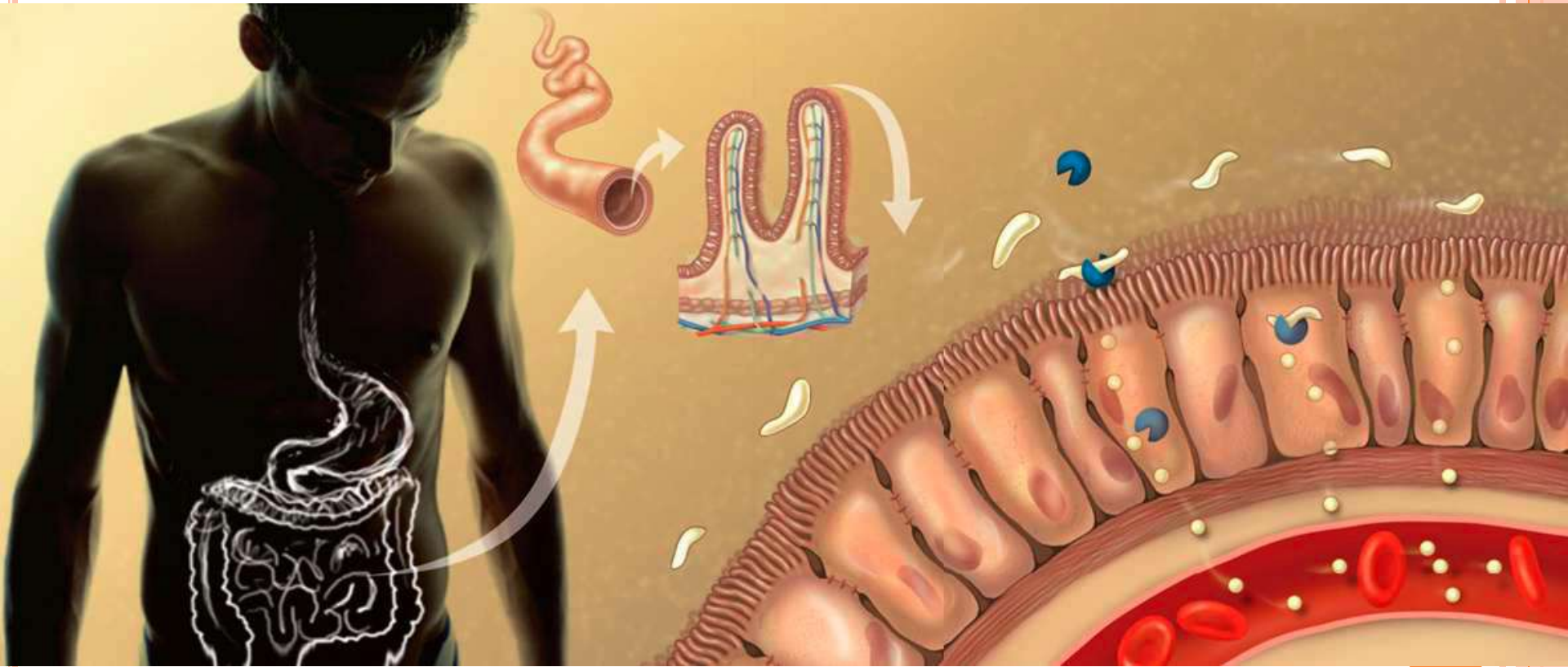


# **APPARATO RESPIRATORIO E APPARATO DIGERENTE: UNA RELAZIONE PERICOLOSA**

**Prof. Mario La Rosa**  
**Ricerca e Cura delle malattie respiratorie ed  
allergiche del bambino**  
**Via Gorizia 51, 95126 Catania**  
**Telefono 095 53 33 66**



*"...Tutte le malattie cominciano nell'intestino" (Ippocrate - 460 A.C.)*



# IL ROSSO E IL NERO

*Perché vogliono ch'io sia oggi della stessa opinione  
di sei settimane fa?*

*Se fosse così, la mia opinione sarebbe il mio  
tiranno*

*dal libro "Il rosso e il nero" di **Henri Beyle Stendhal***



# How Do the Digestive & Respiratory Systems Work Together?

Last Updated: Aug 16, 2013 | By [Kirstin Hendrickson](#)



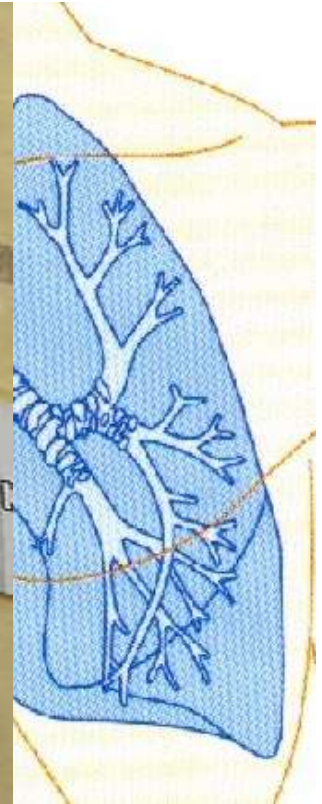
L'apparato respiratorio e l'apparato digerente, a prima vista, sembrano indipendenti nelle loro attività. In realtà, i sistemi lavorano insieme intimamente in diversi modi.



Pssst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?  
Stick some of this into your genome...  
Even penicillin won't be able to harm you...!



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.




# **PERCHE È SIAMO DI FRONTE AD UNA RELAZIONE PERICOLOSA?**

- Patologie di contiguità: GER, Polmoniti da aspirazione**
- Patologie da “informative immunologiche “ (attraverso il dotto toracico): Allergia alimentare, eczema-asma, asma da alimenti**
- Patologie genetiche ( deficit CFTR delle cellule mucipare / la malattia dai mille volti la FC)**



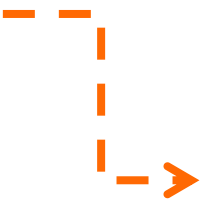
## Anche se esiste una mutua assistenza!



Il tratto digestivo dipende dal sistema respiratorio perché gli organi dell'apparato digerente utilizzano le contrazioni muscolari per frammentare il cibo e permettere che si muova lungo il tratto.


Questi muscoli hanno bisogno di ossigeno per funzionare.

Senza ossigeno, il vostro apparato digerente smetterebbe di funzionare.



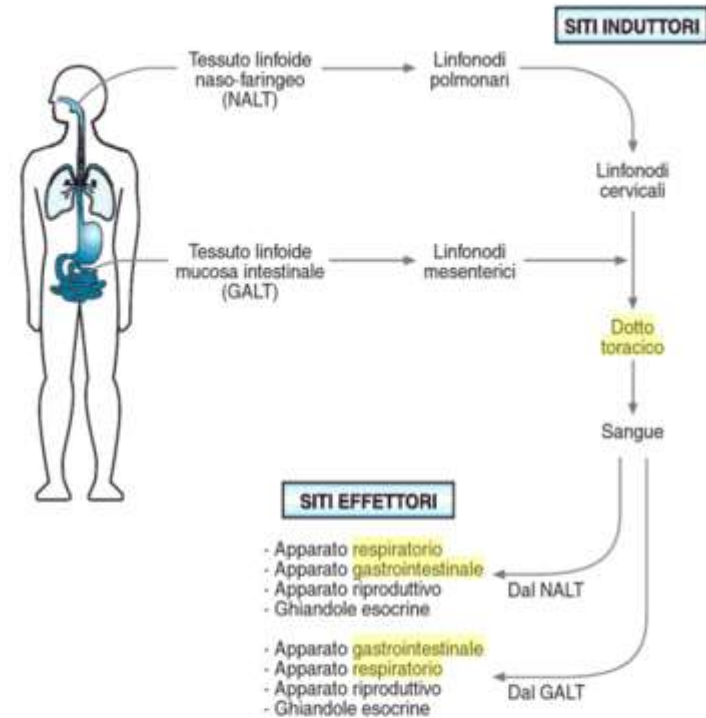
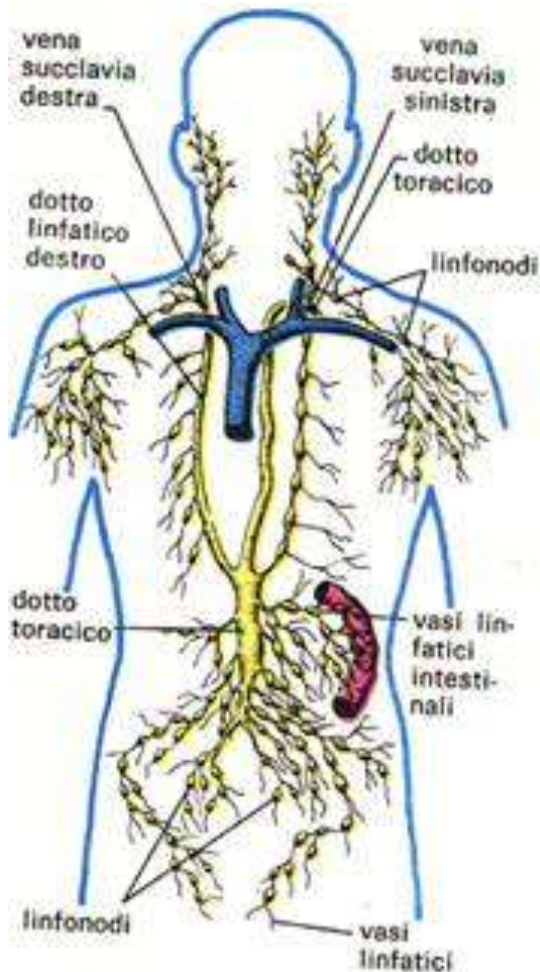
Allo stesso modo, l'apparato respiratorio non sarebbe in grado di funzionare senza i prodotti della digestione. Mentre il processo di esalazione è passivo e non richiede contrazioni muscolari, il processo di inspirazione è secondario alla contrazione dei muscoli respiratori.

I muscoli hanno bisogno di carburante per contrarsi e il carburante che usano è principalmente sotto forma di carboidrati e grassi. Gli sforzi del tratto digestivo forniscono alle cellule dei muscoli respiratori il carburante necessario.





# ... MA LA LORO INTERAZIONE NON È SOLO FISICA ... È ANCHE IMMUNOLOGICA

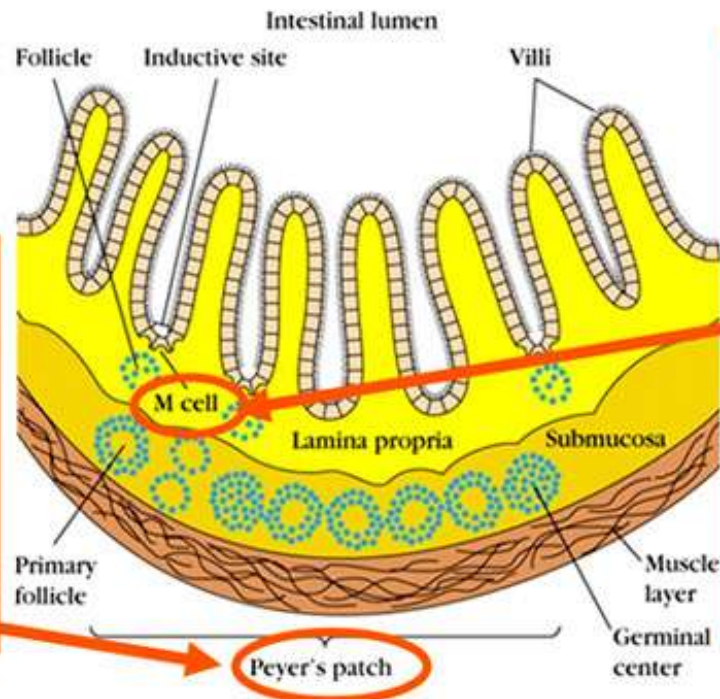


*Figura 2.1 – Il sistema immunitario delle mucose. L'immagine schematizza il sistema immunitario delle mucose (MALT), organizzato nella sua porzione respiratoria (NALT) e intestinale (GALT). Il MALT funziona come un unico, grande circuito immunitario che mette in comunicazione apparati molto diversi. Tramite le vie linfatiche e la circolazione sanguigna, cellule immunitarie attivate in una zona del circuito, per esempio a livello delle tonsille, possono raggiungere zone distanti, per esempio l'intestino, oppure la ghiandola mammaria.*

Il tessuto linfoide, associato con le mucose, si localizza nei tratti gastrointestinali, respiratorio e genitourinario, in forma di accumuli nodulari non incapsulati.

Le **placche del Peyer** sono gruppi di follicoli linfoidi, appartenenti al **GALT** (*gut associated lymphoid tissue*).

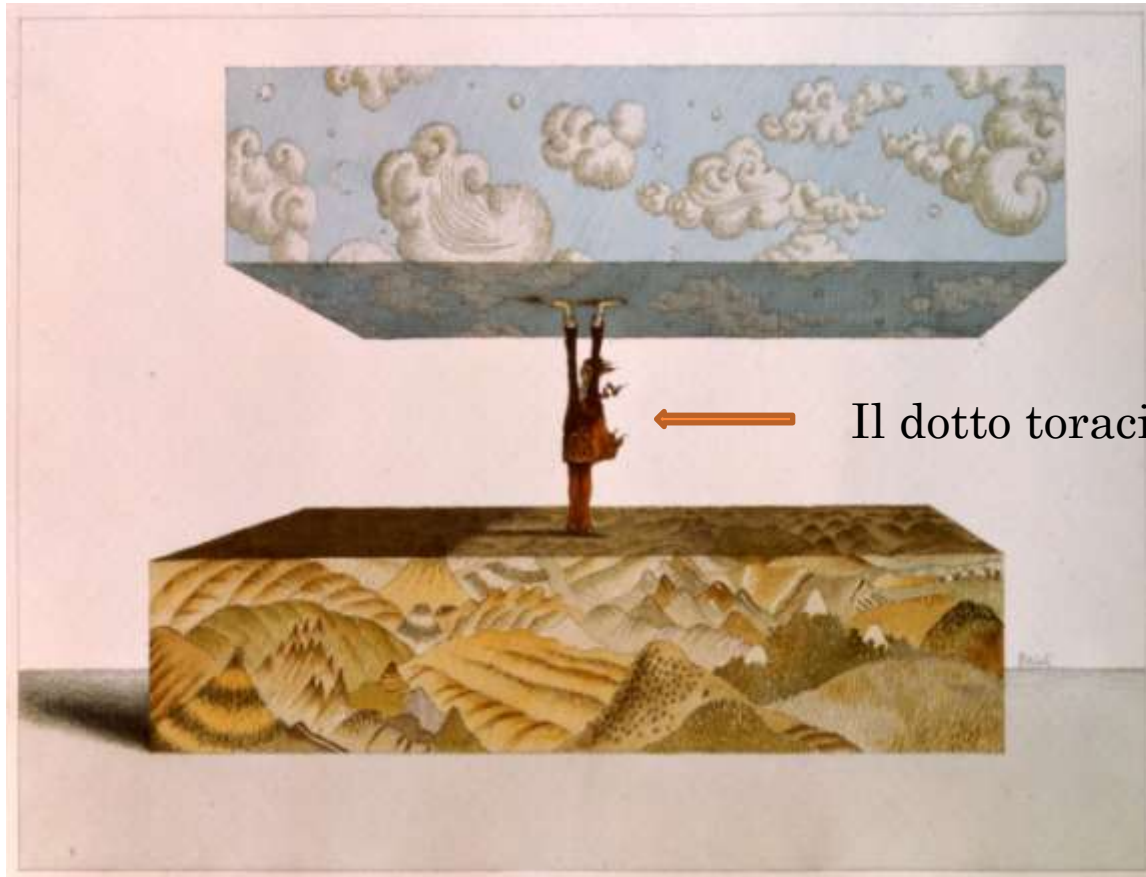
Sono distinguibili al microscopio come piccoli aggregati di forma sferoidale sporgenti tra i villi intestinali.



L'assorbimento a livello delle placche del Peyer avviene attraverso le **cellule M**.

Queste possono rappresentare "il cancello d'ingresso" preferenziale per antigeni o altre sostanze assorbite a livello intestinale, anche per la successiva elaborazione da parte del sistema immunitario.





← Il dotto toracico



# IL MICROBIOTA UMANO

Il **microbiota gastrointestinale** è l'insieme di microorganismi simbiotici che si trovano nel tubo digerente dell'uomo.

## Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease

*Matthew J. Bull, BSc, PhD; Nigel T. Plummer, PhD*

Integrative Medicine • Vol. 13, No. 6 • December 2014



# Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota

*Derrick R. Samuelson, David A. Welsh and Judd E. Shellito \**

Il microbiota intestinale interagisce con il sistema immunitario tramite:

1. **modulazione dell'attività dei linfociti T**
2. **produzione di acidi grassi a catena corta**
3. **sviluppo della tolleranza orale**
4. **controllo di infiammazione.**



# 4. REGULATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION

Several recent studies have provided insight into the role that the commensal microbiota has on influencing systemic inflammation.

By far, the most studied inflammation-suppressing taxa of the GI microbiota are from the genera of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*.

**TABLE 1 | Current understanding of the effects of the intestinal microbiota on systemic immunity.**

Microbial species or product	Effects on systemic immunity
<b>EFFECT OF THE INTESTINAL MICROBIOTA ON SYSTEMIC IMMUNITY</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroides fragilis</i> PSA+ strains</li> <li>• <i>Clostridial</i> cluster IV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higher levels of circulating CD4+T cells and Th1 cells</li> <li>• Enhances anti-inflammatory signaling</li> <li>• Expansion of lamina propria and systemic regulatory T cells</li> <li>• Increases IL-10 secretion</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bacteroides vulgatus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Influences T cell differentiation favoring a Th2 over a Th1 phenotype</li> <li>• Increases levels of IgE, IgG1, IL-4 and decreased IFN-<math>\gamma</math></li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Segmented Filamentous Bacteria</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Induces expansion of the Th17 cell population</li> <li>• Slight increase in Th1 cells</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lachnospiraceae</i></li> <li>• Loss of <i>Akkermansia</i>, <i>Ruminococcus</i>, <i>Pseudobutyribrio</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased production of butyric acid</li> <li>• Correlates with a decreased levels of RANKL</li> <li>• RANKL is expressed by T helper cells and is involved in DC maturation.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Parabacteroides distasonis</i> (Membrane Fractions)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Decreased levels of proinflammatory cytokines</li> <li>• Stabilization of the intestinal microbial ecology</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lactobacillus</i> spp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promote DC maturation and production of regulatory cytokines</li> <li>• Expansion of CD4+ regulatory T cells</li> </ul>



# MICRIOBIOTA INTESTINALE E INFEZIONI RESPIRATORIE VIRALI

Diversi studi dimostrano che il microbiota intestinale regola le risposte immunitarie dirette contro i virus respiratori.

Feeding bacteria or bacterial products may also affect the response to viral respiratory infection in humans, for administration of *L. acidophilus* and *B. animalis* to 3 to 5 year-old children resulted in reduced fever, rhinorrhea, cough, and antibiotic use.

[Pediatrics](#). 2009 Aug;124(2):e172-9. doi: 10.1542/peds.2008-2666. Epub 2009 Jul 27.

**Probiotic effects on cold and influenza-like symptom incidence and duration in children.**

[Leyer GJ](#)<sup>1</sup>, [Li S](#), [Mubasher ME](#), [Reifer C](#), [Ouwehand AC](#).

Oral treatment with a mixture of lyophilized bacterial extracts (OM-85BV) for the first 10 days of 3 consecutive months also reduced the cumulative number of respiratory infections and the number and duration of wheezing episodes.

[J Allergy Clin Immunol](#). 2010 Oct;126(4):763-9. doi: 10.1016/j.jaci.2010.07.038.

**The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children.**

[Razi CH](#)<sup>1</sup>, [Harmancı K](#), [Abacı A](#), [Özdemir O](#), [Hızlı S](#), [Renda R](#), [Keskin F](#).

# IL MERCATO DEI PROBIOTICI

*L'evoluzione del mercato dei probiotici negli ultimi anni sta ad indicare che, al di là dei fattori promozionali ed emozionali, esiste un vero razionale scientifico nel loro uso che progressivamente sta emergendo grazie alla ricerca sia italiana che straniera. Tale mercato cresce del 10 % circa ogni anno e il fatturato si aggira, almeno in Italia, in diverse centinaia di milioni euro/anno .Se la classe dei probiotici venisse inserita in quella del mercato etico occuperebbe il 18° posto per fatturato davanti a molti farmaci di fascia A come i beta bloccanti gli analgesici non narcotici le penicilline ad ampio spettro.*





# FERMENTI LATTICI VIVI "FIDES"

PREPARATI SOTTO LA DIREZIONE DEL  
Dott. Prof. FILIPPO CALZOLARI  
ORDINARIO di CHIMICA FARMACEUTICA all'UNIVERSITÀ di FERRARA



Soc. An. MAGGIONI & C.  
MILANO

Fermenti  
Lattici



Vivi  
"Fides"

Data di preparazione

Agos. 1939

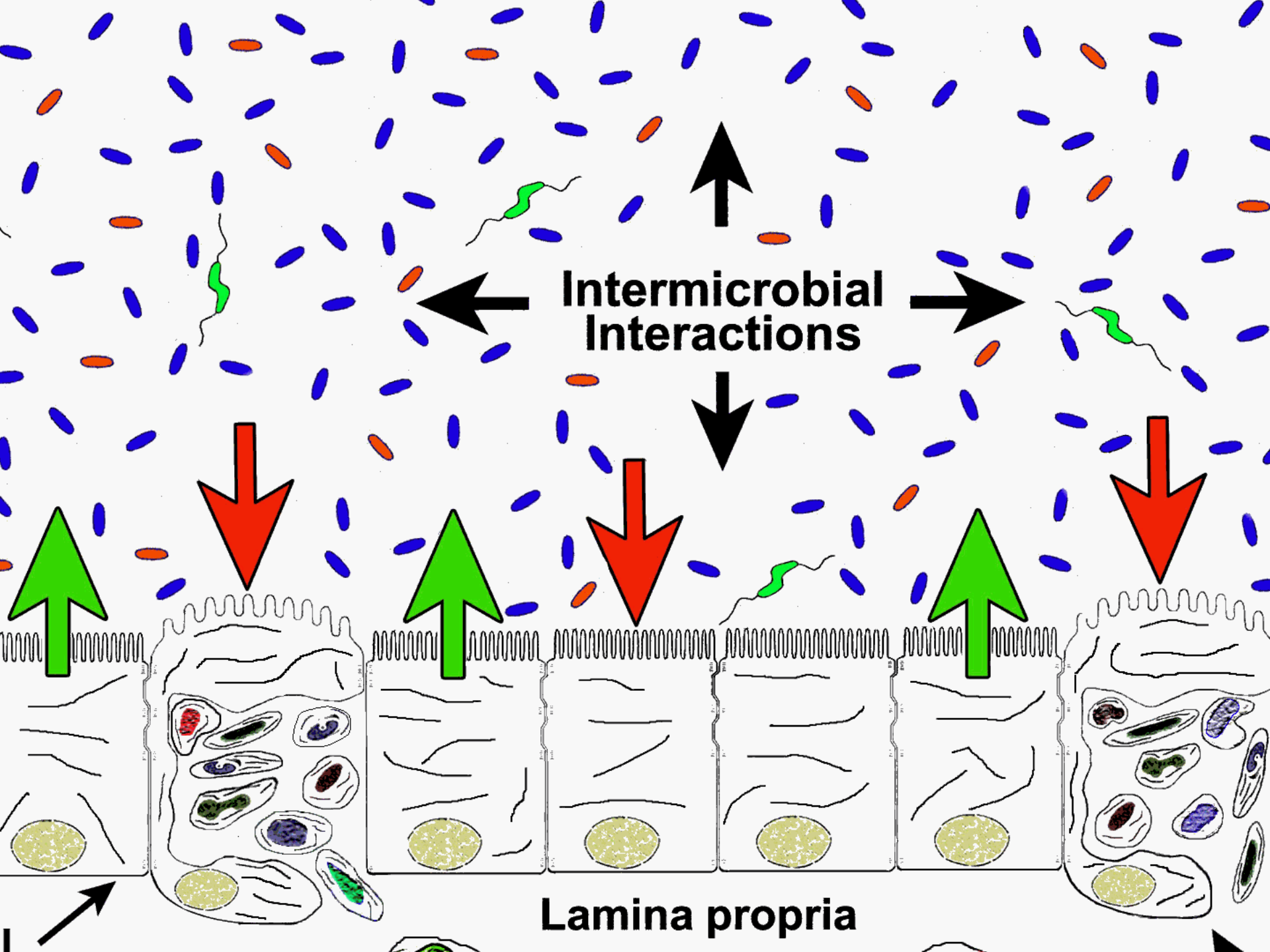
Garanzia fino al:

Feb. 1940

Germi vivi presenti in ogni c.c.  
200 milioni, pari a 1 miliardo  
circa per dose.

Il Direttore  
Preparatore

*Calzolari*



**Intermicrobial Interactions**

**Lamina propria**

LA COLO  
COLON..

**I brutti:**

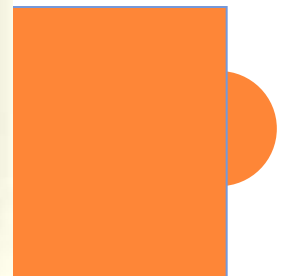
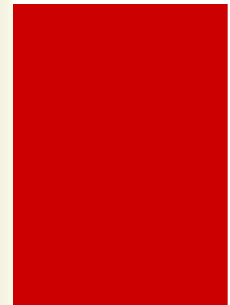
Bacillus Bacter  
Eubacterium

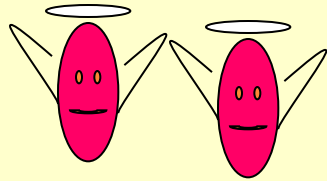
**I cattivi:**

Clostridium, Pe  
( producono an

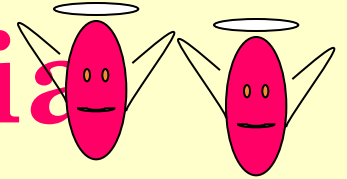
**I buoni:**

Bifidobacterium  
(Producono ac  
saccarolitici)





# Good bacteria



**Make vitamins**

**Aid digestion**

**Make food**

**Clean pollution**

**Battle bad bacteria**



**PATIENTS AND METHODS:** A randomized double-blinded controlled study including infants at the age of 6 months was conducted. Infants were assigned randomly to either follow-on formula supplemented with *L. fermentum* plus galactooligosaccharide (experimental group, EG), or the same formula supplemented with only galactooligosaccharide (control group, CG). The main outcome was the incidence of infections for the 6-month duration of the study.

**RESULTS:** The EG showed a significant 46% reduction in the incidence rate (IR) of gastrointestinal infections (EG:  $0.196 \pm 0.51$ , CG:  $0.363 \pm 0.53$ , IR ratio 0.54, 95% confidence interval [CI] 0.307-0.950,  $P=0.032$ ), 27% reduction in the incidence of upper respiratory tract infections (EG:  $0.969 \pm 0.96$ , CG:  $1.330 \pm 1.23$ , IR ratio 0.729, 95% CI 0.46-1.38,  $P=0.026$ ), and 30% reduction in the total number of infections (EG:  $1.464 \pm 1.15$ , CG:  $2.077 \pm 1.59$ , IR ratio 0.70, 95% CI 0.46-1.38,  $P=0.003$ ), at the end of the study period compared with CG.

**CONCLUSIONS:** Administration of a follow-on formula with *L. fermentum* CECT5716 may be useful for the prevention of community-acquired gastrointestinal and upper respiratory infections.



**METHODS:** A randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study was performed over at least 3 months during two winter/spring periods. Four hundred and seventy nine healthy children (aged 4-14) were supplemented daily with vitamins and minerals with or without the probiotic bacteria.

**RESULTS:** The total symptom score, the duration of common cold episodes, and days with fever during an episode were lower in the probiotic-treated group than in the control group: 79.3+/-7.4 vs. 102.5+/-12.2 points (P = 0.056), 7.0+/-0.5 vs. 8.9+/-1.0 days (P = 0.045), 0.24+/-0.1 vs. 1.0+/-0.3days (P = 0.017). A significantly higher enhancement of cytotoxic plus T suppressor cells (CD8+) and a higher enhancement of T helper cells (CD4+) was observed in the probiotic-treated group. Fecal lactobacilli and bifidobacteria increased significantly after probiotic upplementation.

**CONCLUSIONS:** *The intake of probiotic bacteria during at least 3 months significantly shortened common cold episodes by almost 2 days and reduced the severity of symptoms.*

[Clin Nutr.](#) 2005 Aug;24(4):481-91. Epub 2005 Apr 21.

**Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial.**

[de Vrese M](#)<sup>1</sup>, [Winkler P](#), [Rautenberg P](#), [Harder T](#), [Noah C](#), [Laue C](#), [Ott S](#), [Hampe J](#), [Schreiber S](#), [Heller K](#), [Schrezenmeir J](#).





A doubleblind, placebocontrolled trial was carried out in 398 children (1 to 5 years old) who were randomized into two groups to receive daily for 3 months either 100 mL of a product containing *Lactobacillus* (1010 bacteria/day) or a control without the probiotic. ARI episodes and symptoms, absenteeism and antibiotic administration were registered. In a subgroup of children, oropharyngeal and fecal samples were obtained to detect pathogens, total *Lactobacillus counts* and secretory IgA, respectively. When comparing groups, neither the number nor the duration of the ARI, nor the days of absenteeism or antibiotic administration were statistically different. No differences between the groups in the detection rates of *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the oropharyngeal samples were observed along the study. Fecal *Lactobacillus counts* as well as sIgA levels increased significantly during the study in the HN001 group, compared to the control (P = 0.027 and P = 0.048, respectively). In the conditions in which this study was carried out, the regular intake of *L. rhamnosus HN001* modulated the intestinal immune responses without affecting the frequency or severity of ARI in children.

Effects of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 on acute respiratory infections and intestinal secretory IgA in children

Journal of Pediatric Infectious Diseases 5 (2010) 353–362  
DOI 10.3233/JPI-2010-0267

Paola Cáceres<sup>a,b</sup>, Soledad Montes<sup>a</sup>, Natalia Vega<sup>a</sup>, Sylvia Cruchet<sup>a</sup>, Oscar Brunser<sup>a</sup> and Martin Gotteland<sup>a,\*</sup>



# NON ATTIVI

The aim of the present randomized, double-blind and placebo-controlled study was to investigate whether Biola, a commercial milk product with a combination of three different probiotic strains (*Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *L. acidophilus* LA-5, and *Bifidobacterium* Bb-12) given daily to 240 children younger than 3 years, during 7 winter months of their first year in a day-care centre, could prevent such infections. There was no significant difference between the two groups when analysing the total number of days with gastrointestinal and/or respiratory symptoms (26.5 days for the Biola group versus 26.9 days for the placebo group,  $p=0.52$ ). However, the results indicate that Biola may reduce the number of days with gastrointestinal symptoms only (1.7 days for the Biola group versus 3.0 days for placebo,  $p=0.02$ ). ***No significant difference between treatments was seen with respect to respiratory symptoms alone.***

Parameter	Biola	Placebo	<i>p</i> value
Gastrointestinal and/or respiratory symptoms (days)	26.5	26.9	0.52
Gastrointestinal symptoms (days)	1.7	3.0	0.02
Respiratory symptoms (days)	25.4	25.1	0.63
Absence due to illness (days)	7.5	8.5	0.16
Length of periods with symptoms (days)	5.4	4.7	0.88
Number of periods with symptoms	5.4	5.9	0.21

Effect of a probiotic milk product on gastrointestinal and respiratory infections in children attending day-care

HILDE KLOSTER SMERUD<sup>1</sup>, CHARLOTTE RAMSTAD KLEIVELAND<sup>1</sup>, ANETTE ROLL MOSLAND<sup>2</sup>, GISLE GRAVE<sup>1</sup> & STEIN-ERIK BIRKELAND<sup>2</sup>

*Microbial Ecology in Health and Disease*. 2008; 20: 80–85





# DERMATITE ATOPICA



## DEFINITION

- Atopic dermatitis is a chronic inflammatory disease of the skin primarily seen in the pediatric age group, characterized by dry skin, pruritus, erythema, edema, scaling, excoriations, oozing, lichenification
- Increasing prevalence, rising costs
- Together with asthma and allergic rhinitis forms part of the 'atopic triad'



# WHAT IS THE CAUSE?

- nobody has identified a single “cause”
- atopic dermatitis is a genetic disorder
- atopic children or their relatives may also have
  - asthma
  - allergic rhinoconjunctivitis
  - food allergies
  - urticaria



# ENVIRONMENTAL SUSPECTS???

- **urbanization**
- **outdoor pollution**
- **indoor pollution/insulated homes**
- **fewer infections/infestations**
- **changes in food processing**

**NOBODY KNOWS FOR SURE!!!!**



# PATHOPHYSIOLOGY

- specific gene abnormality not yet identified
- may be more than one disease
- down regulation of TH1 lymphocytes (TH1 cells activate IFN- $\gamma$  which inhibits IgE synthesis)
- upregulation of TH2 lymphocytes (TH2 cells activate IL-4 which inhibits IFN- $\gamma$ )



# DIAGNOSIS OF ATOPIC DERMATITIS

- This requires the presence of three or more major and three or more minor criteria as defined by Hanifin and Rajka

## *Major criteria*

1. Pruritus
2. Lichenification
3. Chronic or chronically relapsing course
4. Personal or family history of atopy

## *Minor criteria*

There are 23 minor criteria



# IS IT A FOOD ALLERGY?

- **no conclusive evidence that eczema is “a food allergy”**
- **atopic children have a higher incidence of urticaria or anaphylaxis to peanuts, eggs, fish, milk**
- **certain foods cause contact irritation and erythema eg. tomato sauce**

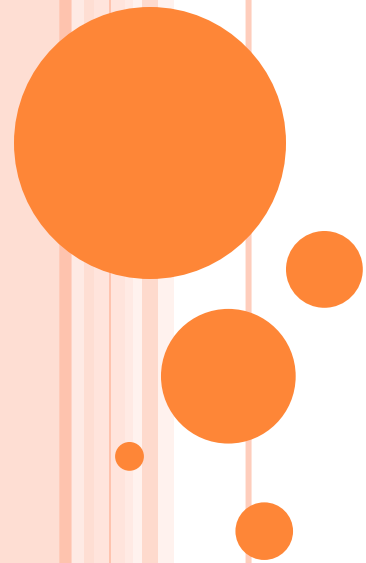


## WHAT ABOUT MILK?

- **breast-feeding does not protect against atopic dermatitis**
- **“allergen-free” diets in lactating women can compromise nutrition of the baby and mother**
- **Effect of cow’s milk formula or soy formula in infants with eczema difficult to evaluate**



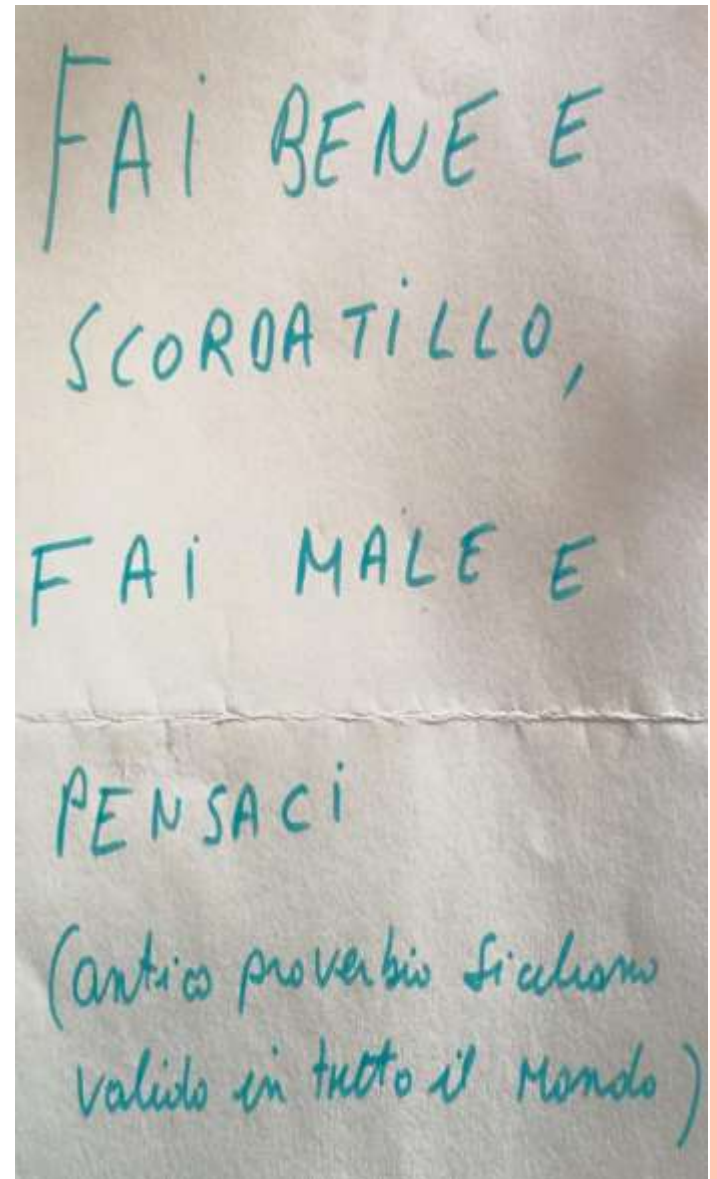




# ORTICARIA CRONICA



## VIDEO DA CARO DIARIO



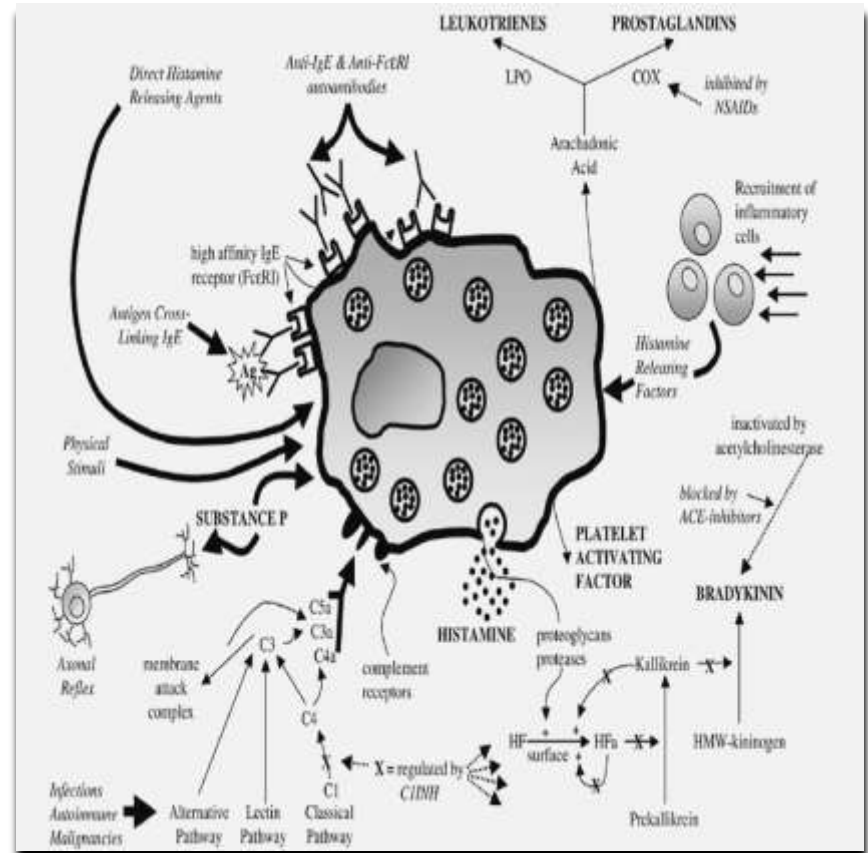
- Video patogenesi orticaria



# FISIOPATOLOGIA

Le manifestazioni cutanee rappresentano il risultato dell'attivazione dei mastociti, e in misura minore dei basofili, indotta dai differenti agenti causali, con liberazione di numerosi mediatori della flogosi, tra cui istamina, eicosanoidi, citochine e chemochine

(R.Ferdman Clin Ped Emerg Med 2009; 8:72-80)



○ Video angioedema

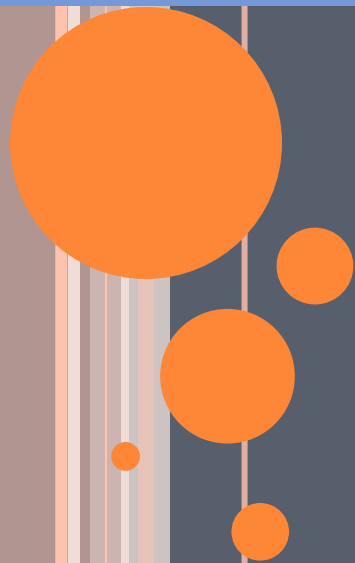


# L'orticaria cronica è una malattia allergica?

1. Sì sempre

1. Nella gran parte dei casi

2. In una minoranza dei casi



# CLASSIFICAZIONE

QUADRI CLINICI	FENOTIPI	POSSIBILI EZIOLOGIE
<b>1) OC comune</b>	<i>Idiopatica</i> <i>Autoimmune</i> <i>Secondaria</i>  <i>Sindromica</i>	Non nota Anticorpi anti-FcεR1α Infezioni/Infestazioni/ Malattie sistemiche S. Di Muckle-Wells, S. di Schnitzler
<b>2) OC inducibile</b>	<i>Da causa fisica:</i> Dermografica Ritardata da pressione Da freddo Da calore Vibratoria Solare Acquagenica Colinergica  <i>Da allergeni o pseudoallergeni</i>	Sfregamento cutaneo Pressione sulla cute Oggetti, cibi, ambiente freddo Oggetti, cibi, ambiente caldo Strumenti vibranti Esposizione al sole Contatto con acqua Emozioni, esercizio fisico  Lattice, alimenti, additivi



# CLASSIFICAZIONE

QUADRI CLINICI	FENOTIPI	POSSIBILI EZIOLOGIE
<b>3) OC vasculitica</b>		Infezioni (HBV, HCV, streptococco), malattie autoimmuni
<b>4) Angioedema isolato</b>	<i>Idiopatico</i> <i>Ereditario/Familiare</i>  <i>Inducibile</i>  <i>Secondario</i>	Non nota Deficit quantitativo/funzionale di C1 INH Fattori fisici (pressione, freddo), farmaci (FANS, ACE-inibitori) Come per OC comune secondaria





# STUDIO RETROSPETTIVO RANDOMIZZATO

**Obiettivo:** indagine sulle cause di orticaria cronica

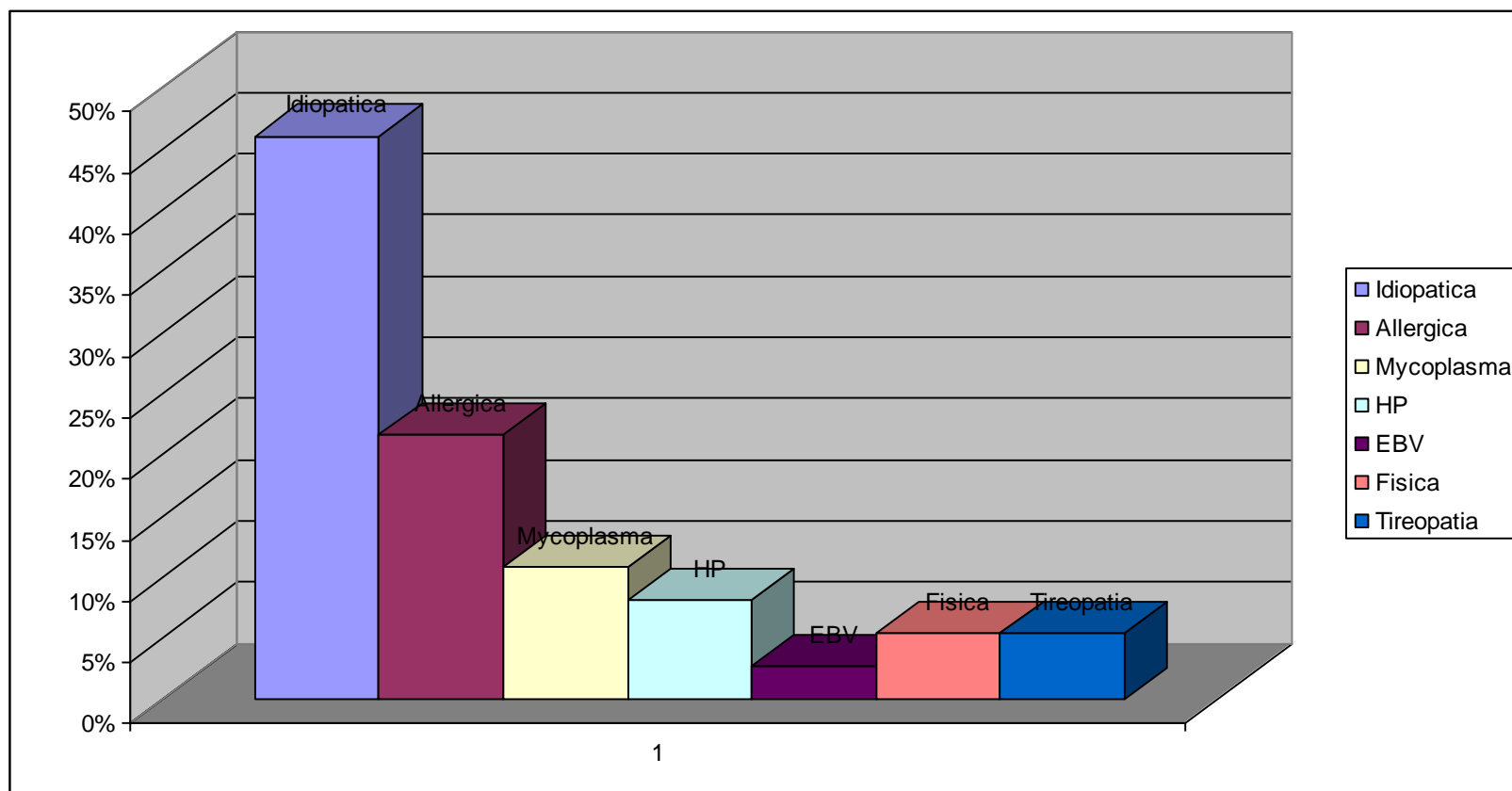
**Materiali e metodi:** 37 bambini (età media 6.1 anni) affetti da OC, ammessi nella nostra U.O. tra Gennaio 2004 e Settembre 2011.

Durata media della degenza: 3.6 giorni

**Esami eseguiti:** emocromo con formula, VES, PCR, TAS, transaminasi, C3, C4, IgA, IgG, IgM, ANA, AMA, ARA ASMA, ANCA, FT3, FT4, TSH, Anti TG, Anti TPO, EMA, tTG, Ab anti-Mycoplasma, anti-Chlamydia, anti-EBV, Esame urine e urinocoltura, esame chimico-fisico e parassitologico feci, HP nelle feci, skin prick test inalanti e alimenti, test del cubetto di ghiaccio



# RISULTATI



# ALLERGIA

NOME	SESSO	ETA' AL RICOVERO	DURATA DEL RICOVERO	PRICK TEST	IgE totali	IgE specifiche	AUTOIMMUNITA'
P.M.P.	F	8 anni, 8 mesi	3 gg	D.Pteronys- simus; D. Farinae	742 IU/ml	D.Farinae (IV); D.Pteron (III); Graminacee (II)	Ndr
R.G.	M	7 anni, 3 mesi	2 gg	Ndr	814 IU/ml	Pomodoro (III); Uova (III)	Ndr
M.G.	M	12 anni, 6 mesi	4 gg	D.Pteronys- simus; D. Farinae; Olivo	1326 IU/ml	D.Pteronys- simus (IV); D. Farinae (IV); Olivo (III)	Ndr
P.M.	M	14 anni, 7 mesi	3 gg	D.Pteronys- simus; D. Farinae; Olivo Graminacee; Parietaria	610 IU/ml	D.Pteronys- simus (IV); D. Farinae (IV); Olivo (III) Graminacee (III); Parietaria (III)	Ndr

# ALLERGIA

NOME	SESSO	ETA' AL RICOVERO	DURATA DEL RICOVERO	PRICK TEST	IgE totali	IgE specifiche	AUTOIMMUNITA'
R.D.	M	9 anni, 1 mese	3 gg	D.Pteronysimus; D. Farinae	383 IU/ml	D.Pteronysimus (III); D. Farinae (III)	Ndr
L.D.P.	M	6 anni, 8 mesi	3 gg	D.Pteronysimus; D. Farinae	653 IU/ml	D.Pteronysimus (IV); D. Farinae (IV)	Ndr
R.E.	F	12 anni, 10 mesi	3 gg	Ndr	337 IU/ml	D.Pteronysimus (III); D. Farinae (III); Nocciole (III); Semi di soia (II); Pomodoro (II) Grano (II)	Ndr
B.M.	F	8 anni, 8 mesi	6 gg	Ndr	283 IU/ml	D.Pteronysimus (III); D. Farinae (III); Parietaria(II)	ASCA: 1/80

# RIEPILOGO

	<b>ORTICARIA INFETTIVA</b>	<b>ORTICARIA ALLERGICA</b>	<b>ORTICARIA IDIOPATICA</b>
<b>DURATA MEDIA DELLA DEGENZA</b>	3.25	3.37	4.06
<b>ETA' MEDIA AL RICOVERO</b>	6.45	10.13	5.21



# ALLERGIA ALIMENTARE

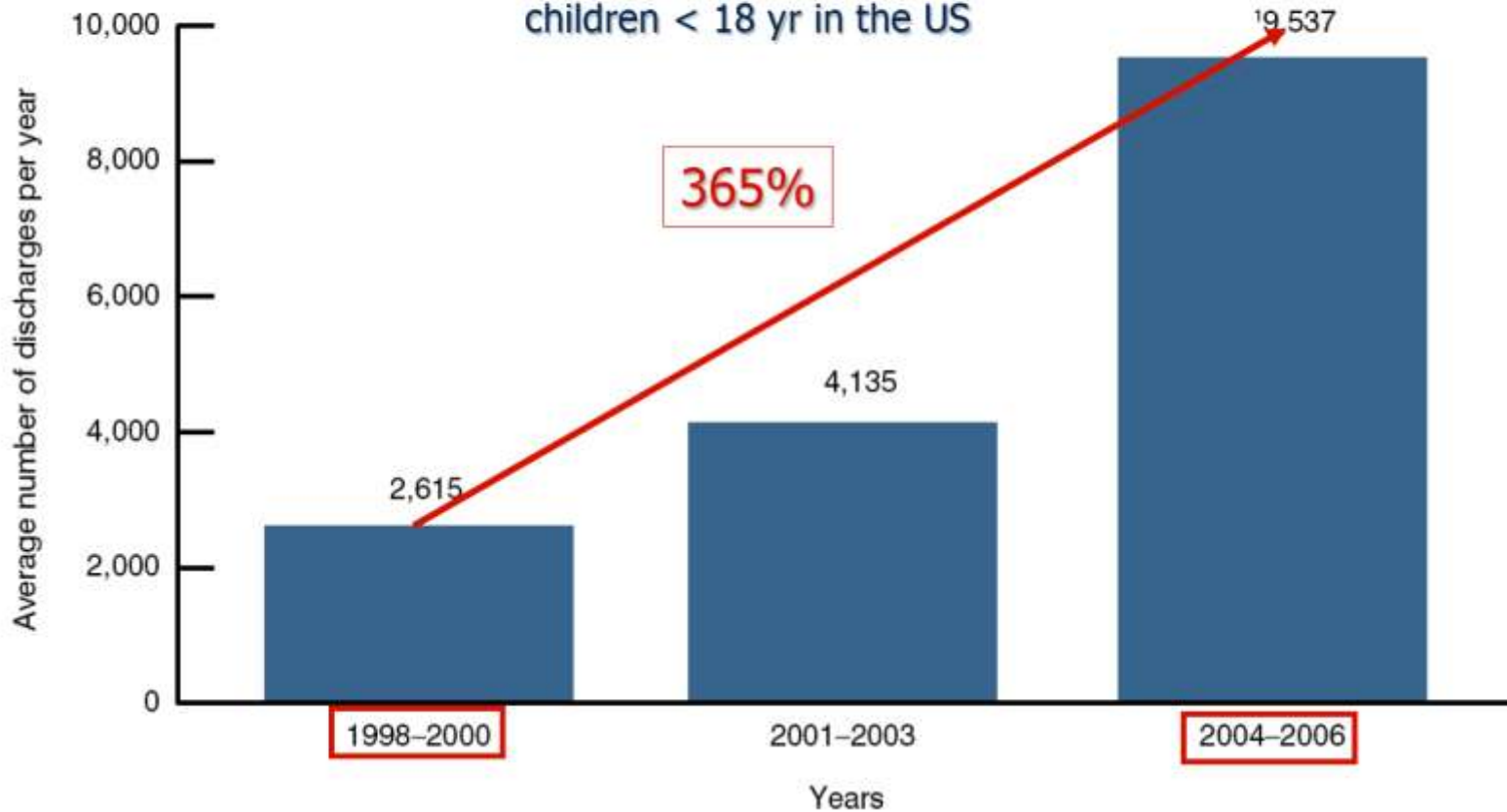


# Prevalenza di allergia alimentare



## Allergia Alimentare

Annual hospital discharges with any diagnosis related to food allergy in children < 18 yr in the US



*NIAID-Sponsored Expert Panel. J Allergy Clin Immunol 2010*



# Prevalenza di allergia alimentare

## Food Allergy Among Children in the United States

Amy M. Branum and Susan L. Lukacs

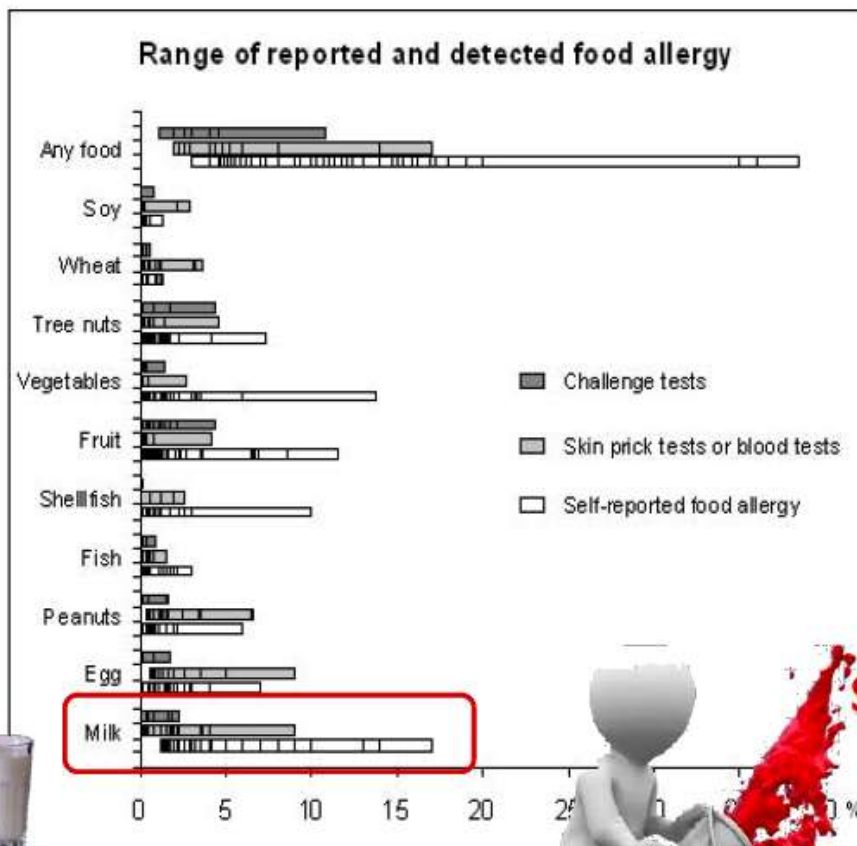
*Pediatrics* 2009;124;1549

5%





# Prevalenza di allergia alimentare



"Allergia"  
sovrastimata



# Classificazione dell'allergia

## Ipersensibilità

### Non allergica o Intolleranza

*(escluso meccanismo immunologico)*

### Allergica

*(meccanismo immunologico definito o fortemente sospetto)*

#### IgE-mediata

*APLV  
Asma  
Eczema atopico  
Oculorinite*

#### Non IgE-mediata

*IPLV  
Eczema non atopico  
Malattia celiaca  
Gastroenterite eosinofila*



# APLV/IPLV: manifestazioni cliniche

## **Manifestazioni gastro-intestinali**

Sindrome orale allergica

Anafilassi gastrointestinale

Reflusso gastro-esofageo

Esofagite eosinofila

Enteropatia

Enterocolite

Proctite/proctocolite

Stipsi

Gastroenterite eosinofila

Coliche del lattante

## **Manifestazioni cutanee**

Eczema atopico

Orticaria

## **Manifestazioni respiratorie**

Rinite

Asma



# APLV/IPLV

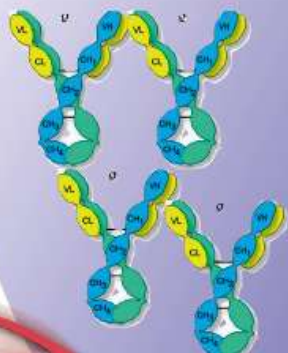
Esofagite/gastrite/gastroenterocolite  
eosinofilica allergica



Enterocolite, Enteropatia, Proctite  
da proteine alimentari



Ipersensibilità GI  
Immediata



Disturbi della motilità su base  
allergica (GER- Stipsi)

*Danno da interazione tra  
cellule T, Mast cellule e  
nervi periferici*



(Sampson HA. JACI 2001;120:1026)

# ALLERGIA ALLE PROTEINE DEL LATTE VACCINO E MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE

L'Allergia alle Proteine del Latte Vaccino (APLV) è una reazione immunitaria avversa ad una o a più proteine del latte vaccino (soprattutto caseina e b-lattoglobulina).

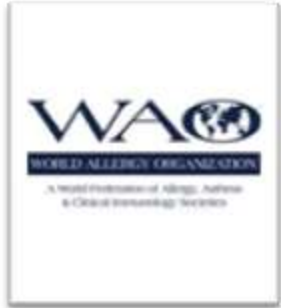
Si tratta della più comune allergia alimentare e colpisce tra il 2% e il 3% dei bambini, generalmente prima del terzo anno d'età, con un picco tra i primi 3-5 mesi.



# APLV/IPLV: diagnosi

*Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21 (Suppl. 21): 1–125  
DOI: 10.1111/j.1399-3038.2010.01068.x

© 2010 John Wiley & Sons A/S  
PEDIATRIC ALLERGY AND  
IMMUNOLOGY



## World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines

- *If oral food challenge required for IgE mediated allergy – do only food challenge and no other tests.*
- *High pretest probability: No food challenge – use SPT with  $\geq 3$  mm cut-off to diagnose FA.*
- *Average pretest probability - do only food challenge and no other tests to diagnose or rule out FA.*
- *Low pretest probability: No food challenges – use SPT  $< 3$  mm to rule out FA*

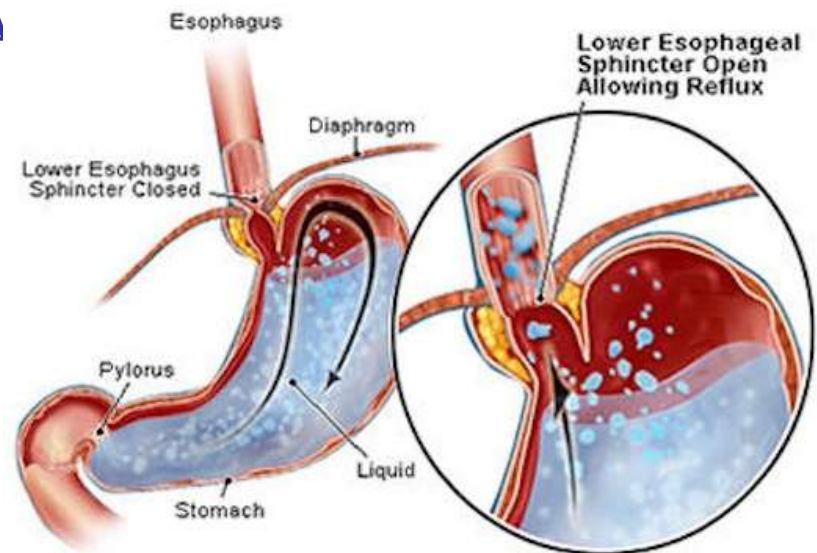


## **Reflusso Gastro-Esofageo e Malattie Respiratorie**



# REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO

PASSAGGIO INVOLONTARIO ED INCOSCIENTE ,  
NELL'ESOFAGO, DI UNA PARTE DEL  
CONTENUTO GASTRICO, SENZA  
COMPARTECIPAZIONE DELLA MUSCOLATURA  
GASTRICA E A





# RICORDO DI ANATOMIA ED EMBRIOLOGIA

- L'esofago si sviluppa dall'intestino primitivo a seguito di sepimentazione dell'albero tracheo-bronchiale ed esofago
- La crescita caudale è completata tra la quarta e la settima settimana di gestazione, a cui segue la segmentazione dei tratti
- Il segmento inferiore toracico ed addominale costituiscono la giunzione esofago-gastrica: **BARRIERA ANTI-REFLUSSO.**



# **FISIOPATOLOGIA: FATTORI CONDIZIONANTI L'INSORGENZA E LA LESIVITA' DEL RGE**

- ANOMALIE DEL LES : IPOTONIA,  
RILASCIAMENTO TRANSITORIO SPONTANEO**
- ANOMALIE MOTILITA' ANTRO-DUODENALI**
- L. PORZIONE INTRA-ADDOMINALEESOFAGO**
- COMPOSIZIONE MATERIALE REFLUITO E  
TEMPO DI CONTATTO MUCOSO**
- CAPACITA' DI CLEARING**

**PATOGENESI MULTIFATTORIALE**



# SINTOMATOLOGIA

- VOMITO E RIGURGITO
- EMATEMESI
- RIFIUTO AD ALIMENTARSI
- ARRESTO DI CRESCITA
- ANEMIA
- PIROSI
- SINTOMI RESPIRATORI
- SINDROME DI HERBST



# COMPLICANZE RESPIRATORIE

- Tosse, dispnea, apnea
- Sintomatologia simil-asmatica
- Ricorrenza degli eventi respiratori durante tutto l'anno (anche in estate)
- Risoluzione della sintomatologia dopo terapia antireflusso



# MECCANISMI PATOGENETICI

- Aspirazione nelle vie aeree del contenuto refluito
- Broncospasmo riflesso
- Laringospasmo riflesso
- Apnea riflessa di origine centrale
- Peggioramento della sintomatologia in posizione supina

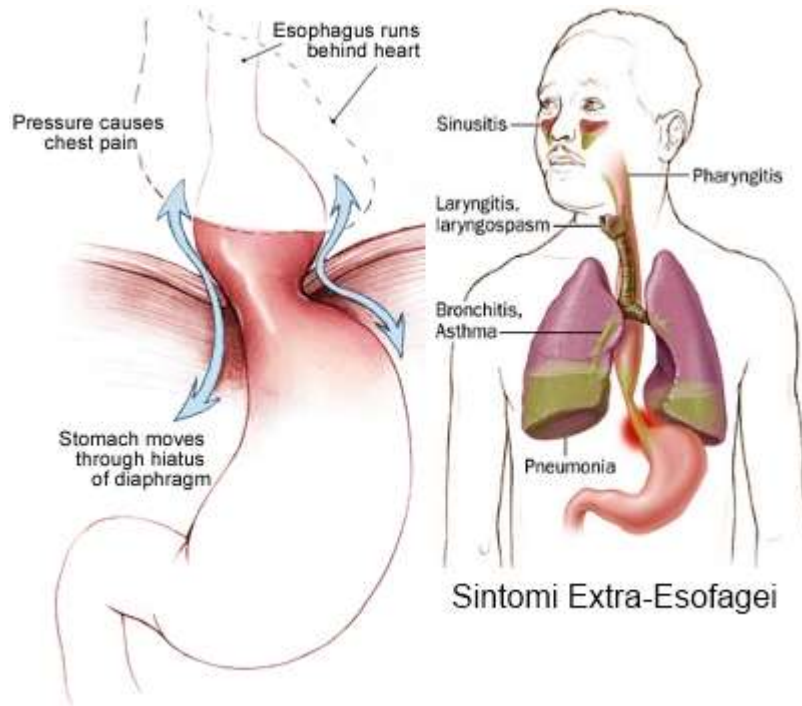


# DIAGNOSI: PH METRIA : PARAMETRI

- **% DI TEMPO DI RGE 24 ORE**
- **REFLUSSI DOPO 2 ORE DAI PASTI**
- **EPISODI DI RGE > 5 MIN**
- **EPISODIO PIU' LUNGO**
- **DECUBITO Più IDONEO**
- **FOLLOW UP**



# IL CIRCOLO VIZIOSO RGE/ASMA/RGE



Il RGE favorisce l' ASMA attraverso tre modalità :

**1) *Microaspirazione di materiale gastrico*** favorita anche da una imperfetta deglutizione cui contribuirebbe non solo una immaturità funzionale, relativamente frequente nel lattante sano ma anche una flogosi faringo-laringea provocata dallo stesso RGE .

**2) *Riflesso vagale*** che partendo dalla mucosa esofagea arriva al SNC e di qui si riflette sulla parete bronchiale.

**3) *Riflesso assonico locale*** con produzione di neurochine a livello bronchiale.

[Am J Med.](#) 2003 Aug 18;115 Suppl 3A:55S-59S.

**Possible mechanisms of influence of esophageal acid on airway hyperresponsiveness.**

[Stein MR](#)<sup>1</sup>.

# ... MA ANCHE ASMA E POLMONITI COME CAUSA DI RGE

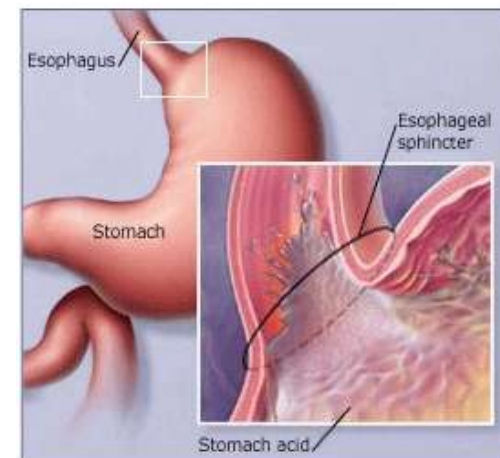
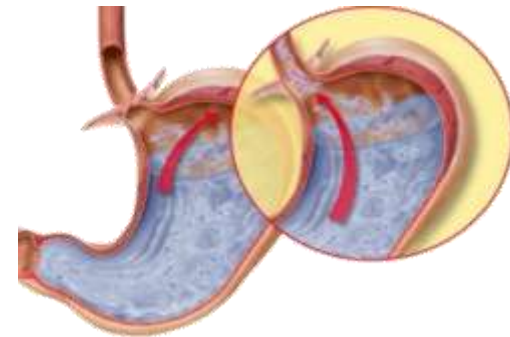
Dig Dis Sci. 2003 Jun;48(6):1050-6.

**Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease.**

Wunderlich AW<sup>1</sup>, Murray JA.

La broncostruzione e in particolare la tosse favoriscono il RGE determinando:

- 1) un *iperdistensione polmonare* con abbassamento del diaframma
- 2) un *aumento del gradiente toraco-addominale* con risucchio di materiale gastrico verso il torace
- 3) un *rilassamento dello sfintere esofageo inferiore*.





Che la tosse, in particolare, non sia sempre la conseguenza ma spesso anche la causa del RGE è documentato dall'osservazione che 1 volta su 4 essa precede il RGE invece di seguirlo

Dig Dis Sci. 2003 Jun;48(6):1050-6.

**Temporal correlation between chronic cough and gastroesophageal reflux disease.**

Wunderlich AW<sup>1</sup>, Murray JA.

Del tutto improbabile è invece che farmaci antiasmatici come teofillina,  $\beta$ 2-stimolanti, steroidi riescano a modificare in modo clinicamente importante la secrezione gastrica e il tono dello sfintere esofageo inferiore ...

Chest. 2006 Apr;129(4):1051-6.

**The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey.**

Nordenstedt H<sup>1</sup>, Nilsson M, Johansson S, Wallander MA, Johnsen R, Hveem K, Lagergren J.

... anche perché a ridurre drasticamente gli effetti collaterali contribuiscono le nuove tecniche di inalazione (spray-MDI+distanziatore)

Chest. 2001 Oct;120(4):1184-9.

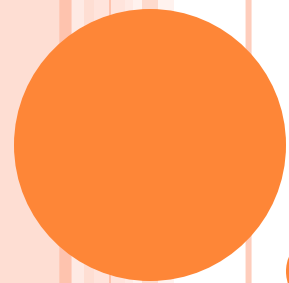
**The effects of an inhaled beta(2)-adrenergic agonist on lower esophageal function: a dose-response study.**

Crowell MD<sup>1</sup>, Zayat EN, Lacy BE, Schettler-Duncan A, Liu MC.

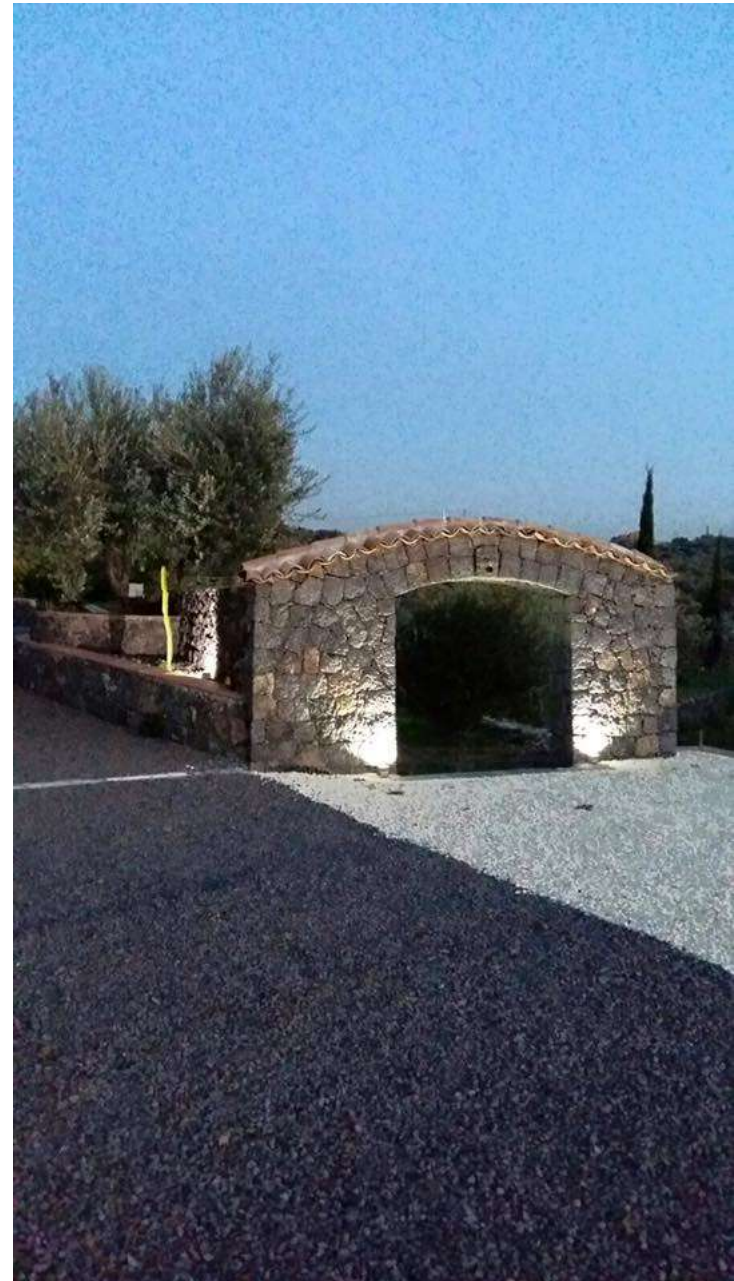
# MALATTIA DA REFLUSSO GASTRO-ESOFAGEO E MALATTIA RESPIRATORIA

La malattia da reflusso gastro-esofageo può presentarsi con una grande varietà di sintomi difficili da valutare.  
Si stima che il quadro clinico tipico della malattia sia presente nel 50-60% dei casi.

Spesso il reflusso è accompagnato da ***sintomi extraesofagei o atipici.***  
Il rilievo clinico del ruolo della MRGE nell'insorgenza dei sintomi extraesofagei è stato confermato da numerosi studi recenti ed è oggi argomento di grande interesse.  
Le manifestazioni extraesofagee associate alla MRGE sono rappresentata sia da sintomi che da lesioni flogistiche.  
I sintomi **atipici della MRGE sono prevalentemente a carico del distretto oro-faringeo e delle vie aeree. In particolare, attualmente si stima che i sintomi respiratori siano presenti nel 10 - 60% dei pazienti affetti da MRGE**



ASMA



# INTRODUCTION

- Asthma is more diverse than **extrinsic & intrinsic** forms; it is a disorder of many faces that is now being better understood from emerging knowledge of innate & adaptive immune functions
- Considerable animal & clinical studies suggest that several **newly discovered mechanisms of the innate & adaptive immune responses** are contributing to a better understanding and management of asthma
- This presentation will focus on asthma to illustrate how a knowledge of basic immunology is finding application in the practice of allergy and clinical immunology



# PHENOTYPES AND ENDOTYPES

- Disease 'phenotypes' describe 'clinically observable characteristics' of a disease without direct relationship to an underlying pathophysiology. (Rackemann)
- Disease '**endotypes**' describe subtypes of a disease defined by intrinsically 'distinct pathogenetic mechanism(s)'.
- In asthma, phenotypes describe unique clinical & morphologic characteristics and are clinically relevant to presentation, triggers, and RX but do not relate to the underlying pathological mechanism.
- Since asthma endotypes describe disease subtypes mechanistically, endotyping asthma therefore could eventually lead to improved & individualized management of patients with asthma.



# INITIAL GUIDELINE APPROACH TO ASTHMA

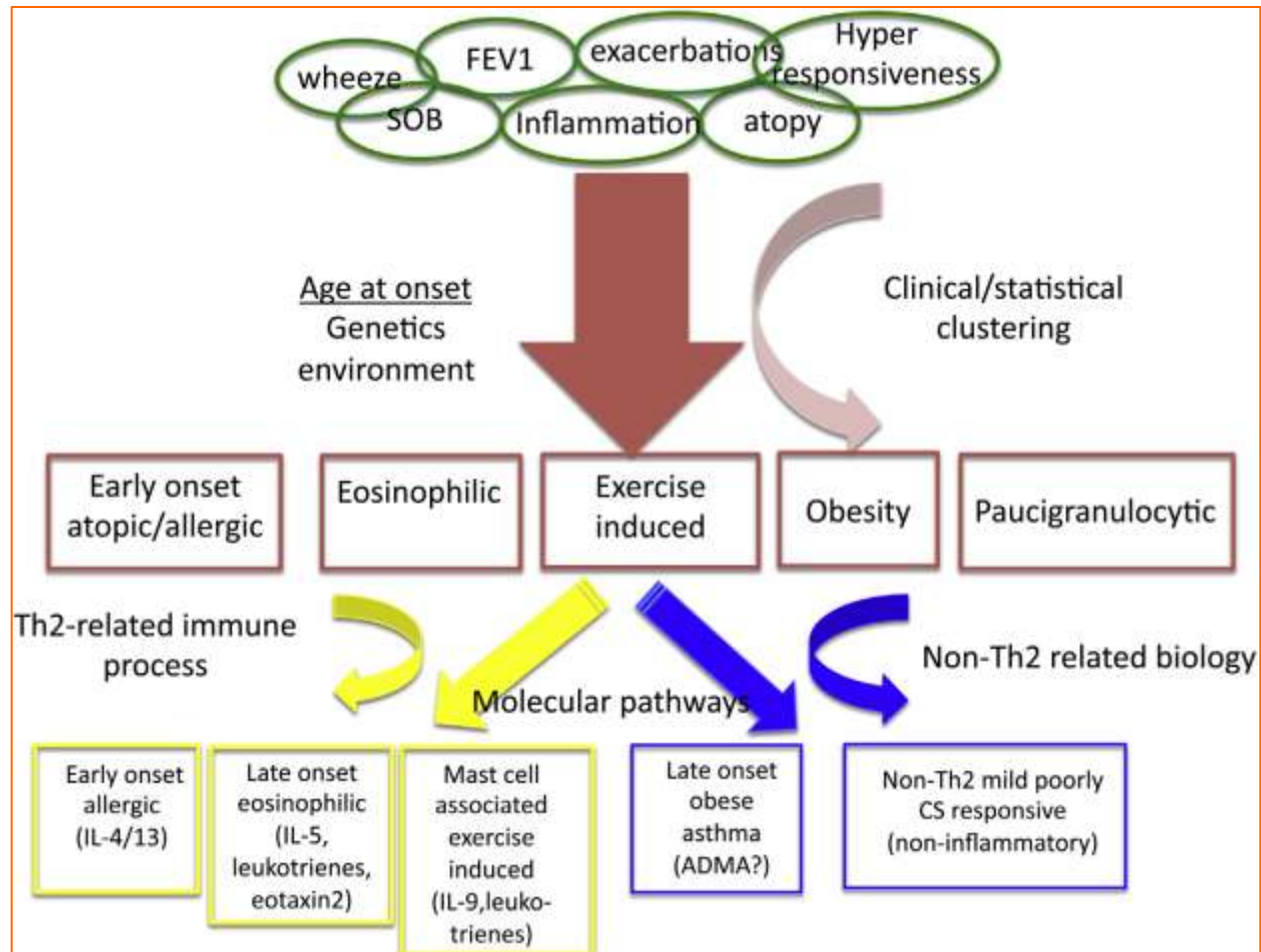
“One Size Fits All”



- ...erity
- ...diagnosis, poor
- Majority of ...nd to CS and  $\beta$ -agonists



# ASTHMA AND PHENOTYPES



# ASTHMAS ARE VARIABLE....

- ...in control
- ...in severity
- ...in response to therapy
- ...in natural history
- ...in risk for adverse outcomes
- ...in the relationship among features of disease
- ...in the relationship between outcomes





# DIMENSIONS OF CONTROL

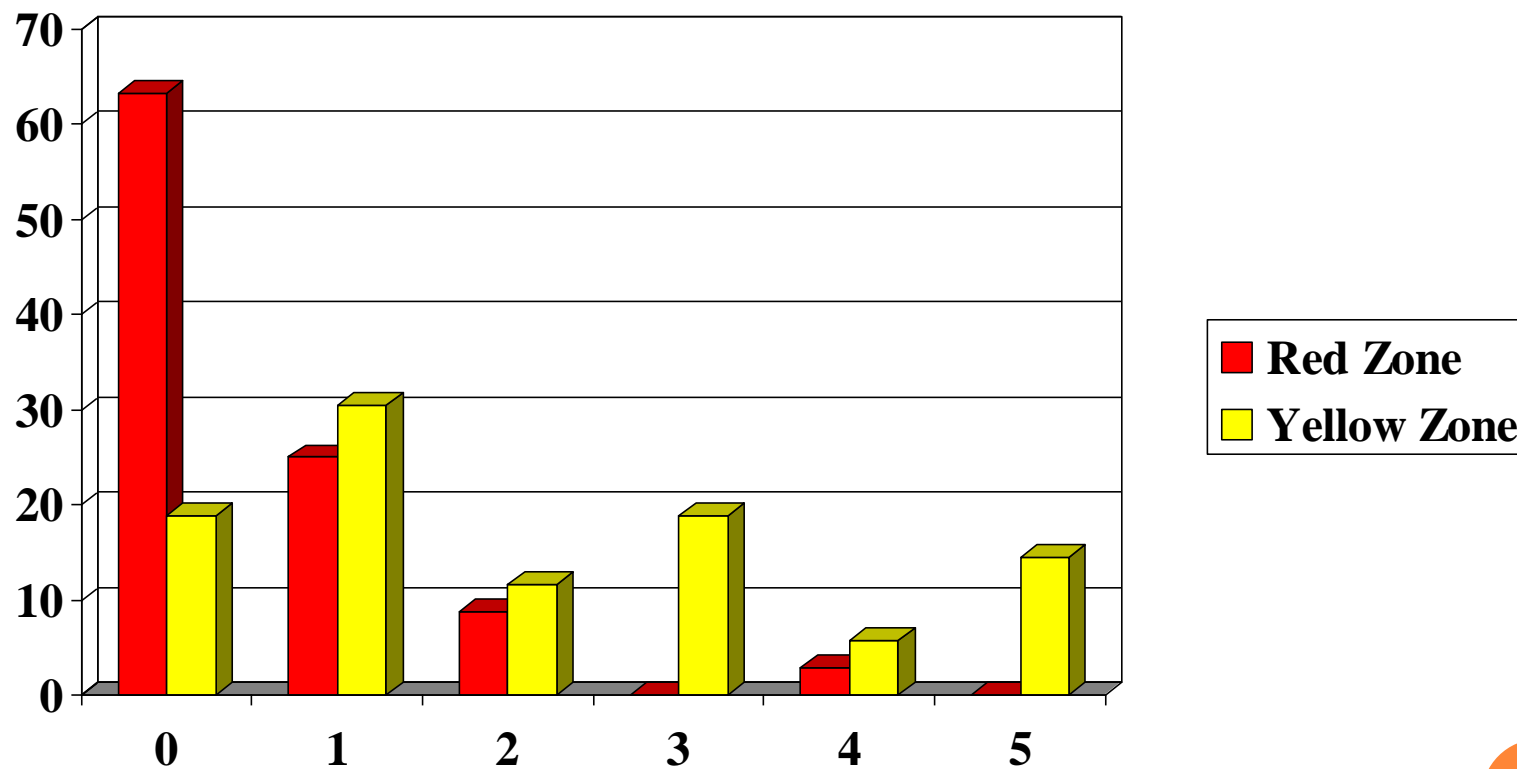
## HOW THE DISEASE AFFECTS THE ORGANISM

- Physiology
- Symptoms (nocturnal, exercise)
- Quality of life and Activities of Daily Living
- Medications (adverse events, adherence)
- Health Care Utilization (function of exacerbations)
- Comorbidities



# INNER CITY, PEDS CLINIC, 3 MONTH PARENTAL SURVEY

80% PERSISTENT 20% INTERMITTENT

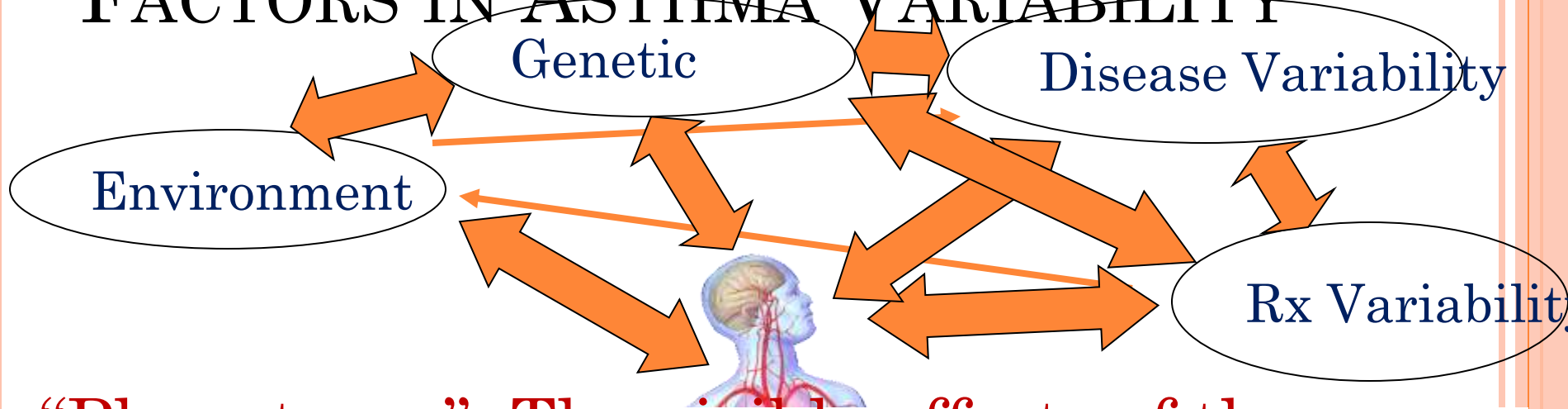


## ASTHMA IS A SYNDROME, NOT A DISEASE

- The Asthma phenotype is highly variable (clinically, pathologically and physiologically)
- Response to ALL therapy is highly variable
  - BHR and Reversible airflow obstruction does not predict response to therapy
- Outcomes do not necessarily correlate with each other
- There are Outcome phenotypes



# FACTORS IN ASTHMA VARIABILITY



“Phenotypes”: The visible effects of the interaction between Genetic Makeup and the Environment

Patient Display on One Day-One Time Patient over Time

N.B.: There are 21 arrows. Probability combinations are  $21^{21}$

# FIBROSI CISTICA

Malattia genetica letale più frequente della razza caucasica



**1 : 2500**

Prevalenza

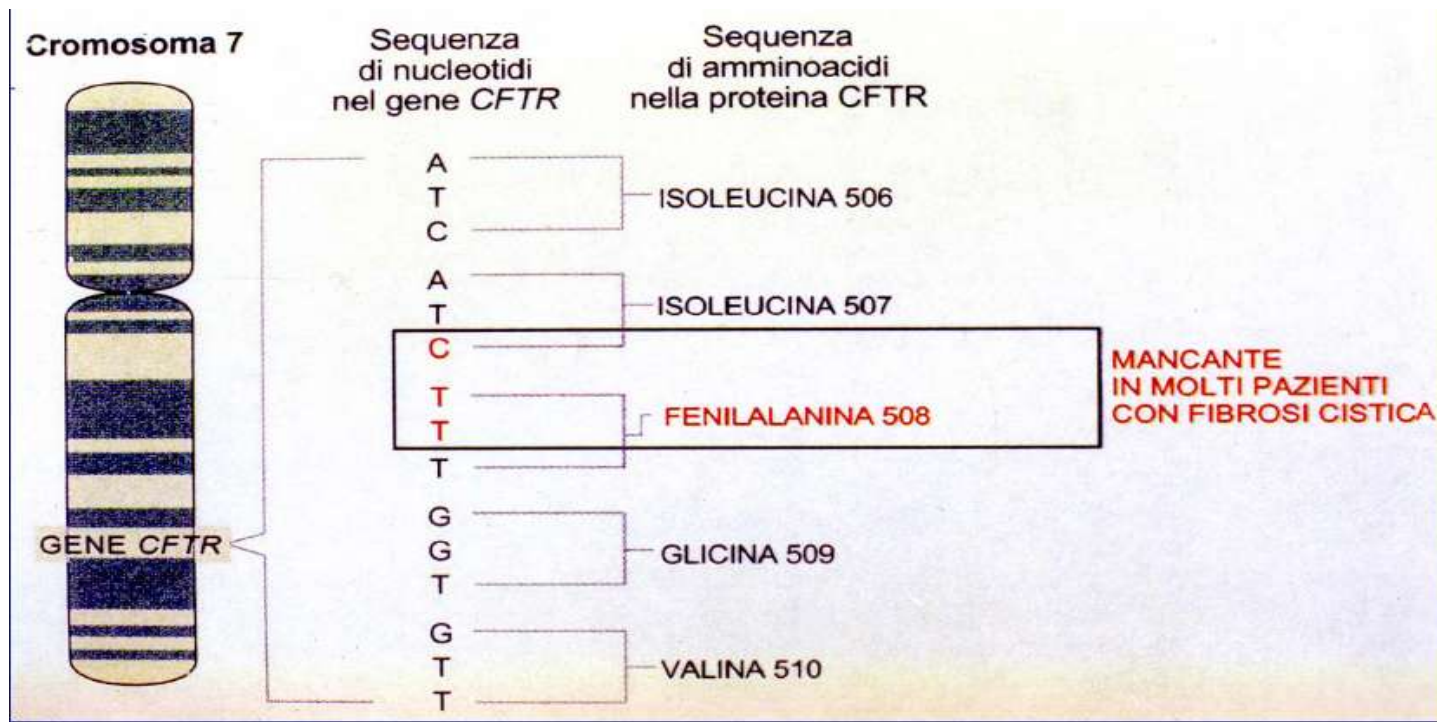
**1 : 25**

Portatori



# BASI GENETICHE

- Malattia monogenica, autosomica, recessiva



# BASI GENETICHE

- La FC è causata da una sintesi difettosa della proteina CFTR (trasportatore di membrana di  $\text{Na}^+$  e  $\text{Cl}^-$ )
- Sono state osservato più di 1800 mutazioni responsabili della patologia
- La severità della patologia è correlata agli effetti su ogni organo coinvolto di ogni singola mutazione



# Segni e sintomi della Fibrosi Cistica

- Aspetti generali**
- Deficit della crescita (malassorbimento)
  - Carenza di vitamine (vitamine A,D,E,K)

- Naso e seni paranasali**
- Polipi nasali
  - Sinusiti

- Fegato**
- Steatosi epatica
  - Ipertensione portale

- Colecisti**
- Cirrosi biliare secondaria
  - Ittero ostruttivo neonatale
  - Colelitiasi

- Ossa**
- Osteoartropatia ipertrofica
  - Dita a bacchetta di tamburo
  - Artrite
  - Osteoporosi

- Intestino**
- Ileo da meconio
  - Peritonite da meconio
  - Prolasso rettale
  - Invaginazione
  - Volvolo
  - Colonopatia fibrosante (stenosi)
  - Appendicite
  - Atresia intestinale
  - Sindrome di ostruzione intestinale distale
  - Ernia inguinale

- Polmoni**
- Bronchiectasia
  - Bronchite
  - Bronchiolite
  - Polmonite
  - Atelectasia
  - Emottisi
  - Pneumotorace
  - Malattia reattiva delle vie aeree
  - Cuore polmonare
  - Insufficienza respiratoria
  - Ostruzione mucoide dei bronchi
  - Aspergillosi broncopolmonare allergica

- Cuore**
- Ipertrofia del ventricolo destro
  - Dilatazione arterie polmonari

- Milza**
- Ipersplenismo

- Stomaco**
- Malattia da reflusso gastroesofageo

- Pancreas**
- Pancreatiti
  - Carenza di insulina
  - Iperglicemia sintomatica
  - Diabete

- Apparato riproduttivo**
- Infertilità (aspermia, assenza condotti deferenti)
  - Amenorrea
  - Ritardo della pubertà



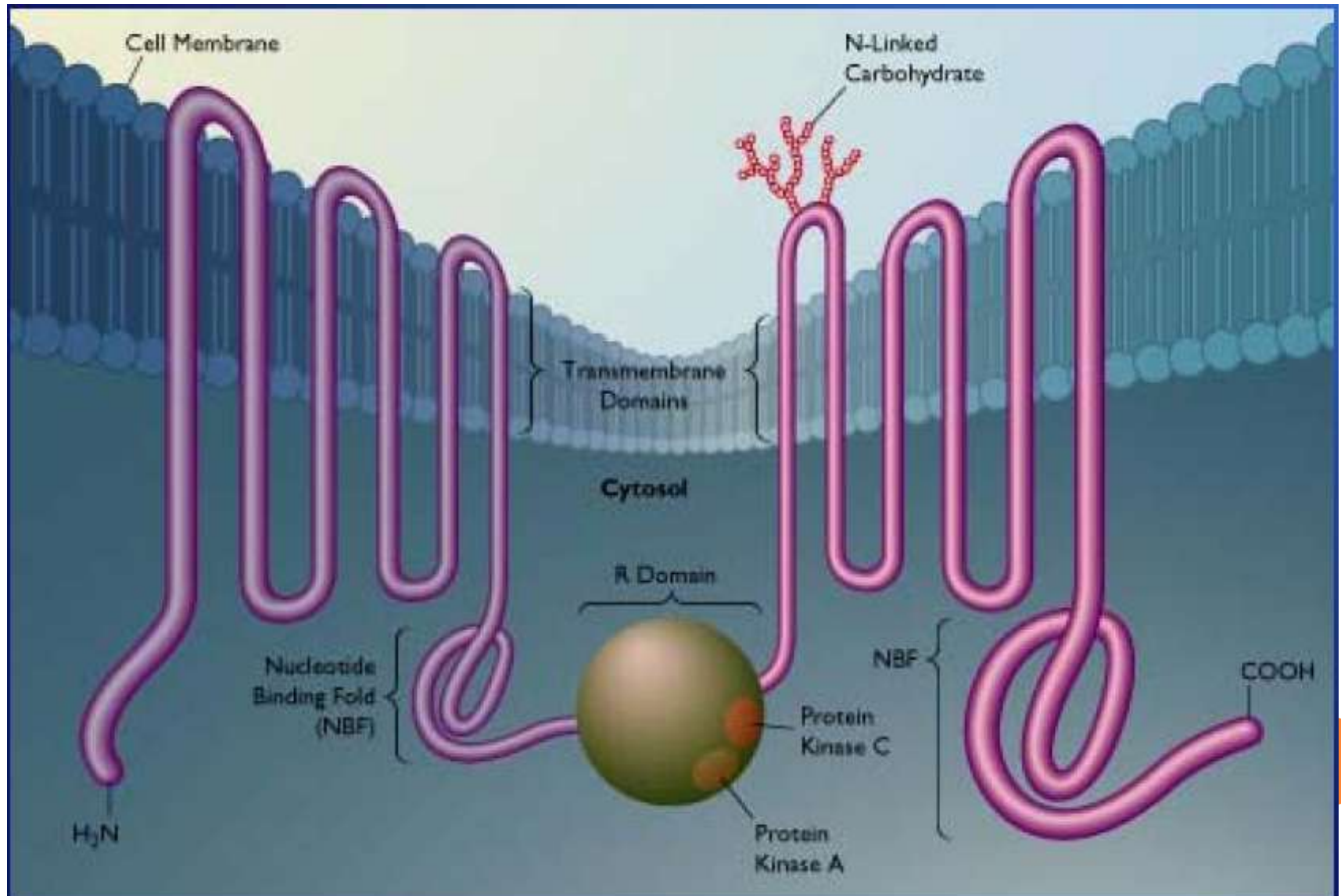


# FIBROSI CISTICA

- Patologia genetica, cronica, progressiva, che coinvolge il sistema ghiandolare dell'intero organismo
- Ha carattere ingravescente
- Attualmente l'aspettativa di vita dei pazienti affetti dalla forma classica è di circa 40 anni



# CFTR è una proteina transmembrana con funzione di canale ionico



## Gli organi colpiti dalla fibrosi cistica

Il difetto genetico che è alla base della fibrosi cistica compromette il funzionamento di diversi organi, facendo sì che dotti e canali vengano ostruiti, di solito da muco denso o da altre secrezioni.

### VIE AEREE

L'ostruzione e l'infezione delle vie bronchiali impedisce la respirazione. Le infezioni che distruggono progressivamente i polmoni sono responsabili di gran parte delle morti dovute alla fibrosi cistica.

### FEGATO

Il blocco dei dotti biliari compromette la digestione e la funzionalità epatica nel 5 per cento dei pazienti circa.

### PANCREAS

L'occlusione dei dotti, nell'85 per cento dei pazienti, impedisce al pancreas di liberare fondamentali enzimi nel tubo digerente, a volte provoca anche il diabete.

### INTESTINO TENUE

L'occlusione del canale intestinale da parte di feci compatte richiede l'intervento chirurgico in circa il 10 per cento dei neonati.

### APPARATO RIPRODUTTIVO

L'assenza dei dotti deferenti rende sterile il 95 per cento dei maschi. Anche le donne possono essere rese sterili da un «tappo» di muco denso che impedisce l'ingresso del seme nell'utero.



### CLUTE

Il malfunzionamento delle ghiandole sudoripare fa sì che il sudore contenga quantità eccessive di sale (cloruro di sodio). La misurazione del contenuto di cloro nel sudore è importantissima per la diagnosi.

La Fibrosi Cistica  
si manifesta con forme  
cliniche molto  
differenziate

Polisintomatiche, gravi  
(tipiche)

Oligosintomatiche

Monosintomatiche, lievi  
(atipiche)

**Oligo-polisintomatiche:  
Con o senza pancreas sufficienza**

**Forme tipiche**

**GENOTIPO**

**FENOTIPO**

**Forme atipiche e/o CFTR correlate**

**Oligo-monosintomatiche:**

**Assenza congenita dei vasi deferenti (CAVD)**

**Ipertripsinemia neonatale**

**Bronchiectasie disseminate**

**Pancreatiti croniche idiopatiche**

**Bronchiti croniche**

**Rinosinusiti croniche**

**Poliposi nasale**

**Episodi di disidratazione**

# CONCLUSIONI

Riconoscere importanza alle interazioni tra l'apparato digerente e quello respiratorio e considerare alcune malattie come “ sindromi” quali l'asma, la dermatite atopica, la fc etc

Tale interazioni avvengono per

- a) **contiguità**
- b) **sistema immunitario**
- c) **alterazione di geni che interagiscono con la proteina cftr presenti nelle cellule mucipare**

# QUELLE CHE SI DEFINISCONO LE CATTIVE COMPAGNIE



lung





*Questo è il luogo  
dove la natura e  
l'uomo convivono  
pacificamente*

# QUALCOSA È CAMBIATO

