

Il bambino con infezioni respiratorie ricorrenti

Nicola Principi

Dipartimento di Scienza Materno-Infantili

Università degli Studi di Milano

Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico
Milano

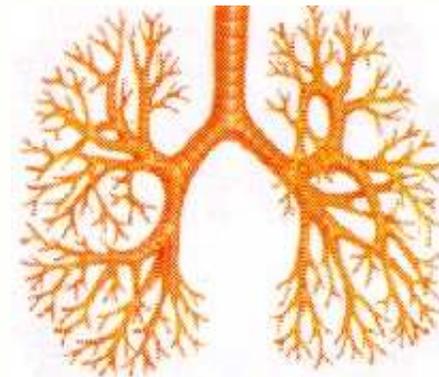
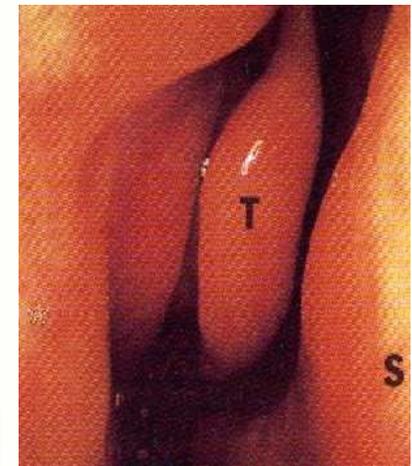
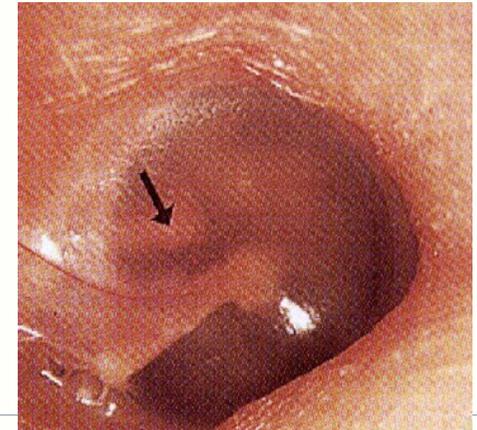
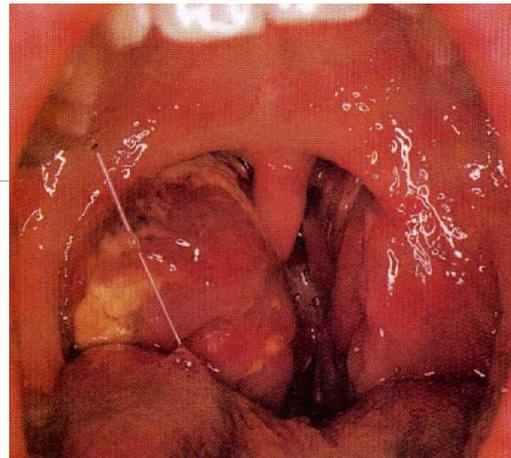
SVANTAGGI DELLE I.R.R.

- malessere fisico del bambino nelle fasi acute di malattia
- alterata qualità di vita per la conseguente medicalizzazione
- rischio di terapia antibiotiche inadeguate
- disturbo dell'evoluzione psicologica e culturale
- malessere psicologico della famiglia
- conseguenze economiche per la famiglia e la società

Infezioni Respiratorie Ricorrenti

una dimensione al problema

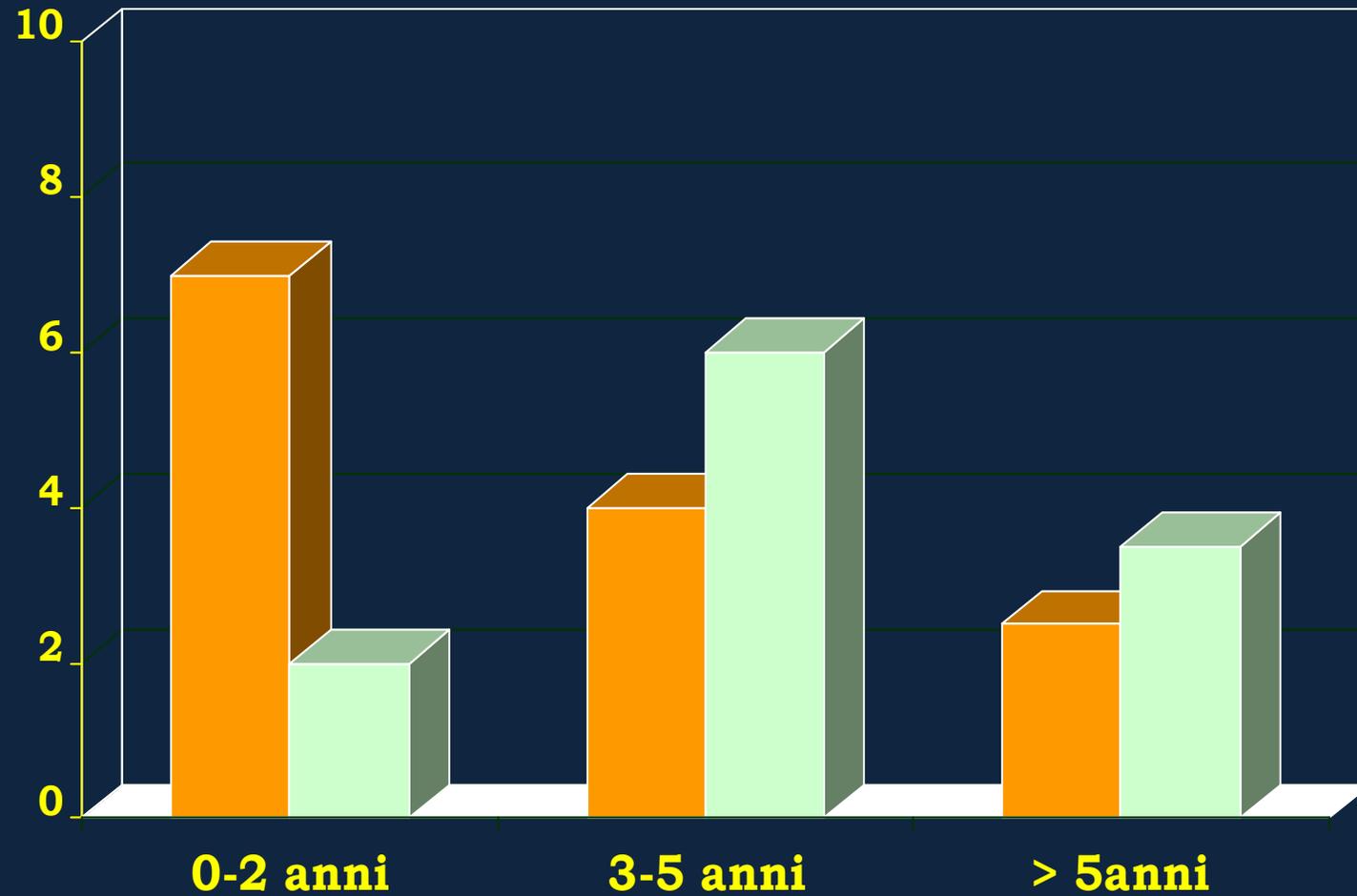
- Rinosinusiti
- Riniti
- Rinofaringiti
- Tonsilliti
- Otiti
- Laringiti
- Bronchite
- Broncopolmoniti



Infezioni respiratorie

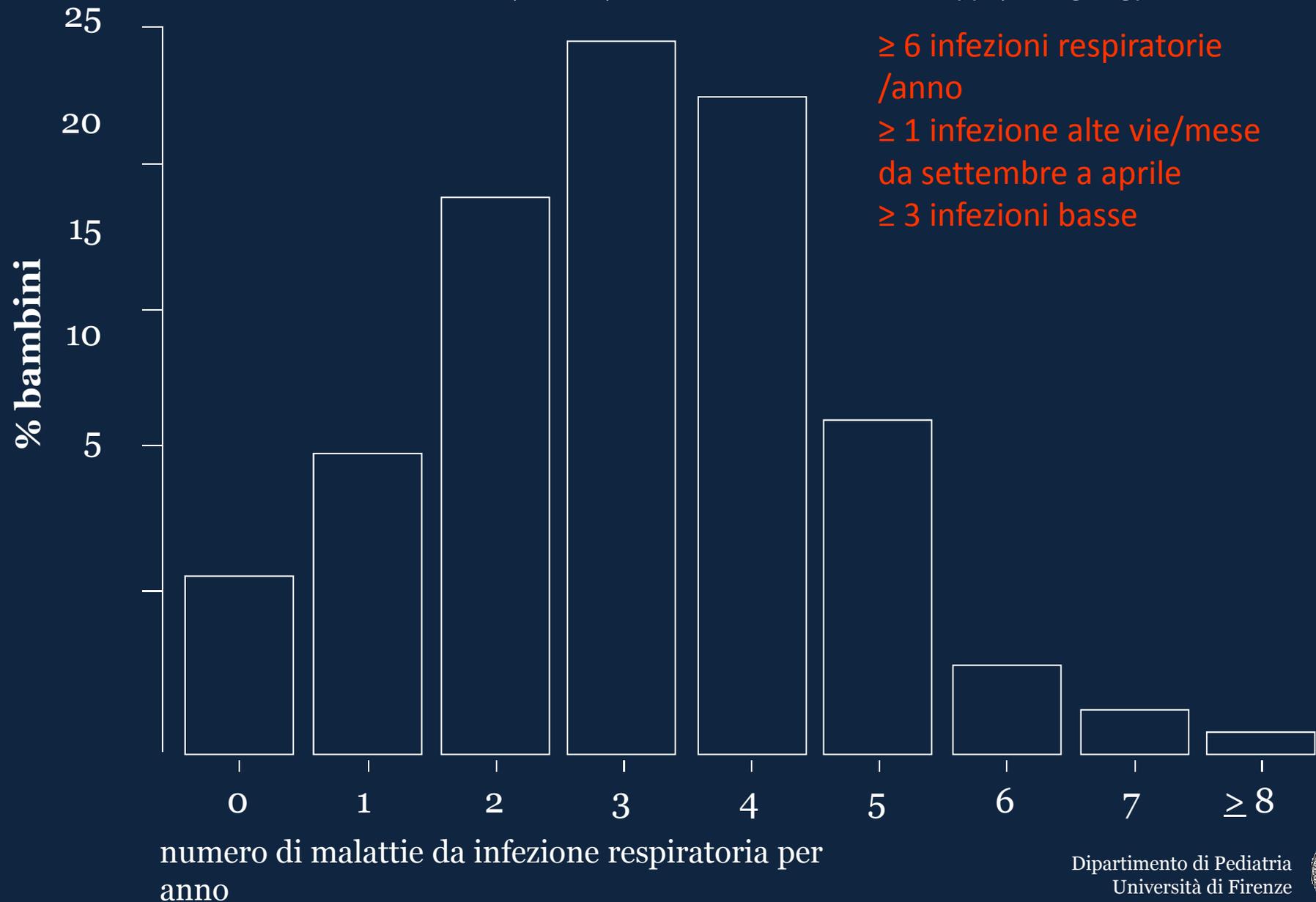
valutazione dell'età a rischio

■ Harsten, 1990 ■ Vierucci, 1981



Distribuzione del numero di malattie da infezione respiratoria fra ottobre e marzo in uno studio prospettico su 3076 bambini di età 1 - 5 anni

de Martino M, Galli L, Vierucci A. Pharmacol Res 1992; 26: 156-159



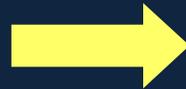
IRR *definizione*

Età < 3 anni



≥ 8 episodi/anno

Età ≥ 3 anni



≥ 6 episodi/anno

Korppi M, Pediatr. Pulmonol. 1997
De Mattia D, Immunopharmacol. Immunotoxicol. 1993
Valleron AJ, Develop. Biol. Standard 1992
A.Ugazio. Il bambino con infezioni ricorrenti. 2003

**DIFFICILE ERADICAZIONE
DEI PATOGENI**

**IMMATURITA'
IMMUNOLOGICA**

**INQUINAMENTO
AMBIENTALE**

**FAMIGLIA
NUMEROSA**

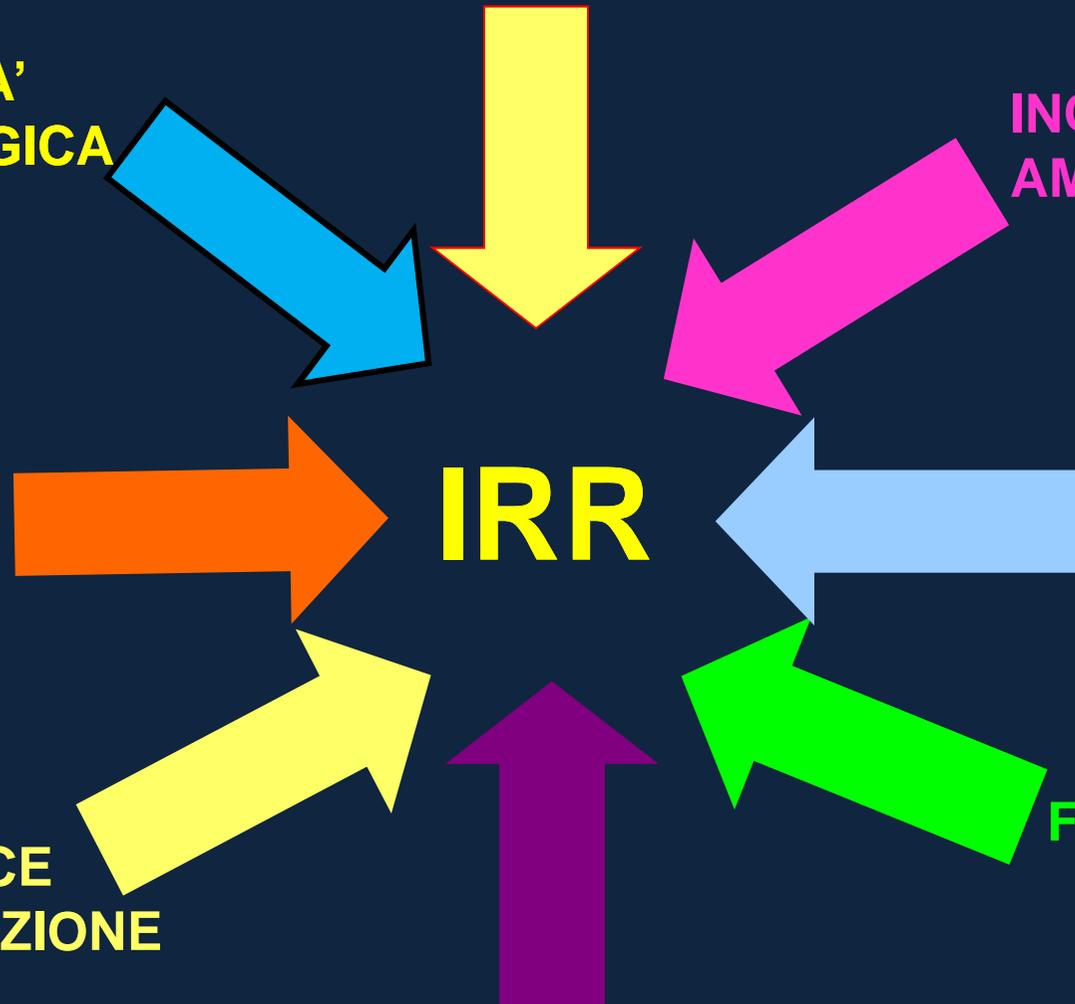
IRR

ATOPIA

**PRECOCE
SOCIALIZZAZIONE**

FUMO PASSIVO

RIDOTTO CALIBRO DELLE VIE AEREE

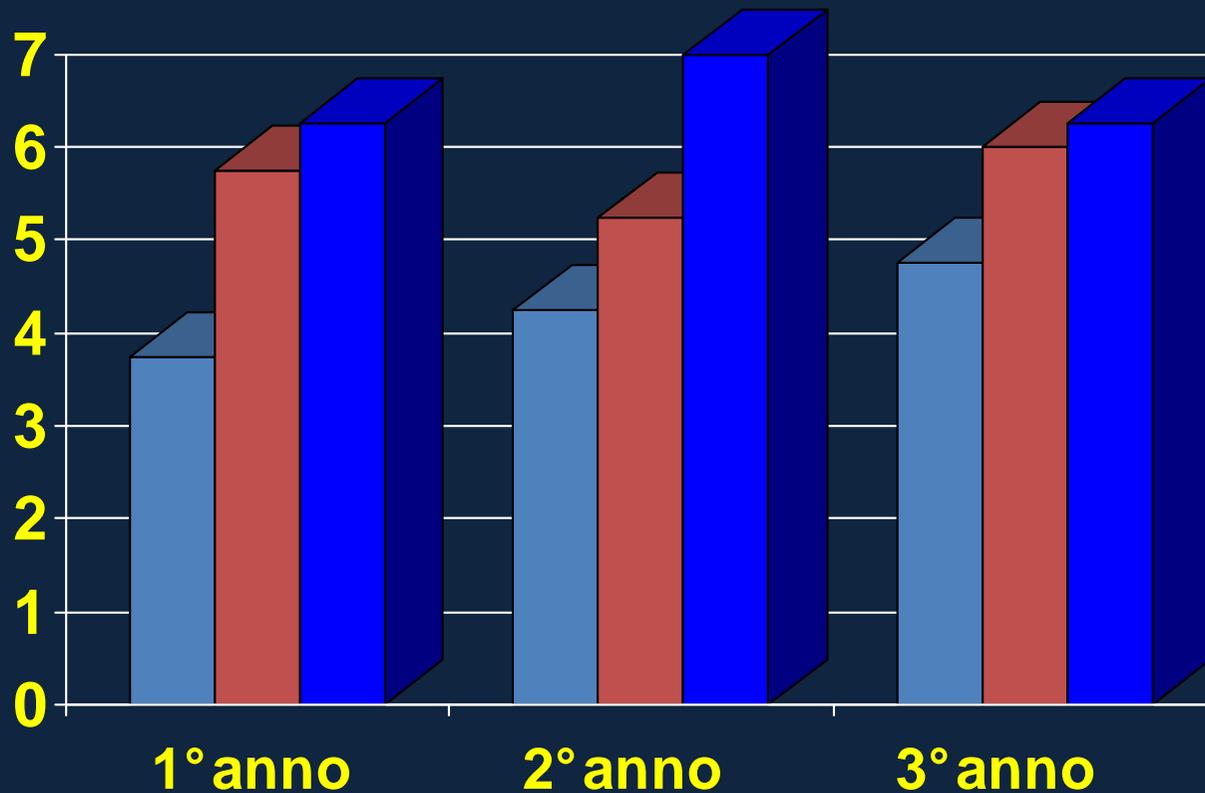


fattori di rischio per IRR in 286 bambini di età fra 3 e 6 anni

de Martino M, Galli L, Vierucci A. *The child with recurrent respiratory infections*.
in: "Pathogenesis and Control of Viral Infections", Raven Press: New York 1989



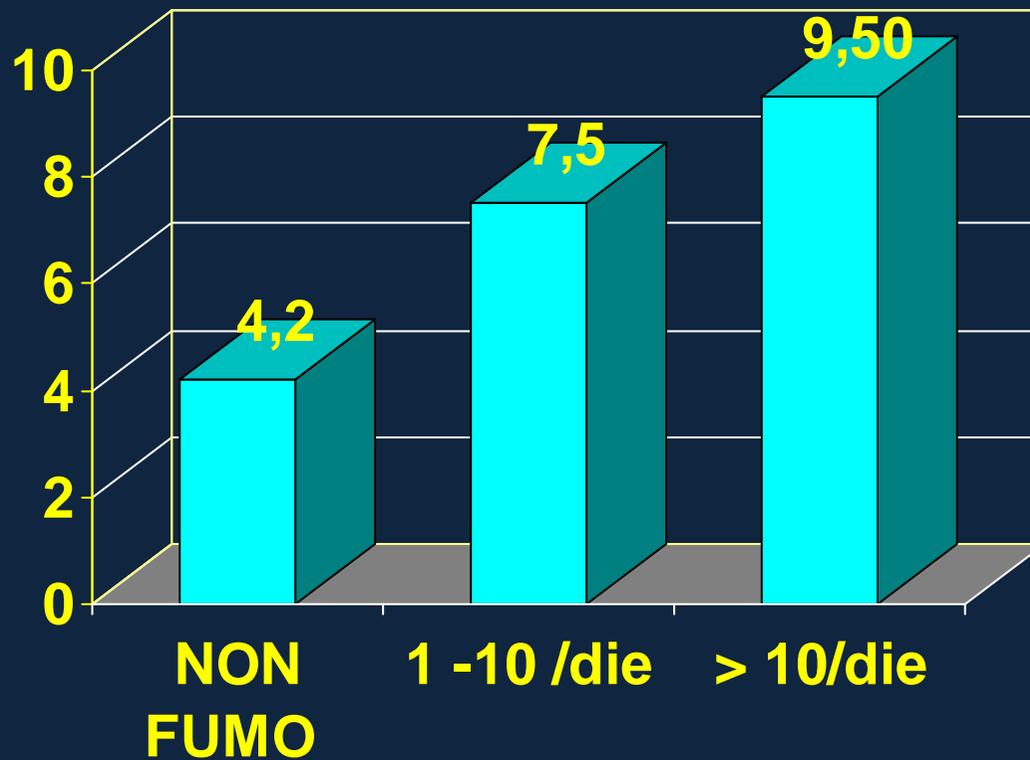
I.R.R. (n° medio) IN RAPPORTO A TIPO DI SOCIALIZZAZIONE



Wald et al,
Pediatrics , 1991

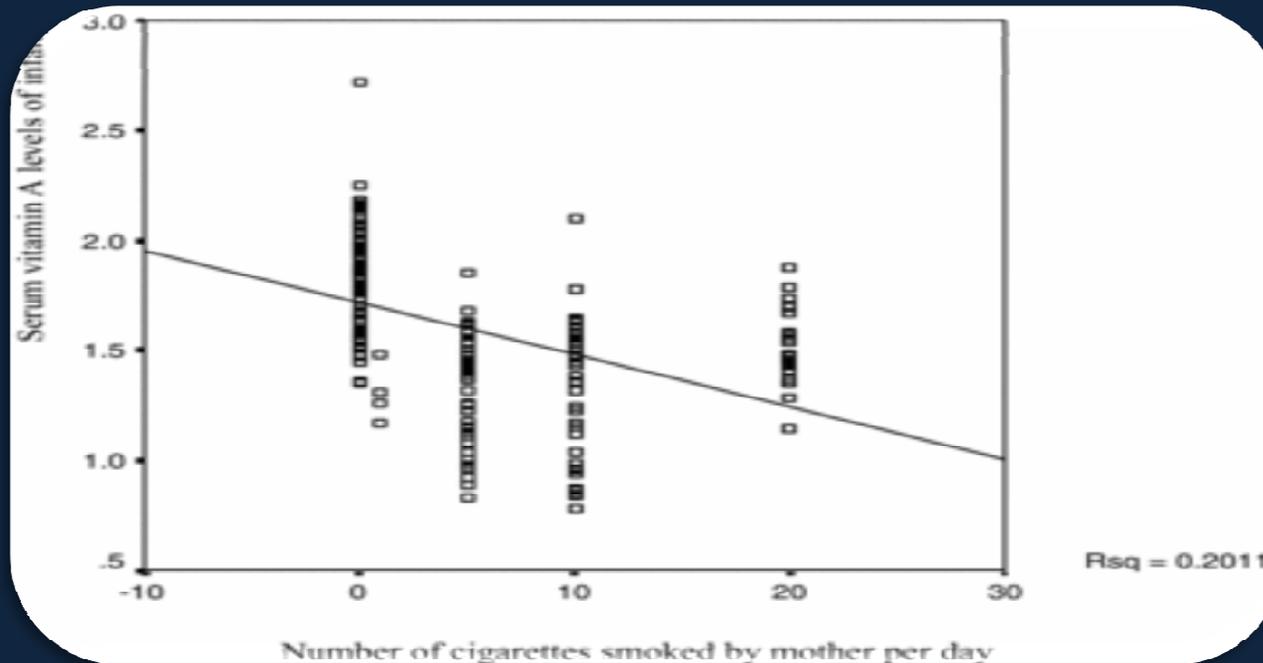
■ home care ■ small DC ■ normal DC

I.R.R. PER ANNO IN RAPPORTO A FUMO MATERNO



Vierucci A,
De Martino M

Effetto del fumo passivo e dell'alimentazione al seno sui livelli sierici di vitamine antiossidanti (A, C, E) nel lattante



L'esposizione al fumo di tabacco nei lattanti riduce in modo significativo i loro livelli di vitamine antiossidanti A, C ed E. L'alimentazione al seno può aiutare a prevenire questa riduzione

Esposizione al fumo di tabacco ambientale e sensibilizzazione nel bambino

- ✓ **L'esposizione al fumo di tabacco nella prima infanzia aumenta il rischio di sensibilizzazione agli inalanti indoor e agli alimenti**
- ✓ **Questi effetti sono molto consistenti e sono supportati da una positiva relazione dose-risposta**

Allergic children have more frequent and severe respiratory infections than non-allergic children

Ciprandi G et al, *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 389–391

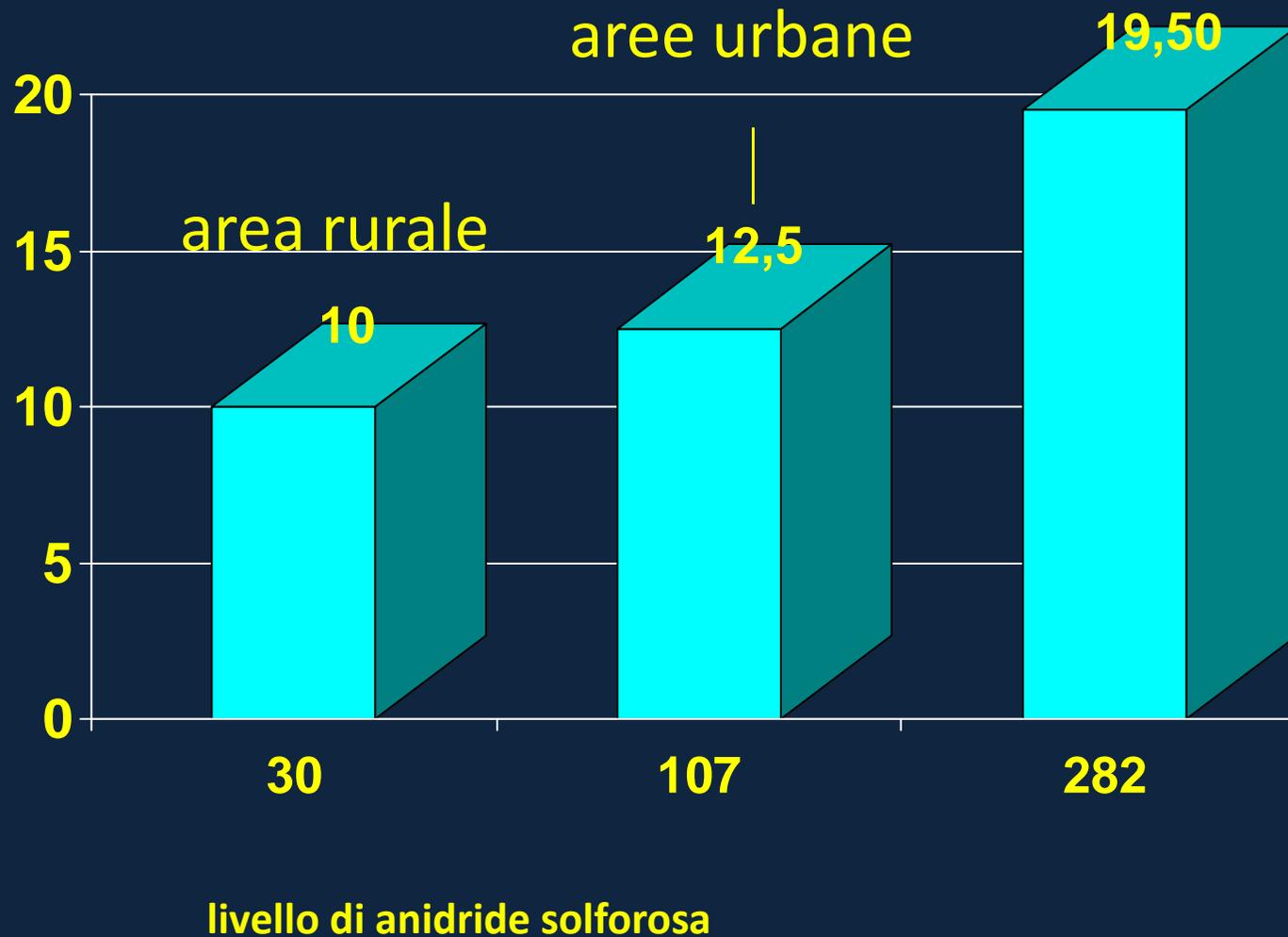
Table 1. Weighted mean \pm s.d. of number and duration of respiratory infections (RI) in children with recurrent RI

Total number and forms of RI	Non-allergic children (n = 71)	Allergic children (n = 46)
Total RI number (p = 0.0001)	0.94 \pm 1.37	1.26 \pm 0.73
Mild RI number (p < 0.00001)	0.53 \pm 0.64	1.02 \pm 0.7
Total RI duration (days) (p = 0.009)	4.85 \pm 5.24	8.92 \pm 9.64
Mild RI duration (days) (p = 0.0007)	2.99 \pm 3.91	7.82 \pm 9.87

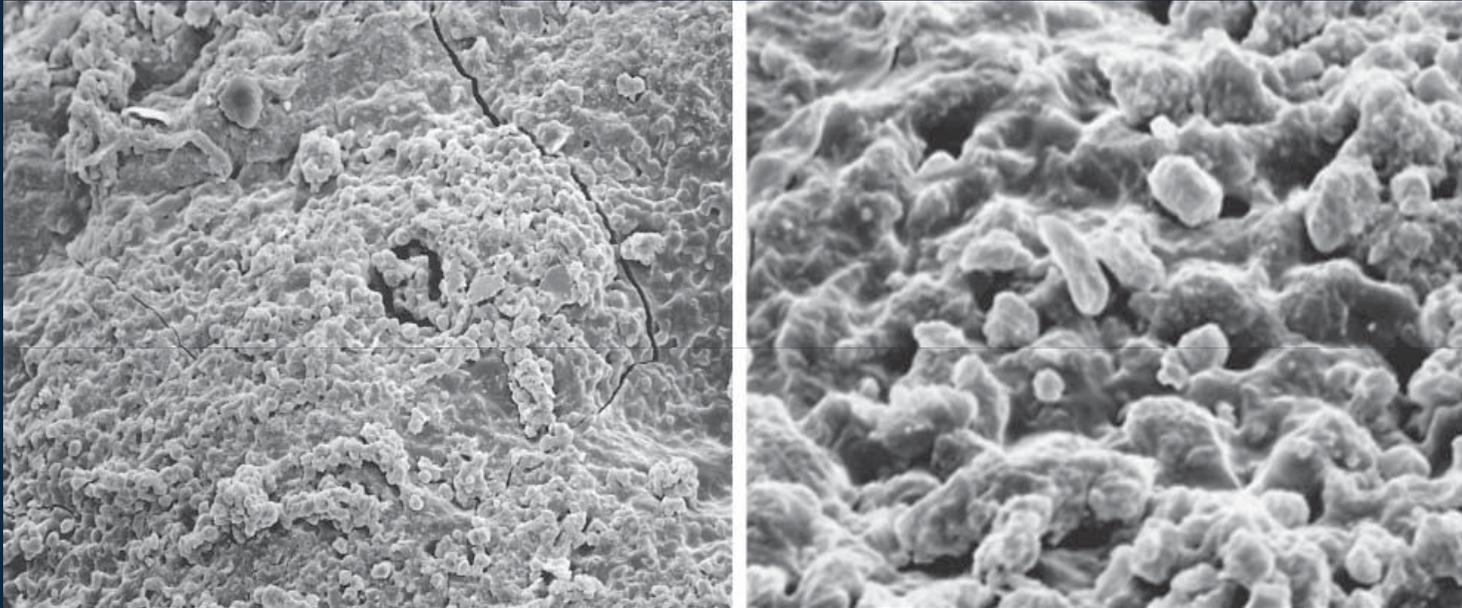
Fumo ed immunità innata

- ✓ L'esposizione al fumo sopprime l'induzione delle difese epiteliali antibatteriche dell'ospite confermando il legame tra fumo e suscettibilità alle infezioni
- ✓ Le defensine e le catelecidine rappresentano le principali famiglie dei peptidi antimicrobici espressi dalle cellule epiteliali per proteggere l'organismo dai germi
- ✓ L'esposizione al fumo di tabacco inibisce l'induzione da parte dei batteri di β -2 defensina

I.R.R. (%) IN RAPPORTO A INQUINAMENTO AMBIENTALE



Biofilm Surface Area in the Pediatric Nasopharynx



Scanning electron microscopy images of biofilm architecture seen on the mucosal surface of an adenoid removed from a patient with chronic. Biofilms in the nasopharynx of children with CRS may act as a chronic reservoir for bacterial pathogens resistant to standard antibiotics.

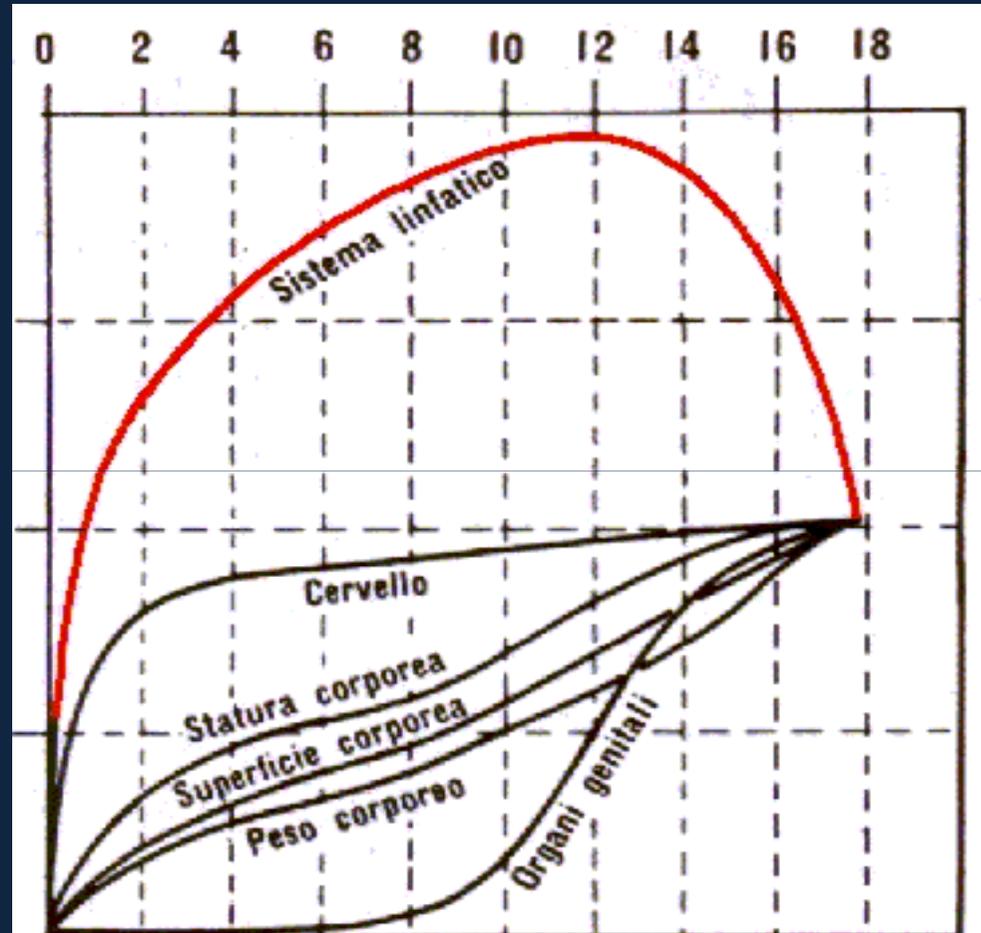
Coticchia J et al Arch Otol Head Neck Surg 2007;133:110-114.

PERCHE' IL BAMBINO E' PIU' ESPOSTO A CONTRARRE INFEZIONI ?

- tendenza alla soppressione della risposta immunitaria
- immaturità immunologica
- verginità immunologica

Immaturità del sistema immunitario

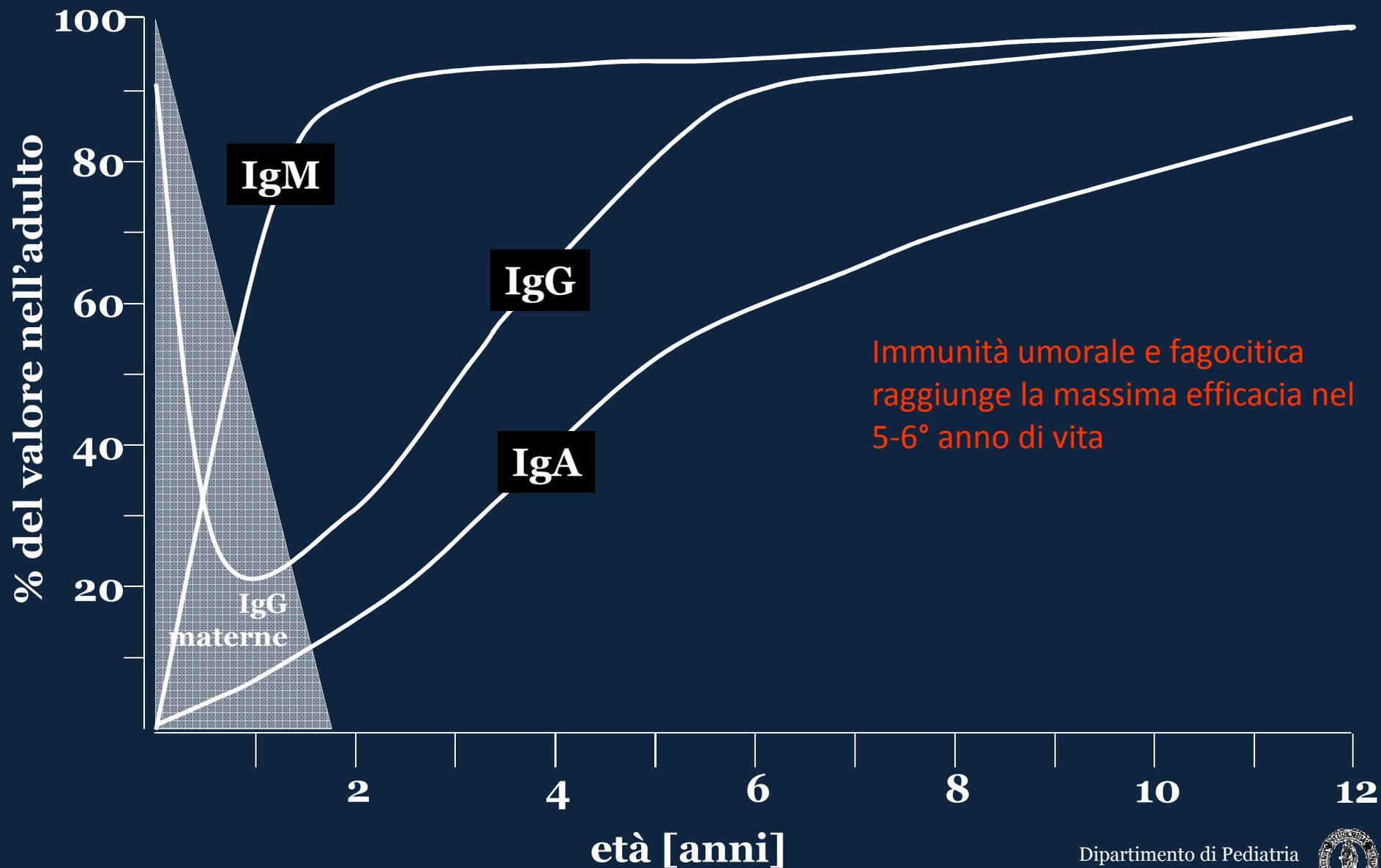
Sviluppo del sistema linfatico nei primi anni di vita



**G.R. Burgio - A.G. Ugazio:
Pediatría Essenziale 1997**

classi immunoglobuliniche per età

Chiappini E & de Martino M. *Immunity development*. In [Nicoletti I & Tanner JM Eds] *Physiological and Pathological Auxology*. Nicomp L.E. Publ: London 2004



Immunità umorale e fagocitica raggiunge la massima efficacia nel 5-6° anno di vita

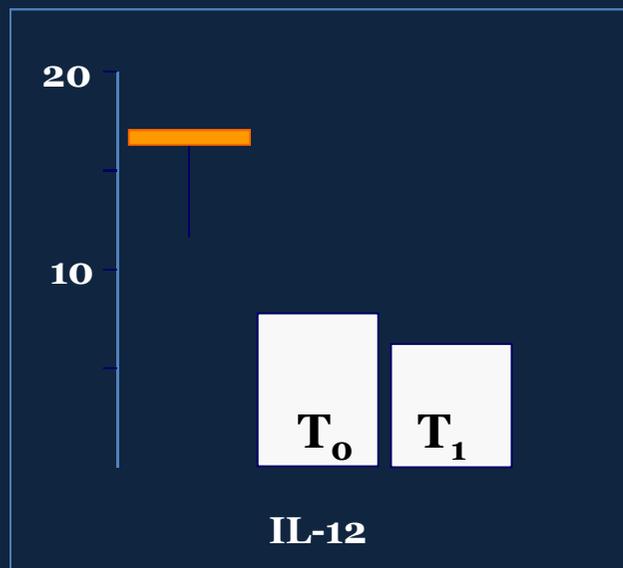
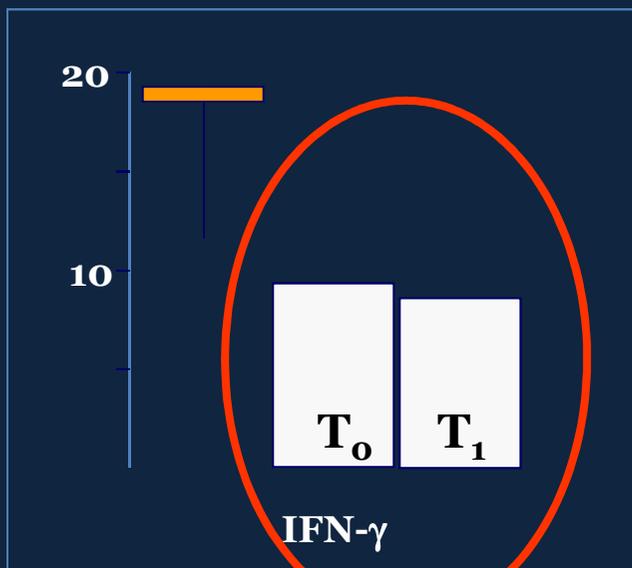


DEFICIT IMMUNITARI OSSERVABILI IN BAMBINI CON IRR

- deficit numerico e funzionale dei linfociti T
- deficit di produzione di citochine
- deficit transitorio di sottoclassi IgG
- deficit parziale di IgA
- *deficit di chemiotassi granulocitaria*
- *deficit di attività microbica dei granulociti*

**livelli sierici di IFN- γ , IL-12, IL-18 e IL-4 [pg/mL]
in corso e dopo infezione delle vie aeree in 30 bambini di età:
2.2 – 6.0 anni**

Li Volti G *et al.* Transpl Proc 2003; 35: 2911-2915

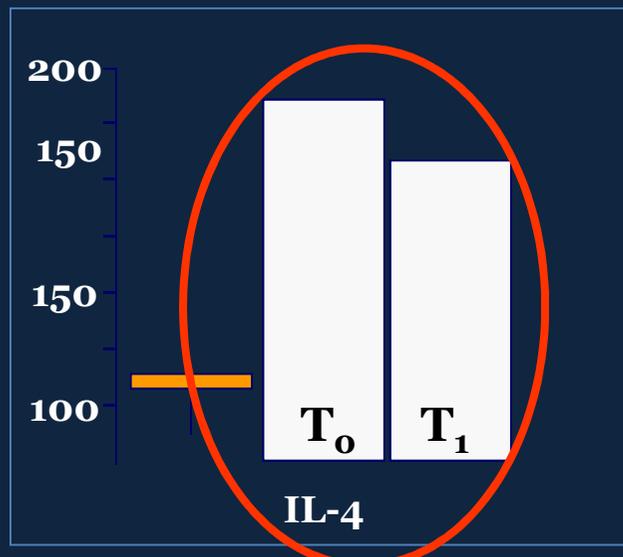
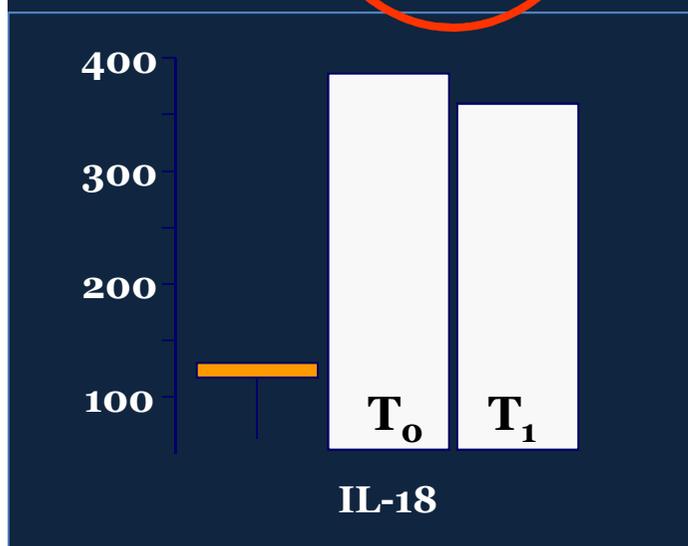


**■ valore normale
[media - 1 DS]**

**■ bambini
con infezione**

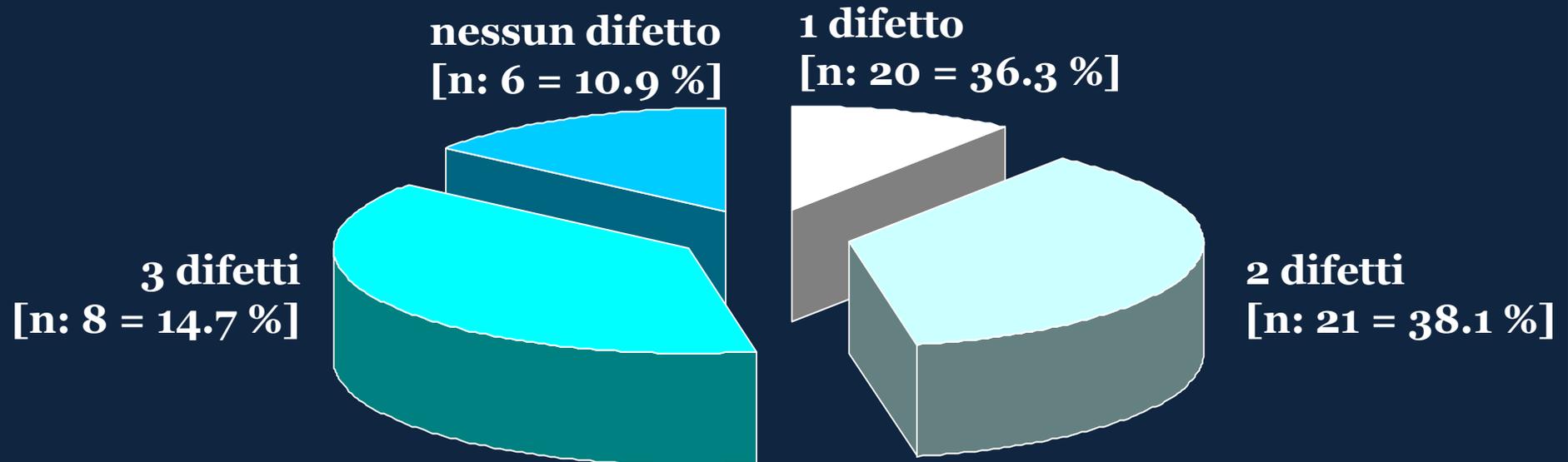
T₀ = fase acuta

T₁ = dopo 1 mese



Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Recurrent Respiratory Infections

XAVIER BOSSUYT,^{1*} LEEN MOENS,¹ ERNA VAN HOEYVELD,¹ AXEL JEURISSEN,¹ GUY BOGAERT,²
KATE SAUER,³ MARIJKE PROESMANS,³ MARC RAES,³ and KRIS DE BOECK³

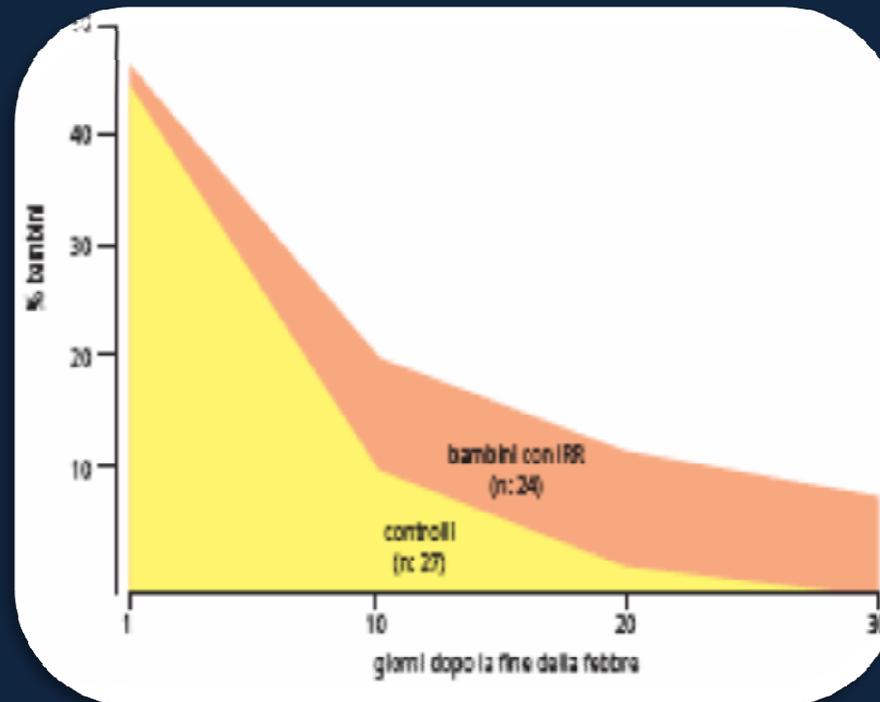


* deficit parziale di:

IgA	linfociti B
sottoclassi di IgG	linfociti T CD4 ⁺
C ₄	cellule NK
C ₂	risposta ad antigeni
lectina legante il mannosio	polisaccaridici



Recupero dall'immunosoppressione postvirale

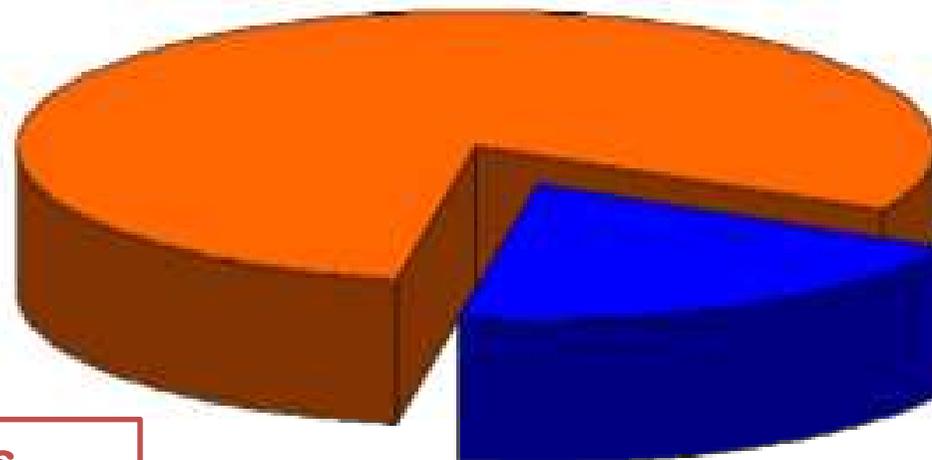


Proporzione di bambini di età 3-5 anni con numero assoluto di linfociti CD4+ sotto 1 deviazione standard dalla media per l'età durante e dopo un episodio di malattia da infezione respiratoria. I bambini con IRR evidenziano dopo l'infezione un più lento ritorno a valori oltre la deviazione standard.

Etiologia delle IRR

80%

VIRUS



20%

**BATTERI
MYCOPLASMI
CLAMIDIE**

60% Rhinovirus
10% Echovirus
10% VRS
10% Adenovirus
10% Parainfluenzali

Table 2. Viruses detected in nasal samples of 26 infants with frequent respiratory illnesses by Respiratory Multicode Assay.

Viruses	No. of positive samples
HRV	108
Enterovirus	4
RSV A and B	24
Adenovirus	16
Coronavirus (OC43 and NL63)	15
Influenza A	14
Metapneumovirus	14
Parainfluenza	12
None	22
Multiple viruses ^a	41

^a34 and 7 samples had 2 and 3 viruses, respectively.

(From Lee WM et al. PloS One 2007)

Role of Atypical Bacteria and Azithromycin Therapy for Children With Recurrent Respiratory Tract Infections

Susanna Esposito, MD,* Samantha Bosis, MD,* Nadia Faelli, MD,* Enrica Begliatti, MD,*
berta Droghetti, MD,* Elena Tremolati, MD,* Alessandro Porta, MD,* Francesco Blasi, MD,† and
Nicola Principi, MD* (Pediatr Infect Dis J 2005;24: 438–444)

Background: The aim of this study of 352 patients, 1–14 years of age, with acute respiratory infections and a history of recurrent respiratory tract infections (RRTIs), and 208 healthy subjects was to evaluate whether *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* played a role in causing acute respiratory episodes among children with RRTIs and whether specific antibiotic treatment for these bacteria could improve the acute episodes and reduce recurrences.

Methods: The patients were blindly randomized to receive azithromycin (10 mg/kg/d for 3 days weekly, for 3 weeks) together with symptom-specific agents or symptom-specific agents alone. Acute *M. pneumoniae* and/or *C. pneumoniae* infection was diagnosed if the child had a significant antibody response in paired sera and/or if the DNA of the bacteria was detected in nasopharyngeal aspirates.

ESITO A LUNGO TERMINE (DOPO 6 MESI) NEI PAZIENTI CON INFEZIONE RESPIRATORIA ACUTA E STORIA DI IRR

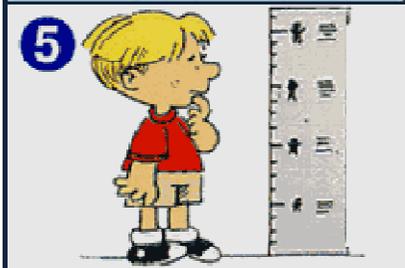
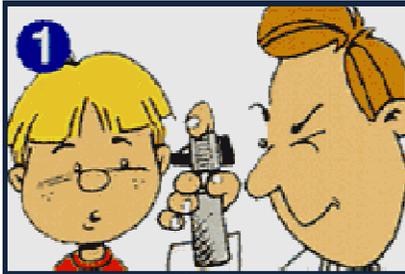
Risultato	Trattati con azitromicina	Trattati con farmaci sintomatici
Infezione da batteri atipici	71	109
Guarigione	52 (73,2%)^{^°}	61 (56,0%)[°]
Fallimento	19 (26,8%)	48 (44,0%)
Assenza di infezione da batteri atipici	99	60
Guarigione	56 (56,6%)^{^°}	27 (45,0%)[°]
Fallimento	43 (43,4%)	33 (55,0%)
Totale	170	169
Guarigione	108 (63,5%)[^]	88 (52,1%)
Fallimento	62 (36,5%)	81 (47,9%)

[^]p<0,05 vs trattati con farmaci sintomatici; [°]p<0,05 vs guarigione in assenza di infezione da batteri atipici

Diagnosi differenziale fra bambino con IRR e bambino con patologia grave di base

de Martino M *et al.* Immunol Ped 1981; 4: 76-81

	IRR	patologia grave
infezioni recidivanti	SI	SI
infezioni gravi	NO	SI
infezioni prolungate	NO	SI
germi opportunistici	NO	SI
infezioni di altri distretti	NO	SI
stagionalità autunno-invernale	SI	NO
deficit di accrescimento	NO	SI
Alteraz. immunologiche	lievi	gravi
	transitorie	costanti



10

JM Jeffrey Modell
Foundation

segni di allarme di immunodeficienza primitiva

- | | | |
|---|--|-----------|
| 1 ≥ 8 otiti/anno | accessi ricorrenti profondi | 6 |
| 2 ≥ 2 sinusiti/anno | candidosi persistente
orale o cutanea
dopo 1 anno di vita | 7 |
| 3 ≥ 2 trattamenti
antibiotici inefficaci | indispensabilità di terapia
antibiotica EV | 8 |
| 4 ≥ 2 polmoniti/anno | ≥ 2 infezioni
profonde/anno | 9 |
| 5 difetto
di accrescimento | anamnesi familiare positiva
per immunodeficienza
primitiva | 10 |



Indagini di primo livello per il bambino con IRR

- emocromo (+ conta differenziale GB)
- bilancio del ferro
- dosaggio IgA, IgM, IgG
- dosaggio IgE

Indagini di secondo livello per il bambino con IRR

- dosaggio sottoclassi IgG
- sottopopolazioni linfocitarie
- Prick tests
- test del sudore se polmoniti ricorrenti
- Ph metria esofagea se tosse persistente non giustificata
- indagini radiologiche (torace, seni paranasali) da definire in base all'anamnesi e alla gravità degli episodi
- test di funzionalità respiratoria

Modificata, da Armenio et al, Riv Ital Broncopneumol Pediatr, 1998 e Villani, 2003

what can I do to prevent repeated infections in my child?

- 1. if you smoke, stop smoking. If you can't stop, smoke only outside of your home and outside of your car. Smoking in a room away from your child does not help. Air filters do not help either.**
- 2. the worst season for colds is the winter. If a relative or friend takes care of your child during the winter, you could move your child out of day care, where so many other children would have colds. Smaller home-care situations (with 5 children or less) would be another good choice. Fewer children in day care means fewer infections to be exposed to.**



**Consensus del Gruppo di Immunologia
della Società Italiana di Pediatria, 1988**

anamnesi accurata per definire numero e gravità delle infezioni ed accurato esame clinico

se sono IRR [e non il numero atteso di infezioni per l'età o se non vi è il sospetto di una patologia grave di cui le infezioni sono segno]:

**individuare i fattori ambientali di IRR e consigliare la loro eliminazione
tranquillizzare i genitori sulla benignità e transitorietà del fenomeno IRR
trattare normalmente ogni singolo episodio di infezione respiratori^a**

“lo fumo solo in balcone dottore!”



**la concentrazione di cotinina
nei capelli di 327 bambini di 2
settimane – 3 anni i cui
genitori non ammettevano di
fumare in casa era identica a
quella di bambini i cui
genitori ammettevano di
fumare in casa**

**difficilmente i fumatori
ammettono di esporre i
bambini al fumo passivo**

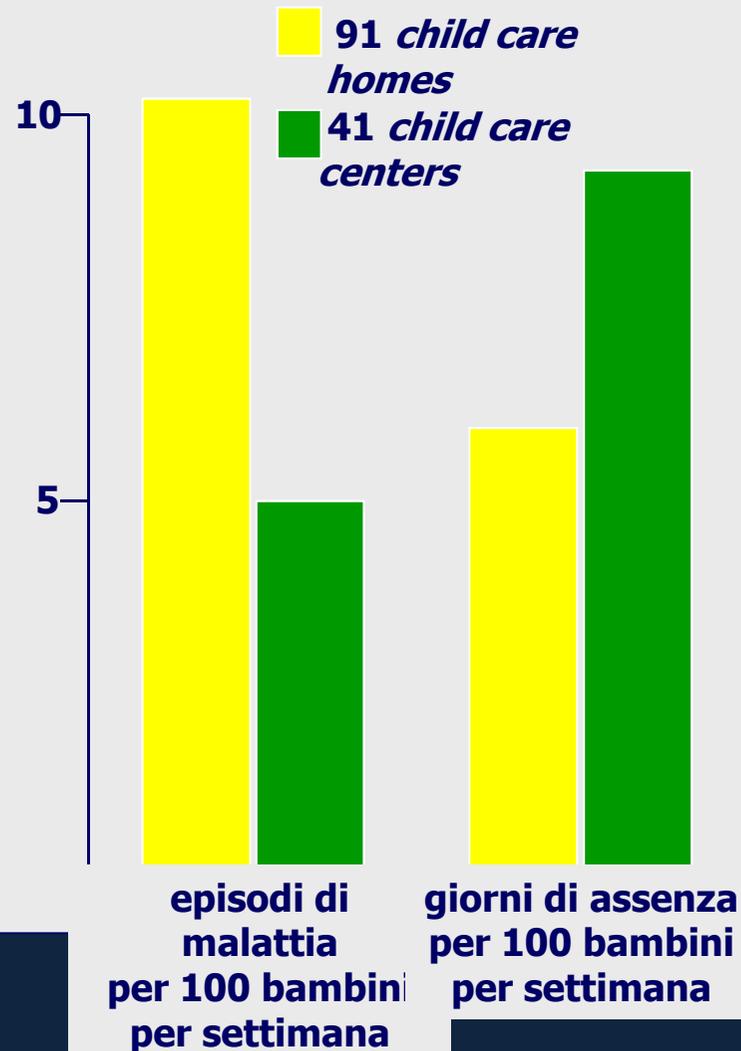
**chi dice di non farlo è,
per lo più,
uno spergiuro**

Nelson R. Lancet 2002; 359: 1675



**giorni di malattia e di assenza
in bambini che frequentano
child care homes o *child care
centers* a Seattle**

Cordell RL *et al.* Pediatrics 1997;100:850-855



**estensione dell'area giochi di un
asilo e frequenza di malattie da
infezioni respiratorie nei bambini
di Copenhagen**

Rinder AK *et al.* Ugeskr Laeger 1999;159:6205-10

921 bambini di età < 36 mesi in 24 asili

per ogni
10%
di quadratura
aggiuntiva
della sala giochi

si ha una diminuzione
dell' 8%
di assenze legate a
malattia da infezione
respiratoria



Effect of handwashing on child health: a randomised controlled trial

Stephen P Luby, Mubina Agboatwalla, Daniel R Feikin, John Painter, Ward Billhimer MS, Arshad Altaf, Robert M Hoekstra

Lancet 2005; 366: 225-33

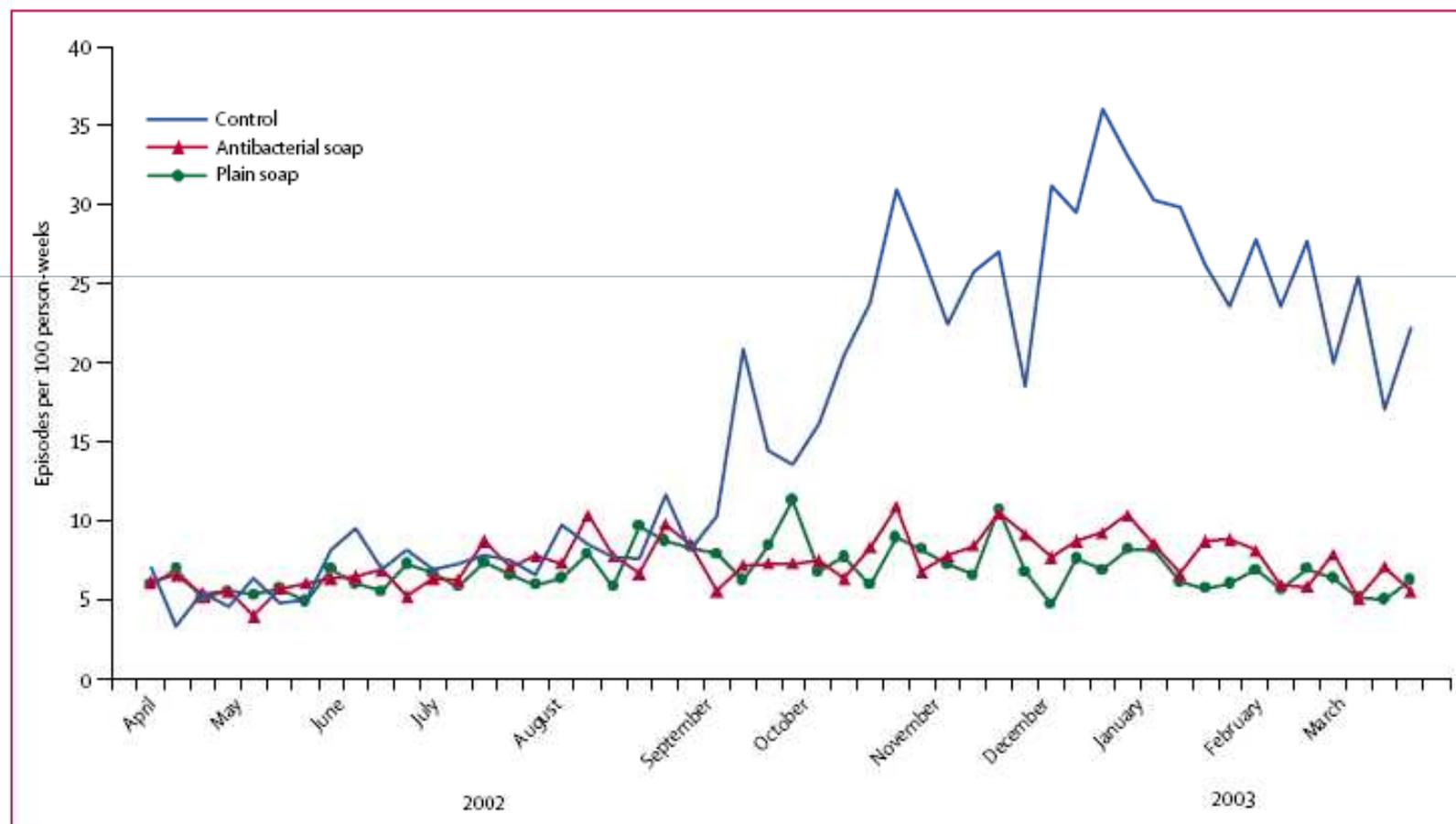


Figure 4: Incidence of congestion and coryza in children younger than 15 years

Importanza della vitamina D

- ✓ Un livello \geq a 30 ng/mL (75 nmol/ L) è indicativo di sufficiente assunzione di vit D. (Holick MF et al NEJM 2007; 357(3):266-281; Holick MF et al Am J Clin Nutr. 2008; 87(4 Suppl):1080S-1086S.)
- ✓ Da sottolineare che i filtri solari , tuttora raccomandabili, bloccano l'attività UV sulla cute interferendo sulla sintesi di vitamina D
- ✓ Le sorgenti naturali più ricche di vit D sono i pesci grassi (salmone, sgombro, tonno, sardine), il latte vaccino con la maggior parte dei suoi derivati, la soia, il riso e alcuni succhi di frutta fortificati con vitamina D



Long-chain polyunsaturated fatty acids influence the immune system of infants

- ✓ L'effetto degli (n-3) LCPUFA sul sistema immune del lattante variano in rapporto alla dose, al tempo di esposizione e al profilo del sistema immune (T-helper, Th1/Th2).
- ✓ Studi maggiori si hanno nella prevenzione dell'allergia:essi confermano l'influenza sulle T cellule e sul profilo citochinico ma i risultati non sono univoci
- ✓ La supplementazione della dieta materna in gravidanza e durante l'allattamento con (n-3) LCPUFA è un tipo di strategia, non invasiva, per prevenire lo sviluppo di allergia, infezioni e possibilmente altre malattie immuno-mediate
- ✓ Restano da valutare, tuttavia, gli effetti a lungo termine in vivo degli (n-3) LCPUFA nell'immediato sulle difese del lattante e a lungo termine sullo stato del sistema immune

Immunostimulants and ARTIs: a meta-analysis

	Medline	EMBASE	<i>p</i> and test used (Significance)			
LW 50020	2/21	1/17	Rutishauser	0.005	Riedl-Seifert	0.026
OM-85 BV	11/117	8/169	Ahrens	0.033	Zagar	0.0001
			Schaad	0.196	Gomez-Barreto	0.227
			Jara	0.0001	Paupe	0.007
			Martin du Pan	0.0001	Collet	0.138
Immucytal/ Biomunil	2/31	14/142	Vautel	0.0002	Fiocchi	0.0001
Ru 41740	2/99	2/177	Paupe	0.210	Pech	0.016
			Piquet	1.0	Arroyave	0.0001
Thymomodulin	2/51	4/101	Longo	< 0.0002	Fiocchi	0.0001
			Scholler	0.0001	Karam	0.103
Pidotimod	7/51	9/75	Careddu1	0.0001	Careddu2	0.0001
			Burgio	0.0001	Motta	0.0001
			Passali	< 0.01	Caramia	< 0.01

Berber A.J A meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials on the prevention of respiratory tract infections in children using immunostimulants.

Investig Allergol Clin Immunol. 2001; 1: 235-46

Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children (Review)

Del-Rio-Navarro BE, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienna-Monge JJJ

Cochrane Library 2008, issue 4

Main results

Thirty-four placebo controlled trials (3877 participants) provided data in a form suitable for inclusion in the meta-analysis. When compared with placebo, the use of IS was shown to reduce ARTIs measured as the total numbers of ARTIs (WMD -1.27; 95% CI -1.58 to -0.97) and the difference in ARTIs rates (WMD -39.68%; 95% CI -47.27% to -32.09%). The trial quality was generally poor and a high level of statistical heterogeneity was evident. The subgroup analysis of bacterial IS studies produced similar results, with lower heterogeneity. No difference in adverse events was evident between the placebo and IS groups

Authors' conclusions

This review showed that IS reduces the incidence of ARTIs in children, by 40% on average. However, due to significant heterogeneity and the poor quality of the trials this positive result should be interpreted with caution. The safety profile of IS appears to be good. Further high-quality trials are needed and we encourage national health authorities to conduct large, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials on the role of IS in the prevention of ARTIs.