prevalenza di asma e di patologia atopica nella femmina adulta. Il testosterone, in effetti, avrebbe un effetto immunosoppressivo, mentre estrogeni e progesterone risultano possedere una efficacia



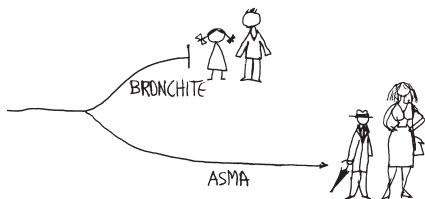
## ALLERGIA E ASMA

proinfiammatoria. L'ipotesi, un po' peregrina, sarebbe quella di sperimentare sull'asma l'efficacia di ormoni modificati non-virilizzanti-non-femminilizzanti<sup>3</sup>. Lasciamoglielo fare.

### ■ ASMA: STORIA NATURALE. BRONCHITE ASMATICA E ASMA ALLERGICO

La storia naturale dell'asma del bambino è considerata tendenzialmente benigna. Questo è dovuto a una confusione (consapevole) tra asma infettivo e allergico, che invece appaiono sotto molti aspetti entità da considerare separatamente. In effetti, come dimostra lo studio di una coorte di soggetti seguiti dai 7 ai 42 anni, l'asma infettivo guarisce senza esiti sulla funzionalità broncopulmonare con il naturale diradarsi e scomparire delle infezioni respiratorie e indipendentemente dall'uso della terapia steroidea; invece, l'asma non associato a infezione si mantiene e comporta una riduzione pressoché inevitabile della funzionalità respiratoria<sup>4</sup>.

Questa osservazione, associata a quella, che citeremo ancora più oltre, sull'effetto limitato allo stretto tempo di somministrazione degli steroidi inalanti sulla funzionalità respiratoria suggerirebbe di non protrarre indefinitamente questo tipo di prevenzione farmacologica, massimamente nell'asma infettivo.



L'argomento è stato trattato anche su *Medico e Bambino*, con contributi originali<sup>5</sup>.

### ■ ASMA: STAGIONALITÀ

Curiosamente, ma fino a un certo punto, la stagionalità dell'asma del bambino non è legata né al tipo di sensibilizzazione (indoor o outdoor) né alla quantità di fumo passivo inalato, né ad altri inquinanti ambientali (se non forse alla concentrazione di SO<sub>2</sub>, le cui punte massime coincidono con la stagione dell'asma). La prevalenza dell'asma risulta francamente stagionale con minimi in estate e massimi in autunno-inverno, sia nell'asma allergico da acari o da pollini, sia nell'asma non allergico<sup>6</sup>. Sembra ragionevole correlare questo andamento con quello noto delle infezioni respiratorie, che appaiono dunque essere il principale fattore scatenante delle crisi, qualunque sia la natura dell'asma. Lo studio, che è un largo studio popolazionistico di sorveglianza condotto per quattro anni, ha la limitazione di riguardare solo l'età pediatrica, nella quale l'eziologia dell'asma è notoriamente con larga prevalenza infettiva, sia negli allergici che nei non allergici.



### ■ ASMA. PREVENZIONE PER EVITAMENTO: VALE ANCORA?

Alcuni studi hanno fatto piazza pulita, tra gli anni 2001 e 2002, del (pre)giu-

dizio secondo cui l'esposizione precoce ad allergeni avesse un ruolo di primo piano nella prevenzione dell'asma allergico. Questo si è dimostrato non vero, almeno per il pelo di cane e gatto, che risultano bensì possedere un elevato potere sensibilizzante e patogeno, seguito però da tolleranza e protezione anche nei riguardi di allergeni diversi. Per l'allergene dell'acaro (che è anche un enzima proteolitico), questo effetto protettivo non è stato documentato, e sembra ancora confermato che l'esposizione a elevate concentrazioni di antigeni di acaro Der p1 nel primo anno di vita si associ a una maggiore incidenza di sensibilizzazione e di asma anche protratto nel tempo. Un tentativo di prevenzione più tardivo, effettuato in via didattica intervenendo con la fornitura di un coprimaterasso anti-acaro in un'età successiva (età media 3,1 anni), è risultato efficace nel medio termine, dimezzando la successiva insorgenza di cutisensibilità<sup>7</sup> (ma il controllo nel lungo termine si impone).



*NB.* È un fatto che in due larghi studi su adulti, rispettivamente con asma e rinite allergica (in cui però non si teneva conto del tipo di sensibilizzazione), l'introduzione di un coprimaterasso anti-acaro non ha avuto successo<sup>8-10</sup>. Per dire la verità, avrebbe sorpreso un poco il contrario: da una parte lo studio non prevedeva una selezione dei pazienti sensibili solo all'acaro, dall'altra l'intervento protettivo riguardava solo il materiale letterecio e non un intervento di "avoidance" più globale. Anzi, io credo che questi due grossi studi, e il commento che li accompagna, non avrebbero trovato asilo su *New England Journal of Medicine* se non fosse per il prevalere (di moda) del pensiero divergente secondo cui l'evitamento dell'allergene non è la cosa giusta da fare.

## ■ ASMA. PREVENZIONE: BREAST IS BEST? OR ISN'T IT?

Ha fatto molto scalpore, alla fine dello scorso anno, uno studio, effettuato in Nuova Zelanda su una coorte di più di 1000 bambini seguiti per trent'anni, che ha dimostrato contro ogni attesa che l'allattamento al seno rappresenta un fattore di rischio per asma. L'osservazione peraltro non è isolata: lo studio di Wright sulla coorte di Tucson, 1246 bambini seguiti per 13 anni, aveva già dimostrato che nei soggetti atopici di madre asmatica l'allattamento al seno era un fattore di rischio per asma a 13 anni<sup>11</sup>. Queste osservazioni ribaltano una serie di osservazioni e di raccomandazioni ufficiali in favore dell'allattamento al seno nei bambini a rischio di asma. In realtà, oltre che con occhi spregiudicati, queste osservazioni vanno viste come la possibilità di un cambiamento di scenario, o quanto meno di interpretazione: se è vero che il latte materno previene le infezioni, e se è vero che il calo delle infezioni nei primi anni di vita ha modificato in senso Th2 il profilo immunologico dei bambini, ecco che diventa accettabile che quello che era un fattore protettivo al tempo del colera non lo sia più in un mondo iper-igienizzato. L'argomento è stato ripreso criticamente anche su *Medico e Bambino*<sup>12,13</sup>.



## ASMA. TERAPIA: LE NUOVE LINEE GUIDA INGLESI

Nuove linee guida per la terapia dell'asma sono state introdotte dalla *British Thoracic Society*<sup>14,15</sup>. In parziale con-

tradizione con quanto appena discusso, l'unica raccomandazione riguardante il trattamento non farmacologico dell'asma che sia stato giudicato come di grado A è la raccomandazione di dare il latte materno. Il maggior cambiamento d'indirizzo per il trattamento farmacologico è quello di preferire, per le forme croniche, l'aggiunta di un long-acting beta-2 adrenoecettore (LABA) piuttosto che un aumento della dose di steroidi inalati. L'aggiunta del long-acting è dunque posto al gradino 3 e l'aumento dello steroide al gradino 4.

### ■ ASMA. TERAPIA: INTERAZIONE POSITIVA TRA BRONCODILATATORI E CORTICOSTEROIDI

Quest'ultima indicazione delle linee-guida inglesi si basa, oltre che su una pratica diffusa, anche su solide sperimentazioni controllate che dimostrano la superiorità dell'associazione steroidi inalatori + LABA rispetto all'aumento della dose degli steroidi (Shrewsbury S, et al. *BMJ* 2000; 320:1368). Anche ricerche più sofisticate dimostrano che non è vero soltanto che gli steroidi potenziano i LABA, ma è vero anche il reciproco: l'aggiunta dei LABA agli steroidi riduce l'angiogenesi e forse il (famoso) remodelling; inoltre le due classi di farmaci dimostrano di inibire in modo sinergico la proliferazione della muscolatura liscia bronchiale<sup>16,17</sup>.

### ■ ASMA. TERAPIA: EFFETTO LIMITATO NEL TEMPO DEGLI STEROIDI INALATORI

L'asma si accompagna a segni di flogosi allergica denunciata da una elevata

concentrazione di NO<sub>2</sub> e da un aumento della proteina cationica degli eosinofili nell'aria espirata. Entrambi i fenomeni correlano col grado di bronco-iper-reattività, con il livello di IgE e con la cutipositività, e vengono inibiti dal trattamento con budesonide (non dal nedocromile) protratto per 4-6 anni. Purtroppo, però, l'effetto del farmaco scompare nel giro di 2-4 mesi<sup>18</sup>.



*NB.* Ci sembra che, per disegnare una ragionevole strategia terapeutica, si debba attribuire a questa scomparsa dell'effetto subito dopo la sospensione della cura un peso nettamente superiore rispetto all'effetto protettivo dimostrato durante il trattamento. Lo studio CAMP (*Childhood Asthma Management Program*) è il più esteso e protratto studio controllato sull'efficacia degli steroidi sull'asma lieve-moderato.

### ASMA. TERAPIA: L'EFFETTO DEL MAGNESIO ASSOCIATO AL BETA-STIMOLANTE

L'uso del solfato di magnesio (2 g nell'adulto) per via venosa nel trattamento della crisi asmatica era stato sperimentato con successo già nel 1936. Più tardi era stato sperimentato per via aerosolica, ed era risultato altrettanto efficace del salbutamolo. L'associazione con il salbutamolo (sia per via venosa che per via aerosolica) aveva avuto esito positivo, soprattutto nelle asme molto gravi, come se il magnesio aumentasse l'affinità per il salbutamolo dei recettori beta-adrenergici<sup>19</sup>. Quest'anno in uno studio controllato sull'adulto Hughes e collaboratori hanno dimostrato che il salbutamolo, diluito in una soluzione

isotonica di solfato di magnesio produce, ai 90', un franco aumento della risposta broncodilatatrice nei pazienti (adulti) con asma molto grave, in un reparto di emergenza<sup>20</sup>.

### DERMATITE ATOPICA: INFEZIONI E DIFETTO DI PEPTIDI ANTIBATTERICI

Perché le aree di dermatite atopica (DA) si infettano così facilmente, con virus, funghi, batteri, e perché costituiscono un terreno di coltura per lo *Staphylococcus aureus*? Le cause certamente sono molte e riguardano la perdita dell'efficacia di barriera e il difetto della risposta immune specifica locale. Un altro motivo, legato all'immunità aspecifica, consiste forse in una difettosa produzione di peptidi antimicrobici endogeni, appartenenti alle due classi delle catelicidine e delle defensine. Queste sostanze, prodotte dai cheratinociti, sono in parte "costituzionali" (prodotte in condizioni di base), in parte "inducibili" (prodotte in presenza di flogosi). Due di questi peptidi inducibili, la catelicidina LL-37 e la beta-defensina 2 (HBD-2), sinergici, dotati di elevato potere battericida sullo stafilococco aureo e presenti ad alta concentrazione nella cute psoriasica, sono invece carenti nelle aree cutanee lichenificate o flogistiche della DA<sup>21</sup>.

### DERMATITE ATOPICA E PROBIOTICI

L'efficacia della somministrazione ai lattanti di *Lactobacillus rhamnosus* ceppo GG nella prevenzione della dermatite atopica è stata descritta nel 2001 (Kalliomäki M, et al. *Lancet* 2001;357:

1076). Un'appendice dello studio, condotta alla fine di un follow-up ulteriore di 4 anni, ha dimostrato una persistenza dell'effetto protettivo: 14 dei 53 bambini a rischio che avevano ricevuto il *Lactobacillus* presentavano una DA contro 25 dei 54 del gruppo placebo<sup>22</sup>.



*NB.* A seguito delle precedenti segnalazioni (Novità 2001-2002) su questa ricerca un collega ha scritto alla posta di *Medico e Bambino* chiedendo suggerimenti applicativi pratici. Eccoli: considerate la somministrazione di probiotici alla stregua di tutti gli altri tentativi finora fatti, concettualmente a volte affascinanti, spesso ricchi di tentazioni per i ricercatori alla ricerca di idee, certamente interessanti ai fini promozionali e di mercato, ma privi di qualsiasi sensata applicabilità. In sostanza, trattando 107 bambini a rischio, si sono prevenuti 11 casi di dermatite atopica. Sotto a chi tocca.

### Bibliografia

1. Morahan G, Huang D, Wu M, et al. Association of IL12B promoter polymorphism with severity of atopic and non-atopic asthma in children. *Lancet* 2002;360:455.
2. Sandford A, Pare P. Homing in on the asthma gene. *Lancet* 2002;360:422.
3. Osman M. Therapeutic implication of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2003;88:587.
4. Horak E, Lanigan A, Roberts M, et al. Longitudinal study of childhood wheezy bronchitis and asthma: outcome at age 42. *BMJ* 2003;326:422.
5. Longo G. Il "fischio" dalla nascita in poi. *Medico e Bambino* 2003;22(6):363.
6. Gergen PJ, Mitchell H, Lynn H. Understanding the seasonal pattern of childhood asthma: results from the National

- Cooperative Inner-City Asthma Study, NCI-CAS. *J Pediatr* 2002;141:631.
7. Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, et al. Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergens reduction and education. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1021.
8. Platts-Mills TAE. Allergen avoidance in the treatment of asthma and rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349:207.
9. Woodcock A, Foster 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.
10. Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349:237.
11. Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414.
12. Longo G, Panizon F. Asma: il gatto fa bene, il latte materno fa male? *Medico e Bambino* 2003;22(1):35.
13. Editoriale. *Medico e Bambino* 2003;22(1):7.
14. British Thoracic Society, Scottish intercollegiate Guidelines network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2003;58(suppl 1).
15. Rees PJ. New guidelines on management of asthma. *BMJ* 2003;326:346.
16. Knox AJ, Pang L. Glucocorticoid and beta-adrenoreceptor agonist interaction in asthma. *Lancet* 2002;360:1265.
17. Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, et al. Interaction between glucocorticoids and beta2-agonist on bronchial airway smooth muscles cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002;360:1293.
18. Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469.
19. Bucca C, Rolla G. Nebulised magnesium in asthma. *Lancet* 2003;361:2095.
20. Hughes R, Goldkom A, Masoli M, et al. Use of isotonic nebulized magnesium sulphate as an adjuvant to salbutamol in treatment of severe asthma in adults: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2114.
21. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002;347:1151.
22. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics and prevention of atopic disease. 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869.
-