

Asma del bambino e ruolo dei micobatteri atipici

Augusta Battistini

L'asma del bambino

Asmatico è il bambino che risponde alla terapia inalatoria con broncodilatatore + steroide.

La letteratura in lingua inglese, sulla quale tutti ci basiamo, tende però a sostituire la definizione “asma” con quella di wheezing (sibilo). Quest'ultimo a seconda dei tempi di comparsa e di evoluzione viene suddiviso in: wheezing precoce transitorio, sibili limitati ai primi 3 anni di vita, presenti nel 20% dei bambini; wheezing precoce persistente, sibili che persistono fino a 6 anni, presenti nel 14% dei bambini; wheezing tardivo, sibili a partire dai sei anni (14% dei bambini).

Di asma si comincia a parlare in età scolare, anche perché è allora che si riesce a documentare una infiammazione bronchiale eosinofila simile a quella dell'adulto [1]. Diventano “asmatici” la metà circa dei wheezer precoci persistenti e dei wheezer tardivi. Se a questi si aggiunge anche una seppur modesta quota di ex wheezer precoce transitorio che ricomincia ad avere sibili e un'altrettanto modesta quota di bambini che iniziano ex novo (never wheezer), arriviamo ad un buon 20% di bambini e di adolescenti affetti da “asma”. In questa relativamente alta percentuale di “asmatici” prevalgono però nettamente le forme più lievi e cioè bambini e ragazzi che hanno da 1 al massimo 3 episodi broncoostruttivi per anno. Questi risultati frutto di una ricerca fondamentale iniziata circa venti anni fa [2] dimostrano che la percentuale di bambini e adolescenti con wheezing è molto alta (da un 35 ad un 20%) e come l'andamento della malattia vari a seconda dell'età [2]. Queste nuove conoscenze non hanno avuto il tempo di essere utilizzate in pratica per cui ci troviamo di fronte ad atteggiamenti contrapposti ed insoddisfacenti. Il primo è quello di continuare a

definire asmatici tutti i bambini con sintomatologia broncoostruttiva che risponde alla terapia antiasmatica con la conseguenza di preoccupare ingiustamente i genitori per una malattia erroneamente percepita come grave e cronica. Il secondo è quello di considerare il wheezing come qualche cosa che non ha niente a che fare con l'asma e quindi non trattato adeguatamente con farmaci antiasmatici con la conseguenza che la flogosi bronchiale tende a recidivare e/o a trascinarsi per settimane e mesi.

Le cause dell'asma

Per quanto riguarda le cause dell'asma si è insistito in passato soprattutto sulla componente allergica e molto meno su quella infettiva. Questa ultima gioca con i virus un ruolo determinante tanto che il virus respiratorio sinciziale nei primi mesi di vita, e poi i rinovirus, sono responsabili dell'80-90% degli episodi broncoostruttivi acuti nei primi anni di vita [3]. L'importanza dell'infezione virale si attenua però in pratica per la mancanza di una terapia specifica, mentre la prevenzione con anticorpi monoclonali per il virus respiratorio sinciziale è riservata a patologie rare e quella con vaccino anti-virus dell'influenza è senz'altro utile anche se questo virus ha nell'asma un ruolo relativamente meno importante. Sul piano della componente infettiva resta invece in discussione il ruolo dei batteri atipici nell'asma intesa in senso lato e cioè dal wheezing precoce transitorio all'asma dell'età scolare e dell'adolescente.

Infezione da batteri atipici (BA)

Il rapporto fra BA e asma inizia 50 anni fa con l'osservazione che un macrolide, la troleandomicina, è utile nell'asma, anche se da

subito si sospetta che il farmaco possa agire più come antiflogistico che come antibatterico. Le successive ricerche portarono però a risultati incerti e contrastanti anche per le difficoltà insite nella diagnostica strumentale [4]:

a) le tecniche di *polymerase chain reaction* (PCR) possono facilitare l'individuazione dei BA ma non riescono a distinguere fra batteri vivi e uccisi dalla terapia antibiotica. Inoltre si tratta di metodiche sicure solo in laboratori specializzati e kit standardizzati sono disponibili solo per il *mycoplasma pneumoniae*.

b) Per la *chlamydia pneumoniae* (CP) l'esame culturale è poco sensibile mentre la determinazione delle IgM (titolo >1/16 = infezione recente) si basa su kit commerciali di diversa qualità e su una interpretazione soggettiva, non sempre attendibile. Se a questo si aggiunge l'alta frequenza di portatori sani si capisce come sia "estremamente difficile essere sicuri che le cosiddette infezioni in atto o quelle croniche o la riattivazione di una infezione pregressa siano tali e non invece l'esito di una precedente infezione già ampiamente superata" [4]. Inoltre, l'esame sierologico non permette di stabilire se l'infezione è a carico delle alte o delle basse vie aeree.

c) Per il *mycoplasma pneumoniae* (MP), un valore elevato di IgM ed anche un titolo di IgG >1/80 possono stare per un' infezione recente ma solo l'aumento degli anticorpi in fase di convalescenza permette una diagnosi sicura.

Malgrado queste difficoltà si è tentato di definire il ruolo dei BA nelle tre principali espressioni dell'asma [4]: **BA nell'asma cronico stabilizzato**, è il rapporto meglio documentato non solo perché a suo favore stanno 15 ricerche su 19, ma anche perché l'asma è tanto più grave quanto più alto è il titolo di anticorpi anti-CP [5].

BA nell'asma acuto, 9 su 12 ricerche dimostrano un rapporto fra infezione da BA ed episodio acuto di asma. A favore di un rapporto causa-effetto starebbero, nell'adulto, il miglioramento clinico e funzionale e la rapida guarigione ottenuti con telitromicina (un chetolide della famiglia

dei macrolidi) [6]. Il criterio *ex iuvantibus* lascia però alcuni dubbi a causa dell' effetto immunomodulatore e antiflogistico dei macrolidi già ampiamente documentato sul piano bioumorale e sfruttato inizialmente nella panbronchiolite e di recente anche nella fibrosi cistica. In altri termini di fronte ad una risposta positiva al macrolide resta sempre da dimostrare che questa sia dovuta all'effetto antibatterico del farmaco e non alla sua azione antiflogistica. Ed in effetti nell'asma acuto dell'adulto la risposta positiva alla telitromicina è identica nei pazienti con o senza documentata infezione da BA, il che conferma il dubbio che il farmaco abbia agito, quantomeno prevalentemente, come antiflogistico [6].

BA e insorgenza dell'asma: nell'adulto, 3 su 6 ricerche stanno a favore di questa ipotesi. Nel bambino invece non solo non si è riusciti a dimostrare un rapporto fra infezione da CP e insorgenza di asma, [7] ma l'asma appare addirittura meno frequente nel bambino con tampone persistentemente positivo per CP, il che fa sospettare che "una infezione delle prime vie aeree da CP possa rappresentare un fattore protettivo nei confronti dell'asma" [8]. A complicare ulteriormente il rapporto CP e asma sta l'associazione fra infezione da CP e comparsa di sibili nei primi 4 anni di vita, limitata però solo alle bambine non allergiche per cui il rapporto infezione e asma non sarebbe diretto, bensì condizionato da molti altri fattori quali allergia e reattività delle vie aeree [9].

I macrolidi nell'asma

Ai molti dubbi su un reale ruolo dei BA nell'asma e quindi sull'utilità dei macrolidi come antibatterici va aggiunto l'indiscutibile aspetto negativo di questi ultimi, e cioè quello di aumentare la resistenza agli antibiotici non da parte dei batteri atipici bensì da parte dei batteri respiratori comuni, vedi pneumococco [10]. Di qui l'indicazione a limitarne l'impiego a due situazioni [4]:

1) l'asma persistente grave dove non solo si otterrebbero i migliori risultati ma dove una

malattia incontrollabile dalla terapia ufficiale giustifica il ricorso ad un farmaco ancora *sub-judice*;

- 2) l'attacco asmatico acuto dove la brevità del trattamento ridurrebbe al minimo l'effetto negativo e cioè l'aumento delle resistenze. Queste indicazioni, per quanto autorevoli e restrittive, trovano però ulteriori limitazioni nel bambino. In primo luogo, i batteri atipici potrebbero essere non la causa dell'asma bensì degli "accompagnatori": la prevalenza dei Th2 linfociti a scapito dei Th1 tipica dell'asmatico ne ridurrebbe le difese nei confronti dei BA favorendone così la sopravvivenza e quindi anche l'aumento di anticorpi dovuto alla persistente stimolazione antigenica [4].

In secondo luogo, stanno aumentando i dati a favore di un'azione prevalentemente antiflogistica dei macrolidi come l'efficacia della claritromicina nella bronchiolite da virus respiratorio sinciziale, malattia nella quale si può escludere qualsiasi coinvolgimento da parte dei BA [12]. Analogamente, la polmonite dell'adulto trattata con un betalattamico, migliora se si aggiunge un macrolide, ma non se si aggiunge un fluorochinolone, altrettanto attivo nei confronti di eventuali BA bensì privo di un'azione antiflogistica [13]. In terzo luogo, la resistenza dello pneumococco nei confronti dei macrolidi sta interessando in Italia il 35% degli stipti isolati in età scolare, per aumentare al 51-53% nei bambini fra 3 e 5 anni e raggiungere il 66% sotto i tre anni [14]. Inoltre, le resistenze crociate create dall'elevato uso dei macrolidi fanno sì che i comuni batteri respiratori dimostrino un aumento di resistenze, seppur molto più contenuto, anche nei confronti dei betalattamici.

Conclusioni

Le ricerche prospettiche hanno dimostrato la necessità di rivedere l'impostazione nosografica dell'asma e hanno evidenziato l'entità del problema documentando che 1 bambino su 3 in età prescolare e un bambino su 5 in età scolare-adolescenziale presenta sibili. Benché la quasi totalità degli episodi

broncostruttivi sia scatenata da un'infezione virale, restava da chiarire un eventuale coinvolgimento dei BA, aspetto fondamentale perché questo avrebbe giustificato un elevatissimo uso di macrolidi con un conseguente drammatico aumento delle resistenze proprio nel momento in cui "l'era antibiotica sta per arrivare alla sua apocalittica fine" [15]. La problematica del ruolo dei BA nell'asma e anche in altre patologie si è rivelata molto complessa sia per le difficoltà legate alla diagnostica batteriologica sia per l'impossibilità di utilizzare il criterio *ex iuvantibus*, in quanto un miglioramento ottenuto con i macrolidi può essere dovuto non all'azione antibatterica bensì ad un'azione antiflogistica simile a quella dei cortisonici. Ne è controprova il fatto che "l'unico modo per sciogliere questi dubbi sarebbe produrre dei macrolidi che non hanno attività antibatterica, ma che conservano quella antiflogistica" [16].

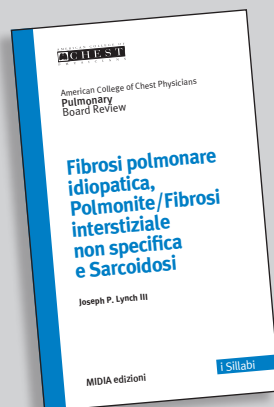
Nell'attesa di un chiarimento definitivo sulle varie problematiche è necessario:

- a) trattare l'asma o il wheezing (o comunque lo si voglia chiamare) con broncodilatatori + steroidi somministrati con spray + distanziatore, con dosaggi e per tempi variabili a seconda della gravità e persistenza della broncostruzione, tenendo presente che l'asma del bambino "è di natura episodica... essendo soprattutto caratterizzata da episodi acuti" [17].
- b) Ridimensionare il ruolo dell'indagine microbiologica nei confronti dell'infezione da BA anche perché di questa hanno abusato negli ultimi anni sia i pediatri ospedalieri che quelli di famiglia, gratificati forse da un referto "troppo spesso" positivo.
- c) Tener presente che una buona risposta al macrolide è con ogni probabilità dovuta più ad un'azione antinfiammatoria che antibatterica anche perché da un lato i BA sensibili ai macrolidi sono raramente in causa, dall'altro i comuni batteri respiratori responsabili di patologie associate all'asma (dalla bronchite batterica persistente fino alle bronchiectasie) sono in altissima percentuale resistenti ai macrolidi (18).

Bibliografia

- [1] Von Mutius R. Of attraction and rejection – asthma and the microbial world. *N Engl J Med.* 2007;357:1545-1547.
- [2] Morgan WJ, Stern DA et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1253-1258.
- [3] Iartti T, Niesters HGM et al. Respiratory virus and acute asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:216.
- [4] Johnston SL, Martin RJ. Chlamydia pneumoniae and mycoplasma pneumoniae: a role in asthma pathogenesis? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1078-1089.
- [5] Black PN, Scicchitano R et al. Serological evidence of infection with chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur Respir J* 2000;15:254-259.
- [6] Johnston SL. Macrolide antibiotics and asthma treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1233-1236.
- [7] Korppi M, Paldanius M et al. Chlamydia pneumoniae and newly diagnosed asthma: a case control study in 1 to 6-years old children. *Respirology* 2004;9:255-259.
- [8] Schmid SM, Muller CE et al. Inverse association between chlamydia pneumoniae respiratory tract infection and initiation of asthma and allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:137-144.
- [9] Normann E, Gnarp J et al. Association between chlamydia pneumoniae antibodies and wheezing in young children and the influence of sex. *Thorax.* 2006;61:1054-1058
- [10] Malhotra-Kumar S, Lammens C et al. Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *Lancet* 2006;369:482-490.
- [11] Ronchetti R, Piscione GL et al. Why chlamydia pneumoniae is associated with asthma and other chronic conditions? Suggestion from a survey in unselected 9 yr old schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:145-150.
- [12] Tahan F, Ozcan A et al. Clarithromycin in the treatment of rsv bronchiolitis: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur respir j* 2007;29:91-97.
- [13] Metersky ML, MA A. Antibiotic for bacteremic pneumonia. Improved outcomes with macrolides but not fluoroquinolones. *Chest* 2007;131:466-473.
- [14] Marchese A, Principi N et al. Streptococcus pneumoniae nella popolazione pediatrica italiana: distribuzione dei sierotipi, resistenza agli antibiotici e riflessi sull'introduzione di vaccini coniugati. *Gimmoc.* 2001;5:75-88
- [15] Dancer SJ. Attention prescribers: be careful with antibiotics. *Lancet.* 2007;369:442-443
- [16] Black PN. Antibiotics for the treatment of asthma. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7:266-71.
- [17] Bisgaard H, Le Roux P et al. Budesonide/formoterolo maintenance plus reliever therapy. A new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-1743.
- [18] Battistini A. Commento alle relazioni infezioni ricorrenti-asma. XI congresso società italiana malattie respiratorie infantili. www.simri.it forum

Collana i Sillabi



Direttamente a casa tua

Telefona al
numero verde

Numero Verde
800-601715

o acquista online sul sito
www.midiaonline.it



Titoli di prossima pubblicazione

- ASMA
- BPCO
- Sintomi delle malattie respiratorie
- Sonno e malattie respiratorie. Disturbi respiratori del sonno
- Supporto Ventilatorio Meccanico
- Test di funzionalità respiratoria
- Broncoscopia

MIDIA
www.midiaonline.it