



Efficacia dell'uso del Pidotimod nel trattamento della rinite allergica in una popolazione pediatrica

Brindisi et al. *Italian Journal of Pediatrics* (2020) 46:93
<https://doi.org/10.1186/s13052-020-00859-8>

Italian Journal of Pediatrics

RESEARCH

Open Access

Efficacy of Pidotimod use in treating allergic rhinitis in a pediatric population



Giulia Brindisi^{1*}, Anna Maria Zicari¹, Laura Schiavi¹, Alessandra Gori¹, Maria Pia Conte², Massimiliano Marazzato², Giovanna De Castro¹, Lucia Leonardi¹ and Marzia Duse¹

GIULIA BRINDISI

DIPARTIMENTO DI IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA,
POLICLINICO UMBERTO I, SAPIENZA, UNIVERSITA' DI ROMA, ROMA

CONTATTO

**giulia.brindisi
@uniroma1.it**

L'ostruzione cronica nasale è una frequente condizione, spesso sottostimata, che può condizionare negativamente la qualità della vita dei bambini in età scolare e delle loro famiglie. Le patologie che più spesso sono implicate come causa di ostruzione nasale nei bambini sono la rinite allergica (RA) e l'ipertrofia adenoidea (IA), spesso correlate anche alle infezioni respiratorie ricorrenti.

La prevalenza della RA è stata stimata tra il 2 e il 25% circa nei bambini, a seconda dell'età. L'infiammazione allergica cronica della mucosa nasale è responsabile dei sintomi di secrezione nasale sierosa, prurito, starnutazione ricorrente, ostruzione e grave congestione, offrendo terreno fertile per lo sviluppo di infezioni a livello locale. La tempesta citochinica dell'infiammazione allergica porta ad una compromissione dell'immunità naturale con una ridotta espressione dei recettori Toll like (TLR) ed una diminuzione della produzione di γ -Interferone (γ -IFN). Tutto questo è responsabile della

prolungata sopravvivenza ed aumentata replicazione virale, spiegando, almeno in parte, come i bambini allergici siano più suscettibili alle infezioni da virus quali il Virus Respiratorio Sinciziale ed il Rhinovirus.

Anche l' IA è molto comune nei bambini in età prescolare e spesso è associata sia alle infezioni ricorrenti delle vie aeree superiori che alle malattie allergiche. Le caratteristiche cliniche della IA, sono conseguenza soprattutto dell'ostruzione nasale, ed includono la respirazione orale notturna e/o diurna, il russamento, il timbro vocale di tipo nasale e la facies adenoidea. L' IA è una condizione dinamica e potenzialmente reversibile dopo terapia medica adeguata; tuttavia le infezioni croniche, sia virali che batteriche, possono essere implicate sia nel mantenimento della flogosi e che dell'ipertrofia delle stesse adenoidi.

Come e se questa suscettibilità possa essere spiegata dalla variabilità della flora del microbiota nasale è ancora controverso.

Le cavità nasali sono colonizzate da una comunità microbica temporalmente stabile, e rappresentano un ecosistema poco studiato verso il quale solo di recente sta crescendo l'interesse. Gli Actinobatteri, principalmente *Propionibacterium* e *Corynebacterium spp.*, ed il phylum *Firmicutes*, in particolare del genere *Staphylococcus spp.*, sono le specie predominanti che colonizzano le cavità nasali. Tra questi, lo *Staphylococcus aureus* sembra giocare il ruolo principale influenzando la composizione del microbiota nasale stesso. In aggiunta esso contiene un gran numero di virus, specialmente nei bambini di età prescolare con infezioni del tratto respiratorio superiore (URTI). La suscettibilità all'URTI è fisiologica nei primi anni di vita ed è dovuta alla maturazione lenta e incompleta del sistema immunitario. Sono state proposte diverse strategie che implicano l'uso di immunomodulatori o pre-probiotici, con incoraggiamenti risultati sia nelle patologie allergiche che nelle URTI. L'efficacia degli immunomodulatori potrebbe essere dovuta all'azione diretta sui meccanismi dell'immunità naturale e adattativa. Per quanto riguarda i probiotici, le modificazioni del microbiota dovute all'aggiunta di batteri selezionati potrebbero indurre un virtuoso cross-talk tra il microbiota stesso ed il sistema immunitario, con una migliore eliminazione dei patogeni.

Sebbene RA e IA presentino un'eziopatogenesi diversa, hanno in comune una infiammazione minima cronica che sostiene l'ostruzione nasale; quindi sarebbe importante ed utile valutare l'effetto di un immunomodulatore su questa infiammazione minima cronica con possibili effetti clinici e microbiologici.

Abbiamo pertanto condotto presso l'unità operativa di Allergologia Pediatrica del Policlinico Umberto I uno studio con lo scopo di valutare in bambini di età 6-12 anni, affetti da RA e / o IA l'efficacia di un immunomodulatore (Pidotimod) sia sull'ostruzione nasale che sulla possibile variazione della composizione del microbiota nasale stesso.

Sono stati arruolati 76 bambini: quelli con rinite allergica sensibilizzati agli acari della polvere sono entrati nel gruppo RA, quelli con ipertrofia adenoidea nel gruppo IA, quelli con entrambe le condizioni nel gruppo RA / IA e quelli senza nessuna delle due condizioni patologiche nel gruppo controlli (CTRL).

Alla prima visita tutti i bambini hanno effettuato skin prick test (SPT), endoscopia nasale a fibre ottiche, rinomanometria anteriore (AAR), spirometria ed i tamponi nasali per la valutazione microbiologica della flora nasale. Inoltre hanno compilato un questionario detto nasal symptom score (NSS) per la valutazione soggettiva del grado e della severità dell'ostruzione nasale.

Bambini con RA e/o IA hanno iniziato il trattamento con Pidotimod per 1 mese (1 fiala al giorno per 30 giorni). Dopo 1 mese sono stati rivalutati eseguendo le stesse procedure effettuate all'arruolamento.

L'outcome primario del nostro studio è stato valutare l'ostruzione nasale dopo il trattamento per 30 giorni con Pidotimod; l'outcome secondario è stato invece identificare l'eventuale miglioramento dei sintomi nasali tramite la valutazione dell'NSS e dei cambiamenti nella microflora nasale pre e post trattamento.

Si è dimostrato che dopo trattamento, tutti i bambini hanno migliorato il loro flusso nasale medio (mNF) rispetto ai valori basali. Nei bambini con RA il mNF ha raggiunto i valori del gruppo di controllo, mentre in quelli con RA ± IA il valore del mNF è risultato addirittura inferiore rispetto al gruppo CTRL e al gruppo RA dopo trattamento con immunostimolante. Tuttavia non sono state trovate differenze nella composizione della microflora nasale tra tutti i vari gruppi e nell'ambito dello stesso gruppo, pre e post trattamento.

Questo è il primo studio che ha valutato gli effetti funzionali del Pidotimod sull'ostruzione nasale in bambini con RA e/o IA. I nostri dati hanno dimostrato che la somministrazione di Pidotimod è stata in grado di migliorare notevolmente il flusso nasale in poche settimane (30 giorni) e che questo effetto non è stato mediato da variazioni nella microflora nasale bensì potrebbe essere dovuto ad una diminuzione del grado di infiammazione. La composizione e la prevalenza delle specie considerate (*M. catarralis*, *C. pseudodiphtheriticum*, *S.pneumoniae*, *S.aureus*, *S. epidermidis*, *H.influenzae*) non differiva infatti in modo significativo tra i bambini con RA, IA e RA + IA o nei controlli. Quindi il profilo microbiologico dei bambini trattati e dei controlli, non risultando significativamente modificato dopo un mese di terapia con Pidotimod, ha confermato quanto la popolazione microbica nasale, almeno nella parte anteriore del naso, sia relativamente stabile.

Il Pidotimod ha mostrato in aggiunta un eccellente profilo di tollerabilità e sicurezza oltre ad una significativa efficacia nel modulare la risposta immunitaria e nel controllare le IRR. Studi in vivo ed in vitro hanno dimostrato che esso potrebbe migliorare la risposta immunitaria, influenzando sia l'immunità adattativa sia quella innata. È in grado infatti di indurre la maturazione delle cellule

dendritiche con il rilascio di citochine ed altre molecole pro-infiammatorie, guidando la proliferazione e la differenziazione delle cellule T verso un fenotipo di tipo Th1. Inoltre, come mostrato in uno studio ex vivo, il Pidotimod potrebbe modulare le funzioni delle cellule epiteliali delle vie aeree, aumentando anche l'espressione del recettore Toll-like-2 (TLR-2) sulla loro superficie che è coinvolto nel riconoscimento di numerosi batteri, funghi e virus.

Nel nostro studio abbiamo indirettamente osservato un effetto rapido del Pidotimod che dopo solo 1 mese di trattamento ha indotto nei bambini con RA un significativo miglioramento del flusso nasale rispetto ai bambini IA, suggerendo che ciò sia dovuto alla sua azione immunologica ed antiinfiammatoria. Dove è presente invece anche una componente anatomica ostruttiva, come nella IA, la risposta è stata minore, perché la risoluzione dell'ipertrofia potrebbe essere più lenta. Tuttavia, è possibile che anche una specifica attività antiallergica del Pidotimod possa contribuire a questi risultati come dimostrato dagli studi condotti da Gourgiotis et al. nel 2001 e da Zhai et al. nel 2011. In tali studi infatti bambini che hanno ricevuto Pidotimod in aggiunta alle comuni terapie per la RA o all'immunoterapia allergene specifica, hanno mostrato un netto miglioramento dei parametri immunologici e della funzione respiratoria rispetto ai controlli. Pertanto, in tali studi gli autori concludevano che il Pidotimod fosse in grado di influenzare l'equilibrio Th1 / Th2 con un ruolo antiallergico.

Il nostro studio pilota ha confermato che il Pidotimod ha un effetto clinico sulla stimolazione del sistema immunitario nei bambini con infiammazione ed ostruzione nasale e ciò è ancora più evidente nei soggetti allergici. I limiti del nostro studio sono stati tuttavia il numero esiguo di casi ed il breve tempo di osservazione. È quindi ipotizzabile che il prolungamento della terapia con Pidotimod anche nei bambini con IA possa portare ad una riduzione della stessa, sebbene sia più lenta e progressiva. Tuttavia punto di forza sono stati da un lato la scelta della popolazione campione che ci ha permesso di confrontare diversi tipi di infiammazione (sia allergica che non) e dall'altro lo studio oggettivo di parametri, come il flusso nasale, grazie alla AAR.

In questa prospettiva la discrepanza tra risultati oggettivi, come il flusso nasale, e quelli soggettivi come il NSS, conferma ulteriormente l'importanza di una rilevazione oggettiva dell'ostruzione nasale grazie alla AAR soprattutto in età pediatrica. Infatti i bambini spesso sottovalutano l'ostruzione nasale e non sono in grado di fornire una misurazione reale dei loro sintomi.

In conclusione questo studio pilota ha dimostrato per la prima volta che l'uso di una molecola immunomodulante come il Pidotimod sia in grado di dare un rapido miglioramento dell'ostruzione nasale, soprattutto nei bambini RA; tale effetto sembra non essere mediato da cambiamenti consistenti nella composizione del microbiota nasale, quindi si raccomandano ulteriori studi per indagare i meccanismi immunologici e microbiologici sottostanti.