

# Infezioni respiratorie ricorrenti

## *Considerazioni epidemiologiche diagnostiche e aspetti preventivi*

G. CARAMIA - R. GAGLIARDINI - F. FRANCESCHINI

Divisione Pediatria-Neonatologia - Azienda Ospedaliera "G. Salesi" - Ancona

### **Introduzione**

La patologia infettiva dell'apparato respiratorio costituisce oggi la causa principale di malattia del bambino ed è responsabile, in gran parte, della maggior frequenza di malattia che si riscontra in età pediatrica rispetto alle età successive. È però compito del pediatra (che agisce su un sistema in evoluzione e quindi mai uguale a se stesso) valutare se una certa frequenza e/o gravità di flogosi respiratorie può essere considerata fisiologica o meno per ogni diversa età, oppure se vi è una non corretta evoluzione della maturità immunologica o infine se le infezioni respiratorie sono la spia di una patologia sottostante. Le IRR sono infatti per definizione una condizione benigna che progressivamente tende a scomparire con l'età.

Tali infezioni si verificano però anche in bambini con patologia costituzionale ben definita come immunodeficienze primitive, fibrosi cistica, S. delle ciglia immobili, anomalie anatomiche delle vie aeree, ecc., patologie nelle quali è necessaria una attenta anamnesi e osservazione per porre una precisa diagnosi della patologia di fondo onde evitare danni irreparabili ad un apparato respiratorio che, anche oltre la prima-seconda infanzia, è in fase maturativa.

### **Definizione**

Non vi è un reale accordo sulla "soglia critica" che possa chiaramente identificare la condizione di IRR poichè non esistono dati univoci in letteratura che identifichino la normale frequenza attesa delle infezioni respiratorie pediatriche e probabilmente i valori reali sono diversi in differenti contesti sociali e climatici. Generalmen-

te i bambini meritevoli di attenzione (e pertanto definibili bambini con IRR) sono quelli con più di 6 infezioni l'anno, oppure quelli con più di 6 infezioni durante il periodo di massima esposizione (autunno e inverno: Novembre-Aprile) oppure quelli con una infezione o più al mese nel periodo Settembre-Aprile. In ogni caso il limite delle 6 infezioni l'anno viene dalla maggior parte degli Autori riconosciuto come il limite superiore della norma (1, 2).

Negli ultimi anni all'interno di questo gruppo di bambini (definiti con IRR) si è potuta eseguire una ulteriore differenziazione, distinguendo quelli in cui le infezioni respiratorie si mantengono in frequenza elevata (almeno 7) in un solo anno e quelli nei quali per almeno 2 anni si ha la persistenza di tale elevata frequenza e la concomitanza del sintomo febbre e tosse. Questo secondo gruppo di bambini vengono definiti con infezioni ricorrenti-ricidivanti (IRR-R) e costituiscono un gruppo meno numeroso ma più meritevole di attenzione da parte del medico (2). Inoltre si è visto che alcuni bambini tendono ad ammalarsi sempre o prevalentemente a carico di un determinato distretto respiratorio, ad esempio alle alte vie respiratorie (URTI: upper respiratory tract infections: es. faringotonsilliti, sinusiti, riniti acute, otiti) mentre altri si ammalano prevalentemente se non esclusivamente di infezioni localizzate alle basse vie (LRTI: lower respiratory tract infections: es. bronchiti, broncopolmoniti) (3).

### **Patogenesi**

Per quanto attiene alla patogenesi è opinione diffusa che alla base delle IRR vi sia l'azione di agenti infettanti, la presenza di uno o più fattori am-

bientali sfavorevoli e una particolare condizione immunitaria. Gli stimoli infettivi inoltre darebbero luogo ad una immunosoppressione sia pur parziale che faciliterebbe a sua volta il recidivare di infezioni respiratorie (4). Perchè, a parità di fattori sfavorevoli si innescano in alcuni bambini, più che in altri, il meccanismo di feedback positivo non è conosciuto ma è possibile ipotizzare anche la presenza di un terreno immunologico predisponente (5, 6, 7).

**Fattori favorenti:** Tra questi, che come già detto non agiscono isolatamente, vanno ricordati:

**Fattori demografici:** Le IRR si verificano prevalentemente nei bambini della età prescolare e in particolare della prima infanzia (5-6% della popolazione totale infantile), per poi ridursi drasticamente nella età scolare (8, 9).

**Inquinamento ambientale:** Oggi viene sempre più unanimamente riconosciuto che l'inquinamento ambientale rappresenta un cofattore favorente le IRR molto importante. Ciò riguarda sia il macroambiente (polluzione) sia il microambiente (secchezza dell'aria, eventuale produzione di NO<sub>2</sub> o di SO<sub>2</sub>) (10, 11, 12).

**Classe sociale:** In particolare nelle classi sociali alte i bambini sono risultati meno soggetti a contrarre infezioni respiratorie, indipendentemente dal grado di inquinamento ambientale (13).

Infatti in questo caso non è stato possibile evidenziare una chiara differenza in base alle aree abitative (in special modo fra area urbana e industrializzata). Al contrario, considerando classi sociali ed economiche più basse, l'importanza dell'inquinamento ambientale nel determinismo degli episodi infettivi respiratori diviene sempre più importante. Ciò sarebbe dovuto alla concomitante presenza di condizioni igieniche sfavorevoli, sovraffollamento ambientale, alimentazione non adeguata, allattamento artificiale, ecc. I meccanismi patogenetici possono essere da una parte l'irritazione delle mucose dall'altra il mancato abbattimento delle particelle potenzialmente infettanti.

**Socializzazione:** È verosimilmente un fattore primario nell'innescare delle IRR. La maggioranza delle osservazioni che suggerisce la socializzazione nella età prescolare e particolarmente nella prima infanzia favorisce un incremento numerico delle infezioni, per l'aumentato rischio di contagio.

Uno studio (14) di bambini inseriti in tre diverse strutture di socializzazione e precisamente: Home care (HC), 1 o più bambini della stessa famiglia tenuti nella propria abitazione; Group Care (GC), 2-6 bambini accolti in strutture residenziali per almeno 20 h/settimana; Day Care (DC), gruppi di 7 o più bambini accolti in strutture non residenziali per almeno 20 h/settimana (struttura assimilabile all'asilo nido italiano) ha

evidenziato che sia il n. totale degli episodi infettivi, sia la percentuale dei bambini con IRR sono maggiori in rapporto all'affollamento della struttura di socializzazione frequentata (15, 16, 17).

**Inquinamento domestico:** Sia il fumo di sigaretta che la SO<sub>2</sub> e il NO<sub>2</sub>, liberato da cucine a gas, caldaie, stufe a legna, ecc., sono fattori di innescare delle IRR (12, 18) ed agirebbero alterando alcuni meccanismi locali di difesa. Il fumo passivo è sicuramente il più studiato; la relazione tra questo e patologie respiratorie è da tempo accertata, sia per quanto riguarda la tosse e/o il catarro cronico sia l'insorgenza di broncospasmo (19, 20, 21).

**Nutrizione:** Lo stato di nutrizione del bambino, e in particolare il tipo di allattamento e/o la dieta qualitativamente sbilanciata possono essere fattori predisponenti le IRR, anche se non c'è mai stata la possibilità di una sufficiente documentazione scientifica su questo argomento (11, 22).

**Fattori meteorologici:** Usualmente le IRR si concentrano nel periodo autunno-inverno (11, 23). Questo dipende sia dai fattori in precedenza elencati (soggiorni più prolungati in collettività, al chiuso, ecc.) sia da fattori climatici (umidità, freddo) sia dall'aumento della carica virale e batterica negli ambienti in cui si è costretti a vivere nei mesi invernali (24).

**Atopia:** Nel soggetto atopico, per l'inusuale risposta a stimoli antigeni inalati vi è una predisposizione alle IRR. L'atopia essendo presente nel 10-30% della popolazione infantile è il fattore costituzionale più frequentemente responsabile delle IRR (25, 26). Infatti la sensibilizzazione allergica induce a livello delle vie aeree (superiori o inferiori) uno stato di infiammazione cronica o broncocostrizione a loro volta substrato ideale per l'attecchimento o la cronicizzazione delle infezioni batteriche o virali ricorrenti (27). La identificazione eziologica della condizione allergica e una terapia adeguata permettono spesso di bloccare la maggiore suscettibilità e gravità delle infezioni (1).

**Fattori immunologici:** Alterazioni immunologiche a carico di uno o più compartimenti della risposta immunitaria sono possibili nel bambino con IRR. Il determinarsi di queste modificazioni della risposta immunitaria appare essere dovuto alla azione negativa che, molti virus ed anche alcuni batteri, possono svolgere soprattutto nei confronti dell'immunità cellulare (28, 29). Queste alterazioni sono tuttavia lievi e transitorie e non sembra che esista alcuna alterazione immunologica che possa essere definita come tipica del bambino con IRR, (30, 31). Nei bambini con reperto anamnestico di 6-9 infezioni respiratorie/anno sono rilevabili immunodeficit fino

al 50% dei casi e riguardano vari settori dell'immunità umorale e cellulare, nonché la chemiotassi del neutrofilo e la attività battericida (7, 32). Se invece consideriamo bambini con reperto anamnestico di oltre 13 infezioni l'anno si riscontra un tasso di IgG sieriche e IgA secretorie variabile mentre vi è un aumento delle IgM (>2 DS dalla media per l'età), verosimilmente da attribuirsi alla iperstimolazione antigenica dovuta al ricorrere delle infezioni (33, 34, 35, 36) e in un numero elevato di casi di alterazioni transitorie della attività Natural killer, del numero o funzione del linfocita T, della chemiotassi e meno frequentemente un deficit di fagocitosi o di attività chemioattrattante (7, 37). Le sottopolazioni linfocitarie T studiate con Ac. monoclonati per indagare l'immunità cellulo-mediata al di fuori del periodo delle IRR (es. periodo estivo) sono normali, per alterarsi sia pure in maniera transitoria in circa 1/4 dei pazienti nei periodi a rischio (autunno-inverno) (32).

### Approccio clinico-diagnostico

Elementi fondamentali sono l'anamnesi, l'esame clinico e una opportuna osservazione di 2-4 mesi, in funzione prevalentemente della sede e della gravità delle infezioni.

**Bambino con URTI:** Nel gruppo dei bambini con URTI è certamente utile enucleare ulteriormente il gruppo, peraltro assai vasto, dei bambini che soffrono esclusivamente di faringiti e faringotonsilliti recidivanti (3). Generalmente il recidivare di queste infezioni non sottende mai patologie sistemiche ed il ricorso ad accertamenti diagnostici si rivela di regola infruttuoso.

**Infezione aspecifica delle prime vie aeree:** Si tratta di forme ad espressione clinica banale, esclusivamente alte e lievi, con eritema, edema, ipersecrezione delle mucose faringee, dei seni paranasali e della tuba di Eustachio. La eziologia è soprattutto virale (90%) e vanno ricordati in ordine di frequenza i rhinovirus, i virus parainfluenzali, il virus respiratorio sinciziale ed i coronavirus. I batteri (pneumococco, emofilo, streptococco A. branhamella) sono causa di eventuali complicanze suppurative (sinusite ed otite purulenta).

**Faringiti e faringotonsilliti:** Interessano esclusivamente tonsille, i linfonodi satelliti, l'istmo delle fauci, talvolta con erosione della mucosa ed essudato. I virus sono i patogeni più frequenti (circa il 70% nei primi 4-5 anni) e fra questi il principale è l'adenovirus (soprattutto nei primi due anni di vita). Lo streptococco A prevale nell'età scolare (30-40% dei casi), cui si aggiungono più tardi il Mycoplasma P. ed il virus di Epstein-Barr (38). Le differenze cliniche tra forme batteriche e virali sono sfumate; l'entità della feb-

bre, la dolenzia dei linfonodi, l'assenza di segni a carico del restante tratto respiratorio (tosse) indirizzano verso un'eziologia batterica. Di fronte a bambini con episodi "gravi" (tab. 1) e numerosi di faringotonsillite recidivante con tendenza alla cronicizzazione, al coinvolgimento dell'orecchio, alla alterazione degli indici di flogosi e all'aumento del TAS può essere presa regione involtante in considerazione la adeno e/o tonsillectomia o un trattamento prolungato con penicillina ritardo (mensilmente per alcuni mesi), rivelatesi entrambi di buona utilità (39).

Tab. 1 - Criteri per definire la faringotonsillite "Grave"

- Temperatura corporea 38 °C
- Adenomegalia (linfonodi di diametro > 0 = 2cm)
- Essudato tonsillare o faringeo
- Coltura positiva per la streptococco beta emolitico gruppo A

(da: Ugazio e coll., 1991)

**Laringite:** È patologia prevalente del secondo e terzo anno di vita. A parte la rara epiglottite da haemophilus influenzae di tipo B, gli agenti eziologici sono tutti quelli sopra menzionati, ma specialmente i virus parainfluenzali. Clinicamente si può distinguere una forma prevalentemente flogistica, a localizzazione ipoglottica, i cui sintomi clinici durano alcuni giorni tipicamente non ricorrente, ed una forma prevalentemente spastica, i cui sintomi clinici durano poche ore ed è tipicamente ricorrente.

**Otiti:** Le otiti recidivanti possono riconoscere meccanismi ostruttivi (ipertrofia adenoidica, stenosi tubarica), malformazioni scheletriche (palato ogivale, palatoschisi), condizioni atopiche, problemi immunitari, discinesie ciliari sui quali si sovrappongono gli agenti infettivi (40). Usualmente prevale l'otite batterica (pneumococco, emofilo, streptococco A, brahnamella: 70% dei casi) ed ha espressione clinica più importante (iperemia, edema, perdita di trasparenza, estroflessione) di quella virale. È patologia più frequente tanto è più piccolo il bambino (41).

**Sinusite:** Nel bambino sono generalmente mascellari e talvolta etmoidali, anch'esse riconoscono cause locali, per lo più rappresentate da deviazioni del setto, poliposi nasale o ipertrofia adenoidica, cause sistemiche come la fibrosi cistica, i difetti immunitari (soprattutto a carico dell'immunità umorale), il substrato atopico, la discinesia ciliare, isolata o nel contesto della sindrome di Kartagener e cause infettive (42, 43).

Nella grande maggioranza dei casi gli agenti eziologici sono batterici (S. pneumoniae 36% dei casi, H. influenzae nel 23%, B. catarrhalis 19%, virus parainfluenzali e adenovirus 2%).

I sintomi-guida della sinusite acuta compaiono durante o subito dopo una infezione delle vie aeree superiori e sono il dolore, la secrezione nasale purulenta, cefalea, voce "nasale", dolorabilità in corrispondenza del seno interessato, a volte la febbre (44).

**Unità Rino-Faringo-Tubarica:** Il rinofaringe, le tube ed i seni paranasali, influenzandosi reciprocamente, possono essere inquadrati come una unità morfo-funzionale nel sistema rino-faringo-tubarico (45) per cui un processo flogistico a partenza dalle gravità nasali, può propagarsi all'orecchio medio, e nelle età successive cronicizzare o diffondere ai seni paranasali; pertanto non deve sorprendere nemmeno un coinvolgimento simultaneo o in sequenza del distretto respiratorio inferiore (bronchite, broncopolmonite e bronchiale asmatica) (46, 47).

Di fronte a bambini con tali problematiche bisogna sempre determinare quali siano i fattori etiologici e fisiopatologici che sono alla base di tali situazioni (3, 48).

**Bambino con LRTI:** Il bambino con LRTI presenta generalmente un quadro clinico che non si differenzia particolarmente da quello del bambino senza infezioni ricorrenti salvo per una maggiore compromissione clinica in particolare quando per l'azione degli antipiretici non presenta febbre. I segni e i sintomi di una LRTI sono dipendenti dall'età del paziente, dalla gravità del processo patologico, ma poco dalla natura dell'organismo responsabile dell'infezione (49); la clinica può variare almeno in parte, dall'esistenza di condizioni preesistenti.

**Tracheobronchite:** Caratterizzata essenzialmente da tosse, a prevalente eziologia virale (70-80% dei casi, a seconda delle casistiche).

**Bronchite ostruttiva o bronchite asmaticiforme:** Caratterizzata da tosse, dispnea e sibili ascoltatori. L'eziologia è in grande prevalenza virale (70-80% dei casi, nell'ordine VRS, virus parainfluenziale, virus influenzale, rhinovirus), su cui però può sovrapporsi una infezione batterica.

**Broncopolmonite:** le broncopolmoniti riconoscono le stesse cause, con prevalenza però dell'eziologia batterica (40% dei casi) e la possibilità di complicanze suppurative, nel corso o dopo una infezione virale, da pneumococco, emofilo, streptococco, o di polmoniti ematogene batteriche.

Dopo il quinto anno, si aggiunge un altro agente eziologico il Mycoplasma P. che diviene l'eziologia più frequente (75-80% dei casi).

Nella tabella 2 vengono riportati altri fattori di rischio.

Tab. 2 - Cause predisponenti il recidivare delle "LRTI"

- **Malformazioni broncopolmonari:** Bronchiectasie congenite, cisti, discinesia ciliare e S. di Kartagener, ipoplasia, sequestrazione polmonare, S. del lobo medio
- **Fibrosi cistica**
- **Asma bronchiale**
- **Sindrome da aspirazione:** Anomalie della deglutizione, corpo estraneo, disautonomia familiare, fistola bronchiale, palatoschisi, reflusso gastroesofageo
- **Immunodeficienze.**
- **Collagenopatie**
- **S. sinobronchiale**
- **Emosiderosi polmonare**
- **S. Hamman-Rich**
- **Polmonite residua**
- **Difetto di alfa-1 antitripsina**

(da: *Miraglia Del Giudice, 1997, modificata*)

### Accertamenti utili

Nei casi di maggiore espressività clinica, possono essere utili semplici indagini (sempre guidate dall'anamnesi e dall'esame clinico) (tab. 3) quali:

- Il **prodidogramma**, che oltre a dare una valutazione complessiva seppur grossolana, dello stato nutrizionale e dei livelli di immunoglobuline, consente di escludere il deficit di alfa-1-antitripsina, che si associa a ridotti livelli di alfa-1-globuline;
- La **radiografia dei seni paranasali**, che se ben pneumatizzati fanno escludere una sindrome delle ciglia immobili (tab. 3);
- Il **PRICK TEST** ed il **PRIST**, per poter accertare la esistenza di una sensibilizzazione allergica esogena IgE mediata (tab. 4);
- La **determinazione delle IgE specifiche o i tests di provocazione specifici con allergeni** (tab. 5) in casi dubbi o particolari. Vista la tendenza delle allergopatie respiratorie a manifestarsi sempre più spesso nei primi anni di vita è, a nostro avviso, opportuno eseguire tali accertamenti anche in bambini intorno ai 2 anni di età.

L'iperreattività bronchiale (IRB) a volte secondaria a IRR è spesso presente insieme alla allergia e rappresenta comunque un indice di flogosi persistente delle vie respiratorie bronchiali. La presenza di IRB determina in alcuni bambini solo tosse notturna, in altri tosse che si scatena con lo sforzo fisico o in occasione di inalazione di aria fredda e in altri ancora tosse persistente, sia notturna che diurna. La maggior parte di questi bambini sviluppa col tempo una franca sintomatologia asmatica (70-80% dei casi) (50).

In tutti questi pazienti (tab. 6) pertanto è opportuno indagare la IRB valutando anche i valori spirometrici dopo stimoli farmacologici: metacolina, carbacholo, o dopo stimoli fisici: aria fredda, nebbia ultrasonica o sforzo fisico. Quest'ultima manovra è senz'altro più indicata perchè più fisiologica e perchè richiede meno collaborazione delle altre. Purtroppo l'inconveniente di tali tests è quello di essere eseguibili solo nel bambino collaborante (5-6 anni).

**Tab. 3 -** Indagini di primo livello da eseguire nel bambino con IRR

- Emocromo completo, indici di flogosi
- Protidemia totale e frazionata
- IgG, IgA, IgM, IgAs, sottoclassi IgG
- Rx seni paranasali e/o torace
- Test del sudore
- Prick test
- Striscio nasale per conta eosinofili

**Tab. 4 -** IRR: soggetti allergopatici da sottoporre ad indagini di primo livello

- Familiarità per malattie su base allergica
- Bambini con eczema atopico o con manifestazioni di allergia alimentare
- Bambini con pregressi episodi broncospastici o comunque con progressiva sintomatologia respiratoria di sospetta origine allergica
- Deficit di IgA secretorie
- Eosinofilia periferica
- Alti livelli di IgE totali

**Tab. 5 -** Indagini di secondo livello da eseguire in bambini con IRR

- Dosaggio IgE totali e specifiche sieriche
- Parametri immunologici: tipizzazione linfocitaria, studio fagocitosi e/o chemiotassi dei neutrofili, tests cutanei per la ipersensibilità ritardata
- Tests di funzionalità respiratoria: spirometria, tests di broncolabilità (>6 anni), tests di broncodilatazione, saturimetria e/o emogasanalisi
- Studio del polmone: endoscopia, scintigrafia, TAC ad alta risoluzione
- Polissonnografia: misurazione frequenza cardiaca e respiratoria, saturazione di O<sub>2</sub> nel sonno, frequenza di apnee, risvegli, ecc.

**Tab. 6 -** Indicazioni ai tests di IRB

- Bambini con allergopatia respiratoria dimostrata (asma, rinite, laringite ipoglottica, ecc.)
- Bambini con altre patologie su base allergica (eczema, orticaria, ecc.)
- Bambini con tosse recidivante in particolare dopo sforzo fisico o inalazione di aria fredda
- Bambini con sintomatologia resistente alle terapie antibiotiche e/o antiinfiammazione intraprese
- Bambini con limitata resistenza allo sforzo fisico per cause respiratorie

Non bisogna inoltre dimenticare che anche i bambini con situazioni patologiche respiratorie ad espressione clinica più tardiva (come ad esempio la fibrosi cistica, l'asma, alcune broncopneumopatie croniche, ecc.) vanno incontro alle normali IRR (3).

Nella nostra personale casistica (Centro Reg.le Marchigiano per la Lotta alla Fibrosi Cistica) il 69% dei bambini con fibrosi cistica hanno presentato e sono stati curati per IRR, talora a lungo, prima della diagnosi della malattia congenita di base. Lo stesso è avvenuto per il 27% di altre broncopneumopatie croniche (bronchiectasie, discinesie ciliari, fibrosi e displasie broncopulmonari, ecc., allergici esclusi).

Di fronte a pazienti con sintomi respiratori ricorrenti o cronici (ad esempio tosse cronica o recidivante, respiro sibilante, tosse e dispnea da sforzo, ecc.) oltre ai già menzionati procedimenti diagnostici trovano un posto importante anche le prove di funzionalità respiratoria (in generale dai 5 anni in sù), che danno precise informazioni sulla pervietà bronchiale, sullo stato dell'apparato respiratorio (tab. 7 e 8) e sull'efficacia delle terapie farmacologiche, in un'età in cui è ancora possibile influire sul rimodellamento delle vie aeree e sullo sviluppo dell'apparato respiratorio del bambino, che presenta fasi ben precise e determinate (tab. 9) (51).

**Tab. 7 -** Prove di funzionalità respiratoria

<b>TEST PIÙ UTILI</b>	<b>INDICAZIONI</b>
• Spirometria basale	• Valutazione broncostruzione (anche subclinica)
• Test broncoprovocazione	• Follow-up respiratorio
• Test broncodilatazione	• Valutazione iperreattività bronchiale
• Peak Flow Meter	• Valutazione reversibilità del broncospasmo
• Ossimetria tc	• Valutazione efficacia farmaci
• Emogasanalisi art.	• Valutazione idoneità sportiva

**Tab. 8 -** Significato dei parametri spirometrici di base

- **FVC ridotto:** patologia restrittiva (polmonite, pleurite, atelettasie);
- **FEV1 ridotto:** patologia ostruttiva medie vie (asma, bronchite, FC, enfisema);
- **FEV1/VX:** utile per valutare la prevalenza di una lesione (ostruzione o restrizione) sull'altra;
- **FEF25-75 ridotto:** patologia ostruttiva piccole vie (indice precoce di ostruzione).

**Tab. 9 -** Fasi di sviluppo dell'apparato respiratorio

- **1° periodo (embrionico-fetale e perinatale):** rapido sviluppo di tutte le varie strutture polmonari (bronchiale, vascolare, alveolare)
- **2° periodo (dal 2°-3° mese di vita all'8° anno):** progressiva crescita e strutturazione di quello che sarà il definitivo albero respiratorio

## Aspetti preventivi e terapeutici

Da quanto fin qui esposto appare evidente l'importanza degli aspetti preventivi e terapeutici delle IRR, non solo nel soggetto sano, per i costi sociali ed economici, ma in particolare nel soggetto atopico, che più facilmente evolverà verso un quadro di allergopatia respiratoria, e nel futuro broncopatico cronico che, in giovane età, non avendo ancora maturato il proprio apparato respiratorio viene a subire danni alquanto gravi sulla funzionalità respiratoria futura.

Da un punto di vista terapeutico è noto il ruolo degli antibiotici, dei cortisonici anche topici, dell'aerosol-terapia con  $\beta_2$  stimolanti, della adeonoidectomia nei casi di apnee notturne o di otiti recidivanti, dell'adenotonsillectomia nei casi di frequenti e gravi infezioni (tab. 1).

Più importanti ci sembrano invece i provvedimenti preventivi che saranno rivolti innanzitutto al controllo dei rischi socio-ambientali, almeno in parte correggibili per quanto riguarda l'aspetto igienico-nutrizionale, al ritardo nell'inserimento all'asilo, alla scelta di zone ed ambienti non inquinati, alla prevenzione delle cause favorevoli l'atopia ed all'eventuale supporto farmacologico con immunomodulanti; fattori tutti che possono svolgere un ruolo preventivo di primo piano nell'ambito degli aspetti sociali della pediatria.

Gli immunomodulanti, recentemente proposti dalla Industria Farmaceutica, possono svolgere un certo ruolo. A questa categoria appartengono farmaci di derivazione timica (dei quali attualmente è disponibile uno solo per via inettiva, e pertanto con ridotta compliance da parte del bambino, vista la necessità di terapie prolungate) i lisati batterici, che stimolano la funzionalità macrofagica e la risposta anticorpale e un prodotto di sintesi, il Pidotimod.

I lisati batterici, costituiti da estratti ad attività antigenica, determinano una stimolazione similvaccinica comportante una attivazione della ri-

sposta specifica unitamente ad un "allertamento aspecifico" del sistema immunitario (52, 53). Il Pidotimod, attualmente, è l'unico immunostimolante di sintesi somministrabile per via orale disponibile.

Dal punto di vista chimico tale caratteristica permette un preciso controllo della purezza del principio attivo e la completa caratterizzazione del suo profilo farmaceutico (54). La attività del prodotto può essere sintetizzata in una stimolazione, sia diretta che mediata da citochine, dell'immunità cellulare comportante la attivazione dei fagociti, dei linfociti e delle cellule NK con incremento della produzione di IFN e IL-2 (47), elementi questi che rivestono un ruolo di primo piano nella difesa immunitaria di patogeni batterici e virali responsabili delle IRR. A conferma dell'efficacia preventiva di una immunostimolazione depongono diverse esperienze cliniche effettuate, secondo i moderni criteri di ricerca (55), in condizioni di doppia cecità vs placebo, su popolazioni omogenee e adeguatamente dimensionate (56, 57). In particolare, relativamente agli studi clinici effettuati con Pidotimod e considerando quali variabili primarie di efficacia il numero degli episodi infettivi e i giorni di febbre, è stato sempre possibile evidenziare, rispetto al gruppo trattato con placebo, differenze statisticamente significative (58, 59, 60, 61). Tali differenze sono risultate superiori al 30% soglia, quest'ultima, identificata come limite per definire il raggiungimento di un risultato clinicamente importante (62).

Per concludere possiamo dire che attualmente la maggior incidenza di fattori sociali, inquinanti ambientali, allergici ed infettivi unitamente alla maggior sopravvivenza di neonati con grave prematurità e gravi problemi respiratori perinatali, ha determinato un aumento della patologia respiratoria cronica da IRR anche in età infantile, coinvolgendo il pediatra in maniera determinante nella gestione dei molteplici aspetti eziopatogenetici, clinico-terapeutici e preventivi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vierucci A., Bertotto A., De Martino M., Monafò V., Principi N., Rossi P.: *Le infezioni ricorrenti nel bambino; definizione e approccio diagnostico*. Riv. Imm. e All. Ped., 10: 127-133, 1988.
2. Ronchetti R.: *Fattori di interferenza con i processi di sviluppo del polmone*. Riv. Broncopn. Ped., vol. VI, n. 2, 2° sem., 1994.
3. Uguzzo A.G., Zaltron D., Duse M.: *Infezioni ricorrenti*. Pediatria pratica. Orientamenti diagnostici e terapeutici. Ed. Med. Scient., 1991.
4. Doern G.V.: *Resistance among problem respiratory pathogens in pediatrics*. Ped. Infect. Dis. J., 14: 420-3, 1995.
5. Shaffer F.H., Ballou M.: *Immunodeficiency, the office work-up*. J. Resp. Dis., 10: 523-41, 1995.
6. Vierucci A., De Martino M.: *Infezioni respiratorie ricorrenti in età pediatrica*. Ed. Momento medico, gen. 1992.
7. Rossi M.E., Marranel S., De Marco A., Lepi L., Mimitello M.A., Azzari C.: *Ridotta funzionalità natural killer in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti*. Pediatr. Med. Chir., 15: 1-4, 1993.
8. Russel H.: *Valutazione delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio in età pediatrica*. Current Problems In pediatrics. Ed. Med. Scientifiche, Dic. 1990.
9. Monto A.S., Ulman B.M.: *Acute respiratory illness in an American community*. The Tecumseh study JANMA, 2: 164-169, 1974.
10. Piffert M., Fruzza G., Luporini L., Marrazzini G.: *Fattori di rischio per la salute respiratoria nel bambino e controllo dell'ambiente*. Consensus on respiratory diseases, vol. 2, n. 3, 36-39, 1995.
11. Rutishauser M., Ackerman U., Brauu C., Gnehm H.P., Wanner H.U.: *Significant association between outdoor NO<sub>2</sub> and respiratory symptoms in preschool children*. Lung, 168: 347-352, 1990.

12. Graham N.M.H.: *The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global prospective*. *Epidemiol. Rev.*, 12: 149-178, 1990.
13. Colley J.R.T.: *The vulnerable child*. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 25: 257-262, 1975.
14. Strauget K.: *Respiratory illness in preschool children with different forms of day care*. *Pediatrics*, 57(2): 191-196, 1976.
15. Wald E.R., Guerva N., Byers C.: *Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications*. *Pediatrics*, 87: 1929-33, 1991.
16. Kemp A.S., Shelton M.J.: *Recurrent respiratory illness in the young child*. *Austr. Farm. Phys.*, 21: 1122-4, 1992.
17. Wald E.R., Guerva N., Byers C.: *Upper respiratory tract in young children: duration of and frequency of complications*. *Pediatrics*, 87: 1929-33, 1991.
18. Speizer F.E., Ferris B., Bishop Y.M.M., Spengler J.: *Respiratory disease rates and pulmonary function in children associated with NO<sub>2</sub> exposure*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 121: 3-10, 1980.
19. Weiss S.T., Tager I.B., Speizer F.E., Rosner B.: *Persistent wheeze. 1st relation to respiratory illness, cigarette smoking, and level of pulmonary function in a population sample of children*. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 122: 687-707, 1980.
20. Margolis P.A., Keyes L.L., Greenberg R.A., Bauman K.E., Vange L.M.: *Urinary cotinine and parent history (questionnaire) as indicators of passive smoking and predictors of lower respiratory illness in infants*. *Pediatric Pulm.*, 23: 417-423, 1997.
21. Rossi A.: *La malattia asmatica. Attività sportiva nei soggetti asmatici*. Ed. Med. Scint., gen. 1997.
22. Chandra R.K.: *Prospective studies of the effect of breast feeding on incidence of infections and allergy*. *Acta Paed. Scand.*, 68: 691-694, 1979.
23. Brimblecombe F.S.W., Cruickshank R., Master P.L., Reid D.D.: *Family studies of respiratory infections*. *Brit. Med. J.*, Jan 119-128, 1958.
24. Fadem H., Duffy L., Williams A., Kristofik D.A., Wolf J.: *Epidemiology of nasopharyngeal colonisation with non typeable H. Influentiae in the first 2 years of life*. *J. Infect. Dis.*, 172: 132-5, 1995.
25. Porro E., Calamita P., Rana I., Montini L., Criscione S.: *Atopy and environmental factors in upper respiratory infections: an epidemiological survey on 2304 school children*. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 24(2): 111-120, 1992.
26. Slaviv R.G.: *Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma*. *Ann. Allergy*, 49: 76, 1982.
27. Lepore L., Longo F., Pennesi M., Barbi E.: *La funzione immunologica nei bambini con infezioni respiratorie ricorrenti valutata in benessere*. *Pediatr. Med. Chir.*, 9(6): 695-697, 1987.
28. De Martino M., Galli L., Vierucci A.: *Impiego dei modificatori della risposta biologica nel bambino con infezioni respiratorie ricorrenti*. *Riv. Inf. Ped.*, 1: 5-18, 1991.
29. De Martino M., Vierucci A.: *Il bambino con infezioni ricorrenti: un modello di immunodeficienza secondaria ad infezione*. *Farmacol.*, 10: 20-25, 1985.
30. De Martino M., Veneroso G., Vierucci A.: *Identikit del bambino che si ammala spesso*. *Medico e Bambino*, 8: 506-512, 1984.
31. De Martino M., Galli L., Vierucci A.: *The child with recurrent respiratory infections*. Pathogenesis and control of viral infections 1985; Ed. Aluti F.: 225-231.
32. Lantero S., Rossi G.A., Oddera S., Sacro O.: *Inflammation delle vie aeree nell'asma bronchiale*. Ediz. Symposia, vol. 1: 25-40, 1994.
33. Geha R.S., De Martino M.: *Malattie da deficit di anticorpi e infezioni respiratorie ricorrenti*. Prospettive in Pediatria, 64: 287, 1986.
34. Verini M., Anichini M., Padula C., Di Pasqua G., De Vita M., Besco F.: *Deficit delle sottoclassi IgE e infezioni respiratorie ricorrenti*. Meeting Int. Immunol. e Allergol. Ped., Firenze, Maggio 1986.
35. Shackelford P.G., Polmar S.H., Mayns J.L., Johnson W.L., Lony J.M., Nahm M.H.: *IgG2 subclass deficiency in children with recurrent infections: a prospective study*. *J. Pediatr.*, 108: 647, 1986.
36. Sekerel B.E., Saraclar Y., Sanal O., Ersoy F., Adalotlu G., Tuncer A.: *IgG subclasses in children with recurrent respiratory tract infections in an allergy practice*. *Acta Paediatrica Japonica*, 38: 124-127, 1996.
37. Vierucci A., De Martino M., Rediorienti M., Appendino C.: *La funzionalità granulocitaria in bambini con infezioni ricorrenti delle vie aeree: dimostrazione di un deficit della chemiotassi*. *Riv. Ital. Ped.*, 6: 107, 1980.
38. Butler J.C., Breiman R.F., Lipman H.B., Hofman J., Facklan R.R.: *Stereotype distribution of Streptococcus pneumoniae infection among preschool children, in the USA 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine*. *J. Infant Dis.*, 171: 885-90, 1995.
39. McCracken G.H.: *Emergence of a resistant Streptococcus pneumoniae: a problem in pediatrics*. *Pediatr. Infect.*, 424-8, 1995.
40. Gonzalez C.: *Management of recurrent and persistent otitis media*. *Ear Nose Throat J.*, 70: 21-24, 1991.
41. Paradise J.L.: *Treatment guidelines for otitis media: the need for breath and flexibility*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 14: 429-35, 1995.
42. Wald E.R.: *Chronic sinusitis in children*. *J. Pediatr.*, 127: 339-47, 1995.
43. Slaviv R.G.: *Sinusitis and asthma*. In: Lusk R.P.: *Pediatric sinusitis*, p. 59. Raven press, N.Y. 1992.
44. Phillips C.D., Plotts T.A.: *Chronic sinusitis: relationship between CT findings and clinical history of asthma, allergy, eosinophilia and infections*. *JAMA*, 164: 185-7, 1995.
45. Hower C., Yoger R.A.: *A persistent cold? or Pediatric sinusitis?* *J. Respir. Dis.*, 12: 259-74, 1991.
46. Ellis E.: *Asthma in infancy and childhood*. In: Middleton E., Reed C.E., Ellis E., Adkinson R.F., Yunginger Y.W., Basse W.W. Ed. *Allergy: principles and practice*. 40th ed. St. Louis, 1225-62, 1993.
47. Centanni S., Scuri M., Piotti G.: *Asma come malattia multifatoriale*. Ediz. Symposia, vol. 1, n. 1 1994.
48. Ronchetti R.: *La gestione del bambino con infezioni respiratorie ricorrenti - recidivanti*. *Riv. Broncopneumol Ped.*, 6(2): 31-38, 1994.
49. Miraglia Del Giudice M.: *Orientamenti di trattamento antibiotico delle infezioni ricorrenti delle basse vie aeree in età pediatrica*. Ediz. Symposia Pediatria e Neonatologia, 1(5): 155-177, 1997.
50. Gaillard D., Jouet J.B., Egretau L., Plotkowski L., Zahm J.M., Benali R., Pierrot D., Puchelle E.: *Airway epithelial damage and inflammation in children with recurrent bronchitis*. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 150: 810-7, 1994.
51. Onorato J., Calanchi A.: *I test di funzionalità respiratoria in età pediatrica: utilità e limiti*. *Riv. Medico Pratico - Pediatria*, 22, 261, 18-27, 1988.
52. Bellanti J.A., Zeligson B.J.: *Current concepts of immune interventions in children with respiratory disease*. *Respiration*, 61(S1): 3-7, 1994.
53. Manuel J.: *Stimulation on immune protective mechanism by OM-85BV. A review of results from in vivo and in vitro studies*. *Respiration*, 61(S1): 8-15, 1994.
54. Mailland F.: *Pidotimod a new biological response modifier. Introductory overview*. *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 44(II), 12<sup>a</sup>: 1399, 1994.
55. Valleron A.J., Grimfeld A.: *Evaluation of clinical trials of immunomodulators for prevention of recurrent respiratory infection in children*. *Develop. Biol. Standard.*, 77: 149-158, 1992.
56. Collet J.P., Ducret T., Kramer M.S., Haggerty J., Floret D., Chomel J.J. et al.: *Stimulation of non specific immunity to reduce the risk of recurrent infection in children attending day-care centers*. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 12: 648-652, 1993.
57. Papue J.: *Immunotherapy with an oral bacterial extract (OM-85BV) for upper respiratory infections*. *Respiration*, 58: 150-154, 1991.
58. Careddu P.: *Role of immunostimulation with pidotimod in recurrent respiratory infections in childhood*. *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 44(II), 12<sup>a</sup>: 1506-1511, 1994.
59. Passall D., Calearo C., Conticello S. and a multicentricum trial group: *Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood*. *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 44(II), 12<sup>a</sup>: 1511-1516, 1994.
60. Motla G., De Campora E., De Vita C. et al.: *Immunoactivity of pidotimod against episodes of recurrent tonsillitis in childhood*. *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 44(II), 12<sup>a</sup>: 1521, 1524, 1994.
61. Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al.: *Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections*. *Arzneim. Forsch/Drug Res.*, 44(II), 12<sup>a</sup>: 1525-1529, 1994.
62. Studio Italiano Infezioni Respiratorie Ricorrenti in Pediatria (SIRRP). *Medico e Bambino*, 10, 13-21, 1988.