

Tubercolosi, vaccinazione con il Bacillo Calmette-Guérin e malattie allergiche: risultati dall'International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Fase Due

Carsten Flohr¹, Gabriele Nagel², Gudrun Weinmayr², Andrea Kleiner², Hywel C. Williams³, Nadia Ait-Khaled⁴, David P. Strachan⁵ & the ISAAC Phase Two Study Group*

¹ Department of Paediatric Allergy & Dermatology, St John's Institute of Dermatology, St Thomas' Hospital and King's College London, London, UK; ² Institute of Epidemiology and Medical Biometry, University of Ulm, Ulm, Germany; ³ Centre for Evidence Based Dermatology, University of Nottingham, Nottingham, UK; ⁴ International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union), Cheraga, Algeria; ⁵ Division of Community Health Sciences, St. George's University of London, London, UK

Parole chiave

tubercolosi; bacillo Calmette-Guérin; asma; malattia allergica; eczema.

Abstract

Alcuni studi hanno suggerito un effetto protettivo dell'infezione micobatterica (TB) sul rischio di malattia allergica, ma pochi studi hanno esaminato l'associazione tra le due. Pertanto abbiamo investigato se la malattia tubercolare e la vaccinazione con il bacillo Calmette-Guérin (BCG) nelle fasi iniziali della vita proteggano contro la malattia allergica. Le informazioni sui sintomi di malattia allergica, sulla malattia tubercolare pregressa, e sulla vaccinazione BCG così come sui potenziali fattori confondenti erano raccolte tramite questionari rivolti ai genitori da un set casualmente selezionato di 23901 bambini di età tra gli 8 e i 12 anni in 20 centri sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo. I bambini erano anche esaminati fisicamente per l'eczema flessurale e sottoposti a skin prick test. Sono stati calcolati gli odds ratio (OR) complessivi e gli intervalli di confidenza (CIs) al 95%, usando modelli di meta-analisi random effects. C'erano 245 (1,0%) casi riportati di malattia tubercolare, e il 66,3% (15857) di tutti i bambini avevano ricevuto il vaccino BCG. L'asma, la febbre da fieno e i sintomi di eczema flessurale nell'anno passato così come l'eczema flessurale all'esame della pelle erano tutti positivamente correlati a una storia di TB (OR aggiustati complessivi 'wheeze nell'anno passato' = 2,27, 95% CI 1,52-3,41; OR aggiustati complessivi 'sintomi di febbre da fieno nell'ultimo anno' = 2,23, 1,22-4,09; OR aggiustati complessivi 'sintomi di eczema flessurale nell'ultimo anno' = 3,21, 2,01-5,12; OR aggiustati complessivi 'eczema flessurale all'esame della pelle' = 4,04, 1,71-9,56). Stime di rischio anche più elevate sono state osservate per l'asma grave e per i sintomi di eczema [OR aggiustato = 4,02 (2,17-7,47) e OR aggiustato = 6,31 (2,19-18,17), rispettivamente]. Non c'era una associazione significativa tra TB pregressa e positività allo skin prick test (OR aggiustato complessivo = 1,32, 0,87-2,02). La vaccinazione BCG durante il primo anno di vita non era associata con nessuno degli outcomes di malattia allergica. Abbiamo riscontrato una uniforme associazione positiva tra TB e tutti gli outcomes di malattia allergica, incluso l'eczema all'esame della pelle. Dal momento che questo era uno studio trasversale, non è chiaro se questa associazione positiva è attribuibile a una relazione causale, e sono necessari ulteriori studi longitudinali.

Negli ultimi decenni abbiamo assistito a un aumento drammatico delle patologie allergiche nei paesi industrializzati, accompagnato da un declino nell'esposizione a malattie infettive prima molto diffuse, come i parassiti elminti e le infezioni pediatriche virali e batteriche (1-3). In questo contesto, alcuni hanno suggerito che l'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* potrebbe avere un effetto protettivo diretto sul rischio di malattia allergica. Inizialmente l'idea di un effetto protettivo dell'infezione micobatterica sulle malattie allergiche e sulla sensibilizzazione allergica è venuta da uno studio condotto su bambini giapponesi in una popolazione in cui era presente un programma universale di test di screening alla tubercolina e di vaccinazione con il bacillo Calmette-Guérin (BCG); tale studio mostrava una forte associazione inversa tra l'ipersensibilità ritardata al *M. tuberculosis* e le manifestazioni cliniche della malattia allergica (4). Altri due studi trasversali realizzati in Giappone e in Sudafrica hanno osservato una riduzione simile nei sintomi di malattia allergica in bambini con risposte positive alla tubercolina (5, 6). Tuttavia, tutti gli studi successivi sulle risposte alla tubercolina non hanno confermato questi risultati (7-20). Una recente revisione sistematica ha anche analizzato l'associazione tra vaccinazione BCG e condizioni atopiche e non ha trovato un effetto protettivo convincente sulla sensibilizzazione allergica, sull'eczema o sulla febbre da fieno, ma non esclude una potenziale piccola riduzione dell'asma (21-25). È stato fatto un solo trial controllato randomizzato in cui la vaccinazione BCG alla nascita veniva usata come potenziale metodo per prevenire l'asma, ma questo non ha mostrato un effetto protettivo significativo (OR = 0,61, 0,28-1,31) (26).

La mancanza di una associazione convincente tra la vaccinazione BCG e le malattie allergiche è sorprendente, dal momento che modelli murini suggeriscono con forza che l'infezione da BCG può sopprimere la sensibilizzazione allergica, e l'eosinofilia e l'iper reattività indotte dall'esposizione ad allergeni respiratori, in parte grazie all'induzione di cellule regolatorie T (27-29). Cionondimeno, gli interventi terapeutici con BCG e con micobatteri non patogeni negli esseri umani con provate malattie allergiche sono stati deludenti (30).

Fino a questo momento, poco è stato fatto sulla associazione tra tubercolosi (TB) e malattia allergica. Di tre studi ecologici due hanno suggerito una relazione inversa tra i tassi di notifica di TB e le prevalenze di malattia allergica nella popolazione (31-33). Inoltre, un grande studio caso-controllo su una popolazione adulta finlandese ha suggerito che la malattia tubercolare in età

pediatrica potrebbe proteggere le donne dalle malattie allergiche. Tuttavia, il trend opposto è stato osservato negli uomini (34), e finora non è stato realizzato alcuno studio di popolazione in età pediatrica sulla potenziale associazione tra TB e malattia allergica.

Quindi abbiamo studiato l'associazione tra vaccinazione BCG, TB e malattie allergiche tra gli studenti di età pediatrica che hanno partecipato all'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) Fase Due. In accordo con la nomenclatura del World Allergy Organization, usiamo il termine "eczema" per tutti i significati associati ("eczema atopico", "dermatite atopica"). Ci riferiamo alla malattia tubercolare come a "TB" e alla tubercolosi latente come a "infezione da TB".

Metodi

Il razionale e i metodi di ISAAC Fase Due sono stati descritti in dettaglio altrove (36). Brevemente e in riferimento a questo testo, ISAAC Fase Due è stato condotto su bambini di 8-12 anni di età per valutare la prevalenza e i fattori di rischio della malattia allergica tra e all'interno di popolazioni. Ai centri dello studio è stato richiesto di selezionare in modo randomizzato almeno 10 scuole da un campione di scuole in una data area geografica, e sono stati invitati a partecipare bambini (n ≥ 1000 per centro) che frequentavano classi in cui vi era una maggioranza di bambini tra i 9 e gli 11 anni di età.

Dopo aver ottenuto i consensi scritti, i dati sono stati raccolti attraverso questionari, rivolti ai genitori, sui sintomi di asma, rinite e eczema, identici a quelli usati per bambini di 6-7 anni di età nell'ISAAC Fase Uno (37). Le domande relative ai sintomi di asma erano le seguenti: "Il tuo bambino ha mai avuto wheezing o fischio o sibili?" (yes/no = "sintomi di asma"), e "Il tuo bambino ha avuto wheezing o fischio o sibili negli ultimi 12 mesi?" (yes/no = "sintomi di asma nell'anno passato"). In caso di sintomi di asma nell'anno passato, ai genitori venivano fatte altre domande relative alla gravità dei sintomi: "Quanti attacchi di wheezing ha avuto il tuo bambino negli ultimi 12 mesi?" (nessuno, 1-3, 4-12, più di 12), "Negli ultimi 12 mesi, quanto spesso, mediamente, il sonno del tuo bambino è stato disturbato da un episodio di wheezing?" (mai, meno di una notte a settimana, una o più notti a settimana), e "Negli ultimi 12 mesi, è capitato che il wheezing fosse grave abbastanza da limitare l'espressione verbale di tuo figlio a solamente una o due parole alla volta tra un respiro e l'altro?" (si/no). Tutti i bambini con 4 o più episodi di wheezing negli ultimi 12 mesi, disturbi del sonno almeno una notte a settimana

o limitazioni di espressione sono stati classificati “con wheezing grave nell’ultimo anno”.

Per la rinite, ai genitori partecipanti era chiesto: “Il tuo bambino ha mai avuto problemi di starnuti, di naso che cola o di naso chiuso, in momenti in cui non aveva un raffreddore o una influenza?” (si/no = “sintomi di rinite”), e “Negli ultimi 12 mesi, il tuo bambino ha avuto problemi di starnuti, di naso che cola o di naso chiuso, in momenti in cui non aveva un raffreddore o una influenza?” (si/no = “sintomi di rinite nell’ultimo anno”). Le domande relative all’eczema erano le seguenti: “Il tuo bambino ha mai avuto un rash pruriginoso intermittente per almeno 6 mesi?” (si/no = “sintomi di eczema”), e “Il tuo bambino ha mai avuto un rash pruriginoso negli ultimi 12 mesi?” (si/no = “sintomi di eczema negli ultimi 12 mesi”), e “Questo episodio di prurito ha riguardato, in un momento qualsiasi, uno dei seguenti punti del corpo: piega dei gomiti, zona dietro alle ginocchia, zona davanti alle caviglie, sotto i glutei, o zona attorno al collo, alle orecchie, o agli occhi?” (si/no = “eczema flessurale nell’ultimo anno”). Se la risposta era positiva, ai genitori veniva chiesto anche a che età si era presentato per la prima volta questo episodio di prurito (età inferiore ai due anni, tra i due e i 4 anni di età, a 5 anni di età o più). La gravità dell’eczema veniva assegnata chiedendo “A un certo punto nel corso degli ultimi 12 mesi questo rash pruriginoso si è risolto completamente?” (“eczema persistente flessurale nell’ultimo anno”) e “Negli ultimi 12 mesi, quanto spesso, in media, il tuo bambino è stato sveglio di notte a causa di questo rash pruriginoso?” (“mai, meno di una notte a settimana, una o più notti a settimana”). Tutti i bambini con sintomi di eczema persistente o disturbi del sonno per una o più notti a settimana sono stati classificati come “con sintomi di eczema flessurale grave nell’ultimo anno”. Infine, ai genitori veniva chiesto se il loro bambino aveva mai avuto l’eczema (“eczema”).

Per quanto riguarda la TB e la vaccinazione BCG, ai genitori veniva chiesto “Il tuo bambino ha mai avuto una delle seguenti malattie? ... Tubercolosi? (si/no), e “Il tuo bambino è stato vaccinato contro tubercolosi/BCG?” (si/no). Se la risposta era “sì”, ai genitori veniva chiesta anche l’età in anni del bambino al momento della TB e della vaccinazione. Dove non specificamente indicato, usiamo il termine “TB” per la malattia tubercolare, per esempio TB con sintomi clinici, come accertato dal questionario ISAAC, mentre “infezione da TB” è il termine usato comunemente per la tubercolosi latente.

I bambini sono anche stati visitati per l’eczema flessurale nelle seguenti cinque aree del corpo: (i) attorno agli oc-

chi, (ii) al collo, (iii) sui gomiti, (iv) dietro le ginocchia, (v) nella parte anteriore delle caviglie. I partecipanti sono stati definiti con eczema flessurale se avevano un tipico rash eritematoso flessurale con cambiamento della superficie (per esempio desquamazione fine, vescicole, esudato, con croste o con lichenificazione) (<http://www.nottingham.ac.uk/dermatology/eczema/contents.html>, ultimo accesso 16 novembre 2011). Tutte le persone che hanno lavorato nello studio sono state prima formate e quindi testate formalmente sulla capacità di riconoscere l’eczema flessurale, attraverso l’uso di un manuale e di immagini fotografiche sviluppate specificamente per questo scopo (33, 34). I bambini hanno anche eseguito uno skin prick test per i seguenti sei allergeni comuni: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, pelo di gatto, *Alternaria tenuis*, alberi misti, e pollini di graminacee, così come istamina (10 mg/ml) e soluzione fisiologica di controllo (tutte ALK, Hørsholm, Denmark). Ai centri partecipanti allo studio era permesso di aggiungere allergeni di rilevanza locale. In 15 centri venivano testati degli allergeni aggiuntivi che includevano quelli di scarafaggi, cane, cavallo, oliva, *Parietaria officinalis*, erbe miste, mix di alberi locali, muffe miste, e *Cladosporium*. Una goccia di ogni allergene e di entrambe le soluzioni di controllo era posizionata sulla parte volare dell’avanbraccio sinistro, che veniva forato verticalmente usando delle lancette ALK di 1 mm. Le reazioni erano registrate dopo 15 minuti e considerate positive se il diametro medio del pomfo era di almeno 3 mm più grande di quello provocato dalla fisiologica (32). Veniva definito atopia il fatto di avere almeno uno skin prick test positivo a uno qualsiasi degli allergeni testati.

In seguito all’inserimento dei dati raccolti nei singoli centri, i dati sono stati spediti al Centro di Coordinamento di ISAAC Fase Due presso l’Università di Ulm (Germania) per i controlli sulla consistenza e l’analisi statistica. Gli odds ratio grezzi per TB pregressa e per vaccinazione BCG (esposizione) e gli outcomes di malattia allergica sono stati calcolati con intervalli di confidenza al 95%. Nei casi in cui i centri avevano studiato sottocampioni stratificati (approssimativamente 100 bambini con e 100 bambini senza wheeze nell’anno precedente (32), venivano calcolati i tassi di prevalenza e gli ORs pesati (40). Come confondenti abbiamo considerato l’età, il sesso, il numero di fratelli e sorelle, la condivisione della camera da letto (come indicatore di affollamento e di condizioni di vita), e come marker surrogato di condizioni socio-economiche, la storia delle malattie allergiche dei genitori, e l’educazione materna. Abbiamo anche esplorato l’effetto della gra-

Tab. I. Tabella riassuntiva con il numero di bambini arruolati partecipanti in ogni centro partecipante e i rispettivi outcomes di frequenza di malattia allergica, di vaccinazione BCG, e di malattia tubercolare (TB).

Paese	Centro	N	Wheeze			Rinocongiuntivite			Eczema flessurale nell'anno passato			Eczema flessurale all'esame della pelle			Vaccinazione BCG			Malattia tubercolare (TB)		
			%	95% CI	nell'anno passato	%	95% CI	nell'anno passato	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI
Albania	Tirana	771	4,4	3,1-5,6	6,7	5,2-8,2	5,8	4,4-7,3	2,4	1,5-3,4	53,3	49,8-56,7	1,8	1,0-2,7						
	Uruguayana	1968	25,6	23,7-27,6	21,0	19,2-22,8	11,5	10,1-13,0	-	-	99,7	99,5-100,0	0,3	0,0-0,5						
Cina	Guangzhou	2119	3,2	2,6-3,8	7,0	6,1-7,8	1,3	0,9-1,7	0,7	0,2-1,3	94,7	93,8-95,6	0,2	0,0-0,3						
	Pichincha	870	0,8	0,2-1,4	1,5	0,7-2,2	1,8	0,9-2,7	4,5	3,1-5,8	88,1	86,0-90,3	0,0	-						
Georgia	Tbilisi	481	9,2	7,4-11,1	7,0	5,4-8,6	6,2	4,6-7,8	14,0	8,2-19,7	90,2	88,2-92,2	2,6	1,2-3,9						
Grecia	Atene	985	5,6	4,2-7,1	4,8	3,5-6,2	7,4	5,8-9,1	1,3	0,6-2,0	76,0	73,4-78,7	1,1	0,5-1,8						
Grecia	Thessaloniki	1009	8,4	6,7-10,1	7,0	5,5-8,6	5,1	3,8-6,5	1,4	0,7-2,1	90,1	88,2-91,9	0,9	0,3-1,5						
India	Mumbai	1647	6,1	4,9-7,3	4,9	3,9-6,0	4,4	3,4-5,3	1,1	0,6-1,6	87,9	86,3-89,5	3,5	2,6-4,4						
Islanda	Reykjavik	944	9,2	7,3-11,0	11,2	9,2-13,3	22,2	19,5-24,8	8,8	6,6-11,1	26,5	23,7-29,3	0,5	0,1-1,0						
Lettonia	Riga	736	6,9	5,3-8,6	8,5	6,7-10,4	9,5	7,5-11,4	6,4	4,2-8,5	96,0	94,6-97,3	0,1	0,0-0,4						
Nuova Zelanda	Hawkes Bay	1223	21,9	19,7-24,1	22,3	20,0-24,5	13,8	11,9-15,7	8,2	6,7-9,7	24,2	21,8-26,6	0,6	0,2-1,0						
Norvegia	Tromsø	3714	14,0	12,9-15,2	12,6	11,5-13,7	20,8	19,5-22,1	10,5	8,2-12,9	25,2	23,8-26,6	0,2	0,0-0,3						
Palestina	Ramallah	284	8,8	7,6-9,9	6,9	5,9-8,0	7,5	6,4-8,6	2,8	0,5-5,2	67,6	61,9-73,3	1,4	0,0-2,8						
Spagna	Almeria	635	15,5	13,4-17,7	24,5	22,0-27,1	10,0	8,2-11,7	1,9	1,1-2,7	27,9	24,6-31,2	2,0	1,1-2,9						
Spagna	Cartagena	665	11,9	10,2-13,6	15,4	13,5-17,4	7,1	5,7-8,4	0,9	0,4-1,5	54,1	50,5-57,6	1,1	0,5-1,7						
Spagna	Madrid	522	11,6	9,6-13,7	18,7	16,2-21,2	13,1	10,9-15,2	3,2	1,8-4,5	48,5	44,6-52,4	0,9	0,2-1,6						
Spagna	Valencia	718	9,1	7,6-10,7	12,6	10,8-14,3	8,7	7,1-10,2	3,7	2,6-4,7	34,0	30,6-37,3	0,5	0,1-0,9						
Turchia	Ankara	1797	10,9	9,8-12,0	11,8	10,6-13,0	5,4	4,5-6,2	1,4	1,0-1,9	96,3	95,6-97,0	2,9	2,1-3,7						
Gran Bretagna	West Sussex	640	16,2	13,9-18,4	16,2	13,9-18,4	14,6	12,5-16,8	6,7	5,1-8,3	16,5	13,7-19,4	0,3	0,0-0,6						

Tab. II. Odds ratio (OR) in pool stimati per l'associazione tra tubercolosi progressa (TB), vaccinazione BCG, e outcomes di allergia.

Outcome	Tutti i bambini			Atopici *		Non atopici *	
	OR grezzo (95% CI)	OR aggiustato ** (95% CI)	OR grezzo (95% CI)	OR aggiustato ** (95% CI)	OR grezzo (95% CI)	OR aggiustato ** (95% CI)	
Vaccinazione BCG ≤ 1 anno ***							
Wheeze anno passato	1,00 (0,85–1,17)	1,01 (0,84–1,22)	1,10 (0,82–1,48)	1,20 (0,86–1,67)	1,06 (0,80–1,40)	1,09 (0,80–1,47)	
Wheeze grave anno passato	0,97 (0,72–1,31)	1,04 (0,76–1,42)	1,08 (0,64–1,84)	1,13 (0,64–1,97)	1,24 (0,64–2,41)	1,00 (0,58–1,72)	
Sintomi di febbre da fieno anno passato	1,08 (0,93–1,25)	1,02 (0,86–1,21)	1,32 (0,99–1,75)	1,24 (0,90–1,70)	0,94 (0,71–1,25)	0,88 (0,64–1,21)	
Sintomi di eczema flessurale anno passato	1,10 (0,82–1,47)	1,08 (0,83–1,42)	1,14 (0,73–1,80)	1,10 (0,65–1,85)	1,07 (0,76–1,53)	0,97 (0,68–1,38)	
Sintomi di eczema flessurale grave anno passato	1,29 (0,92–1,81)	1,26 (0,87–1,83)	1,89 (0,95–3,75)	1,71 (0,54–5,41)	1,16 (0,65–2,09)	1,19 (0,63–2,25)	
Eczema flessurale all'esame della pelle	1,08 (0,74–1,58)	0,95 (0,63–1,43)	1,98 (0,76–5,15)	1,53 (0,59–3,94)	1,15 (0,63–2,12)	1,04 (0,56–1,94)	
Positività dello Skin prick test	1,01 (0,87–1,17)	0,97 (0,83–1,14)	-	-	-	-	
Vaccinazione BCG > 1 anno ***							
Wheeze anno passato	1,17 (0,95–1,46)	1,08 (0,85–1,37)	1,37 (0,94–2,00)	1,07 (0,69–1,65)	1,37 (1,00–1,87)	1,30 (0,92–1,85)	
Wheeze grave anno passato	1,53 (1,05–2,22)	1,33 (0,89–1,99)	2,06 (1,14–3,71)	1,61 (0,82–3,15)	2,01 (0,99–4,10)	1,54 (0,65–3,64)	
Sintomi di febbre da fieno anno passato	0,91 (0,75–1,09)	0,93 (0,75–1,15)	0,89 (0,62–1,27)	0,81 (0,55–1,20)	1,02 (0,75–1,40)	1,04 (0,74–1,47)	
Sintomi di eczema flessurale anno passato	1,01 (0,79–1,29)	1,04 (0,80–1,35)	0,88 (0,51–1,52)	0,92 (0,51–1,67)	1,06 (0,77–1,47)	1,10 (0,78–1,56)	
Sintomi di eczema flessurale grave anno passato	1,09 (0,72–1,65)	1,16 (0,74–1,82)	1,32 (0,38–4,56)	1,81 (0,56–5,80)	1,44 (0,81–2,55)	1,41 (0,77–2,58)	
Eczema flessurale all'esame della pelle	1,77 (1,10–2,83)	1,82 (1,14–2,91)	1,40 (0,56–3,45)	1,16 (0,50–2,68)	2,76 (1,57–4,84)	2,94 (1,61–5,37)	
Positività dello Skin prick test	1,06 (0,90–1,25)	1,14 (0,87–1,50)	-	-	-	-	
Malattia tubercolare progressa***							
Wheeze anno passato	2,24 (1,56–3,21)	2,27 (1,52–3,41)	2,08 (0,92–4,72)	2,57 (0,97–6,82)	2,63 (1,62–4,28)	2,65 (1,57–4,49)	
Wheeze grave anno passato	3,25 (1,85–5,73)	4,02 (2,17–7,47)	2,90 (0,53–15,75)	4,98 (0,94–26,46)	4,42 (1,96–9,97)	3,76 (1,22–11,02)	
Sintomi di febbre da fieno anno passato	2,46 (1,65–3,66)	2,23 (1,22–4,09)	1,41 (0,57–3,45)	1,24 (0,36–4,32)	4,04 (2,52–6,46)	4,38 (2,51–7,65)	
Sintomi di eczema flessurale anno passato	2,91 (1,91–4,44)	3,21 (2,01–5,12)	3,02 (0,60–15,14)	2,88 (0,51–16,27)	3,47 (2,12–5,67)	4,02 (2,35–6,86)	
Sintomi di eczema flessurale grave anno passato	4,47 (2,09–9,59)	6,31 (2,19–18,17)	6,21 (1,14–33,91)	6,75 (1,06–42,80)	4,75 (2,11–10,71)	5,98 (2,38–15,03)	
Eczema flessurale all'esame della pelle	4,25 (1,89–9,59)	4,04 (1,71–9,56)	6,21 (1,14–33,91)	6,75 (1,06–42,80)	6,02 (2,17–16,71)	6,88 (2,35–20,12)	
Positività dello Skin prick test	1,16 (0,81–1,65)	1,32 (0,87–2,02)	-	-	-	-	

* Non c'era interazione significativa tra vaccinazione BCG/TB progressa e positività dello skin prick test sugli outcomes di allergia (eccetto per febbre da fieno e TB), rendendo la stratificazione per stato dell'atopia largamente non necessaria. ** Gli ORs erano aggiustati per età, sesso, condivisione della camera da letto (come marker dello stato socio-economico e dell'affollamento), e numero di fratelli. *** Le stime di rischio in relazione alla vaccinazione BCG/TB erano ulteriormente aggiustate sia per vaccinazione BCG sia per TB.

vità dei sintomi e l'età di inizio dell'eczema. Le analisi statistiche sono state eseguite con il software statistico SAS versione 9.1. (SAS Institute Ltd, Cary, NC, USA). Tutti i centri dello studio hanno ottenuto l'approvazione dei rispettivi comitati etici. Abbiamo seguito le linee guida STROBE sui report di studi epidemiologici (41).

Risultati

I dati sono stati raccolti in 20 centri con un numero totale di 23901 bambini di 8-12 anni di età, di cui il 50,5% erano femmine. La copertura della vaccinazione BCG era variabile tra il 16,5% in West Sussex (Gran Bretagna) e il 99,7% a Uruguaiiana (Brasile). Complessivamente, ci sono stati 245 (1,0%) casi riportati di TB, e il 66,3% (15857) di tutti i bambini ha ricevuto il vaccino BCG. Le prevalenze più basse di TB sono state riportate a Pichincha (Ecuador) e a Riga (Lettonia) con 0% e 0,1% rispettivamente, e le più alte a Mumbai (India) con il 3,5%. Per maggiori dettagli su TB, vaccinazione BCG e valori di prevalenza della malattia allergica, vedere la tabella riassuntiva numero 1.

Vaccinazione BCG e rischio di malattia allergica

Complessivamente non c'è associazione tra vaccinazione BCG sotto l'anno di età e gli outcome di malattia allergica sia nell'analisi grezza che in quella aggiustata, e la stratificazione per lo stato di atopia non ha cambiato in modo apprezzabile queste stime di rischio (Tabella 2). La situazione è molto simile in caso di vaccinazione BCG effettuata dopo il primo anno di vita, eccetto per una associazione positiva tra eczema flessurale all'esame della cute e vaccinazione BCG tardiva (OR aggiustato = 1,82, 95% IC 1,14–2,91), che è anche più forte nel sottogruppo non atopico (OR aggiustato = 2,94, 1,61–5,37; Tabella 2). La gravità dei sintomi e l'età di inizio dell'eczema non modificavano queste stime di rischio.

TB e rischio di malattia allergica

Come per la TB pregressa, c'è una associazione positiva universale con tutti gli outcome di malattia allergica, con odds ratio aggiustati tra 2,23 e 4,04 (Tabella 2). Le stime di rischio erano anche più alte per "wheezing grave nell'anno passato" (OR aggiustato = 4,02, 2,17–7,47) e "sintomi gravi di eczema flessurale nell'anno passato" (OR aggiustato = 6,31, 2,19–18,17; Tabella 2). Fatta eccezione per l'eczema flessurale all'esame della cute, le associazioni erano più forti nei bambini non

atopici confrontati con quelli con almeno uno skin prick test positivo, anche se lo skin prick test non era di per sé associato alla TB pregressa (OR aggiustato = 1,32; 0,87–2,02; Tabella 2). Restringendo l'analisi solo ai bambini che avevano anche ricevuto il vaccino BCG o nei quali l'eczema era insorto dopo i due anni di età, le stime di rischio non cambiavano in modo apprezzabile.

Discussione

Non abbiamo trovato una protezione della vaccinazione BCG sull'asma, sulla rinite o sull'eczema, mentre abbiamo trovato evidenze a supporto di una associazione positiva tra TB e malattia allergica. Questo effetto è stato anche più rilevante nei bambini con asma e sintomi di eczema gravi così come in quelli con eczema flessurale all'esame della cute. L'effetto persisteva dopo un aggiustamento per fattori confondenti ed era presente allo stesso modo nei paesi sviluppati e in quelli in via di sviluppo. Come nel caso del nostro studio, una recente revisione sistematica non ha trovato una associazione significativa tra vaccinazione BCG precoce, eczema e febbre da fieno, anche se non poteva essere esclusa una piccola riduzione nel rischio di asma (20-25). Nonostante due su tre studi ecologici suggeriscano una relazione inversa tra tassi di notifica di TB e prevalenze di malattia allergica, questi studi non permettono di esaminare associazioni su un piano individuale o aggiustamenti per confondenti ambientali (30-32). È interessante che l'unico altro studio che indaga la malattia tubercolare suggerisca anche una associazione positiva tra TB durante l'infanzia e asma successivo, sebbene solo negli uomini, mentre l'opposto era riscontrato nelle donne se la TB era comparsa entro i 16 anni. Questo era uno studio di popolazione caso-controllo tra adulti finlandesi, comprendente 1162 individui di 20 anni di età, o inferiore, che erano stati inseriti nel Registro Nazionale Finlandese della TB. In questo studio era incluso un numero uguale di controlli appaiati per età e per sesso, scelti dal Registro di Popolazione dell'Istituto di Assicurazione Sociale Finlandese (33). I partecipanti erano seguiti per una media di 30 anni. Il focus principale dello studio era l'asma (diagnosi basata puramente sull'uso di farmaci per l'asma). Non erano riportate separatamente le altre malattie allergiche, e non veniva fatta distinzione tra asma atopico e non atopico. Questa è una omissione importante, dal momento che sta diventando sempre più chiaro che asma atopico e non atopico rappresentano due fenotipi distinti. Mentre noi abbiamo stratificato il nostro campione per sensibilizzazione allergica, non c'era alcun suggerimento che l'effetto della vaccinazione BCG e della TB fosse significativamente differente

negli individui sensibilizzati rispetto a quelli non atopici. A parte lo skin prick test, una chiara forza del nostro studio è che ISAAC Fase Due fornisce un set di dati molto ampio basato sulla popolazione, e la mancanza di potenza statistica non è quindi una spiegazione probabile per l'assenza di un effetto protettivo della vaccinazione BCG e della TB sugli outcomes di malattia allergica. ISAAC Fase Due usa metodi validati standardizzati in tutti i centri di studio e rigidi controlli di qualità per accertare i segni fisici di eczema flessurale e per determinare la sensibilizzazione della cute. Questo assicura una comparabilità diretta di risultati tra centri e garantisce il raggruppamento dei dati delle stime di rischio attraverso le popolazioni in studio.

Uno svantaggio del nostro set di dati è la mancanza di dati oggettivi relativi alle esposizioni di interesse. Ad esempio, il protocollo operativo di ISAAC Fase Due non includeva l'esame fisico per cicatrici da BCG. Se è probabile che dalla nostra domanda su TB pregressa sia stata rilevata la malattia quando clinicamente significativa, casi subclinici, molto più comuni, (infezione latente da TB) si sono verificati senza essere notati. Fare i test della tubercolina o l'esame di rilascio dell'interferon-gamma non era fattibile data la dimensione di questo studio. Come per qualsiasi altro studio trasversale, ci sono anche dei difetti inevitabili legati al disegno dello studio. Le informazioni sulle esposizioni e gli outcomes derivati dal questionario sono stati raccolti retrospettivamente, basandosi sul ricontatto dei genitori. È possibile che i genitori di un bambino con allergia respiratoria abbiano attribuito in modo scorretto alla TB sintomi respiratori nelle fasi iniziali della vita o, più probabilmente, che i genitori dei bambini con asma, febbre da fieno, o eczema ricordassero o pensassero che il loro bambino aveva avuto TB, che potrebbe giustificare con qualcuna delle associazioni viste, in particolare con il wheezing. Comunque, questo non spiegherebbe la forte associazione positiva con l'eczema flessurale all'esame della pelle. Un ricordo non adeguato può anche non spiegare l'associazione positiva trovata in questo studio, ma se presente, potrebbe implicare che la reale associazione tra TB, BCG e malattie allergiche è perfino maggiore. Vale la pena considerare se l'infezione micobatterica clinica, piuttosto che quella, molto più comune, latente, possa favorire una infiammazione del tessuto bersaglio di allergia o viceversa. Come discusso sopra, l'argomento a favore di un effetto protettivo delle risposte immuni generate sia col vaccino BCG e sia a causa di *M. tuberculosis* è incentrato sulla sovra-espressione di cellule Th1 e le loro citochine e sugli effetti a lungo termine

che potrebbero avere, deviando il sistema immunitario dalla infiammazione th2 driven, come l'asma o l'eczema. Certamente la ricerca su animali suggerisce che il vaccino BCG è in grado di sopprimere l'infiammazione allergica di tessuto (27-29). Tuttavia, l'immunità adattiva a TB appare più complessa e non del tutto compresa, dal momento che coinvolge cellule Th2 e Th17, così come la modulazione attraverso le cellule T regolatorie (42). Mentre le cellule T regolatorie producono principalmente citochine antinfiammatorie, come IL-10 e transforming growth factor-beta, la sovra espressione delle cellule Th2 e Th17 è anche coinvolta nella patogenesi dell'asma, della febbre da fieno e dell'eczema, fornendo potenzialmente una spiegazione del perché la TB pregressa possa aumentare il rischio di e la gravità della patologia allergica. Ugualmente, l'infiammazione allergica dei tessuti potrebbe peggiorare la TB stabilizzata o rendere gli individui più suscettibili all'infezione. Dal momento che questo era uno studio cross-sectional, non siamo stati in grado di esaminare la relazione temporale tra TB e malattia allergica e sono richiesti ulteriori studi longitudinali. Ad esempio, sarebbe importante esaminare l'impatto dell'esposizione micobatterica perinatale sul rischio di malattia allergica in fasi successive della vita, dato che esiste evidenza a supporto di un effetto protettivo dell'infezione da parassita elminta durante la gravidanza sullo sviluppo dell'eczema nei figli (43-45).

Ringraziamenti

Vorremmo ringraziare tutti i bambini, genitori, insegnanti, lavoratori sul campo, e lavoratori dei laboratori per la loro partecipazione. ALK ha fornito gratuitamente reagenti per il lavoro sul campo in diversi paesi a basso reddito.

Fondi

Il coordinamento e le analisi del laboratorio centrale del centro europeo sono state supportate dal Quinto programma Quadro della Commissione Europea, Bruxelles, Belgio (QLK4-CT-1999-01288). Pharmacia Diagnostics (Uppsala, Svezia) ha fatto reagenti disponibili al costo nominale. CF ha ottenuto un NIHR Clinician Scientist Award. Il punto di vista espresso in questa pubblicazione è quello degli autori e non necessariamente quello del NHS, del National Institute for Health Research o del UK Department of Health.

Conflitto di interesse

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Bibliografia

1. Bach JF. *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.* N Engl J Med 2002; 347: 911–20.
2. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. *Atopic dermatitis and the 'hygiene hypothesis': too clean to be true?* Br J Dermatol 2005; 152: 202–16.
3. Strachan DP. *Hay fever, hygiene and household size.* Br Med J 1989; 299: 1259–60.
4. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. *The inverse association between tuberculin responses and atopic disorders.* Science 1997; 275: 77–9.
5. Miyake Y, Arakawa M, Tanaka K, Sasaki S, Ohya Y. *Tuberculin reactivity and allergic disorders in schoolchildren, Okinawa, Japan.* Clin Exp Allergy 2007; 38: 486–92.
6. Obihara CC, Kimpen JLL, Gie RP, et al. *Mycobacterium tuberculosis infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area.* Clin Exp Allergy 2006; 36: 70–6.
7. Strannegard IL, Larsson LO, Wennergren G, Strannegard O. *Prevalence of allergy in children in relation to prior BCG vaccination and infection with atypical mycobacteria.* Allergy 1998; 53: 249–54.
8. Yilmaz M, Bingol G, Altintas D, Kendirli SG. *Correlation between atopic diseases and tuberculin responses.* Allergy 2000; 55: 664–7.
9. Omenaas E, Jentoft HF, Vollmer WM, Buist AS, Gulsvik A. *Absence of relationship between tuberculin reactivity and atopy in BCG vaccinated young adults.* Thorax 2000; 55: 454–8.
10. Kroger L, Korppi M, Pelkonen J, Pietikainen M, Katila ML. *Development of tuberculin reactivity and sensitization to M. scrofulaceum and M. fortuitum in children BCG-vaccinated at birth.* Eur Respir J 2000; 15: 382–7.
11. Wong GW, Hui DS, Tam CM, et al. *Asthma, atopy and tuberculin responses in Chinese schoolchildren in Hong Kong.* Thorax 2001; 56: 770–3.
12. Gruber C, Kulig M, Bergmann R, Guggenmoos-Holzmann I, Wahn U; MAS-90 Study Group. *Delayed hypersensitivity to tuberculin, total immunoglobulin E, specific sensitization, and atopic manifestation in longitudinally followed early Bacille Calmette–Guerin-vaccinated and non-vaccinated children.* Pediatrics 2001; 107: e36.
13. Jentoft HF, Omenaas E, Eide GE, Gulsvik A. *Absence of relationship between tuberculin reactivity and asthmatic symptoms, level of FEV1 and bronchial responsiveness in BCG vaccinated young adults.* Allergy 2002; 57: 336–40.
14. Pahari A, Welch S, Lingam S. *BCG, tuberculin skin-test results and asthma prevalence in school children in North London.* Indian Pediatr 2002; 39: 254–8.
15. Jang AS, Son MH. *The association of airway hyperresponsiveness and tuberculin responses.* Allergy 2002; 57: 341–5.
16. Ozmen S, Tomac N, Uysal A, Arslan Z, Kuyucu N, Yoney A. *Tuberculin responses in children with allergic diseases.* Allergy 2002; 57: 1059–62.
17. Ota M, Van der Sende MAB, Walraven GEL. *Absence of association between delayed type hypersensitivity to tuberculin and atopy in children in The Gambia.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 731–6.
18. Garcia-Marcos L, Suarez-Varela MM, Canflanca IM, et al. *BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogeneous population of Spanish schoolchildren.* Int Arch Allergy Immunol 2005; 137:303–9.
19. Eifan AO, Akkoc T, Ozdemir C, Bahceciler NN, Barlan IB. *No association between tuberculin skin test and atopy in a bacillus Calmette–Gue´rin vaccinated birth cohort.* Pediatr Allergy Immunol 2009; 20: 545–50.
20. Bremner SA, Carey IM, De Wilde S, et al. *Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk.* Arch Dis Child 2005; 90: 567–73.
21. Alm JS, Lilja G, Pershagen G, Scheynius A. *Early BCG vaccination and development of atopy.* Lancet 1997; 350: 400–3.
22. Gruber C, Meinschmidt G, Bergmann R, Wahn U, Stark K. *Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic backgrounds.* Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 177–81.
23. Krause TG, Hviid A, Koch A, et al. *BCG vaccination and risk of atopy.* JAMA 2003;289: 1012–5.
24. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer U, Behrendt H, Ring J. *Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year-old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM Study.* Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 5–9.
25. Arnoldussen DL, Linehan M, Sheikh A. *BCG vaccination and allergy: a systematic review and meta-analysis.* J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 246–53.
26. Steenhuis TJ, van Aalderen WM, Bloksma N, et al. *Bacille-Calmette Guerin vaccination and the development of allergic disease in children: a randomized, prospective, single-blind study.* Clin Exp Allergy 2008; 38: 79–85.
27. Rook GAW, Hamelmann EH, Brunet LR. *Mycobacteria and allergies.* Immunobiology 2007; 212: 461–73.
28. Barlan I, Bahceciler NN, Akdis M, Akdis CA. *Bacillus Calmette–Gue´rin, Mycobacterium bovis, as an immunomodulator in atopic diseases.* Immunol Allergy Clin North Am 2006; 26: 365–77.
29. Han ER, Choi IS, Eom SH, Kim HJ. *Preventive effects of mycobacteria and their culture supernatants against asthma development in BALB/c mice.* Allergy Asthma Immunol Res 2010; 2: 34–40.
30. Obihara CC, Bollen CW, Beyers N, Kimpen JLL. *Mycobacterial infection and atopy in childhood: a systematic review.* Pediatr Allergy Immunol 2007; 18: 551–9.
31. Von Mutius E, Pearce N, Beasley R, et al. *International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema.* Thorax 2000; 55: 449–53.
32. Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley

- R; *International Study of Asthma and Allergies in Childhood. An inverse correlation between estimated tuberculosis notification rates and asthma symptoms*. *Respirology* 2002; 7: 153–5.
33. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, et al. *Ecological correlation among prevalence of asthma symptoms, rhinoconjunctivitis and atopic eczema with notifications of tuberculosis and measles in the Brazilian population*. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 582–6.
 34. Von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. *Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1211–4.
 35. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, et al. *Revised nomenclature for allergy for global use. Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation, October 2003*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6.
 36. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. *Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods*. *Eur Respir J* 2004; 24: 406–12.
 37. Williams H, Robertson C, Stewart A, et al. *Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood*. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 125–38.
 38. Chambless LE, Boyle KE. *Maximum likelihood methods for complex sample data: logistic regression and discrete proportional hazards models*. *Commun Stat Theory Methods* 1985; 14: 1377–92.
 39. Pfeffermann D. *The role of sampling weights when modeling survey data*. *Int Stat Rev* 1993; 61: 317–37.
 40. Normand SL. *Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting*. *Stat Med* 1999; 18: 321–59.
 41. Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. *The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology statement: guidelines for reporting observational studies*. *Lancet* 2007; 370: 1453–7.
 42. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, Van Zyl-Smit RN, Zhang Y. *The immunology of tuberculosis: from bench to bedside*. *Respirology* 2010; 15: 433–50.
 43. Flohr C, Quinnell RQ, Britton J. *Do helminth parasites protect against atopy and allergic disease?* *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 20–32.
 44. Mpairwe H, Webb EL, Muhangi L, et al. *Anthelmintic treatment during pregnancy is associated with increased risk of infantile eczema: randomised-controlled trial results*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 305–12.
 45. Elliott AM, Mpairwe H, Quigley MA, et al. *Helminth infection during pregnancy and development of infantile eczema*. *JAMA* 2005; 294: 2032–4.

Appendice

Il Gruppo di Studio di ISAAC Fase Due è composto da: Centro di Coordinamento e Dati di ISAAC Fase Due (Institute of Epidemiology, University of Ulm, Germany): G. Büchele, J. Genuneit, A. Kleiner, G. Nagel, G. Weinmayr.

Principal Investigators e team scientifico

Tirana, Albania: A. Priftanji, A. Shkurti, J. Simenati, E. Grabocka, K. Shyti, S. Agolli, A. Gurakuqi. Uruguay, Brazil: R.T. Stein, M. Urrutia de Pereira, M.H. Jones, P.M. Pitrez. Pichincha province, Ecuador: P.J Cooper, M. Chico. Beijing, China: Y.Z. Chen. Guangzhou, China: N.S. Zhong. HongKong, China: C. Lai, G. Wong. Tallinn, Estland: M.-A. Riikjärv, T. Annus. Créteil, France: I. Annesi-Maesano. Tbilisi, Georgia: M. Gotua, M. Rukhadze, T. Abramidze, I. Kvachadze, L. Karsanidze, M. Kiladze, N. Dolidze. Dresden, Germany: W. Leupold, U. Keil, E. von Mutius, S.K. Weiland (deceased). Munich, Germany: E. von Mutius, U. Keil, S. Weiland (deceased). Kintampo, Ghana: P.Arthur (deceased), E. Addo-Yobo. Athens, Greece:

C. Gratzou, C. Priftis, A. Papadopoulou, C. Katsardis. Thessaloniki, Greece: J. Tsanakas, E. Hatziagorou, F. Kirvassilis. Reykjavik, Iceland: M. Clausen. Mumbai, India: J.R. Shah, R.S. Mathur, R.P. Khubchandani, S. Mantri. Rome, Italy: F. Forastiere, R. Di Domenicantonio, M. De Sario, S. Sammarro, R. Pistelli, M.G. Serra, G. Corbo, C.A. Perucci. Riga, Latvia: V. Svabe, D. Sebre, G. Casno, I. Novikova, L. Bagrade. Utrecht, the Netherlands: B. Brunekreef, D. Schram, G. Doekes, P.H.N. Jansen-van Vliet, N.A.H. Janssen, F.J.H. Aarts, G. de Meer. Hawkes Bay, New Zealand: J. Crane, K. Wickens, D. Barry. Tromsø, Norway: W. Nystad, R. Bolle, E. Lund. Ramallah, Palestine: N. El-Sharif, B. Nemery, F. Barghuthy, S. Abu Huij, M. Qlebo. Almeria, Spain: J. Batlles Garrido, T. Rubi Ruiz, A. Bonillo Perales, Y. Gonzalez Jiménez, J. Aguirre Rodriguez, J. Momblan de Cabo, A. Losilla Maldonado, M. Daza Torres. Cartagena, Spain: L. Garcia-Marcos, A. Martinez Torres, J.J. Guillén Pérez, A. Piñana López, S. Castejon Robles. Madrid, Spain: G. Garcia Hernandez, A. Martinez Gimeno, A.L. Moro Rodríguez, C. Luna Paredes, I. Gonzalez Gil. Valencia, Spain: M.M. Morales Suarez-Varela, A. Llopis González, A. Escribano Montaner, M. Tallon Guerola. Linköping, Sweden: L.

Bråbäck, M. Kjellman, L. Nilsson, X-M. Mai. Östersund, Sweden: L. Bråbäck, A. Sandin. Ankara, Turkey: Y. Saraçlar, S. Kuyucu, A. Tuncer, C. Saçkesen, V. Sumbuloglu, P. Geyik, C. Kocabas. West Sussex, UK: D. Strachan, B. Kaur.

Comitato di direzione di ISAAC

N. Aït-Khaled (Paris, France), H.R. Anderson (London, UK), M.I. Asher (Auckland, New Zealand), R. Beasley (Wellington, New Zealand), B. Björkstén (Stockholm, Sweden), B. Brunekreef (Utrecht, the Netherlands), J. Crane (Wellington, New Zealand), P. Ellwood (Auck-

land, New Zealand), C. Flohr (London, UK), S. Foliaki (Wellington, New Zealand), F. Forastiere (Rome, Italy), L. García-Marcos (Murcia, Spain), U. Keil (Münster, Germany), C. Lai (Hong Kong, China), J. Mallol (Santiago, Chile), E. Mitchell (Auckland, New Zealand), S. Montefort (Malta), E. von Mutius (Munich, Germany), J. Odhiambo (Nairobi, Kenya), N. Pearce (Wellington, New Zealand), C. Robertson (Melbourne, Australia), A. Stewart (Auckland, New Zealand), D. Strachan (London, UK), S.K. Weiland (Ulm, Germany; deceased), G. Weinmayr (Ulm, Germany), H. Williams (Nottingham, UK), G. Wong (Hong Kong, China).