

## ***Il congresso ATS 2018: il resoconto dei giovani della SIMRI***



***Un gruppo di Junior Members della SIMRI ha partecipato al congresso internazionale dell'American Thoracic Society (ATS), tenutosi in questa edizione a San Diego (California, USA).  
In questo documento sono raccolti alcuni resoconti di questo importante evento dedicato alle malattie respiratorie.***

# ***Il congresso ATS 2018: il resoconto dei giovani della SIMRI***

## **INDICE**

- 1. Sessione in Lingua Italiana dell'ATS (N. Ullmann - Roma)*
- 2. Pediatric Viral Airways Disease: Mechanisms and Clinical Impact (M. Ghezzi - Bergamo)*
- 3. Pediatric Clinical Core Curriculum (M. Ghezzi - Bergamo)*
- 4. Pediatric Clinical Core Curriculum -Neuromuscular Disorders in Children (S. Caggiano- Roma)*
- 5. I Poster della SIMRI (M. Ghezzi - Bergamo)*

## **SESSIONE IN LINGUA ITALIANA DELL'ATS**

*Dott. Nicola Ullmann nicola.ullmann@opbg.net - UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

In occasione dell'edizione del Congresso americano dell'ATS 2018 abbiamo avuto il piacere di partecipare ad una sessione in lingua italiana di grande interesse per i giovani ma anche per tutti gli specialisti pneumologi in ambito pediatrico e dell'adulto che erano presenti a San Diego.

Vi sono state numerose relazioni (di seguito sintetizzati i punti principali) tenute da relatori italiani di fama internazionale nell'ambito della pneumologia.

Il primo relatore è stato il Prof. Giovanni Viegi che ha brillantemente affrontato il tema dell' "Epidemiologia dell'asma". Primo aspetto importante sollevato è che la stessa epidemiologia, spesso considerata come la scienza dei "numeri", è invece estremamente utile anche nella pratica clinica. Nella relazione, basata su numerose pubblicazioni del Prof. e dei suoi collaboratori, sono stati sollevati molti aspetti interessanti, tra i quali: a) Il fattore urbano e l'inquinamento aumentano significativamente il rischio di asma e tosse; b) la reattività bronchiale è più diffusa nella popolazione femminile ed inoltre è legata alla vita in ambiente urbano; c) l'obesità, i disordini psichici e la scarsa aderenza alla terapia sono fattori di rischio per la riacutizzazione asmatica.

A seguire, il Prof. Renato Cutrera ha affrontato l'attuale tematica e, spesso problematica, della transizione per i pazienti pediatrici con patologia respiratoria che diventano adulti. Nel mondo della pneumologia dell'adulto spesso non vi è una approfondita conoscenza degli aspetti più caratteristici della patologia pediatrica e le strutture della pneumologia dell'adulto sono solitamente poco adatte ad accogliere il paziente adolescente. Dall'altro lato, il pediatra pneumologo spesso non comprende l'importanza del momento della transizione e vi è purtroppo tuttora mancanza di un training adeguato. Altro elemento da considerare, il quale rende la tematica ancora più importante, è l'aumento sempre più significativo di pazienti pediatrici che, benchè affetti da patologia cronica grave ad elevate necessità assistenziali, raggiungono l'età adulta. Basti pensare

al mondo della fibrosi cistica, alle malattie neuromuscolari tra cui le Amiotrofie Muscolari Spinali che beneficiano di trattamenti sempre più promettenti (Nusinersen) ed i pazienti affetti da Sindrome di Duchenne sottoposti a sostituzione con cuore di Jarvik che aumenta notevolmente la forza di eiezione. Nell'ambito della tematica della transizione si è evidenziata anche l'importanza della presenza di un team multidisciplinare, sia in ambito pediatrico che nel mondo dell'adulto.

Il terzo relatore è stato il Prof. Fernando Martinez che ha parlato delle "Origini precoci dell'Asma bronchiale e della COPD". Tra gli elementi più interessanti illustrati dal Prof. è emerso che la funzionalità polmonare già dei primi mesi di vita rispecchia quella dell'età adulta, ma sembra anche essere correlata allo sviluppo di comorbidità respiratorie, cardiovascolari e metaboliche. Inoltre lo sviluppo della COPD dell'adulto trova le sue origini anche nell'esposizione al fumo passivo in età pediatrica, nella presenza di wheezing nei primi anni di vita e nel basso peso alla nascita. Questa relazione è stata l'introduzione alla successiva tenuta dal Prof. Claudio Micheletto che ha proseguito trattando le seguenti argomentazioni: 1) L'overlap tra asma allergico e la BPCO, e 2) l'importanza della fenotipizzazione del soggetto asmatico (neutrofilia, flogosi sistemica, eosinofilia) e della personalizzazione della terapia. Il Prof. Micheletto ha anche sollevato il problema della riduzione dei posti letto riservati alla pneumologia negli ultimi 20 anni che purtroppo non corrisponde alla riduzione delle patologie pneumologiche.

Successivamente, il Prof. Mario Polverino ha affrontato l'argomento delle Apnee ostruttive legate al problema dell'obesità, quest'ultimo sempre più diffuso nei nostri pazienti sia nel mondo pediatrico che in quello dell'adulto. L'argomento delle OSAS è stato affrontato anche valutando le alterazioni sistemiche associate al quadro respiratorio come quelle metaboliche e cardio-vascolari.

Infine, l'ultimo relatore è stato il Prof. Enrico Lombardi che ha presentato un argomento importante nel mondo della pneumologia pediatrica ovvero la "funzionalità respiratoria nei pazienti scarsamente collaboranti". Uno degli aspetti più critici è che i criteri delle PFR ad oggi in uso sono impossibili nel bambino prescolare e pertanto vanno trovate delle possibili soluzioni quali l'utilizzo di incentivi pediatrici come video o immagini (anche se spesso non sufficienti). Diversamente vanno utilizzate altre tecniche per lo studio della funzionalità respiratoria o bisogna cambiare le

“regole” per l’interpretazione dei risultati (per esempio non si usa il valore del FEV1 o si riduce il numero di spirometrie necessarie). Nell’ambito degli altri esami diagnostici utilizzabili nel bambino piccolo si è parlato della misurazione della resistenza delle vie aeree: (1) La Resistenza Respiratoria con la Tecnica dell’Interruzione (RINT) con i valori di riferimento dell’età prescolare e 2) La Tecnica dell’Oscillazione forzata con la reattanza. La fattibilità di quest’ultimo esame raggiunge addirittura il 65% nei pazienti sotto i 4 anni.

## **PEDIATRIC VIRAL AIRWAYS DISEASE: MECHANISMS AND CLINICAL IMPACT**

### **INFEZIONI RESPIRATORIE VIRALI**

*Dott. Michele Ghezzi micheleghezzi83@yahoo.it - UO Pediatria, Policlinico S. Pietro, Ponte S. Pietro  
(Bergamo)*

In questa "Poster Discussion Session" sono stati presentati diversi studi, clinici ma anche di ricerca di base, nell'ambito delle infezioni respiratorie virali.

E' stato presentato un lavoro in merito alla prescrizione di antibiotici in caso di infezioni del tratto respiratorio da parte del curante sul territorio in pazienti con sindrome di Down. Il lavoro ha dimostrato come la prescrizione di antibiotici in questi casi non ha effetto protettivo sul rischio di ricovero.

Il gruppo della Sapienza di Roma ha presentato diversi lavori: uno di questi ha individuato due fenotipi di pazienti affetti da bronchiolite, con diverso pattern immunitario in base al periodo in cui è avvenuta l'infezione (durante il picco epidemico o al di fuori dello stesso). In un altro lavoro condotto dallo stesso gruppo sono stati analizzati retrospettivamente i dati riguardanti 146 casi di bronchiolite, suddivisi in 3 gruppi per età, evidenziandone le differenze significative in particolar modo nei pazienti con età inferiore a 1 anno rispetto agli altri.

Un lavoro interessante ha analizzato le condizioni di rischio per un decorso severo delle infezioni da virus respiratorio sinciziale (RSV) in Botswana.

Nell'ambito della ricerca di base sono stati presentati alcuni studi molto interessanti: il gruppo di Cleveland ha dimostrato come il virus respiratorio sinciziale può infettare le cellule della placenta; un altro studio sempre condotto a Cleveland ha dimostrato la capacità dell'RSV di alterare i recettori beta 2 fornendo una possibile spiegazione alla scarsa efficacia del salbutamolo nella terapia della bronchiolite; analogamente sempre a Cleveland un altro studio ha dimostrato

l'induzione dell'endocitosi delle proteine delle Tight Junction da parte dell'RSV, come meccanismo di alterazione dell'epitelio delle vie aeree.

## **PEDIATRIC CLINICAL CORE CURRICULUM**

*Dott. Michele Ghezzi micheleghezzi83@yahoo.it - UO Pediatria, Policlinico S. Pietro, Ponte S. Pietro (Bergamo)*

Uno dei temi cari ai congressi nazionali e internazionali di pneumologia, ovviamente anche nell'ambito più specifico della pneumologia pediatrica, è l'educazione. A tale scopo nel corso del congresso dell'American Thoracic Society vengono dedicate quattro sessioni, intitolate "Pediatric Clinical Core Curriculum", alla formazione e all'aggiornamento nell'ambito della pneumologia pediatrica.

Le sessioni finalizzate al programma "Maintenance of Certification (MOC)" affrontano gli aspetti didattici principali rispetto a varie tematiche nell'ambito della pneumologia pediatrica, così come gli aspetti più dibattuti in letteratura, oltre a presentare alcune simulazioni di questionari a risposta multipla.

I temi trattati quest'anno sono stati la fibrosi cistica con riferimento alle recenti revisioni delle linee guida nell'ambito della diagnosi, ai protocolli per il management dei pazienti sia dal punto di vista nutrizionale, che dal punto di vista respiratorio.

Le altre sessioni si sono occupate delle patologie neuromuscolari, dell'approccio multidisciplinare nei pazienti con problematiche legate alla digestione e del management dei quadri di aspirazione.

Si tratta di sessioni finalizzate ad un esame specifico per i medici americani, tuttavia l'ampiezza degli argomenti trattati e la completezza delle nozioni fornite nel corso di queste sessioni, le rende un'occasione formativa imperdibile soprattutto per i più giovani che grazie alla SIMRI hanno l'occasione di prendere parte all'ATS .



## **PEDIATRIC CLINICAL CORE CURRICULUM -NEUROMUSCULAR DISORDERS IN CHILDREN**

*Dott.ssa Serena Caggiano - UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma*

Questa sessione ha avuto il fine di aggiornare gli ascoltatori circa le novità più recenti in merito agli strumenti per riconoscere precocemente e stadiare i segni di compromissione della dinamica respiratoria nei pazienti neuromuscolari nonché gli step necessari e corretti secondo le ultime linee guida per l'impostazione di un adeguato follow up e trattamento.

Il dott. O.H. Mayer da Philadelphia, ha innanzitutto ribadito il ruolo essenziale di un'attenta anamnesi, in particolare considerando i segni indiretti di debolezza della muscolatura respiratoria, la capacità di tossire ed eliminare le secrezioni, l'eventuale difficoltà a vocalizzare una frase completa senza affanno, le infezioni respiratorie ricorrenti ed il rischio di inalazione. Gli standard accettati ufficialmente per misurare la debolezza della muscolatura respiratoria sono il monitoraggio della pressione transdiaframmatica ed esofagea. Tuttavia, sostiene Mayer, questi sono metodi invasivi e difficilmente praticabili, pertanto ci ha riportato i markers surrogati della debolezza muscolare diaframmatica, che includono la pressione inspiratoria massima (MIP), la pressione massima espiratoria (MEP), la capacità vitale forzata (FVC) in posizione supina ed eretta, la saturimetria notturna ed il monitoraggio della CO<sub>2</sub>. Nessuna di queste manovre singolarmente è sufficiente a definire un'ipoventilazione e dunque si raccomanda, per ottenerne un riconoscimento precoce, di eseguire il monitoraggio di tutti questi parametri ad intervalli regolari. Mayer ha dunque descritto i cambiamenti emergenti dalle linee guida disponibili. Nei pazienti neuromuscolari il quadro di insufficienza respiratoria è essenzialmente di tipo restrittivo ed i criteri ufficiali per la diagnosi di ipoventilazione sono: valori di CO<sub>2</sub> all'emogas arterioso eseguito al risveglio  $\geq 45$  mmHg, desaturazioni  $\leq 88\%$  per almeno 5 minuti alla saturimetria notturna, MIP  $\geq -60$  cm H<sub>2</sub>O oppure FVC  $\leq 50\%$  del predetto misurato in posizione eretta o supina.

Le linee guida ATS per la Distrofia muscolare di Duchenne invece suggeriscono i seguenti parametri per il timing della ventilazione non invasiva (NIV): segni o sintomi di ipoventilazione (in

particolare pazienti con  $CVF < 30\%$  del predetto/ $FVC < 1.25$  L), oppure un indice di apnea, ipopnea  $> 10/h$  o  $\geq 4$  episodi di desaturazioni con  $SpO_2 < 92\%$ , o variazioni di  $SpO_2$  almeno del  $4\%$  per ora di sonno o valori basali di  $SpO_2 < 95\%$ , e/o end-tidal  $CO_2 > 45$  mmHg al risveglio. I dati recenti della letteratura mostrano che la frequenza dell'assessment nonché l'introduzione della NIV avvengono in genere più tardivamente e pertanto la relazione ha sottolineato quanto sia necessario rafforzare i criteri standard sopraelencati perché iniziare precocemente il supporto ventilatorio migliora la compliance polmonare, riduce il lavoro respiratorio nelle ore notturne e riduce la fatica diaframmatica.

Da tali definizioni si evince il divario presente allo stato attuale tra le linee guida Europee, che considerano il giusto timing della NIV a  $FVC < 80\%$  in caso di diagnosi accertata di malattia neuromuscolare con segni clinici di deficit ventilatorio, e le linee guida Americane correnti, seppure in fase di cambiamento, le quali suggeriscono l'introduzione della NIV a valori di  $FVC < 50\%$ . Ad ogni modo sicuramente il trend ufficiale è quello di anticipare l'indicazione ad iniziare la NIV in bambini o adulti affetti da patologia neuromuscolare già ai primi segni di ipoventilazione notturna per non correre il rischio di intervenire troppo tardi ovvero in caso di ipercapnia diurna già conclamata.

La ventilazione positiva bifasica (BiPAP) nei malati neuromuscolari si pone come il supporto più efficace perché in grado di assistere e defatigare il paziente durante la respirazione.

La presentazione ha chiaramente posto l'accento anche sull'importanza della gestione dell'eliminazione delle secrezioni. Fondamentale sarà misurare il picco della tosse per scegliere la modalità di assistenza indicata. Per un picco della tosse  $< 270$  L/min si raccomanda di eseguire manovre manuali di tosse assistita con o senza reclutamento alveolare, mentre valori  $\leq 160$  L/min sono considerati inefficaci per la clearance delle vie aeree e dunque è raccomandato l'impiego della macchina della tosse. Garantendo una tosse efficace, e dunque il reclutamento alveolare, si potranno prevenire e/o migliorare le atelettasie, ridurre il lavoro respiratorio, le riacutizzazioni respiratorie nonché il numero di ospedalizzazioni.

Nella seconda parte della sessione è stata posta l'attenzione sulle significative e recenti opzioni terapeutiche che si sono rese disponibili per i pazienti affetti di SMA e Distrofia muscolare di Duchenne.

Come noto, alla base dell'atrofia muscolare spinale vi sono delezioni o mutazioni omozigoti a carico del gene SMN1 che causa un deficit della proteina funzionale SMN. Il gene SMN2, che differisce dall'SMN1 per un unico nucleotide, codifica per una proteina SMN non funzionante che contribuisce a produrre solo il 10% della proteina SMN a lunghezza completa. La gravità della SMA spesso correla inversamente con il numero delle copie del gene SMN2. Sulla base dell'età d'esordio e della gravità della malattia conosciamo quattro sottotipi di SMA. La nostra attenzione durante la sessione si è focalizzata sul tipo 1 (SMA1), la forma più grave. Per molti anni, ci ricorda il dott. R. Shell da Columbus, la SMA1 è stata una malattia orfana di trattamento e a prognosi rapidamente infausta. Attualmente la ricerca ha condotto ad avere per la SMA ben due trattamenti efficaci nel modificare ampiamente l'andamento della patologia. È stato dimostrato infatti che sia la terapia genica che il trattamento con oligonucleotide antisenso, Nusinersen, siano in grado di migliorare la funzione motoria nei bambini con SMA1. Il Nusinersen prevede iniezioni intratecali di un oligonucleotide antisenso che aumenta la produzione della proteina funzionale SMN1 a partire dalla SMN2. Un evidente vantaggio della terapia genica è che potrebbe richiedere un'unica somministrazione per via endovenosa, al contrario del nusinersen che richiede infusioni periodiche e che, probabilmente, andrà somministrato per via intratecale vita natural durante. Tuttavia il follow up è breve per entrambe le molecole per cui non è dato conoscere, ad esempio, la durata della risposta alla terapia genica che, peraltro, ad oggi non si è certi di poter ripetere per la verosimile induzione a formare anticorpi contro le proteine capsidiche AAV da parte dei pazienti trattati. Sicuramente quello che emerge da queste prime esperienze di trattamento è che la risposta migliore si osserva nei pazienti che iniziano precocemente il trattamento. Un'altra opzione da vagliare è quella di abbinare i due trattamenti, entrambi molto costosi; diventa pertanto fondamentale la selezione dei pazienti attraverso una valutazione standardizzata e condivisa da tutti i centri nei quali avviene la somministrazione delle terapie e l'assistenza alle famiglie con un adeguato counselling.

Shell ha poi focalizzato il discorso sulla distrofia muscolare di Duchenne. La ricerca è al momento concentrata su nuove strategie terapeutiche, le quali includono i trattamenti farmacologico, genico e cellulare. Le terapie genica e cellulare sono ancora limitate da una scarsa efficacia nel muscolo fibrotico-distrofico nonché da un limitato targeting pertanto è sempre più evidente che i trattamenti futuri debbano includere un approccio di "terapie combinate" per raggiungere la massima efficacia. Sicuramente oltre all'approccio multidisciplinare nel follow up e ad un'intensa neuroriabilitazione, nella DMD già in fase presintomatica bisogna considerare l'introduzione del trattamento con steroidi da iniziare ad assumere quando le capacità motorie del bambino avranno raggiunto un livello massimo. La terapia genica con Atularen è stata da poco estesa ai pazienti pediatrici deambulanti dai 2 anni di età e portatori di mutazione nonsense. In Europa il medicinale è indicato, ad oggi, solo per i bambini deambulanti dai 5 anni in su. Tale recente raccomandazione di anticipare l'introduzione del trattamento è basata sui risultati degli studi recenti in cui la molecola ha dimostrato un positivo rapporto rischio-beneficio nei pazienti Duchenne di età compresa fra 2 e 5 anni. Il farmaco è un agente di ripristino delle proteine creato per consentire la produzione di una proteina funzionale nei pazienti con condizioni genetiche causate da una mutazione nonsense. Questa nuova indicazione riveste un'importanza fondamentale per i bambini Duchenne perché la diagnosi definitiva dovrebbe avvenire intorno ai due anni: a quest'età, dunque, potrebbero già iniziare la terapia. Spesso, però, la diagnosi è ritardata, perché i pediatri non riconoscono i campanelli d'allarme della malattia. Da qui la necessità di coinvolgere in una stretta collaborazione di pediatri e team multidisciplinari tutti coloro che, oltre ai genitori, vedono il bambino nei primi due anni di vita. Il tasso di sopravvivenza dei pazienti Duchenne, infatti, può essere esteso anche oltre i 30 anni, a condizione di ottenere una diagnosi prima che la malattia abbia causato gravi danni

## **I POSTER DELLA SIMRI**

*Dott. Michele Ghezzi micheleghezzi83@yahoo.it - UO Pediatria, Policlinico S. Pietro, Ponte S. Pietro (Bergamo)*

Il convegno ATS naturalmente presenta molte possibilità di aggiornamento e formazione; inoltre vi è ampio spazio dedicato alla ricerca e agli studi presentati da autori provenienti da tutto il mondo. E' quindi anche un'importante occasione di confronto per i nostri gruppi italiani che possono presentare i loro risultati di ricerca più interessanti.

Di seguito riportiamo alcuni degli abstract presenti al convegno di San Diego come testimonianza del ruolo attivo della SIMRI anche in questo importante evento internazionale.

### **1. Online Survey on Addressing Passive Smoke Exposure in Children: The Pediatrician Counseling Practice**

G. Viegi<sup>1</sup>, S. La Grutta<sup>2</sup>, L. Morcaldi<sup>3</sup>, G. Chiamenti<sup>4</sup>, G. Cilluffo<sup>2</sup>, R. Cutrera<sup>5</sup>, Italian Pediatric Minimal Advice Network (IPMAN), Italian Pediatric Respiratory Society (IPRS);

<sup>1</sup>Pulmonary Environmental Epidemiology Unit, CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy,

<sup>2</sup>Institute of Biomedicine and Molecular Immunology, National Research Council of Italy, Palermo, Italy,

<sup>3</sup>National Pediatric Health Care System, Salerno, Italy,

<sup>4</sup>National Pediatric Health Care System, Verona, Italy,

<sup>5</sup>Bambino Gesù Children's Hospital, Roma, Italy.

Background Lack of skills or confidence have all been described as barriers for physicians to discuss health effects of smoke exposure in children (PSEC) with parents. Physicians could

increase parental awareness about risks of passive smoke exposure in children (PSEC) by giving personal advice. Objectives To evaluate the current practice of the Italian primary care paediatrician (PCP) regarding parental counselling for PSEC. Methods From 27-th of April 2016 to 17-th of October 2017 PCP (n=2000) across Italy received an invitation to complete an online survey on smoking habits, education about PSEC, and the extent to which they had been induced to address with parents some specific aspects concerning PSEC: never (unlikely), occasionally (not very likely), often (likely) or always (very likely). In PCP, response distributions were compared between smokers and non-smokers, through chi-square tests (p-values<0.05 indicating significant differences). Results Response rate was 54% (n=1071). 3% (n=32/1054) of responders had never addressed PSEC, 29% (n=310/1054) occasionally. Most of PCP were “very likely” to address PSEC with parents when children had tobacco smell (78%, n=770/982), asthma symptoms (81%, n=768/953) and risk factors for respiratory diseases (79%, n=760/963). Lack of time (28%, n=243/851) and privacy (27%, n=238/870) were the most frequently mentioned barriers. 42% (n=451/1014) of PCP had received postgraduate education on PSEC and 79% (n=807/1019) were interested in receiving more education. PCP with more than 15 years of experience more frequently address PSEC than younger (27%[n=222/826] vs 15% [n=33/215] p=0.001). PCP who smoked were less interested to address PSEC with respect to non-smokers in the presence of tobacco smell in children (p<0.001) and visible smoking accessories in parents (p<0.001) (Table 1). Conclusions PCP frequently address PSEC with parents. Lack of time and privacy are the most mentioned barriers. Smoking status of the PCP is

associated with their behavior toward PSEC assessment. More education would be required for PCP on parental counselling in order to tackle PSEC.

*Am J Respir Crit Care Med 2018;197:A3649*

## **2. Reference Values for Spirometry in 3 to 12 Year-Old Tuscan Children**

E. Lombardi, C. Calogero, G. Fenu, G. Giannini, M. Bacciarini, P. Del Greco, C. Pizzetti;


Pediatric Pulmonary Unit, Meyer Children's Hospital, Florence, Italy.

Rationale - When using spirometry to assess a pathological process, it is essential to have reference values that are up to date and representative of the studied population. The GLI 2012 reference equations have been promoted internationally, but they proved to partially underestimate the predicted values in a sample of Italian school children. Our present work aims at providing another piece in the puzzle of Italian reference values, calculating equations for FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV0.75 and FEF25-75 for 3 to 12 year-old children. Methods - The sample of healthy children was recruited from randomly-selected primary schools and kindergartens in Tuscany (Italy). Families were asked to fill in a standardized questionnaire (modified ISAAC in Italian), aimed at assessing potential criteria for exclusion, which were: prematurity (earlier than the 36th week of gestational age), oxygen therapy for more than 30 days after birth, clinical history of asthma, wheezing in the previous 12 months or more than 3 episodes ever. We excluded from the analysis those who had clinical evidence or history of respiratory symptoms in the previous 14 days. Spirometry was performed in kindergartens and schools using the "Spiro Cosmed" device (Cosmed, Rome, Italy). Results - A total of 348 children were evaluated and 282 met the inclusion criteria, 136 males and 146 females. In the multiple linear regression analysis between the spirometric indices and sex, height, weight and age, sex was always a significant variable, height showed a significant linear relationship with FVC, FEV1, FEV0.75, and FEF25-75, whereas for FEV1/FVC there was just a significant, albeit limited, linear relationship with weight. Since the

adjusted coefficients of determination (R2) in the multivariate models were very similar to the R2 in the univariate analysis with height or weight (the latter just for FEV1/FVC), we decided to use the univariate analysis with such variables separately for each gender. The mean values for R2 in our models were: 0.89 for FVC, 0.86 for FEV1, 0.09 for FEV1/FVC, 0.64 for FEV0.75, and 0.62 for FEF25-75. The linear relationship between FEV1 and height in males and females is shown in the figure.

Conclusions - We have established reference equations for spirometry that are representative of Tuscan children aged between 3 and 12 years old. Our study is still ongoing and we are endeavoring for the inclusion of same age subjects from other regions of Italy to be more representative of Italian preschool and school children.


*Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:A5850



### Reference Values for Spirometry in 3 to 12 Year-Old Tuscan Children

E. Lombardi<sup>1</sup>, C. Calogero<sup>1</sup>, G. Fenu<sup>1</sup>, G. Giannini<sup>1</sup>, M. Bacciarini<sup>1</sup>, P. Del Greco<sup>1</sup>, C. Pizzetti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pediatric Pulmonary Unit, "Anna Meyer" Pediatric University-Hospital, Florence, Italy



#### Background

- When using spirometry to assess a pathological process, it is essential to have reference values that are up to date and representative of the studied population
- The GLI 2012 reference equations [1] have been promoted internationally, but they proved to partially underestimate the predicted values in a sample of Italian school children [2]

#### Study Question

- Our present work aimed at providing another piece in the puzzle of Italian reference values, calculating equations for FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEV0.75, and FEF25-75 for 3 to 12 year-old children

#### Subjects and Methods

- The sample of healthy children was recruited from randomly-selected primary schools and kindergartens in Tuscany (Italy)
- Families were asked to fill in a standardized questionnaire (modified ISAAC [3]), translated into Italian
- Criteria for inclusion, were non-Caucasian ethnicity, prematurity (earlier than the 36th week of gestational age), oxygen therapy for more than 30 days after birth, a diagnosis of asthma or any systemic disease, wheezing in the previous 12 months or more than 3 episodes a year
- We also excluded from the analysis those who had clinical evidence or history of respiratory symptoms in the previous 14 days
- Children were selected to be exposed to environmental tobacco smoke (ETS) if one or both parents or any other close relative were smokers
- Spirometry was performed in kindergartens and schools using the "Spiro Command" device (Cimed, Rome, Italy) according to ATS/ERS spirometry guidelines [4,5]
- In schoolchildren we obtained at least 3 acceptable and reproducible measurements [5], in preschool children we aimed to obtain at least 3 acceptable and reproducible measurements [4], and all indices were calculated as the best measured value [4,5]
- After verifying the normal distribution of the data, univariate and multivariate analysis was performed using these regression
- Since in the multiple linear regression analysis sex was almost always a significant variable and the adjusted coefficients of determination (R<sup>2</sup>) in the multivariate models were very similar to the R<sup>2</sup> in the univariate models, the final analysis was based on the univariate models separately for each gender

#### Results

- Out of 548 evaluated children, 382 met the inclusion criteria
- Characteristics of the study subjects

	n	%
Age mean	7.6 (2.4 range 3.2-12.8)	
Male	126 (48.2%)	
Height mean	128.4 (16.2)	
Weight mean	28.0 (10.5)	

Legend: Data are expressed as mean (SD) for continuous variables, n (%) for discrete variables.

- Multiple linear regression for each spirometry index

	FVC	FEV1	FEV1/FVC	FEV0.75	FEF25-75
	n=372	n=372	n=372	n=372	n=372
	R <sup>2</sup> =0.89	R <sup>2</sup> =0.86	R <sup>2</sup> =0.09	R <sup>2</sup> =0.64	R <sup>2</sup> =0.62
Height	0.021 (-0.001)	0.002 (-0.001)	0.013 (0.011)	0.017 (-0.001)	0.040 (-0.001)
Weight	0.003 (0.008)	-0.001 (0.003)	0.018 (0.042)	0.008 (0.027)	-0.018 (0.030)
Age	0.047 (0.003)	0.003 (0.008)	0.012 (0.029)	0.009 (0.030)	0.028 (0.040)
Sex	0.000 (0.001)	0.004 (0.003)	1.214 (0.040)	0.000 (0.028)	0.008 (0.040)

- Linear regression of FVC with height as independent variable

	FVC	FEV1	FEV1/FVC	FEV0.75	FEF25-75
	n=372	n=372	n=372	n=372	n=372
	R <sup>2</sup> =0.89	R <sup>2</sup> =0.86	R <sup>2</sup> =0.09	R <sup>2</sup> =0.64	R <sup>2</sup> =0.62
Height	0.021 (-0.001)	0.002 (-0.001)	0.013 (0.011)	0.017 (-0.001)	0.040 (-0.001)
Weight	0.003 (0.008)	-0.001 (0.003)	0.018 (0.042)	0.008 (0.027)	-0.018 (0.030)
Age	0.047 (0.003)	0.003 (0.008)	0.012 (0.029)	0.009 (0.030)	0.028 (0.040)
Sex	0.000 (0.001)	0.004 (0.003)	1.214 (0.040)	0.000 (0.028)	0.008 (0.040)

- Linear regression of FEV1 with height as independent variable

	FEV1	FEV1/FVC	FEV0.75	FEF25-75
	n=372	n=372	n=372	n=372
	R <sup>2</sup> =0.86	R <sup>2</sup> =0.86	R <sup>2</sup> =0.09	R <sup>2</sup> =0.62
Height	0.002 (-0.001)	0.013 (0.011)	0.017 (-0.001)	0.040 (-0.001)
Weight	-0.001 (0.003)	0.018 (0.042)	0.008 (0.027)	-0.018 (0.030)
Age	0.003 (0.008)	0.012 (0.029)	0.009 (0.030)	0.028 (0.040)
Sex	0.004 (0.003)	1.214 (0.040)	0.000 (0.028)	0.008 (0.040)

- Linear regression of FEV1/FVC with height as independent variable

	FEV1/FVC	FEV0.75	FEF25-75
	n=372	n=372	n=372
	R <sup>2</sup> =0.09	R <sup>2</sup> =0.64	R <sup>2</sup> =0.62
Height	0.013 (0.011)	0.017 (-0.001)	0.040 (-0.001)
Weight	0.018 (0.042)	0.008 (0.027)	-0.018 (0.030)
Age	0.012 (0.029)	0.009 (0.030)	0.028 (0.040)
Sex	1.214 (0.040)	0.000 (0.028)	0.008 (0.040)

#### Conclusions

- We have established reference equations for spirometry that are representative of Tuscan children aged between 3 and 12 years old
- Our study is still ongoing and we are endeavoring for the inclusion of same age subjects from other regions of Italy to be more representative of Italian preschool and schoolchildren

#### References

1. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multiethnic reference values for spirometry for the 3-85 yr age range: the global lung function 2012 equations. *Respir J* 2012;95:107-32
2. Lombardi E, Calogero C, Pizzetti C. Validation of the 2012 spirometry reference values in Italian school-age children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:A1292
3. Astley BD, Reid R, Anderson HR, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) rationale and methods. *Respir J* 1998;9:432-41
4. Pizzetti C, Calogero C, Lombardi E, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: primary care-based testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1208-1218
5. Miller MR, Hankinson J, Bruscia V, et al. Standardization of spirometry. *Respir J* 2005;16:1183-208

#### Acknowledgments

This study was funded by "Anna Meyer" Pediatric University-Hospital, Florence, Italy

### 3. Lung Ultrasound a Useful Tool to Diagnose Pulmonary Atelectasis in Children Affected by Neuromuscular Disease

N. Ullmann<sup>1</sup>, B. Papi<sup>1</sup>, M. D'Andrea<sup>1</sup>, M. Chiarini<sup>1</sup>, P. Tomà<sup>2</sup>, C. Cherchi<sup>1</sup>, M. Pavone<sup>1</sup>, R. Cutrera<sup>1</sup>;



1Respiratory Unit, Academic Department of Pediatrics, Bambino Gesù Children Hospital, Rome, Italy,

2Radiology, Bambino Gesù Children Hospital, Rome, Italy.

Introduction: Neuromuscular diseases are characterized by progressive weakness of voluntary muscles which alters the physiologic respiratory mechanic, determines accumulation of secretions facilitating recurrent pneumonia and atelectasis formation. This condition results in an excess use of imaging exams (chest radiography and CT scan), resulting in frequent exposure to ionizing radiation. Therefore, it is necessary to identify a reproducible, low cost, non-invasive and reliable diagnostic method to avoid the need for continuous imaging examinations.

Material and Methods: Pediatric patients affected by neuromuscular diseases admitted to the Broncopneumology Department for a follow-up assessment or for an acute event were enrolled. In those patients who underwent a chest radiography (Rx) for clinical reasons, a pulmonary ultrasound (PU) was also performed within the following 72 h.

Results: Rx and PU were performed in 27 patients (44% males, mean age: 7.5 years). PU highlighted pulmonary atelectasis in 13/27 cases. In 2 patients PU was not conclusive because of severe scoliosis. Out of the 12 patients with negative PU for atelectasis, in two patients PU described pulmonary thickening, in one of those cases complicated by pleural effusion. Rx described 13/27 cases positive for atelectasis and, between the negative, 1 patient with pneumonia. Considering chest radiography as the gold standard, concordance between the two examinations showed: Sensitivity 100%, Specificity 85,7%; Negative predictive value 100%, Positive predictive value: 86,6%. Moreover, it is important to point out that in 2 cases with atelectasis, the PU also allowed to detect a pleural effusion, not described by RX.

Conclusions: Our results show that PU has an excellent diagnostic reliability versus chest radiography in identifying pulmonary atelectasis in children affected by neuromuscular diseases. This study, although limited by a small population, shows that the PU could be an extremely useful

test in the follow-up and diagnosis of pulmonary atelectasis in neuromuscular patients. This data, if confirmed with bigger numbers, will allow a significant reduction in exposure to ionizing radiation for young and fragile patients.

*Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:A3659

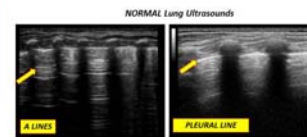


## Lung Ultrasound a Useful Tool to Diagnose Pulmonary Atelectasis in Children Affected by Neuromuscular Disease

N.Ulmann<sup>1</sup>, M.L. D'Andrea<sup>2</sup>, B.Papia<sup>1</sup>, A.Gioachin<sup>1</sup>, M.B.Chiarini<sup>1</sup>, C.Bock<sup>2</sup>, C.Cherchi<sup>1</sup>, M.G.Paglietti<sup>1</sup>, S.Caggiano<sup>1</sup>, P.Tomà<sup>2</sup>, R.Cutrerà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Paediatric Pulmonology & Respiratory Intermediate Care Unit, Academic Department of Paediatrics, "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy

<sup>2</sup>Radiology Unit, "Bambino Gesù" Children Hospital, Rome, Italy



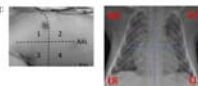
### INTRODUCTION

Neuromuscular diseases are characterized by progressive weakness of voluntary muscles which alters the physiologic respiratory mechanic, determines accumulation of secretions facilitating recurrent pneumonia and atelectasis formation. This condition results in an excess use of imaging exams (chest radiography and CT scan), resulting in frequent exposure to ionizing radiation. Therefore, it is necessary to identify a reproducible, low cost, non-invasive and reliable diagnostic method to avoid the need for continuous imaging examinations

### MATERIAL AND METHODS

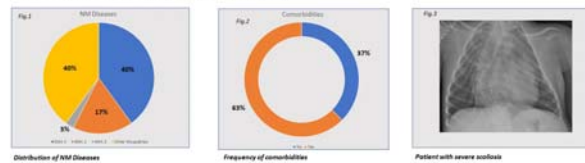
Pediatric patients affected by neuromuscular diseases admitted to the Respiratory Department for a follow-up assessment or for an acute event were enrolled. In those patients who underwent a chest radiography (X-Ray) for clinical reasons (previous history of atelectasis, never performed X-Ray or worsening of respiratory pattern), a lung ultrasound (LUS) was also performed within the following 48-72 hours. Results were analyzed and agreement between X-Ray (taken as gold standard for the diagnosis of atelectasis) and LUS was considered as following:

- 1) Total, when both were negative or positive for atelectasis in identical areas
- 2) Partial, if both identified atelectasis but areas were not identical



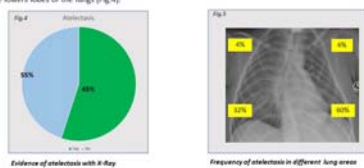
### 1 RESULTS

Our patients were all affected by neuromuscular diseases such as Spinal Muscular Atrophy type 1, 2, 3 and others various myopathies (Fig.1). 62% of patients suffered from comorbidities and the most frequent was severe scoliosis (Fig.2)

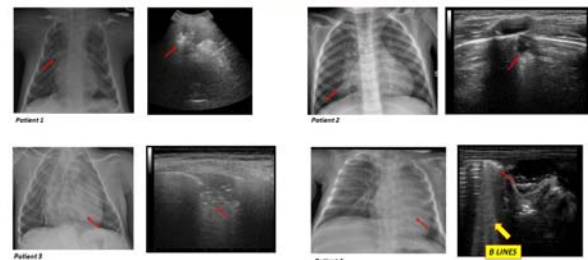


### 2 RESULTS

High occurrence of pulmonary atelectasis  
Rx and LUS were performed in 40 patients (47% males, mean age: 1.8 years). More than half of the population presented pulmonary atelectasis, detected with X-Ray in 22 (55%) patients (Fig.3). LUS highlighted pulmonary atelectasis in 20 cases. In 2 patients LUS was not conclusive because of severe scoliosis. Atelectasis were definitively more prevalent in the lower lobes of the lungs (Fig.4).



### Lung Ultrasound and X-Ray



#### Lung Ultrasound is useful also with negative X-Ray for atelectasis

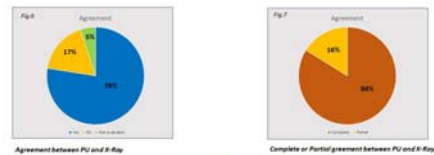
Interestingly, in 5 patients who resulted negative for atelectasis, PU allowed to detect modest pleural effusion which was described just in one patient with X-Ray.

#### Good concordance between X-Ray and Pulmonary Ultrasound

Considering chest radiography as the gold standard, PU was in agreement with X-Ray results (negative or positive for atelectasis) in 31 (77.5%) patients. Instead, PU disagreed with X-Ray in 7 patients, 4 of which were positive for atelectasis.

Within all cases of agreement between the two exams, a "complete" or "partial" agreement was described, respectively, in 26 (84%) and 5 (16%) patients (Fig.5, 6).

The concordance between the two examinations showed: Sensitivity 81%, Specificity 82%; Positive predictive value: 85%; Negative predictive value 78%.



### CONCLUSIONS

Our results show that PU has a good diagnostic reliability versus chest radiography in identifying pulmonary atelectasis in children affected by neuromuscular diseases. This study, although limited by a small population, shows that PU could be a useful test to be used in the follow-up and diagnosis of pulmonary atelectasis in neuromuscular patients. This data, if confirmed with bigger numbers, will allow a significant reduction in exposure to ionizing radiation for young and fragile patients.

There are no commercial support to declare

