

Newsletter pediatrica **La sorveglianza della letteratura per il pediatra**

Newsletter pediatrica 2013;10(4):31-43

Indice argomenti

Letteratura primaria

- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Un ridotto accrescimento intrauterino provoca una riduzione delle funzioni cognitive nei giovani adulti | pag. 31 |
| Il calcio nella dieta non basta? | pag. 33 |
| La radiografia del torace può essere utile nello studio di bambini asintomatici per Tubercolosi polmonare con Mantoux e/o Quantiferon positivo | pag. 35 |
| La somministrazione orale giornaliera di ferro in bambini tra due e cinque anni con carenza marziale aumenta la concentrazione di emoglobina e ferritina: una metanalisi | pag. 37 |
| L'esposizione a lungo termine ad un ambiente inquinato è associata ad una riduzione della funzionalità polmonare nei bambini | pag. 39 |
| I probiotici possono essere efficaci nel ridurre il rischio di sensibilizzazione atopica e il livello totale di IGE nei bambini | pag. 41 |
| Diagnosi e trattamento dell'asma ad insorgenza precoce in età prescolare | pag. 43 |
-

Un ridotto accrescimento intrauterino provoca una riduzione delle funzioni cognitive nei giovani adulti

Løhaugen GC, Østgård HF, Andreassen S, et al.

Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. J Pediatr. 2013 Aug;163(2):447-53

Obiettivo

Studio prospettico di coorte che si propone di esaminare la funzione cognitiva in giovani adulti nati piccoli per l'età gestazionale (SGA), e di valutare inoltre se la funzione cognitiva sia legata al ritardo di crescita intrauterina (IUGR)

Metodo

Popolazione	Lo studio è stato effettuato su soggetti nati a termine in Norvegia nel periodo 1986-88, con un'età di 19-20 anni al momento della rilevazione degli outcomes. Facevano parte della popolazione inizialmente presa in esame 104 soggetti SGA e 120 soggetti con peso normale alla nascita. Sono stati esclusi soggetti con malformazioni congenite o patologie severe (5 soggetti in totale.) Al momento della valutazione dell'outcome sono stati recuperati ed hanno accettato di partecipare 59 soggetti con SGA (64%) e 81 (74%) con peso normale alla nascita. Tra questi soggetti analizzati e gli altri non vi erano differenze per quanto riguarda profilo socioeconomico, età gestazionale, peso alla nascita ed età materna. Misure ecografiche di crescita fetale ripetute alla 25, 33 e 37 ° settimana erano disponibili in un sottogruppo di 29 SGA e in 75 controlli; questi dati hanno permesso di suddividere ulteriormente i 29 soggetti SGA in 2 sottogruppi, 6 con IUGR e 23 senza IUGR in base all'accrescimento ponderale stimato successivamente alla 25 settimana di gravidanza. (IUGR è stata definita una crescita che si discosti di oltre -2 deviazioni standard dal valore medio del gruppo di controllo). La classificazione si è basata sui dati del Norwegian Medical Nascita Registry.
Esposizione	Accrescimento intrauterino, misurato come basso peso alla nascita per l'età gestazionale (SGA) o rallentamento della crescita intrauterina (IUGR)
Outcomes/Esiti	Capacità cognitiva generale, rappresentata dal QI, nei giovani adulti nati SGA a termine rispetto a un gruppo di controllo non SGA a termine, e in quelli con IUGR rispetto a quelli senza IUGR
Tempo	Due gruppi di bambini nati nel 1986-1988 con follow up eseguito tra il mese di ottobre 2006 e dicembre 2008

Risultati principali

Il gruppo SGA ha avuto punteggi di QI più bassi rispetto al gruppo di nati di peso normale (differenza media, -6,3, 95% CI, da -2.8 a -9.7, $p = .001$). I punteggi più bassi si sono registrati in 6 dei 13 subtest Wechsler Adult Intelligence Scale-Terza edizione. Nel sottogruppo di 29 SGA con misure ecografiche ripetute, i 6 con IUGR (21%) hanno avuto un QI inferiore rispetto ai nati con peso normale, (differenza media -14.0, 95% CI: -4.8 a -23.3, $p = .003$), mentre i 23 soggetti SGA senza IUGR non differivano dai valori medi del QI del gruppo dei nati normopeso. Il fumo materno durante la gravidanza è stato collegato con basso QI nel gruppo dei nati di peso normale, ma non nel gruppo SGA o in uno dei sottogruppi.

Conclusioni

Il QI era più basso nei giovani adulti nati SGA rispetto ai nati normopeso. L'analisi per sottogruppi suggerisce che questo risultato è legato in particolare alla IUGR

Altri studi sull'argomento

Abbiamo trovato uno studio su 71 gemelli monozigoti di età media 11 anni e 6 mesi che ha permesso di esaminare l'effetto della ridotta crescita intrauterina sullo sviluppo cognitivo, indipendentemente da fattori confondenti, tra cui QI dei genitori, il livello di istruzione, l'età, le caratteristiche genetiche, e la gestazione. Tale studio evidenzia un QI verbale significativamente più basso nei fratelli con più bassa crescita intrauterina.

Referenze:

Edmonds CJ, Isaacs EB, Cole TJ et al. [The effect of intrauterine growth on verbal IQ scores in childhood: a study of monozygotic twins](#). Pediatrics 2010;126(5):e1095-101

Che cosa aggiunge questo studio

Le conclusioni di questo studio sono un'ulteriore conferma di quanto già emerso in altri lavori, rispetto al rapporto tra nati SGA e QI. Lo studio sottolinea la stretta relazione tra IUGR e ridotta funzione cognitiva; suggerisce anche che la dimensione ridotta della circonferenza cranica nel gruppo IUGR sia da mettere in relazione con la crescita non ottimale del cervello in utero, con possibile conseguente alterazione della funzione cognitiva.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: Lo studio risulta descritto in modo approfondito ed esauriente, con una buona progettazione e una valutazione completa con WAIS-III, che costituisce un punto di forza.

Il disegno pare adeguato agli obiettivi; tuttavia il piccolo campione esaminato rappresenta un fattore limitante e i risultati devono essere interpretati con cautela, anche se le notevoli differenze tra gruppi, rendono improbabile che si tratti di una associazione casuale.

Esiti: I risultati sono rilevanti e chiaramente riportati

Trasferibilità

Popolazione studiata: simile a quella che possiamo incontrare nella nostra pratica quotidiana

Tipo di intervento: il problema del danno neurologico nei nati SGA è particolarmente impegnativo per il pediatra a causa delle ripercussioni sui disturbi dell'apprendimento e del comportamento per tutto il periodo dello sviluppo.

Questi dati rafforzerebbero l'indicazione per una attenta e mirata valutazione dello sviluppo neuro-cognitivo nello sviluppo nei neonati ad alto rischio.

Il calcio nella dieta non basta?

Cosenza L, Pezzella V, Nocerino R, et al.

[Calcium and vitamin D intakes in children: a randomized controlled trial.](#)

BMC Pediatr. 2013 May 23;13:86

Obiettivo

Trial controllato randomizzato in cui si intende verificare l'efficacia di una dieta adeguata, rispetto a una specifica supplementazione, nell'ottimizzare l'introito di calcio e Vitamina D in bambini sani.

Metodo

Popolazione	Soggetti sani di età 3-17 anni afferenti ad un ambulatorio vaccinale del Federico II Napoli, visitati consecutivamente per valutazioni prevaccinali con introito giornaliero di vitamina D (vitD) e calcio (Ca) inferiore al 70% di quanto raccomandato (DRI) (Ca ²⁺ 700mg/die 1-3 aa, 1000mg /die 4-8aa 1300mg/die >9aa; vitD 400IU). L'introito è stato ricavato attraverso un diario alimentare di tre giorni. Sono stati esclusi soggetti con malnutrizione nota, malattia cronica, uso sistematico di cortisone nei tre mesi precedenti l'arruolamento, soggetti con scarsa conoscenza della lingua italiana o non residenti in Campania. Dei 184 soggetti individuati che rispettavano i criteri di inclusione, 150 hanno compilato il questionario. Di questi 150, 82 sono risultati avere un basso introito di Ca e VitD. I primi 24 di questi sono stati arruolati: venti sono entrati nello studio e quindi divisi in due gruppi tramite una lista generata al computer.
Intervento	Gruppo 1 (dieci soggetti): dieta con indicazioni per un adeguato apporto di Ca ²⁺ e vitD più supplementazione orale con 400mg di Ca ²⁺ e 400UI di vitD al giorno.
Controllo	Gruppo 2 (dieci soggetti): sola dieta con indicazioni per un adeguato apporto di Ca ²⁺ e vitD.
Outcomes/Esiti	Normalizzazione dei livelli ematici di Ca ²⁺ e vitD a quattro mesi dall'inizio dell'intervento nutrizionale
Tempo	L'arruolamento è stato condotto tra il dicembre 2008 e febbraio 2009 e per ogni soggetto lo studio è durato 4 mesi (febbraio-giugno 2009)

Risultati principali

L'età dei bambini entrati nello studio varia da 8.5 a 16.6 anni. Al T0 tutti avevano dei livelli plasmatici di Ca e VitD inferiori ai valori raccomandati. Alla fine dello studio i valori plasmatici di 25(OH)D erano superiori a 30ng/ml in tutti i soggetti del Gruppo 1 e solo in 1 del gruppo 2 [Group 1:T1 33.8ng/ml (IQR 2.5) vs Group 2: T1 24.5ng/ml (IQR 5.2), p <0.001].

Conclusioni

In età pediatrica è difficile ottenere degli apporti adeguati di Ca²⁺ e Vit D con la sola dieta. Una supplementazione orale di Ca²⁺ e VitD risulta essere la strategia adeguata per prevenire stati carenziali in tale fascia di età.

Altri studi sull'argomento

Uno studio condotto a Udine nel 2012 riguardante 93 soggetti di età tra 2 mesi e 18 anni ha rilevato che solo nel 43% dei casi vi erano dei livelli plasmatici sufficienti (> 50 nmol/L - 20mg/ml) di vitD, con variazioni nella frequenza legati all'etnia (frequenza maggiore di carenza nei non caucasici) e alla stagionalità (in inverno solo il 24% ha dei valori plasmatici sufficienti), mentre l'età sembra ininfluenza. Gli autori concludono affermando che anche nel nord-est italiano la carenza di vitD è frequente nella popolazione pediatrica residente e che fattori di rischio sono la stagionalità, l'etnia e l'obesità.

Lo studio europeo HELENA, studio osservazionale trasversale che monitora 1006 adolescenti. evidenza che l'80% di essi hanno livelli plasmatici non ottimali di vitD ponendo tale studio il cutoff a 75 nmol/L. Gli autori affermano che il deficit di vitD è una condizione frequente tra gli adolescenti europei fatto che dovrebbe essere tenuto in considerazione da chi si occupa di salute pubblica.

Una interessante review del 2008 tenta di fare ordine e sintetizzare le conoscenze ad oggi disponibili e le varie raccomandazioni sino ad oggi formulate. Dalle conclusioni si ricava che uno dei fattori di rischio è abitare ad una alta latitudine in particolare al di sopra del 40° parallelo, come parte dell'Italia, e che i valori ottimali di vitD in età pediatrica restano per il momento superiori a 20 nmol/L.

Una recente linea guida internazionale definisce deficit di vit D [25(OH)D] valori al di sotto di 20 ng/ml e insufficienza di vit D valori tra 21-29 ng/ml.

1. Marrone G et al. Is vitamin D status known among children living in Northern Italy?, Eur J Nutr. 2012;51(2):143-9
2. González-Gross M, et al. HELENA Study Group. Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. Br J Nutr. 2012 Mar;107(5):755-64.
3. Kappy M et al. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. Pediatrics 2008;122;398
4. Holick MF et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96: 1911-1930

Che cosa aggiunge questo studio

Tale studio nonostante i limiti (numerosità campionaria bassa, persi al follow up, cut off della vitD utilizzato, non l'aver considerato l'etnia) aggiunge informazioni sulla situazione nel nostro Paese di tale problema di salute, problema che sta sempre più emergendo e definendosi nei suoi vari aspetti anche in età pediatrica, oltre il primo anno di vita. Anche se in modo non rigoroso, apporta forza al fatto che la sola raccomandazione su stile di vita (dieta e attività all'aperto) può non essere sufficiente ed altre integrazioni, come ad esempio cibi fortificati, potrebbero essere necessari per un corretto metabolismo del calcio e vitamina D.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio:

Lo studio è randomizzato e in cieco, con due gruppi bilanciati per caratteristiche. Secondo la Jadad scale presenta un punteggio di 3: infatti non è un doppio cieco ed i persi al follow up non vengono descritti. Il nascondimento della sequenza non è adeguatamente descritto. I persi al follow up sono numerosi, pari al 16%, anche se gli autori considerano accettabile una perdita al follow up fino a una percentuale del 20%.

Non è stata eseguita l'analisi secondo l'Intention To Treat: questo fatto porta a ridurre il valore offerto dalla randomizzazione. Lo studio presenta inoltre, alcuni limiti: la numerosità campionaria bassa, il mancato rilievo dello stato socioeconomico dei partecipanti, il non aver indicato l'etnia (elemento rilevante per lo studio), il non aver indicato se e come veniva verificata la compliance alla dieta. Infine è da considerare il fatto che la vitamina D è stata fornita dalla casa farmaceutica Humana.

Esiti: ben esplicitato e rilevante

Trasferibilità

Popolazione studiata: popolazione sovrapponibile a quella dei nostri ambulatori, età corrisponde.

Tipo di intervento: I limiti dello studio non permettono di poter trarre alcuna indicazione.

La radiografia del torace può essere utile nello studio di bambini asintomatici per Tuberculosis polmonare con Mantoux e/o Quantiferon positivo

A. Gwee, A. Pantazidou, N. Ritz, M. Tebruegge, T. Connell and N Curtis

To x-ray or not to x-ray? Screening asymptomatic children for pulmonary TB: a retrospective audit.
Arch Dis Child 2013;98:401-404

Obiettivo

Studio retrospettivo teso a valutare se si possono rilevare elementi suggestivi di tubercolosi (TB) polmonare attraverso una radiografia del torace (Rx) in bambini asintomatici positivi al test cutaneo o al Quantiferon

Metodo

P opolazione	Di 330 bambini presentatisi al Royal Children's hospital di Melbourne con Quantiferon o test cutaneo positivo (≥ 10 mm) si aveva la Rx di 268, mentre 62 bambini non sono stati considerati per mancanza di dati. Dei 268 bambini valutati, 31 presentavano sintomatologia riferita alla TB, mentre di 3 non si avevano dettagli clinici.
I ntervento	Rx torace.
O utcomes/Esiti	Segni radiologici indicativi di tubercolosi polmonare.
T empo	Lo studio ha preso in considerazione le cartelle di bambini osservati dall'ottobre 2006 al marzo 2011 per un totale di 54 mesi.

Risultati principali

Delle 268 Rx considerate, sono risultate negative 180; delle restanti 88, in 60 Rx si sono osservati elementi suggestivi di TB: 31 bambini erano sintomatici e 26 avevano un quadro clinico muto mentre di 3 bambini non si avevano i dettagli clinici. Dei 26 bambini asintomatici con Rx positive, 6 (2,6% di 234 Rx dei bambini asintomatici) avevano elementi compatibili con una TB attiva, 6 avevano una linfadenopatia ilare isolata non calcificata e 14 presentavano segni di una TB pregressa. Dei 6 con TB attiva, 3 avevano contatto familiare con escreato positivo. Dei 6 con solo adenopatia, uno aveva aspirato gastrico positivo e PCR test positivo (bambino di 19 mesi con il padre affetto da TB)

Conclusioni

Gli autori concludono che la radiografia del torace consente di identificare un numero piccolo ma significativo di bambini con TB in assenza di sintomi evidenti.

Altri studi sull'argomento

Una revisione pubblicata nel 2003 conferma la necessità di una lastra al torace per definire la diagnosi di tubercolosi [1]. Uno studio italiano del 2011 [2] ha valutato la corrispondenza tra Mantoux positiva e Rx torace. L'esecuzione della Mantoux + Rx torace a marzo 2009 su 982 immigrati (97.5% dei residenti di un centro di accoglienza) ha portato ai seguenti risultati: Mantoux positive nel 60.7% con Rx effettuata nel 92.9% dei cuti-positivi e nei cuti-negativi con contatti recenti o con sintomi sospetti. 8 immigrati presentavano TB attiva (0.8%) e 117 esiti (11.9%). La Mantoux aveva una sensibilità del 88%, una specificità del 17% e valore predittivo positivo di 1% per TB attiva.

1. Shingadia D e Novelli V . Diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Lancet Infect Dis 2003; 3(10):624-32
2. Tafuri S, Martinelli D, Melpignano L et al. Tuberculosis screening in migrant reception centers: results of a 2009 Italian survey. Am J Infect Control. 2011 Aug;39(6):495-9.

Che cosa aggiunge questo studio

La tubercolosi presenta spesso un problema diagnostico. Questa revisione cerca di dare il giusto valore all'indagine radiologica. A differenza di quanto è emerso in studi sugli adulti, nei bambini la radiografia del torace consente di identificare casi di TBC polmonare in assenza di dati clinici indicativi.

Questo dato è importante dato che tale patologia può essere presente in popolazioni a rischio come emerge anche nello studio italiano citato in bibliografia.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: studio retrospettivo di coorte. Dal punto di vista metodologico definisce bene la popolazione studiata, l'esposizione e l'outcome. Sono anche chiari i criteri di eleggibilità.

La valutazione degli esiti era parzialmente in cieco: il radiologo che leggeva la radiografia non era a conoscenza della clinica del paziente.

La valutazione della radiografia da parte di una singola persona può essere un punto di debolezza dello studio.

Infine, per correttezza metodologica, gli autori avrebbero dovuto includere tra i bambini asintomatici anche i tre bambini con RX positiva di cui non si avevano notizie cliniche. Ciò avrebbe determinato una lieve riduzione della percentuale di positività della RX nei bambini asintomatici, che sarebbe così passata da 2.6 % a 2.5 %

Trasferibilità

Popolazione studiata: si tratta di una popolazione selezionata che nella nostra realtà rappresenta ancora una minoranza

Tipo di intervento: L'esecuzione di una lastra è prassi nell'iter diagnostico di una TB

La somministrazione orale giornaliera di ferro in bambini tra due e cinque anni con carenza marziale aumenta la concentrazione di emoglobina e ferritina: una metanalisi.

Thompson J, Biggs BA, Pasricha SR.

[Effects of daily iron supplementation in 2- to 5-year-old children: systematic review and meta-analysis.](#)

Pediatrics. 2013;131(4):739-53

Obiettivo

Revisione sistematica e metanalisi per valutare il beneficio e la sicurezza di una supplementazione giornaliera di ferro nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni riguardo ai parametri ematologici, di accrescimento e cognitivi.

Metodo

Popolazione

La ricerca è stata effettuata su numerosi database elettronici (Scopus, Embase, Medline, Cochrane Controlled Clinical Trials Register, database regionali dell' Organizzazione Mondiale della Sanità, ed altri data base regionali).

Sono stati inclusi trial clinici randomizzati o semi-randomizzati, effettuati in qualsiasi area del mondo, che prevedevano la somministrazione orale di ferro per almeno 5 giorni alla settimana a bambini di età compresa tra 2 e 5 anni.

Sono stati esclusi gli studi che arruolavano bambini con anemia severa (Hb < 70 g/L), o con basso peso alla nascita, o nati pretermine, o con alterato metabolismo del ferro.

Di 9169 titoli e abstract screenati, 15 corrispondevano ai criteri di selezione e sono stati inclusi nella revisione. Nessuno di questi è stato considerato a basso rischio di bias. Complessivamente gli studi interessavano 4351 bambini.

Intervento

Somministrazione orale di ferro (sali di ferro, ferro colloidale o carbonile).

Controllo

Placebo o nessun trattamento

Outcomes/Esiti

Gli outcomes primari erano: concentrazione ematica di emoglobina, anemia (come definita dai singoli autori), stato del ferro (come definito dai singoli autori), performance cognitive o scolastiche e psicomotorie, (es. Bayley Mental Development Index), accrescimento staturo-ponderale, sicurezza del trattamento.

Tempo

La revisione è stata effettuata tra marzo ed aprile 2012. Gli articoli selezionati sono stati pubblicati tra il 1978 ed il 2004

Risultati principali

I bambini che ricevevano una supplementazione con ferro avevano un valore medio di emoglobina di 6,97 g/L maggiore rispetto ai controlli, (P, .00001; I2 = 82%), mentre il valore medio di ferritina era più alto di 11,64 mg / L (P, 0001; I2 = 48%) Nessuno studio ha riportato gli effetti della supplementazione di ferro su deficit di ferro o sull'anemia da carenza di ferro. In pochi studi è emersa una lieve evidenza che suggerisce come la supplementazione con ferro possa produrre un piccolo miglioramento nello sviluppo cognitivo; non si è evidenziato alcun effetto sulla crescita fisica.

È stata effettuata anche una analisi per sottogruppi che ha individuato differenze significative sulla concentrazione di emoglobina e ferritina a seconda della dose, durata e quantità totale di supplementazione. La dose ideale è stata identificata tra 12.6 e 30 mg al giorno, la durata da uno a tre mesi. Il beneficio era evidente solo nei bambini con deficit di ferro all'inizio del trattamento.

Conclusioni

Gli autori concludono che nei bambini di età compresa tra 2 e 5 anni la supplementazione giornaliera di ferro determina un incremento di emoglobina e ferritina.

Altri studi sull'argomento

L'argomento è già stato ampiamente valutato con numerose metanalisi. L'efficacia di una somministrazione giornaliera di ferro nel miglioramento della concentrazione di emoglobina e nella riduzione del rischio di anemia nei bambini di diverse età era già stato messo in evidenza, mentre il beneficio di questo trattamento sullo sviluppo psicomotorio e sulle funzioni cognitive dei bambini era rimasto incerto.

Referenze:

- 1) De-Regil LM et al. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Dec(12):CD0090852
- 2) Wang B et al. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD001444.
- 3) Sachdev HPS et al. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. Public Health Nutr. 2005;8(2):117-32.

Che cosa aggiunge questo studio?

Lo studio non apporta nessuna novità di rilievo a quanto già conosciuto.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la selezione degli studi appare ben effettuata, con ricerca su molte banche dati e senza limiti di lingua. Tutti gli studi analizzati sono stati considerati ad alto rischio di bias dagli stessi autori, e ciò ha inficiato i risultati della metanalisi.

Esiti: gli unici due parametri valutabili, concentrazione di emoglobina e ferritina, non sono outcomes rilevanti.

Trasferibilità

Popolazione studiata: gli studi selezionati sono stati effettuati prevalentemente in setting non sovrapponibili alla nostra.

Tipo di intervento: la supplementazione indiscriminata di ferro a tutti i bambini di 2-5anni di età non é giustificata nella nostra realtà

L'esposizione a lungo termine ad un ambiente inquinato è associata ad una riduzione della funzionalità polmonare nei bambini

Gao Y, Chan EY, Li LP, et al.

Chronic effects of ambient air pollution on lung function among Chinese children.

Arch Dis Child. 2013;98(2):128-35.

Obiettivo

Studio trasversale che si pone l'obiettivo di valutare l'associazione tra esposizione ad inquinamento ambientale e funzione polmonare nei bambini cinesi.

Metodo

P opolazione	3186 bambini eleggibili di età compresa tra 8-10 anni arruolati in scuole situate in 3 distretti di Hong Kong che si differenziavano per il livello di inquinamento atmosferico definito come basso, medio o alto sulla base delle concentrazioni medie annue di PM10 dal 1996 al 2003. Le scuole prese in esame erano situate in un raggio di un KM dal punto di rilevamento di questo inquinante. Sono stati reclutati 2060 bambini di cui 1064 ragazzi e 996 ragazze. I criteri di inclusione erano i seguenti: <ul style="list-style-type: none">- bambini che frequentavano il distretto scolastico per almeno 12 mesi prima dell'inizio dello studio;- etnia cinese- età compresa tra 8 e 10 anni
E sposizione	Esposizione ai seguenti inquinanti ambientali: pm10, SO2, NO2 ed ozono. La media delle rilevazioni degli anni precedenti è stata utilizzata per stimare la durata dell'esposizione, mentre la media dell'inquinamento dell'anno precedente lo studio è stata usata per stimare l'esposizione attuale. Sono stati presi in considerazione i seguenti fattori confondenti: sesso, caratteristiche socio-economiche, morbidità respiratorie, altezza, peso, attività fisica, esposizione a inquinanti indoor, esposizione a breve termine agli inquinanti esterni
O ucomes/Esiti	Valutazione della funzionalità polmonare espressa come: FVC (capacità vitale forzata), FEV1 (volume espiratorio forzato in 1 secondo), FVC (FEF25-75) (flusso espiratorio forzato tra il 25-75% della capacità vitale forzata), FEF 75% (flusso espiratorio forzato al 75% della capacità vitale forzata)
T empo	Studio condotto tra Marzo e giugno 2004

Risultati principali

Dopo aver controllato per i principali fattori confondenti, i valori di FEV1, FEF25-75 e FEF 75 erano significativamente più bassi per i ragazzi nei distretti ad alto inquinamento rispetto a quelli a basso inquinamento, con delle riduzioni di 3%, 7.6% e 8.4% rispettivamente. Nel sesso femminile non si sono riscontrate differenze significative. Il PM 10 è l'inquinante maggiormente responsabile di questa riduzione della capacità polmonare. I ragazzi affetti da asma sono i più vulnerabili.

Conclusioni

L'esposizione a lungo termine ad un ambiente più inquinato è associata con dei parametri di funzionalità polmonare inferiori nei ragazzi di sesso maschile. Gli effetti avversi dell'inquinamento si verificano sia a carico delle piccole vie aeree che delle grandi, ma in particolare a carico delle prime.

Altri studi sull'argomento

Due revisioni già nel 2008 e nel 2012 (1,2) hanno evidenziato gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla funzionalità respiratoria dei bambini.

Già nel 2009 inoltre una revisione di 11 studi effettuati tra il 1985 ed il 2006 su bambini cinesi aveva evidenziato le correlazioni presenti tra concentrazione di particolato, SO2 e NO2 e la funzionalità respiratoria (3).

Referenze:

- 1) Götschi T, Heinrich J, Sunyer J et al. Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review. *Epidemiology.* 2008 Sep;19(5):690-701
- 2) Li S, Williams G, Jalaludin B et al. Panel studies of air pollution on children's lung function and respiratory symptoms: a literature review. *J Asthma.* 2012 Nov;49(9):895-910
- 3) Liu L, Zhang J. Ambient air pollution and children's lung function in China. *Environ Int.* 2009;35(1):178-86.

Che cosa aggiunge questo studio

Lo studio conferma le conoscenze già note sugli effetti dell' inquinamento atmosferico sulla funzionalità polmonare dei bambini.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: Buona qualità metodologica (problema preciso e chiaramente focalizzato, popolazione definita, criteri di inclusione ben definiti, chiara definizione di esposizione, out come chiaramente definiti e controllo dei fattori di confondimento)

Esiti: l'esito considerato è rilevante e ben definito

Trasferibilità

Popolazione studiata: bambini cinesi

Tipo di intervento: Gli inquinanti studiati sono presenti anche nell'aria italiana, anche se i livelli medi di questi quartieri sono lievemente superiori rispetto a quelli delle città italiane.

I probiotici possono essere efficaci nel ridurre il rischio di sensibilizzazione atopica e il livello totale di IGE nei bambini

Elazab N, Mendy A, Gasana J, et al.

Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials.

Pediatrics 2013;132:e666

Obiettivo (con tipo studio)

Metanalisi di studi clinici randomizzati (RCT) e controllati con placebo per valutare se la somministrazione di probiotici durante la gravidanza e/o dopo la nascita diminuisca l'incidenza di atopia e asma in età pediatrica

Metodo

P opolazione	Lo studio si basa sull'analisi di 25 RCT che rispettano i seguenti criteri di inclusione: interventi effettuati su popolazione 0-18 anni; testo scritto in inglese o lingua facilmente traducibile in inglese. Criteri di esclusione: studi diversi da RCT, studi su animali, su adulti, interventi con altri farmaci oltre i probiotici. I 25 studi selezionati riguardano venti coorti per un totale di 4031 soggetti. Gli studi sono stati condotti in Europa, Asia, Australia, Nuova Zelanda.
I ntervento	Somministrazione di probiotici in epoca postnatale (10 trials) o pre e postnatale (15 trials). I ceppi utilizzati sono stati: lactobacillus, bifidobacterium, probiotici misti.
C ontrollo	Somministrazione di placebo.
O ucomes/Esiti	Dosaggio delle IgE totali, valutazione della sensibilizzazione atopica (mediante Prick test e/o IgE specifiche) e incidenza di asma/wheezing (riportata dai genitori o diagnosticata da un medico).
T empo	Sono stati ricercati tutti gli studi prodotti fino a marzo 2013. Gli studi analizzati sono stati pubblicati tra il 2001 ed il 2012

Risultati principali

I probiotici sono risultati efficaci nel ridurre le IgE totali (riduzione media: -7.59 U/mL [IC 95%: -14.96 a -0.22]; $P = .044$). La metaregressione dimostra che la riduzione è maggiore con follow-up più lungo.

Le somministrazioni in periodo prenatale riducono il rischio di sensibilizzazione atopica (RR: 0.88 [95% CI: 0.78 to 0.99]; $P = .035$) con risultati positivi per prick test e/o IgE specifiche, quelle in periodo postnatale (RR: 0.86 [95% CI: 0.75 to 0.98]; $P = .027$) con risultati positivi solo per prick test.

I probiotici non riducono significativamente il rischio di asma/wheezing (RR: 0.96 [IC 95% da 0.85 a 1.07]).

La assunzione di lattobacillo acidofilo, comparata con altri ceppi era associata ad un alto rischio di sensibilizzazione atopica ($P = 0.002$).

Conclusioni

L'assunzione di probiotici in epoca prenatale e/o nei primi mesi di vita determina una riduzione delle IgE totali. L'assunzione iniziata nel periodo prenatale e protratta dopo la nascita riduce il rischio di sensibilizzazione atopica.

Il rischio di asma/wheezing non viene ridotto dall'assunzione di probiotici.

Questi effetti sono significativamente correlati con la durata del follow-up e con il ceppo di probiotico somministrato.

Altri studi sull'argomento

Una metanalisi della Cochrane già nel 2007⁽¹⁾ ha cercato di determinare gli effetti della somministrazione di probiotici nella prevenzione delle malattie allergiche o delle ipersensibilità alimentari analizzando trial controllati randomizzati e quasi randomizzati ed ha evidenziato come non vi siano evidenze sufficienti a suggerire l'aggiunta di probiotici all'alimentazione infantile per prevenire queste patologie.

Una seconda metanalisi, sempre della Cochrane, ha cercato di valutare l'efficacia della somministrazione di probiotici nel trattamento dell'eczema, senza evidenziarne alcun effetto⁽²⁾.

In maggio 2012 una metanalisi di Pelucchi e coll⁽³⁾ aveva concluso che la somministrazione di probiotici in età prenatale e postnatale riduceva l'incidenza di atopia e la concentrazione di IgE associate alla dermatite atopica; questa conclusione appariva affidabile per la D.A., meno robusta per la concentrazione di IgE. Recentemente una metanalisi sovrapponibile per popolazione non ha trovato efficacia protettiva del probiotico sull'asma o wheezing.⁽⁴⁾

Referenze:

- 1) Osborn, D. A., and J. K. Sinn. "[Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity.](#)" Cochrane Database Syst Rev 4 (2007).
- 2) Boyle, RJ et al. "[Probiotics for treating eczema.](#)" Cochrane Database Syst Rev 4 (2008).
- 3) Pelucchi C, Chatenoud L, Turati F et al. "[Probiotics supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of atopic dermatitis: a meta-analysis.](#)" Epidemiology 2012;23 (3): 402-414.
- 4) Azad MB, Coneys JG, Kozyrskyj AL et al. "[Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis.](#)" BMJ. 2013 Dec 4;347:f6471

Che cosa aggiunge questo studio

Si tratta di una metanalisi basata su un discreto numero di RCT che valuta i possibili effetti tra somministrazione di probiotici ed esito atopico senza tuttavia raggiungere dati certi sull'effettiva utilità clinica di questo trattamento.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la metanalisi appare metodologicamente ben condotta. La ricerca è riproducibile, esaustiva, fatta da due operatori; i criteri di inclusione e di esclusione degli studi sono ben descritti; gli studi inclusi sono descritti e così pure quelli esclusi; il possibile rischio di publication bias è studiato mediante il funnel plot; sono valutate la qualità dei singoli studi e l'eterogeneità; viene condotta una analisi per sottogruppi.

Nonostante la correttezza metodologica dalla lettura di questo articolo emergono alcune riflessioni. Eterogeneità degli studi: sebbene il calcolo sia nullo ($I^2=0$), le differenze riscontrate tra i diversi studi sono molto evidenti; la popolazione selezionata è 0-18 anni raggruppando indistintamente lattanti con bambini di età scolare; inoltre vengono raggruppati insieme studi di lattanti sani con famiglie a rischio di atopia (prevenzione primaria) con studi che reclutano bambini allergici dove lo scopo del trattamento con probiotico è una prevenzione secondaria. Si riscontrano inoltre dei limiti; sono stati utilizzati solo RCT in lingua inglese. Gli studi che valutano la sensibilizzazione atopica dopo trattamento in periodo postnatale sono poco numerosi (4 studi, 707 bambini in totale). Non si fa riferimento a possibili conflitti di interesse, aspetto importante in studi di questo tipo dove gli interessi commerciali possono essere presenti.

Esiti: Gli outcome individuati sono o di scarsa rilevanza clinica (IgE totali e sensibilizzazione atopica) o non valutati correttamente (questionario dei genitori per la diagnosi di asma)

Trasferibilità

Popolazione studiata: può essere sovrapponibile alla nostra.

Tipo di intervento: La metanalisi non aiuta a distinguere una specifica popolazione pediatrica che possa essere avvantaggiata dalla somministrazione di probiotici (allergici, a rischio di allergia, popolazione universale) e nemmeno aiuta a distinguere quale probiotico, quale dosaggio e per quanto tempo deve essere somministrato per ottenere un effetto sull'atopia.

Glossario

Publication bias:

tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi. Esistono diverse tecniche che permettono di esaminare se e in che misura i risultati di una meta-analisi sono affetti dal publication bias (funnel plot; Rosenthal's Fail-safe N; Orwin's Fail-safe N; Duval and Tweedie's Trim and Fill method; ecc.).

Fra questi, il metodo più semplice è quello del "**funnel plot**" (grafico a imbuto). Il metodo consiste nel disegnare un grafico che riporti sull'asse delle ascisse la stima che quantifica l'effetto (es. odds ratio) e sulle ordinate la dimensione del campione in esame, o una misura simile, come il reciproco dell'errore standard della stima. Nell'ipotesi di assenza di bias di pubblicazione il grafico ottenuto presenta una riconoscibile forma ad imbuto.

Diagnosi e trattamento dell'asma ad insorgenza precoce in età prescolare

Bacharier LB, Guilbert TW.

Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. J Allergy Clin Immunol 2012;130:287-96

Obiettivo

Revisione **non sistematica** sull' asma in età prescolare. Vengono analizzate l'epidemiologia, le possibilità di diagnosi differenziale dei diversi fenotipi di wheezing anche mediante l'uso dell' "Asthma Predicted Index" (API) modificato, la prognosi e la terapia.

Metodo

P opolazione	Vengono analizzati vari studi su bambini in età prescolare affetti da wheezing ricorrente virale o multifattoriale e asma persistente.
I ntervento	Valutazione dell'efficacia di differenti strategie terapeutiche nei gruppi con differenti caratteristiche fenotipiche, finalizzate al controllo dei sintomi e alla riduzione delle recidive asma-correlate.
C ontrollo	Variabile a seconda degli studi: placebo, o differenti combinazioni terapeutiche.
O ucomes/Esiti	Nei singoli studi analizzati sono diversi gli esiti valutati in termini di: a) miglioramento clinico (riduzione dei sintomi o delle recidive, numero di giorni liberi da sintomi); b) uso di steroidi per bocca o di broncodilatatori come terapia di salvataggio, necessità di cure ospedaliere); c) tollerabilità ed effetti collaterali (essenzialmente sulla crescita).
T empo	Non è definito l'intervallo di tempo di pubblicazione degli studi analizzati

Risultati principali

Fenotipi diversi di wheezing

In uno studio su 1246 neonati seguiti per infezioni del tratto respiratorio inferiore vengono distinti tre diversi fenotipi di dispnea: 1) wheezers transitori precoci (20%; bambini con respiro sibilante che ha avuto inizio nei primi 3 anni e risolto ai 6 anni di età); 2) wheezers persistenti (14%; bambini con respiro sibilante iniziato prima dei 3 anni ed ancora presente all'età di 6 anni); 3) wheezers a insorgenza tardiva (15%; bambini con sintomi di broncospasmo insorto tra i 3 e i 6 anni di età). I gruppi 2 e 3 hanno più probabilità di sviluppare asma che persiste dalla prima infanzia all'adolescenza e alla vita adulta.

Il punteggio API (Asthma Predictive Index), ha dimostrato di avere valore predittivo negativo elevato, consentendo l'identificazione dei bambini che sono a basso rischio di asma tardivo (API negativo), per i quali una terapia prolungata potrebbe non essere utile.

L'API è stato recentemente modificato sostituendo la diagnosi clinica di rinite allergica con l'evidenza di sensibilizzazione allergica ma la sensibilità e la specificità del MAPI (API modificato) devono ancora essere determinati. Terapia.

Gestione della malattia intermittente

Sono stati analizzati studi che valutavano l'efficacia di una terapia giornaliera o intermittente con ICS, e/o con LTRA. La terapia giornaliera per 2 anni con ICS ha dimostrato di ridurre le riacutizzazioni e i giorni con sintomi di asma tra i bambini di età compresa tra 2 e 3 anni con fattori di rischio per asma. Si è però osservato un effetto negativo sulla crescita lineare di 1,1 cm durante il periodo di trattamento.

La somministrazione giornaliera degli antagonisti del recettore dei leucotrieni (LTRA) montelukast ha dimostrato di ridurre il tasso di esacerbazioni asmatiche del 31,9% rispetto al placebo tra i bambini da 2 a 5 anni di età con asma intermittente ma senza alcuna riduzione nell' utilizzo dei corticosteroidi orali. Gli studi con terapia intermittente non hanno infine evidenziato chiare riduzioni nel numero e la durata degli episodi di asma.

Gestione della malattia persistente

Sono stati valutati articoli che analizzavano varie strategie terapeutiche: Terapia giornaliera con ICS; Terapia giornaliera con LTRA; Combinazione ICS / b-agonisti a lunga durata d'azione;

Nel complesso, la letteratura supporta la conclusione che l'uso a lungo termine della terapia con ICS a basso dosaggio è ben tollerato con modesti effetti sulla crescita lineare, mentre i dati sono limitati per quanto riguarda gli effetti sulla crescita per la terapia a lungo termine con dosi moderate-alte di ICS.

Dai dati riportati in letteratura sembra che il trattamento protratto con LTRA possa essere una alternativa agli ICS, senza dimostrare effetti collaterali importanti. Tra i bambini da 0 a 4 anni di età con asma persistente non controllata con la terapia giornaliera a basse dosi con ICS, le attuali linee guida NAEPP/EPR3 suggeriscono l'inizio della terapia per il controllo dell'asma con la combinazione di ICS a medie dosi più b2-agonisti a una lunga azione (LABA) o montelukast. Mancano tuttavia studi controllati prospettici con l'utilizzo di ICS più LABA e ICS più terapia con LTRA in questa fascia di età.

Conclusioni

Wheezing intermittente

Entrambe le terapie giornaliere con ICS e LTRA si sono dimostrate efficaci nella gestione del wheezing intermittente in età prescolare; la terapia intermittente ad alte dosi con ICS è comparabile con la terapia giornaliera a basse dosi nei bambini ad alto rischio.

Asma persistente. La gestione dell'asma persistente in età prescolare è basata essenzialmente sull'opinione di esperti e sull'estrapolazione delle indicazioni emerse da studi effettuati su bambini di maggiore età, data la relativa mancanza di studi clinici di alta qualità nella fascia di età prescolare

Altri studi sull'argomento

Una recente revisione ha confermato che la terapia con ICS a dosi giornaliere di 100-200 mcg è efficace nel migliorare vari parametri clinici ed esiti in bambini in età prescolare con sospetta asma multi-trigger.

Nei bambini con wheezing virus-associato il trattamento preventivo con alte dosi di ICS ha dimostrato significativi effetti clinici su diversi esiti, mentre dosi più basse si sono dimostrate scarsamente efficaci.

Un'altra revisione ha confermato che l'utilizzo dei LTRA è utile nei bambini con wheezing virus-indotto e asma multi-trigger e rappresentano una valida alternativa agli ICS soprattutto nei bambini in età prescolare con scarsa compliance o nei soggetti che mostrano effetti avversi correlati alla terapia steroidea a lungo termine.

Referenze:

Castro-Rodriguez JA, Pedersen S. [The role of inhaled corticosteroids in management of asthma in infants and preschoolers](#). *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:54-9.

Montella S, Maglione M, De Stefano S. [Update on leukotriene receptor antagonists in preschool children wheezing disorders](#). *Ital J Pediatr*. 2012;38:29