

# Atti di Convegni

## NOVITÀ E CONTROVERSIE IN TEMA DI ASMA INFANTILE: INTERVENTI E TERAPIE NON FARMACOLOGICHE

G. Rossi

*Specialista Allergologo - AUSL di Reggio Emilia*

### RIASSUNTO

Le principali terapie non farmacologiche dell'asma consistono in interventi finalizzati alla riduzione della carica allergenica (prevenzione ambientale), ad ottenere comportamenti e stili di vita adeguati (educazione ed informazione sanitaria) e nell'immunoterapia specifica. Tutti questi interventi sono caratterizzati dalla possibilità di incidere sulla "storia naturale" della malattia, cioè sulla progressione dell'intensità dei sintomi nel corso del tempo, e possono anche essere utilizzati a scopo di prevenzione. Queste caratteristiche li differenziano dalla terapia farmacologica, la quale incide in misura efficace sulla sintomatologia senza però modificare i meccanismi patologici di base. Rispetto ai farmaci le terapie non farmacologiche producono effetti meno evidenti nel breve periodo, ma agiscono in modo più efficace nel medio-lungo periodo, quando la farmacoterapia può presentare problemi di tollerabilità ed effetti collaterali. Negli ultimi anni i risultati della ricerca scientifica hanno aperto nuove prospettive nell'ambito delle terapie non farmacologiche, mettendo anche in discussione, in alcuni casi, principi ormai consolidati. Questo articolo prende in es-

me le principali novità emerse dalla letteratura scientifica più recente e gli argomenti attualmente più controversi, come l'efficacia delle misure anti-acaro, il ruolo dell'ambiente nei primi anni di vita, degli animali domestici, dell'allattamento al seno, delle comunità infantili, della dieta, dell'esercizio fisico. Viene infine affrontato il tema dell'immunoterapia specifica, alla luce delle evidenze scientifiche e della novità costituita dalla immunoterapia non iniettiva (inalatoria e sublinguale).

**Parole chiave:** asma, prevenzione, ambiente, immunoterapia

### ABSTRACT

Non-pharmacologic treatment of bronchial asthma includes environmental prevention, medical education and specific immunotherapy. These interventions are characterized by the ability to modify the "natural history" of the disease and can also have a preventive capacity. These characteristics differentiate non-pharmacologic from pharmacologic treatment, which effectively acts on symptoms but not affects substantially the basic mechanisms of asthma. Non-pharmacologic interventions have a smaller short-term effect in comparison with drugs but are more efficacious in the long-term, without posing the hazards of side effects that pertain pharmacologic treatment. Recently scientific research has ope-

---

*Convegno: "Asma bronchiale in età pediatrica: valutazione di efficacia delle linee guida per la diagnosi e la terapia" - Reggio Emilia, Ordine dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri - Sabato 13 Settembre 2003.*

ned new perspectives in the field of non-pharmacologic treatment of childhood asthma, changing also some traditional points of view. This paper considers the most recent and controversial outcomes of scientific literature, such as the efficacy of house-dust mite preventive measures, the role of the environment in the first years of age, the role of pets, of breast feeding, day-care, diet and exercise. Specific immunotherapy is evaluated in the light of evidence-based medicine and local immunotherapy (nasal and sublingual) is also considered.

**Key words:** asthma, prevention, environment, immunotherapy

La tendenza alla cronicità, tipica dell'asma, e l'impossibilità di ottenere una "cura" definitiva di questa malattia per mezzo della terapia farmacologica giustificano gli sforzi per prevenire, controllare e, possibilmente, fare regredire l'asma modificando i comportamenti, lo stile di vita oppure i meccanismi immunologici che ne sono alla base. Questi interventi non sono alternativi alla farmacoterapia, i cui meriti e la cui utilità non sono in discussione, ma vi si affiancano nel tentativo di migliorare la gestione globale dell'asma. Nell'asma pediatrico questo aspetto è particolarmente importante in quanto vi sono maggiori possibilità di modificare il "terreno" allergico ed un successo in tal senso si riflette sull'evoluzione della malattia in età adulta.

Gli interventi non farmacologici agiscono in modo più lento e graduale rispetto ai farmaci e ciò comporta una maggiore difficoltà nel documentare e quantificare i loro effetti. Gli studi randomizzati controllati in doppio cieco, che costituiscono la base principale su cui si costruisce la medicina basata sull'evidenza (EBM), non sono particolarmente adatti a valutare l'efficacia di interventi che si sviluppano nel medio-lungo termine e che richiedono lo studio di popolazioni numerose per raggiungere una significatività statistica (studi osservazionali, di coorte, ecc.). Pertanto non deve stupire che l'EBM sia poco generosa nei confronti delle terapie non farmacologiche dell'asma (con l'eccezione dell'immunoterapia). Le recenti "British Guideline on the Management of Asthma" riportano una sola evidenza di grado A (relativa all'allattamento al seno) per la gestione non farmacologica, contro 22 evidenze di grado A per la gestione farmacologica (1). Naturalmente questo non significa che gli interventi non farmacologici siano inefficaci ma bensì che risulta

difficile misurarne l'efficacia, per lo meno fino a quando non saranno rivisti alcuni criteri per la programmazione, il finanziamento e l'"assessment" della ricerca biomedica.

Credo che questa premessa sia necessaria per affrontare l'argomento "attualità e controversie" in tema di terapia non farmacologica dell'asma infantile, in quanto dobbiamo essere consapevoli che in questo ambito la letteratura scientifica non fornisce risposte univoche a parecchi quesiti e che su molti punti la discussione è ancora aperta. Tuttavia proprio questo rende tale argomento particolarmente interessante, con continui nuovi ed imprevedibili sviluppi.

## AMBIENTE-ALIMENTI- STILE DI VITA

Storicamente le prime chiare indicazioni sui benefici della "terapia ambientale" nell'asma infantile derivano dalle osservazioni fatte su bambini asmatici trasferiti in alta montagna (Misurina, Davos), i quali, nell'arco di alcuni mesi, dimostrano nettissimi miglioramenti di numerosi parametri clinico-funzionali (riassunti in 2), rapidamente reversibili al rientro nell'ambiente abituale. Si è ipotizzato che il beneficio dell'ambiente montano fosse principalmente legato all'assenza dell'acaro domestico, il che ha generato numerosi studi sull'efficacia delle misure anti-acaro. Purtroppo i risultati sono stati contrastanti e nel complesso inferiori alle attese.

Una meta-analisi del gruppo Cochrane pubblicata nel '98 (3) ha concluso che i mezzi di prevenzione anti-acaro correntemente utilizzati sono inefficaci e non possono essere raccomandati come profilassi dell'asma. Questa pubblicazione ha provocato accese discussioni ed è stata fortemente criticata sul piano metodologico, in particolare perché non è stata fatta una sufficiente analisi dell'efficacia dei vari interventi riguardo all'effettiva riduzione della carica allergenica.

Due recentissimi lavori hanno portato nuovi dati sicuramente destinati ad avere larga risonanza. Woodcock et al. (4) e Terreehorst et al. (5) hanno riportato sul New England Journal of Medicine gli effetti delle guaine impermeabili per cuscini e materassi (ritenute, assieme al controllo dell'umidità, il provvedimento più efficace per diminuire il livello di allergeni dell'acaro in ambiente domestico) sui principali parametri clinico-funzionali in asmatici (4) ed in rinitici (5). In entrambi i casi l'utilizzo delle guaine non ha prodotto miglioramenti significativi.

Trattandosi di studi di elevata qualità metodologica (randomizzati in doppio cieco con controllo placebo) condotti su ampie casistiche (1122 asmatici e 279 rinitici rispettivamente) i risultati possono sembrare a prima vista sorprendenti. In realtà una analisi più approfondita dei dati evidenzia come in entrambi i casi le guaine abbiano determinato una significativa riduzione dell'allergene, confermandosi provvedimento idoneo in tal senso. La riduzione allergenica non si è però tradotta in corrispondente miglioramento clinico dei trattati rispetto al placebo. Tuttavia, in particolare negli asmatici, entrambi i gruppi (trattati e placebo) hanno evidenziato un significativo miglioramento rispetto alla condizione basale (aumento del PEF, riduzione della terapia steroidea). Ciò suggerisce che l'intervento ambientale nella sua globalità (verosimilmente attuato da tutti i soggetti per la sola ragione di essere stati reclutati nello studio) è stato sicuramente efficace, e che il contributo delle guaine, valutato singolarmente, non è stato sufficiente per essere evidenziato con criteri statistici. Non da ultimo va considerato che lo studio è stato disegnato per una popolazione adulta, sulla quale i provvedimenti ambientali hanno un impatto diverso rispetto all'infanzia. Studi con analogo disegno, condotti su bambini, hanno infatti dato esito diverso, evidenziando un effetto significativo delle guaine, rispetto al placebo, sulla sintomatologia asmatica (6,7).

Se analizziamo la letteratura focalizzando l'attenzione sul bambino asmatico possiamo renderci conto di come gli interventi di tipo ambientale, nel loro complesso, abbiano dato risultati positivi (8,9). In particolare, oltre alle misure anti-acaro, assume un ruolo rilevante l'allontanamento dal fumo di tabacco, già a partire dalla vita intrauterina (10,11). Attualmente un problema assai controverso è quello degli animali domestici. Mentre fino ad un recente passato non vi era alcun dubbio nel ritenere la presenza di cani e/o gatti nell'abitazione un fattore di rischio per lo sviluppo di allergia respiratoria e di asma, ora tale opinione è messa decisamente in discussione. Infatti numerosi lavori (riassunti in 12) hanno evidenziato come la precoce esposizione agli animali domestici (in particolare durante il primo anno di vita) eserciti un effetto protettivo sull'asma negli anni successivi, configurandosi come fattore di prevenzione primaria. È interessante notare come tale effetto protettivo sia condizionato dalla predisposizione genetica, in quanto l'esposizione ad elevati livelli di allergene del gatto alla nascita (> 8 microgrammi per grammo di polvere) riduce il rischio di "wheezing" tra 1 e 5 anni di età nei figli di donne

con anamnesi negativa per asma, mentre il rischio è aumentato nei figli di donne asmatiche (13). Un lavoro ancora più recente ha dimostrato che una madre non allergica esposta ad elevati livelli di allergene del gatto può produrre anticorpi specifici di tipo IgG (IgG4) che possono essere trasferiti al feto per via transplacentare, ostacolando la produzione di IgE e di conseguenza lo sviluppo di allergia (14). L'effetto protettivo della esposizione agli animali domestici in età infantile persiste nell'adulto (15) nel quale anche l'esposizione corrente esercita un ruolo, in quanto la prevalenza di sensibilizzazione al gatto diminuisce nei soggetti esposti a livelli molto alti oppure molto bassi di allergene mentre aumenta in quelli esposti a livelli intermedi (16).

Numerosi studi (riassunti in 17) hanno dimostrato che l'ambiente "di fattoria", in particolare la ripetuta permanenza in stalle chiuse ed il consumo di latte non pastorizzato durante il primo anno di vita, protegge significativamente dallo sviluppo di allergia ed asma negli anni successivi. Si ritiene che tale effetto possa essere mediato dalla presenza di derivati batterici (endotossine) che indurrebbero un tipo di risposta immunitaria che contrasta la reazione allergica IgE-mediata.

La predisposizione genetica sembra svolgere un ruolo importante anche in relazione all'effetto delle infezioni acquisite in comunità sullo sviluppo di asma e di allergia. La relazione inversa tra numero di fratelli e rinite allergica è nota da anni (18), ed è stata attribuita alla diffusione di agenti microbici. Analogo effetto sembra avere la frequenza precoce dell'asilo nido (day-care), la quale, pur comportando un aumento del rischio di malattie infettive a carico delle vie aeree e quindi di episodi precoci di broncospasmo, risulta inversamente associata all'asma nei periodi successivi (19). Di recente Celedon et al. hanno riscontrato che questo effetto protettivo è documentabile solo nei bambini che non presentano familiarità asmatica da parte materna (20).

In questi ultimi anni si è aperta una nuova controversia riguardo al ruolo dell'allattamento al seno per la prevenzione dell'asma e delle allergopatie. Come ricordato precedentemente, le recenti "British Guideline on the Management of Asthma" (1) forniscono l'indicazione (grado A) di incoraggiare l'allattamento al seno sulla scorta di lavori che hanno evidenziato un effetto protettivo sull'asma (21). In seguito però sono stati pubblicati importanti lavori di segno contrario. Wright et al. hanno rilevato che bambini atopici, figli di madri asmatiche ed allattati esclusivamente al seno avevano maggiori probabilità

di essere asmatici all'età di 13 anni rispetto a quelli allattati artificialmente (22); tale effetto non è stato documentato nei figli di donne non asmatiche. Sears et al. a loro volta hanno riscontrato che l'allattamento al seno non protegge dall'atopia e dall'asma all'età di 9 e 21 anni e che anzi può aumentare il rischio, indipendentemente dalla familiarità materna (23). Ancora più recentemente Siltanen et al. hanno evidenziato un duplice effetto dell'allattamento materno: protettivo nei confronti dell'atopia per i soggetti con familiarità atopica e favorente l'atopia nei soggetti con familiarità negativa (24). Non è facile trarre conclusioni definitive da questi lavori, in particolare per quanto riguarda il ruolo della predisposizione genetica sugli effetti dell'allattamento. Va tuttavia rilevato che in tutti gli studi è stato evidenziato un effetto protettivo dell'allattamento al seno sulle manifestazioni di broncospasmo nei primi anni di vita, principalmente legate ad infezioni respiratorie. Si può pertanto ipotizzare che la diminuita frequenza di infezioni nei primi anni di vita nei soggetti allattati al seno contrasti le manifestazioni più precoci di broncospasmo ma non contrasti, e forse favorisca, l'asma atopica che si manifesta successivamente.

La diminuita incidenza complessiva delle infezioni infantili rispetto al passato (largo uso di vaccinazioni, di antibiotici, nuclei familiari più ristretti, ecc.) potrebbe avere "smascherato" negli studi epidemiologici l'effetto di fattori non abbastanza potenti per essere evidenziati in popolazioni ad elevato rischio infettivo. I fattori che riducono ulteriormente (allattamento materno) oppure aumentano (day care) il rischio infettivo nei primi mesi di vita possono produrre effetti opposti sul broncospasmo precoce (legato a virus respiratorie) e sull'asma allergico tipico dei periodi successivi. "L'ipotesi igienica" potrebbe essere il filo conduttore che collega molte delle osservazioni epidemiologiche emerse in questi ultimi anni in relazione alla prevenzione primaria dell'asma (vita di fattoria, esposizione ad animali domestici, dimensioni del nucleo familiare, frequenza dell'asilo nido). Tuttavia l'aumento di incidenza dell'asma che si è verificato nelle popolazioni più povere e disagiate delle grandi città del Nord America oppure nelle popolazioni africane trasferite dalle zone rurali ai sobborghi cittadini, nelle quali i livelli igienici sono estremamente carenti e le infezioni molto diffuse, è difficilmente compatibile con tale ipotesi. Thomas Platts-Mills, uno dei maggiori esperti mondiali nel campo della prevenzione ambientale dell'asma, sostiene che in quelle circostanze i fattori di rischio più

rilevanti potrebbero essere le mutate abitudini alimentari e la diminuzione dell'esercizio fisico (25). Per quanto riguarda la dieta numerosi studi condotti in passato hanno dimostrato che le restrizioni dietetiche (ad es. eliminazione del latte e derivati) nelle donne gravide, nei neonati e nelle donne che allattano non diminuiscono la prevalenza di asma. Tuttavia studi più recenti hanno evidenziato un effetto protettivo della somministrazione di probiotici (lattobacilli) nel periodo perinatale sullo sviluppo di atopia (26) oppure che la somministrazione in gravidanza di olio di pesce (ricco di acidi grassi poliinsaturi di tipo omega-3) modifica alcuni parametri immunologici legati all'atopia (27), aprendo la strada a nuove ipotesi di prevenzione. Altre ipotesi, ancora da verificare, riguardano il contenuto di sale e di anti-ossidanti nella dieta.

Il beneficio dell'esercizio fisico regolare per il bambino asmatico (con protezione farmacologica se necessario) è fuori discussione, in quanto determina un potenziamento della funzione respiratoria ed un effetto di broncodilatazione non farmacologica. Tuttavia studi recenti hanno evidenziato i rischi dell'esercizio fisico eccessivo. Infatti in atleti di "elite" è stata riscontrata una elevata prevalenza di asma e di iperreattività bronchiale, anche in uno sport tradizionalmente consigliato come il nuoto (28), il che suggerisce che oltre un certo limite di intensità di allenamento alcuni fattori negativi possano prendere il sopravvento sui noti fattori positivi.

## IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

L'efficacia della immunoterapia specifica (ITS) per il trattamento della rinite allergica e dell'asma è stata documentata da una notevole mole di lavori scientifici di elevata qualità che hanno consentito a questo tipo di trattamento di superare brillantemente il vaglio dell'evidence based medicine (EBM). Basterebbe citare al riguardo la meta-analisi di di Abramson et al. del 1999 (29) condotta con il metodo della Cochrane collaboration, che ha mostrato l'efficacia della ITS nell'asma oppure le numerose linee-guida internazionali pubblicate negli ultimi anni sotto l'egida della World Health Organization (30), della European Academy of Allergology and Clinical Immunology (31), della American Academy ed American College of Allergy, Asthma and Immunology (32), dei National Institutes of Health (33) ed altre ancora che hanno confermato la validità di questo trattamento alla luce dell'EBM.

Pertanto il problema principale della immunoterapia non è quello della documentazione dell'efficacia ma quello del rapporto costo/beneficio rispetto agli altri trattamenti disponibili, in particolare alla farmacoterapia. Infatti è noto che la ITS tradizionale (iniettiva) può presentare effetti collaterali rilevanti (possibilità di reazioni allergiche anche gravi) per cui deve essere somministrata da medici esperti, preferibilmente in strutture specialistiche. Il potenziale rischio per i pazienti, il costo relativamente elevato nonché la variabilità individuale della risposta clinica sono gli argomenti tradizionalmente utilizzati contro l'immunoterapia. Personalmente ritengo che tali argomenti siano ragionevoli qualora si prenda in considerazione solamente l'effetto a breve termine (nel breve periodo la farmacoterapia può essere più vantaggiosa) ma che trascurino la caratteristica principale della ITS, cioè quella di modificare (in modo talvolta permanente) il "terreno allergico" del paziente, effetto che nessun farmaco è attualmente in grado di dare. Infatti è stato dimostrato che l'immunoterapia non agisce solo sui sintomi allergici ma, diminuendo la reattività immunologica, può contrastare l'evoluzione della rinite in asma nonché l'acquisizione di nuove sensibilizzazioni allergiche, esplicando per certi versi una vera azione preventiva (34). Risulta evidente l'importanza di questo aspetto in età pediatrica. Negli ultimi anni alla controversia a favore o contro l'immunoterapia si è aggiunta quella tra immunoterapia tradizionale (iniettiva) ed immunoterapia non iniettiva.

Quest'ultima comprende l'ITS intranasale e quella sublinguale in quanto altre forme di ITS non iniettiva sono risultate inefficaci (orale) oppure non adatte ad un uso clinico routinario (inalatoria bronchiale). L'efficacia dell'ITS nasale (tabella 1) e sublinguale (tabella 2) è stata documentata con studi DBPC (doppio cieco con controllo placebo) nella rinite allergica provocata da vari allergeni, per cui queste forme di immunoterapia sono state classificate con grado di evidenza "A" secondo i criteri EBM per il trattamento della rinocongiuntivite allergica stagionale nel bambino e nell'adulto e della rinocongiuntivite perenne nell'adulto in un documento pubblicato nel 2001 da parte di un gruppo di lavoro internazionale in collaborazione con la WHO (34).

L'aspetto più rilevante di queste ITS "alternative" è quello della sicurezza. In particolare, per quanto riguarda la sublinguale, una recente meta-analisi condotta su 8 studi DBPC non ha evidenziato effetti collaterali severi o reazioni anafilattiche né in adulti né in bambini ma solo effetti di lieve entità, come prurito al naso ed al cavo orale

**TAB.1 - Efficacia della immunoterapia intranasale**  
(tratta da ref. 34)

DOCUMENTATA CON STUDI DBPC\* SULLA RINOCONGIUNTIVITE ALLERGICA INDOTTA DA

- POLLINE DI BETULLA ED ONTANO
- POLLINE DI GRAMINACEE
- POLLINE DI AMBROSIA
- POLLINE DI PARIETARIA
- ACARI DOMESTICI

\*solo per alti dosaggi

**TAB.2 - Efficacia della immunoterapia sublinguale**  
(tratta da ref. 34)

DOCUMENTATA CON STUDI DBPC\* SULLA RINITE ALLERGICA INDOTTA DA

- POLLINE DI BETULLA
- POLLINE DI GRAMINACEE
- POLLINE DI PARIETARIA
- ACARI DOMESTICI

\*solo per alto dosaggio (almeno 50-100 volte superiore alla via iniettiva)

**TAB.3 - Immunoterapia locale: indicazioni**  
(tratta da ref. 34)

- PAZIENTI ATTENTAMENTE SELEZIONATI CON RINITE, CONGIUNTIVITE E/O ASMA CAUSATA DA POLLINE ED ACARO DOMESTICO
- PAZIENTI IN CUI LA FARMACOTERAPIA NON CONTROLLA ADEGUATAMENTE I SINTOMI
- PAZIENTI CHE HANNO MANIFESTATO REAZIONI SISTEMICHE DURANTE L'IMMUNOTERAPIA INIETTIVA
- PAZIENTI CON SCARSA COMPLIANCE O CHE RIFIUTANO L'IMMUNOTERAPIA INIETTIVA

e sintomi gastroenterici (nausea, vomito, dolore addominale) (35). Anche una indagine di sorveglianza post-marketing ha mostrato che questa procedura è ben tollerata nei bambini (36). Per quanto riguarda la ITS nasale vanno segnalati frequenti sintomi locali (prurito al naso e



starnutazione) nonché la possibilità di indurre broncospasmo, mentre non sono state finora segnalate reazioni anafilattiche severe. L'ottimo profilo di sicurezza e di tollerabilità delle ITS non iniettive, specialmente della sublinguale, ne consentono la somministrazione a domicilio.

La maggior parte dei documenti e linee guida finora pubblicati limitano l'indicazione della ITS non iniettiva ad alcuni casi particolari (tabella 3) evitando di proporla come equivalente alla via iniettiva. Questa prudenza è principalmente motivata dalla carenza di studi sull'efficacia a lungo termine, analoghi a quelli condotti sull'ITS iniettiva. Tuttavia un recente lavoro ha dimostrato che l'immunoterapia sublinguale è efficace in bambini asmatici sensibilizzati al *dermatophagoides* e che mantiene la sua efficacia dopo 4 o 5 anni dal termine del trattamento (37). Un altro studio ha evidenziato che anche l'ITS sublinguale esercita un effetto protettivo nei confronti dell'insorgenza dell'asma e di nuove sensibilizzazioni allergiche (38). Questi dati inducono ad ipotizzare che l'efficacia complessiva dell'immunoterapia sublinguale possa essere sovrapponibile a quello della ITS iniettiva. In tal caso il vantaggio terapeutico, in considerazione dell'elevato profilo di sicurezza e del maggiore gradimento da parte del paziente, sarebbe rilevante ed aprirebbe nuove prospettive ad un utilizzo più diffuso della immunoterapia in ambito pediatrico.

## CONCLUSIONI

Le evidenze scientifiche emerse negli ultimi 3-4 anni consentono di trarre le seguenti conclusioni:

- 1) la prevenzione primaria dell'asma è molto difficile e non esistono al riguardo procedure di assoluta efficacia. L'allattamento al seno e l'allontanamento dal fumo di tabacco riducono la prevalenza di broncospasmo nei primi anni di vita ma non sembra (almeno per quanto riguarda l'allattamento) che proteggano dall'insorgenza di asma atopico nei periodi successivi. Altri interventi dietetici non sembrano efficaci, anche se l'azione di probiotici ed acidi grassi poliinsaturi di tipo omega-3 è sotto osservazione. L'allontanamento preventivo del gatto e di altri animali domestici non è raccomandabile su larga scala ma può essere preso in considerazione in soggetti ad elevato rischio (familiarità materna per asma o atopia).
- 2) le misure di prevenzione ambientale sono utili nei

bambini con asma allergico sensibilizzati ad acari o animali domestici. Per quanto concerne gli acari è necessario concentrare gli sforzi sulle misure più efficaci nel ridurre la carica allergenica (controllo dell'umidità ambientale, esposizione periodica al sole di cuscini e materassi, uso per gli stessi di guaine impermeabili agli allergeni). Interventi troppo complessi non solo sono di scarsa utilità ma possono distogliere l'attenzione dai provvedimenti più efficaci. Per quanto riguarda gli animali domestici l'allontanamento dalla abitazione è necessario se il bambino è sensibilizzato e sviluppa sintomi in seguito alla esposizione. Tuttavia l'allergene del gatto è molto diffuso nell'ambiente esterno (scuole, locali pubblici, mezzi di trasporto) per cui l'allontanamento definitivo è pressoché impossibile.

- 3) l'esercizio fisico è altamente consigliabile nei bambini asmatici, con adeguata protezione farmacologica; gli eccessi di allenamento possono essere dannosi.
- 4) l'immunoterapia specifica è efficace nella oculorinite e nell'asma allergico del bambino, specialmente nelle fasi precoci. Recenti evidenze suggeriscono che l'ITS sublinguale possa costituire una valida alternativa a quella iniettiva.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) *British Guideline on the Management of Asthma*. Thorax 2003;58 (Suppl.I).
- 2) Gore RB, Custovic A. *Is allergen avoidance effective?* Clin Exp Allergy 2002; 32:662-6.
- 3) Gotzsche PC, Hammarquist C, Burr M. *House dust mite control measures in the management of asthma: meta-analysis*. BMJ. 1998;317:1105-10.
- 4) Woodcock A, Forster L, Matthews E, Martin J, Letley L, Vickers M et al. Medical Research Council General Practice Research Framework. *Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma*. N Engl J Med. 2003;349:225-36.
- 5) Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JG, Bruijnzeel-Koomen CA et al. *Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis*. N Engl J Med. 2003;349:237-46.
- 6) Carswell F, Birmingham K, Oliver J, Crewes A, Weeks J. *The respiratory effects of reduction of mite allergen in the bedroom of asthmatic children- a double-blind controlled trial*. Clin Exp Allergy 1996; 26:386-96.
- 7) Halken S, Host A, Niklassen U, Hansen LG, Nielsen F, Pedersen S 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.
- 8) Carlsen KH. *Can asthma and allergy be prevented in real life?* *Allergy* 2003;58:730-2.
  - 9) Host A, Halken S. *Can we apply clinical studies to real life? Evidence-based recommendations from studies on development of allergic diseases and allergy prevention.* *Allergy* 2002;57:389-97.
  - 10) Lodrup Carlsen KC, Jaakkola JJ, Nafstad P, Carlsen KH. *In utero exposure to cigarette smoking influences lung function at birth.* *Eur Respir J.* 1997;10:1774-9.
  - 11) Wickman M, Melen E, Berglund N, Lennart Nordvall S, Almquist C, Kull I et al. *Strategies for preventing wheezing and asthma in small children.* *Allergy* 2003;58:742-7.
  - 12) Apter AJ. *Early exposure to allergen: Is this the cat's meow, or are we barking up the wrong tree?* *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:938-46.
  - 13) Celedon JC, Litonjua AA, Ryan L, Platts-Mills T, Weiss ST, Gold DR. *Exposure to cat allergen, maternal history of asthma and wheezing in first 5 years of life.* *Lancet* 2002; 360:781-2.
  - 14) Platts-Mills TA, Erwin EA, Allison AB, Blumenthal K, Barr M, Sredl D et al. *The relevance of maternal immune responses to inhalant allergens to maternal symptoms, passive transfer to the infant and development of antibodies in the first 2 years of life.* *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:123-30.
  - 15) Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. *Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey.* *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103 (3 Pt 1):415-20.
  - 16) Custovic A, Hallam CL, Simpson BM, Craven M, Simpson A, Woodcock A. *Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen.* *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:537-9.
  - 17) Braun-Fahrlander C, Lauener R. *Farming and protective agents against allergy and asthma.* *Clin Exp Allergy* 2003;33:409-11.
  - 18) Strachan DP. *Hay fever, hygiene and household size.* *BMJ.* 1989;299:1259-60.
  - 19) Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. *Siblings, day care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood.* *N Eng J Med.* 2000; 343:538-43.
  - 20) Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, Gold DR. *Day care attendance in early life, maternal history of asthma and asthma at the age of 6 years.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1239-43.
  - 21) Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ et al. *Association between breast feeding and asthma in 6- year-old children: findings of a prospective birth cohort study.* *BMJ.* 1999;319:815-9.
  - 22) Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. *Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood.* *Thorax* 2001;56:192-7.
  - 23) Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO et al. *Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study.* *Lancet* 2002;360:901-7.
  - 24) Siltanen M, Kajosaari M, Poussa T, Saarinen KM, Savilahti E. *A dual long-term effect of breastfeeding on atopy in relation to heredity in children at 4 years of age.* *Allergy* 2003;58:524-30.
  - 25) Platts-Mills TA, Woodfolk JA, Sporik RB. *Con: the increase in asthma cannot be ascribed to cleanliness.* *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164:1107-8.
  - 26) Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. *Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial.* *Lancet* 2003;361:1869-71.
  - 27) Dunstan JA, Mori TA, Barden A, Beilin LJ, Taylor AL, Holt PG, Prescott SL. *Maternal fish oil supplementation in pregnancy reduces interleukin-13 levels in cord blood of infants at high risk of atopy.* *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 442-8.
  - 28) Helenius IJ, Tikkanen HO, Sarna S, Haahtela T. *Asthma and increased bronchial responsiveness in elite athletes: Atopy and sport event as risk factors.* *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:646-52.
  - 29) Abramson M, Puy R, Weiner J. *Immunotherapy in asthma: an updated systematic review.* *Allergy* 1999;54:1022-41.
  - 30) Bousquet J, Lockey R, Malling H. *WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic Vaccines for allergic diseases.* *Allergy* 1998;53, Suppl. 54.
  - 31) Malling H, Weeke B. *Immunotherapy. Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* *Allergy* 1993;48, Suppl.14:9-35.
  - 32) Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, Portnoy JM, Nicklas RA. *Allergen immunotherapy: a practice parameter.* *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90 (Suppl.1):1-40.
  - 33) Global Initiative for Asthma. *Global strategy for asthma management and prevention revised (2002).* NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2002. NIH publication No. 02-3659.
  - 34) *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma- ARIA Workshop Report.* *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (suppl.).
  - 35) Andre C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. *Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults.* *Int Arch Allergy Immunol.* 2000;121:229-34.
  - 36) Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. *Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients.* *Allergy* 1999;54:1110-3.

- 37) Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al. *Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study*. Clin Exp Allergy 2003; 33:206-10.
- 38) Marogna M, Massolo A. *Sublingual immunotherapy in the context of a clinical practice improvement program in the allergological setting: results of a long term observational study*. Allerg Immunol. (Paris). 2003;35:133-40.

*Corrispondenza a:*

Dr. Gianluigi Rossi  
Poliambulatorio AUSL  
Vle Monte S. Michele 8, 42100 Reggio E.  
Tel. 0522-335651  
Fax: 0522-335628  
E-mail: gianluigi.rossi@ausl.re.it