



XXII Congresso Nazionale SIMRI

Report Junior Members

I vincitori dei contributi formativi messi a disposizione dalla SIMRI per la partecipazione al congresso Nazionale 2018 tenutosi a Pisa hanno raccolto in questo documento i loro resoconti sulle principali sessioni, relazioni, eventi ed iniziative.

1) Report della Dr.ssa Francesca Lucca sulla relazione del Prof. Eugenio Baraldi: Displasia broncopolmonare: malattia congenita o acquisita?

Si comincia con un cenno storico: la Displasia broncopolmonare (BPD) è stata descritta esattamente 51 anni fa (Northway, NEJM 1967).

La definizione di BPD è stata da allora aggiornata ed include attualmente la persistenza di malattia polmonare, confermata anche radiologicamente, con necessità di ossigeno supplementazione a 36 settimane di età post-mestruale in un prematuro (< 32 settimane gestazionali) (Higgins, J Pediatr 2018).

E' la causa di maggior morbilità e mortalità nel prematuro, coinvolgendo fino al 57% dei nati a 25 settimane di gestazione (sg), 50% dei nati a 26 sg, 36% dei nati a 27 sg, 24% dei nati a 28 sg (Stoll, JAMA 2015).

Nel soggetto sano la funzione respiratoria, riassunta dal FEV1, raggiunge il picco massimo ai 25 anni di età, e successivamente, dopo alcuni anni di stabilità, presenta un graduale declino mantenendosi però al di sopra della soglia per i sintomi. In un soggetto con pregressi insulti precoci importanti (IUGR, fumo materno in gravidanza, anomalie placentari), questo picco della funzione non viene raggiunto e il soggetto presenta una limitazione persistente al flusso, e può

presentare un declino precoce fino ad oltrepassare la soglia dei sintomi e della disabilità (Carraro, Earls 2013).

L'imaturità polmonare sicuramente è tra i fattori che più vanno a condizionare il raggiungimento della funzionalità respiratoria massima: negli stadi canalicolare e sacculare (23-30 sg) infatti l'area di scambio per i gas è molto scarsa e la crescita vascolare e alveolare risultano alterate.

Nell'infanzia il soggetto con BPD presenta una malattia multisistemica, che dal punto di vista respiratorio si manifesta con necessità di ossigeno supplementazione, broncospasmo, tracheo/broncomalacia, ospedalizzazioni frequenti per infezioni respiratorie, ma dal punto di vista sistemico può associare a comorbidità come il ritardo di crescita, il reflusso/aspirazione, difetti dell'udito, retinopatia, sequele neurologiche. La gestione multidisciplinare è pertanto l'approccio migliore nella gestione di questi bambini. Nell'ambito della cura inoltre la possibilità di effettuare ossigenoterapia domiciliare ha cambiato la qualità di vita dei pazienti e dei care-giver.

In età scolare e adolescenziale i sintomi sono più lievi, ma si può evidenziare una ridotta performance da sforzo, è comune l'utilizzo dei farmaci per l'asma, e persistono le ospedalizzazioni in occasione di infezione respiratoria. La HRCT torace è patologica nei giovani adulti sopravvissuti alla BPD, con riscontro di enfisema nel 84% dei casi (Wong PM, Eur Respir J 2008).

Il FEV1 nei sopravvissuti a BPD risulta vicino o al di sotto del limite inferiore di normalità, rispetto ai controlli sani. Una funzione respiratoria più bassa nel raggiungimento dell'età adulta pone a rischio di sviluppo di broncopneumopatia cronica ostruttiva. FEV1 è fattore di rischio per mortalità cardiopolmonare precoce (Baraldi E, NEJM 2007). La prematurità e il basso peso alla nascita sono già di per sé fattori associati al rischio di asma nell'infanzia (Den Dekker, JACI 2016).

Vengono poi presentati i dati relativi alla coorte di BPD di Padova (1991-2018) che mostrano il mancato raggiungimento del picco di funzione respiratoria atteso ai 24 anni; a quell'età 11 dei 17 soggetti, avevano un FEV1 <80%pred, con reversibilità dopo broncodilatatore nel 24% (Moschino, AJRCCM 2018).

Si insiste sul concetto di prevenzione della BPD, con l'evitamento dei fattori antenatali (IUGR, disordini ipertensivi, preeclampsia, fumo materno) (Morrow, AJRCCM 2017). I fattori perinatali (IUGR, fumo materno) identificati nel primo giorno di vita predicono la persistenza e la gravità della morbidità respiratoria a un anno di età coretta. (Keller, J Pediatr 2017)

Excursus sulle recenti acquisizioni sulla patogenesi, in cui lo stress ossidativo sembra giocare un ruolo importante, per le capacità antiossidanti inadeguate in presenza di stimoli ossidativi multipli nel nato pretermine. La metabolomica ha evidenziato questo ruolo dello stress ossidativo; in particolare, se applicata alle urine della prima settimana di vita, offre la possibilità di individuare precocemente i soggetti che svilupperanno BPD (Fanos, Oxid Med Cell Longev 2018).

Se applicata al liquido amniotico delle gravidanze caratterizzate da minaccia di parto prematuro tra la 21 e la 28 sg, la metabolomica consente di discriminare la prematurità e l'associazione alla BPD, individuando un metabolita putativo ritenuto precursore del glutathione, potente antiossidante (Baraldi, PlosOne 2016).

Una diapositiva panoramica sul trattamento e la prevenzione enumera, accanto a steroidi prenatali, surfattante precoce, supporto ventilatorio, iNO, O2 con basso target di SpO2 anche le cellule staminali.

L'effetto benefico delle cellule staminali mesenchimali endovena è stato dimostrato in modelli murini di BPD (Aslam, AJRCCM). Uno studio di fase 1 ha mostrato la sicurezza e tollerabilità della somministrazione intratracheale di cellule staminali mesenchimali in 9 prematuri con BPD (Ahn, J Pediatr 2017).

La ricerca più recente riguarda le vescicole extracellulari e in particolare gli esosomi che mediano buona parte degli effetti immunomodulanti e prorigenerativi delle cellule staminali mesenchimali. Esse hanno mostrato in un modello murino di BPD, analogo effetto terapeutico delle cellule staminali mesenchimali da cui originano, a fronte di una maggior facilità di produzione, immagazzinamento e somministrazione, e di un minore rischio di tumorigenesi (Willis, AJRCCM 2018).

2) Report della Dr.ssa Giulia Cangiano sulla relazione del Prof. Renato Cutrera: La bronchiolite: tra terapia e profilassi

La bronchiolite acuta può essere causata da virus differenti e sembrerebbe rappresentare, per le caratteristiche cliniche con cui si manifesta, non un'entità singola ma piuttosto un calderone di patologie.

Il VRS è ancora considerato comunque il principale agente eziologico ed il responsabile delle infezioni più gravi. Recentemente, un lavoro di Midulla, ha mostrato la prevalenza di due genotipi del VRS (ON e BA) nei bambini più piccoli, che sviluppano meno spesso atopia nel tempo.

Il VRS agisce scatenando una reazione infiammatoria che occlude i bronchioli terminali, gli alveoli collassano e si crea un difetto di movimento ciliare secondario all'infezione, transitorio.

La bronchiolite grave da VRS è la 1° causa di morte nel primo anno di vita ed i fattori di rischio per la forma clinicamente più grave sono: prematurità, BPD, immunodeficienze e cardiopatie congenite e acquisite.

Come è già noto dalla letteratura, e a supporto dell'idea che ci siano varie entità accomunate sotto il nome di bronchiolite, si possono poi trovare varie definizioni. Una, inglese/australiana, che la identifica con un quadro clinico acuto grave e caratterizzato prevalentemente da rantoli all'auscultazione del torace, ed una americana che la identifica con episodio acuto delle basse vie sotto i due anni di vita, caratterizzato da sibili all'auscultazione del torace.

Dal punto di vista terapeutico purtroppo sappiamo che ci sono ancora poche soluzioni ritenute realmente efficaci per i bambini colpiti da bronchiolite acuta. Per quanto riguarda le forme lievi al momento solo l'aerosolterapia con soluzione ipertonica sembrerebbe avere qualche effetto benefico. Si trovano lavori controversi invece sull'efficacia dei lavaggi nasali anche se un lavoro italiano pubblicato quest'anno dal gruppo di Baraldi indica chiaramente un miglioramento nei livelli di saturazione di chi veniva sottoposto a lavaggi nasali sistematici.

Nei casi di bronchiolite più grave, invece, una delle opzioni terapeutiche principali è l'ossigenoterapia che può andare dai bassi agli alti flussi, erogati dalle naso-cannule o dagli helmet. Queste nuove modalità hanno notevolmente ridotto i trasferimenti nelle terapie intensive ottimizzando i costi di gestione e la gravità della patologia. Le forme gravi per i rischi di complicità a cui vanno incontro, sono, inoltre, le uniche meritevoli di approfondimenti radiologici (sospetto di pnx, atelettasie, pneumomediastino).

La reidratazione nei pazienti ricoverati è senza dubbio un supporto fondamentale, dovrebbe essere fatta tramite SNG ove possibile, nelle forme più lievi, nelle forme più gravi dovrebbe essere invece utilizzata la via parenterale.

Una strategia efficace per prevenire le forme da VRS riguarda gli anticorpi monoclonali ed in particolare il paviluzumab (Synagis). L'efficacia sulla gravità delle infezioni è certa ma il costo elevato impedisce di somministrarlo a tutti i bambini e periodicamente viene selezionata la popolazione bersaglio. Le ultime linee guida americane ne hanno esteso l'uso ai bambini con malattie rare e con problemi anatomici polmonari.

Novità per il futuro: si prevede l'immissione in commercio di un nuovo anticorpo monoclonale, con un'unica somministrazione per tutta la stagione, di nanoanticorpi derivati del cammello (senza catene pesanti) da effettuare per via aerosolica sia per profilassi che per terapia (attualmente in fase 2) e di vaccino da somministrare alle donne in gravidanza durante il 3° trimestre.

3) Report della Dr.ssa Giovanna Cilluffo sulla relazione della Dott.ssa Laura Montalbano: "Il bambino con asma a domicilio" ha evidenziato l'importante ruolo dell'educazione terapeutica in combinazione con la telemedicina.

L'asma è una malattia cronica multifattoriale ed il gold standard è il raggiungimento del controllo dei sintomi. Il problema principale nelle patologie croniche è rappresentato dalla scarsa aderenza terapeutica, inconsapevole e non.

In tal senso, una strategia utile ed ormai ampiamente in uso in setting ambulatoriale è l'Educazione Terapeutica, che aiuta il paziente e la sua famiglia a comprendere la malattia ed il trattamento, a collaborare alle cure, a farsi carico del proprio stato di salute ed a conservare e migliorare la propria qualità di vita, come stabilito dall'OMS.

Per la gestione terapeutica a casa, invece, ci si può avvalere della Telemedicina che è l'insieme di tecniche mediche ed informatiche che permettono la cura di un paziente a distanza o più in generale di fornire servizi sanitari a distanza. Infatti, la letteratura dell'ultimo decennio evidenzia come il tele-monitoraggio può migliorare la qualità di vita dei pazienti cronici attraverso soluzioni di auto-gestione e monitoraggio remoto.

Nello specifico, le Linee Guida Internazionali per la gestione dell'asma sottolineano e promuovono l'opportunità di implementare una valutazione multidimensionale dell'asma pediatrico e l'opportunità di favorire l'uso di *device* innovativi in ambito pediatrico.

In tal senso, sono stati sviluppati svariati game e dispositivi per facilitare la gestione dell'asma a domicilio.

Il Gruppo di Ricerca di Allergologia e Pneumologia Pediatrica all'interno dell'IBIM CNR di Palermo, coordinato dalla Prof.ssa Stefania La Grutta, in collaborazione con l'Istituto per le Tecnologie Didattiche (ITD), ha sviluppato un'applicazione mobile, denominata *DragONE*, che permette di interfacciarsi con un misuratore di picco di flusso e FEV₁ portatile per smartphone (*SmartOne*, MIR), consentendo il monitoraggio giornaliero del respiro.

L'App *DragONE* consente, inoltre, di registrare i dati di controllo soggettivo dell'asma tramite un *Diario dei Sintomi* ed il *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT), fornendo nel contempo informazioni relative alla qualità di vita del bambino grazie ad un algoritmo sviluppato dallo stesso

gruppo ed inserito nell'applicazione. L'App in combinazione con un percorso di Educazione Terapeutica è stata testata con uno studio pilota su 50 bambini (ClinicalTrial.gov NCT02636920), che ha dimostrato un miglioramento del controllo dell'asma *short term*, sottolineando il valore aggiunto di un innovativo approccio integrato di cura.

4) Report del Dr. Paolo Del Greco sulla relazione della Dott.ssa Valeria Caldarelli: Terapia dell'attacco acuto: cosa, quando, come e dove.

La collega Valeria Caldarelli ha presentato una relazione sull'attacco asmatico acuto. A rendere ancora più di valore la relazione, è stato "l'ausilio" delle ultime linee guida della GINA, della British Thoracic Society riuscendo a fare ancora più chiarezza sulle attuali evidenze in merito al tema trattato.

La relazione è stata impostata secondo diversi livelli di "raccomandazioni farmacologiche" forti o deboli, positive e negative seguendo lo schema da poco pubblicato dalla SIP in una recente review.

La collega ha esordito mostrando un editoriale del 2017 del prof Bush che ci ricorda come a tutt'oggi l'attacco acuto di asma è una condizione frequente, è causa di un elevato numero di accessi in pronto soccorso (PS) e di ricoveri in ospedale, ma soprattutto l'attacco asmatico grave rappresenta tutt'oggi una frequente presentazione dell'asma grave e talvolta può essere fatale.

Dopo aver mostrato i diversi livelli e come viene classificato l'attacco asmatico acuto, Valeria ha focalizzato la presentazione sulle raccomandazioni farmacologiche con i rispettivi dosaggi.

Indubbiamente il farmaco principe, il vero salva vita per l'attacco d'asma è il beta2 agonista inalatorio a breve durata d'azione; le linee guida ci ricordano come la via inalatoria con spray pressurizzati pre-dosati, attraverso l'ausilio del distanziatore, rimane la via e la metodica più diretta e veloce, anche se ovviamente la via aerosolica permane altrettanto efficace e con indubbi risultati. La corretta gestione a domicilio dei dispositivi medici, prescinde sempre una necessaria e dettagliata spiegazione ai familiari sull'utilizzo dei farmaci (come spiegava il Prof Janwillem Kocks dell'University of Groningen all'ultimo convegno ERS),

"impieghiamo più il nostro tempo a prescrivere i nostri farmaci che a spiegare come si assumono!".

Continuando con il beta2 agonista ma per via sistemica (IV), la collega ricorda come questo farmaco debba essere utilizzato esclusivamente in caso di attacco asmatico acuto grave e come sia necessario uno stretto monitoraggio elettrocardiografico e seriati dosaggi della kaliemia.

L'ipratropio bromuro per via inalatoria deve essere considerato nell'attacco acuto moderato o grave di asma, la sua efficacia aumenta se somministrato in sinergia con i beta2 agonista inalatori, restando un farmaco dalla raccomandazione positiva forte. La somministrazione precoce di steroidi per os come per via sistemica (non ci sono franche differenze sulla miglior efficacia di quest'ultima via di somministrazione, mentre la via per os risulta meno invasiva e nettamente meno costosa) è associata ad un rischio ridotto di visite in PS e di ricoveri in ospedale. Gli antagonisti del recettore dei leucotrieni così come gli steroidi per via inalatoria non sono ovviamente raccomandati nell'attacco asmatico acuto. Non ci sono indicazioni all'uso dell'aminofillina in caso di episodio lieve o moderato, eventualmente tale farmaco potrebbe essere utilizzato in caso d'insuccesso terapeutico in casi di attacco grave ricordando anche in questo caso i possibili effetti collaterali (vomito ed aritmie); l'utilizzo corrente di quest'ultimo farmaco ha fatto scaturire una stimolante discussione in platea capitanata dal prof Longo francamente contrariato all'utilizzo dell'aminofillina, forte del sostegno delle linee guida. Il magnesio solfato (MgSO₄) per via endovenosa è utilizzato negli episodi gravi, data anche la sua maggiore

maneggevolezza e i minimi effetti collaterali ed è stato dimostrato in uno studio come il suo utilizzo nell'attacco grave possa ridurre il rischio di dover dover arrivare all'intubazione e quindi al supporto ventilatorio invasivo. Infine non ci sono evidenze chiare sull'utilizzo della miscela di Elio ed ossigeno (rispettivamente 70/30) per l'attacco asmatico acuto. Discorso adrenalina IM o ev, raccomandazione negativa forte, siamo di fronte un attacco d'asma non di fronte una anafilassi! Infine la cara collega ricordava come l'attacco d'asma, oltre poter essere l'espressione di un quadro d'asma non controllato, molto spesso dipende dalla mancanza di un piano prestabilito con il medico curante per trattare l'attacco acuto e/o dalla scarsa conoscenza della malattia da parte della famiglia. È indispensabile instaurare un piano razionale d'intervento, una doverosa informazione ai genitori dei pazienti sull'utilizzo dei dispositivi medici (distanziatore per la terapia di fondo!!) considerando l'elevata prevalenza dell'asma in età pediatrica e la possibilità di attacchi acuti potenzialmente fatali.

5) Report della Dott.ssa Paola Di Filippo sulla relazione del Prof. Fabio Cardinale: Bronchite batterica protratta.

La bronchite batterica protratta (BBP) rappresenta la causa più frequente di tosse cronica produttiva nel bambino al di sotto di 5 anni di età.

È stata descritta per la prima volta come un'entità diagnostica da parte del gruppo di Brisbane nel 2006 e riconosciuta in seguito nelle linee guida come causa di tosse cronica produttiva nei bambini.

Già nel 2006 (Marchant et al.) in uno studio prospettico su 108 pazienti (età media 2,8 anni) con tosse cronica da almeno 3 settimane (89% produttiva), è risultato che la BBP era la causa della tosse nel 40% dei casi. I batteri più comunemente implicati sono rappresentati da *Haemophilus influenzae* (NTHi), *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrhalis*. Nel 30-50% dei casi sono infezioni polimicrobiche.

I principali fattori di rischio sono rappresentati dalla frequenza dell'asilo nido, dall'infezione da Adenovirus e dalla tracheobroncomalacia (presente nel 68% dei pazienti con BBP rispetto al 53% dei controlli con sintomi respiratori cronici; Wurzel, Chest 2014)

Il **profilo clinico** della BBP comprende:

- Tosse cronica (> 4 settimane) produttiva (talvolta associata a wheezing)
- Sintomi sistemici aspecifici e/o di lieve entità
- Esacerbazione della sintomatologia in concomitanza di infezioni virali intercorrenti
- Neutrofilia nel BAL
- Rx torace nella norma
- Nella maggioranza dei casi non presentano reperti auscultatori. In genere presentano il classico "rattle sound" rispetto al "wheeze".
- Assenza di specifici "cough pointers" per altre patologie (PID, FC, DCP...) → emottisi, digital clubbing, storia di BCP ricorrenti, storia di scarso accrescimento
- Risoluzione della sintomatologia dopo trattamento antibiotico protratto (10-14 giorni)

Originariamente la definizione di BBP sottendeva (**PBB micro**): 1) la presenza di tosse cronica produttiva da almeno 4 settimane; 2) un'infezione a carico delle vie aeree inferiori documentata dalla presenza di una singola specie batterica nel BAL con $>10^4$ CFU/ml; 3) dalla risoluzione della sintomatologia dopo terapia antibiotica.

Oltre a questa definizione prettamente “microbiologica”, il gruppo della Chang ha messo a punto una definizione più clinica (**BBP clinical**), che sostituisce il criterio microbiologico con la necessità di escludere altre patologie con la ricerca di eventuali cough pointers.

Inoltre, sono stati definiti i casi di:

- **BBP estesa:** bambini che necessitano di 4 settimane di terapia antibiotica
- **BBP ricorrenti:** almeno 3 episodi nell’arco di un anno

Per quanto riguarda le **patologie associate** alla BBP, in uno studio prospettico su 108 pazienti (età media 2,8 anni) con tosse cronica da almeno 3 settimane (89% produttiva), nel 2006 Marchant et al. hanno documentato che la tracheobroncomalacia (TBM) era presente in 36 bambini (33%).

In uno studio prospettico di De Baets et al. del 2012, sono stati arruolati 124 bambini con sintomi respiratori resistenti alla terapia. Dopo accurato work-up diagnostico, nel 46% dei casi è stata riscontrata una anomalia strutturale delle vie aeree (laringomalacia, tracheomalacia, laringotracheomalacia e broncomalacia). Una infiammazione mucosale con un aumento dei neutrofili nel BAL è stato riscontrato nel 64% (30/47) dei bambini con tracheomalacia e/o broncomalacia e la coltura del BAL è risultata positiva nel 62% dei bambini con infiammazione mucosale.

Anche in uno studio retrospettivo, dopo analisi delle cartelle cliniche di 70 bambini (Kompore, J Pediatrics 2012), la tracheomalacia o broncomalacia sono risultate nel 74% dei bambini con tosse protratta che avevano un BAL caratteristico e nella maggioranza di tali casi, la sintomatologia è regredita dopo terapia antibiotica.

Per quanto concerne la relazione tra TBM e BBP, in letteratura si discute sul rapporto di causalità tra di esse e nel 2017 (Kantar et al. ERJ) tale dubbio non è stato ancora sciolto, anche se sembra più accreditata l’ipotesi che sia la TBM a predisporre alla BBP e non viceversa.

Il gold standard per la diagnosi di malacia è la broncoscopia. In uno studio pubblicato su Pediatric Pulmonology nel 2017 effettuato su 53 bambini (età media 2,5 anni), è stata valutata l’utilità della broncoscopia virtuale (ottenuta dalle scansioni TC), che è risultata avere una sensibilità del 54% ed una specificità di 87% per la tracheobronchomalacia ed una sensibilità del 45% e una specificità del 87% per la bronchomalacia rispetto alla broncoscopia flessibile.

In merito alla diagnosi di BBP, se è vero che una tosse produttiva non esclude la presenza di asma, nella maggioranza dei bambini la presenza di tosse produttiva non sottende la presenza di asma (Chang, Ped Pulmonology 2008).

La diagnosi nella maggioranza dei casi è clinica e può essere formulata dopo un’attenta raccolta anamnestica per bambini che presentano tosse da almeno 4 settimane e sull’esame obiettivo, dopo aver escluso la presenza di cough pointers. La domanda da porre ai genitori non è tanto “da quando ha la tosse?” ma piuttosto “quando è stato l’ultimo giorno che non ha avuto la tosse?” perché permette meglio di distinguere una tosse ricorrente da una tosse cronica.

Le indagini da considerare nel **work-up diagnostico** dei bambini con tosse produttiva comprendono:

- Rx torace (sempre)
- Spirometria (sempre, se attuabile)
- Coltura espettorato (se attuabile, eventualmente si può tentare di fare altrimenti un aspirato faringeo)

- TC-HR/FBS in casi selezionati, quando i sintomi sono resistenti a terapia antibiotica. Tale esame rappresenta il gold standard, anche se risulta invasivo
- Test del sudore, studio per sindrome da aspirazione screening per PID e DCP, Mantoux/IGRA in casi selezionati, se i sintomi sono persistenti, se vi sono specific pointers o sospetti specifici.

Le **indicazioni** all'esecuzione broncoscopia nella BBP includono:

- Resistenza alla terapia antibiotica (minimo 4 settimane)
- BBP ricorrente
- Sintomi di lunga durata (>6 mesi)
- Sospetta tracheobroncomalacia
- Dubbio per altra patologia come causa di tosse (TBC, ring vascolari, corpi estranei...)

Criteri diagnostici per BBP alla FBS + coltura del BAL:

- Carica batterica > 10⁴ CFU/ml
- Neutrofilia (>6,5% delle cellule totali)
- Aspetti di FBS di bronchite purulenta

Ma perché si instaura la BBP? Il professor Cardinale ha parlato del **circolo vizioso di Cole**: l'interazione tra ambiente, ospite e patogeno in un bambino con malattia cronica suppurativa, fa in modo che l'infezione instaura una flogosi persistente con danno di parete, che altera la clearance muco-ciliare, mantenendo l'infezione stessa.

Inoltre concentrazioni sub ottimali di antibiotico potrebbero favorire lo sviluppo di biofilm, entro cui i microrganismi restano indovati (Wu, PLoS 2014).

Per quanto riguarda la **terapia** della BBP, l'unico studio randomizzato controllato sulla BBP è quello pubblicato su Thorax nel 2012 da Marchant et al. È stato effettuato su 50 bambini (età media 1,9 anni) con tosse cronica produttiva, randomizzati per una terapia con Amoxicillina Clavulanato (22,5 mg/kg/dose) per 2 settimane o per placebo. Il tasso di risoluzione della sintomatologia tussiva è risultato più alto nei bambini che avevano ricevuto l'antibiotico (48%) rispetto al placebo (16%).

Sostanzialmente se dopo 2 settimane di terapia antibiotica (in assenza di cough pointers) si ha la risoluzione dei sintomi, si può parlare di **BBP clinica**. Se non si risolve, si può protrarre la terapia antibiotica per altre 2 settimane; se la tosse si risolve si può parlare di **BBP estesa**, altrimenti è necessario innanzitutto rivedere l'anamnesi e programmare ulteriori indagini (volte inoltre ad attestare le eventuali bronchiectasie) ed eventualmente somministrare terapia antibiotica per via endovenosa. La terapia endovenosa potrebbe infatti essere utile nei pazienti con infezione endobronchiale persistente, anche in assenza di evidenza di bronchiectasie alla TC, allo scopo di rompere l'iniziale circolo vizioso (Kantar, ERJ 2017).

La **storia naturale** della BBP prevede la progressione a malattia polmonare cronica suppurativa e bronchiectasie e tale evoluzione dipende dalla risposta alla terapia antibiotica orale e può impiegare anche anni.

6) Report del Dr. Salvatore Fasola sulla relazione della Dr.ssa Giuliana Ferrante: Cosa fare in ambulatorio per aumentare l'aderenza alla terapia.

Il 28 Settembre 2018, in occasione del XXII Congresso Nazionale SIMRI (Pisa), la Dott.ssa Giuliana Ferrante ha tenuto una presentazione dal titolo "Cosa fare in ambulatorio per aumentare

l'aderenza alla terapia", con cui ha fornito un quadro generale sul problema dell'aderenza alla terapia per l'asma bronchiale nel bambino.

La presentazione era fondamentalmente rivolta al pediatra ambulatoriale, con l'obiettivo di sensibilizzare al problema dell'aderenza alla terapia a base di corticosteroidi inalanti. Secondo la definizione della World Health Organization (WHO), con il termine aderenza si intende il grado al quale il comportamento di una persona è in linea con quanto raccomandato dal proprio prestatore di assistenza medica. Riguardo alla mancata aderenza, essa può generalmente essere inconsapevole (dimenticanze, malintesi), intenzionale (rifiuto, paura degli effetti collaterali), non pianificata (difficoltà di utilizzo dei dispositivi, regimi terapeutici complessi).

Alla base di una buona aderenza c'è sicuramente una prescrizione medica adeguata, corredata di opportune indicazioni all'uso, e adattata alle caratteristiche individuali del paziente, per consentire un uso efficiente delle terapie. Valutare l'aderenza è fondamentale nella gestione del bambino asmatico, in quanto una scarsa aderenza può essere associata, al pari degli altri fattori di rischio personali e ambientali, ad un maggiore rischio di riacutizzazioni asmatiche gravi, accessi al pronto soccorso e ricoveri. Inoltre, la mancata aderenza ha anche dei risvolti economici. I livelli di aderenza osservati si attestano approssimativamente attorno al 33%, corrispondente ad un costo annuo di circa 5000\$ per paziente. E' sicuramente molto interessante rilevare come portare l'aderenza ai livelli massimi consentirebbe di risparmiare quasi fino a 1000\$.

La dottoressa Ferrante ha infine parlato di ciò che è possibile fare per favorire l'aderenza. Una possibilità è quella di semplificare, per quanto possibile, i regimi terapeutici, ad esempio riducendo la frequenza delle somministrazioni giornaliere. Altri strumenti importanti sono l'educazione terapeutica e l'utilizzo di dispositivi elettronici. L'educazione terapeutica, impartita da un buon comunicatore, è finalizzata a favorire una migliore comprensione della malattia e dei suoi impatti negativi sulla qualità della vita, e ad accrescere quindi la consapevolezza della necessità di una terapia correttamente eseguita. La tecnologia può invece essere di aiuto quale strumento di monitoraggio giornaliero, anche attraverso promemoria elettronici. Tuttavia, la rilevanza clinica di tali interventi rimane ancora poco chiara.

7) Report del Dr. Francesco Sansone sulla relazione della Prof.ssa Susanna Esposito: Gli antibiotici: scelta ragionata del trattamento.

La relazione comincia con la riproposizione dell'annoso problema della differenziazione diagnostica tra polmoniti acquisite in comunità (CAP) ad eziologia batterica e quelle ad eziologia virale. Fino a pochi anni fa i dati epidemiologici sembravano delineare una situazione piuttosto chiara, con una prevalenza netta delle CAP virali nei primi 2 anni di vita e successivamente una sempre maggiore frequenza delle infezioni batteriche. Grazie alle nuove metodiche di diagnostica molecolare il ruolo giocato dai virus nelle polmoniti del lattante fino a 12 mesi di vita è stato notevolmente ridimensionato, a favore soprattutto di un numero sempre più elevato di forme miste (Juven et Al. *Pediatric Infect Dis J* 2000). A tal proposito viene mostrato uno studio che ha evidenziato la presenza di Rhinovirus nei tamponi nasali di bambini completamente asintomatici e sani in età prescolare (Principi, *Journal of Clinical Virology*, 2015), sottolineando come la presenza di virus nelle vie respiratorie dei bambini sia spesso un riscontro occasionale e non un marker di infezione polmonare.

L'epidemiologia per le forme batteriche vede una distribuzione per fascia di età dei principali patogeni responsabili, con una maggiore incidenza di infezioni a trasmissione verticale materno-fetale nel neonato (*S. aureus*, *S. agalactiae*, *E. coli*), di forme pneumococciche in età prescolare e successivamente una sempre maggiore importanza delle forme atipiche, sostenute principalmente da *M. pneumoniae*. Tuttavia la differenziazione tra forme tipiche e atipiche non è facile, dal momento che la clinica non è dirimente e che le caratteristiche radiologiche sono poco affidabili, data l'abbondante sovrapposizione che si riscontra nelle diverse forme: il versamento pleurico è

presente con la stessa frequenza nelle forme tipiche e atipiche, l'addensamento parenchimale è il più delle volte associato ad infezione pneumococcica ma si riscontra anche in più del 25% delle forme da batteri atipici e il quadro micronodulare non sembra essere patognomonico (Esposito et Al. CID 2002).

Viene poi preso in esame il trattamento antibiotico delle forme batteriche declinato a seconda della gravità della polmonite e dell'età del bambino:

- 0-3 mesi -> Terapia della sepsi neonatale con Amoxicillina + Gentamicina e.v. e da 1 a 3 mesi monoterapia con Amoxicillina e.v.
- 3 mesi – 5 anni -> Monoterapia con Amoxicillina per os.
- > 5 anni -> Monoterapia con macrolide.

In caso di CAP grave è da preferire l'associazione Cefalosporina + Macrolide. La definizione della gravità della CAP si basa sulla clinica e su alcuni biomarcatori:

- Procalcitonina -> utile per la differenziazione tra forme batteriche e virali nella CAP di moderata gravità.
- PCR -> permette di differenziare le forme lievi da quelle gravi-moderate.
- Pro-BNP -> ha valore prognostico, permette quindi di individuare per tempo le forme di polmonite a decorso più grave.
- STREM (soluble trigger receptor espresso dalle cellule mieloidi)
- MR-proADM (Mid Regional pro-Adrenomedullin)
- Numero e volume piastrine

Viene poi preso in esame il problema della resistenza batterica agli antibiotici nel trattamento della polmonite di comunità. Anche in Italia infatti si registra un aumento delle polmoniti tipiche sostenute da ceppi di Pnumococco resistenti alla Penicillina, ma generalmente si tratta di resistenze lievi per cui le concentrazioni di farmaco che si raggiungono a livello polmonare utilizzando come dose giornaliera 75 mg/kg risultano essere comunque efficaci (Cardoso et Al. Arch Dis Child 2008). Il tasso di resistenza dello Pneumococco alla Penicillina in Italia si colloca all'incirca a metà rispetto alla graduatoria europea (ECDC website, 2018).

Per i macrolidi la situazione è diversa, in quanto le resistenze sviluppate da Mycoplasma richiederebbero concentrazioni troppo elevate di farmaco a livello polmonare per vincere l'infezione. Da questa considerazione deriva la pratica della scuola Anglosassone che evita di trattare con antibiotici le polmoniti definite atipiche, in quanto si è visto che la maggior parte di questa vanno incontro a risoluzione spontanea. Va tuttavia considerato il fatto che un numero non indifferente di pazienti con CAP atipiche non trattate va incontro a recidive o allo sviluppo di reazioni immunomediatae. Anche la resistenza di Mycoplasma ai macrolidi è in aumento, come dimostrato da recenti studi condotti in Cina. Uno dei marker principali di resistenza al macrolide sembra essere la persistenza della febbre dopo 5 giorni di terapia. Perciò l'impiego di un chinolonico, in particolare di Levofloxacin, non risulta essere giustificato come trattamento routinario delle polmoniti atipiche e deve essere invece considerato in caso di persistenza della febbre oltre 5 giorni dall'inizio del trattamento con macrolide (Bradley J et al. Pediatric Infect Dis J 2007). Questa raccomandazione è volta a contenere lo sviluppo di farmacoresistenza ai chinolonici.

La Vancomicina è il farmaco di prima scelta nelle aree geografiche dove la resistenza di *S. pneumoniae* e *S. aureus* è > 20% o nei pazienti pluritrattati. Pertanto deve essere riservata a CAP complicate alla dose di 40 mg/kg/die da frazionare in 3-4 dosi. Esistono nuove molecole che

devono però essere riservate a situazioni complesse, come ad esempio pazienti affetti da forme gravi di fibrosi cistica con infezioni polmonari ricorrenti e difficili da trattare. Alcune Cefalosporine di nuova generazione si sono dimostrate particolarmente valide nel trattamento di polmoniti da *P. aeruginosa*.

In conclusione viene sottolineato come la tendenza alla prescrizione di antibiotici nel contesto di infezioni probabilmente ad eziologia virale resta altissima ancora oggi, situazione che potrebbe giovare dell'utilizzo delle nuove metodiche di diagnosi molecolare, sempre più rapide ed accessibili. Nei casi di infezioni batteriche accertate o presunte il trattamento antibiotico deve essere efficace, scegliendo quindi l'antibiotico corretto al dosaggio corretto (Amoxicillina 70-80 mg/kg/die per almeno 10 giorni; i macrolidi devono essere continuati per almeno 2 settimane). In ultimo si ricorda dell'importanza dei vaccini che rappresentano ad oggi una delle poche armi efficaci a nostra disposizione per combattere e prevenire una buona parte delle polmoniti di comunità.

In caso di terapia d'associazione preferire l'Amoxicillina protetta con un macrolide. Importante suddividere la dose giornaliera di Amoxicillina in almeno 2 somministrazioni.

8) Report della Dott.ssa Laura Sgrazutti sulla relazione della Dott.ssa Chiara Azzarri: Le polmoniti complicate.

Le polmoniti complicate rappresentano un'importante spesa del nostro SSN.

Valutando in tutta la popolazione Italiana l'eziologia delle infezioni batteriche invasive, si nota che le infezioni principali sono rappresentate dalle polmoniti complicate, e il principale agente eziologico è lo pneumococco (65-73% dai dati SIMI 2017). Stessa cosa accade nella popolazione pediatrica, come evidenzia un recente studio eseguito su 474 casi di polmoniti complicate in una popolazione pediatrica (0-16 anni), mentre il secondo germe responsabile delle polmoniti complicate nei bambini è lo Streptococco non pneumococco, con un enorme distacco in termini di frequenza (10,2% rispetto al 72,6% dello pneumococco).

Se si valuta il numero di casi di infezioni da pneumococco nella popolazione generale dal 2000 al 2018 si nota che dal 2006 vi è stato un aumento evidente, spiegato dal fatto che proprio dal 2006 è stata attivata la sorveglianza tramite biologia molecolare per le infezioni da *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*. Ciò quindi è dovuto ad un aumento delle diagnosi e non ad un aumento reale del numero di casi. Invece, se si osservano i casi di infezione da Streptococco di gruppo B (non sottoposto a sorveglianza molecolare) nella popolazione generale negli stessi anni, non si nota alcun cambiamento.

Infatti, la RT-PCR sia su liquido pleurico che su sangue sembra avere una maggiore sensibilità rispetto alla coltura per fare diagnosi eziologica. In particolare, secondo lo stesso studio precedente, eseguito in una popolazione pediatrica su 474 casi di polmoniti complicate, la RT-PCR su liquido pleurico ha permesso di fare diagnosi eziologica nel 78,8% dei casi rispetto al 13,1% della coltura su liquido pleurico, mentre la RT-PCR su sangue ha consentito di fare diagnosi eziologica nel 17,9% dei casi rispetto al 7,4% della coltura.

Dal 2006 è stata intrapresa la campagna vaccinale con PCV7, mentre dal 2010 è stata introdotta la vaccinazione con PCV13. Ciò ha comportato una riduzione in due step della percentuale di infezioni pneumococciche invasive in età pediatrica sul totale delle infezioni batteriche invasive, analogamente a quanto è accaduto negli USA. Inoltre, stratificando i casi di pneumococco per

anno di vita dei pazienti, si nota come dal 2007 al 2017 vi sia una significativa riduzione della percentuale dei casi di infezione disseminata da pneumococco nei bambini con meno di 10 anni.

Un recente studio, eseguito su 121 polmoniti complicate in una popolazione pediatrica Italiana, ha evidenziato che i principali agenti eziologici delle polmoniti complicate in età pediatrica nell'era pre-vaccinale erano i sierotipi 1, 3, 7F e 19A.

Successivamente alla vaccinazione con PCV13 vi è stata una evidente riduzione della frequenza delle infezioni complicate in bambini da 0 a 6 anni di età da sierotipi 1 e 3 (con una efficacia protettiva pari rispettivamente a 95,3% e 62,3%) e un'eliminazione dei sierotipi 7F e 19A come agenti eziologici di polmoniti complicate (efficacia protettiva pari al 100%). Da ciò si evidenzia che il sierotipo 3 risulta il più difficile da combattere, questo probabilmente poiché ha una capsula più grande che inibisce l'attività del complemento e la fagocitosi dei neutrofili.

Dal momento che i sierotipi 19A e 7F sono scomparsi, si potrebbe pensare di sostituire la vaccinazione PCV13 con la PCV7 che non contiene questi sierotipi, ma è molto probabile che assisteremmo, come è accaduto in Belgio, ad una ricomparsa di questi sierotipi. Essi, infatti, sopravvivono in alcuni soggetti portatori senza causare sintomi e potrebbero ripresentarsi nel momento in cui la copertura vaccinale dovesse ridursi.

Lo pneumococco non è l'unico battere in grado di causare le polmoniti complicate, come ad esempio il meningococco, che può presentarsi in modo atipico causando polmoniti e artriti settiche, cosa che accade spesso nell'adulto.

Infine, poiché la polmonite complicata è un'infezione grave, bisogna sempre escludere la presenza di immunodeficienze nei pazienti con questa patologia, attraverso la valutazione delle immunoglobuline, delle sottopopolazioni linfocitarie, delle IgE totali e con il DHR test.

9) Report della Dr.ssa Laura Petrarca sulla relazione della Dr.ssa Antonella Frassanito: Polmonite acquisita in comunità ed EBM: linee guida e revisioni sistematiche.

La relazione si è svolta nel corso "Dalla pratica clinica alla ricerca". Le polmoniti rappresentano la principale causa di mortalità nei bambini al di sotto dei cinque anni e hanno un elevato tasso di ospedalizzazione (3-10/1000). Si fa diagnosi di polmonite quando esistono tre criteri: la presenza di sintomi respiratori insorti acutamente, diagnosi clinica o radiologica di nuovo infiltrato polmonare e febbre. In particolare si parla di polmoniti acquisite in comunità (CAP) quando si fa diagnosi di polmonite in un bambino sano, non ospedalizzato. Dal punto di vista eziologico, le CAP riconoscono come agenti eziologici più frequenti i virus (il Virus Respiratorio Sinciziale e il virus dell'Influenza), il Mycoplasma pneumoniae, lo Pneumococco e Streptococco beta-emolitico di gruppo A. La distinzione tra forme batteriche e forme virali può essere guidata dai sintomi: le forme batteriche presentano generalmente febbre più elevata, malessere generale e rantoli localizzati, mentre le forme virali si manifestano con rantoli diffusi e/o wheezing e possono essere complicate da ipossia. La diagnosi di CAP è essenzialmente clinica e tra i segni clinici la frequenza respiratoria è il segno predittivo di gravità più sensibile, gli altri segni indicatori di gravità sono la temperatura elevata (>38,5°C), la presenza di distress respiratorio, difficoltà ad alimentarsi e tempo di refill capillare aumentato. La radiografia del torace non dovrebbe essere effettuata di routine, ma solo in caso di dubbio diagnostico o di condizioni gravi del paziente e andrebbe ripetuta solo in caso di mancato miglioramento clinico dopo aver iniziato una terapia antibiotica (dopo 24-48 ore) oppure a distanza di 3-4 settimane in caso di polmonite lobare o versamento pleurico. Tra le altre indagini che possono essere eseguite nel paziente ospedalizzato vi sono

esami ematochimici (compreso emocromo con formula, indici di flogosi, funzionalità renale), gli esami microbiologici (tampone faringeo, espettorato, aspirato nasale/pleurico, sierologia per Mycoplasma e Chlamydia) e l'ecografia polmonare. Dal punto di vista terapeutico, le linee guida inglesi suggeriscono di trattare tutti con antibiotici, poiché nei bambini i dati radiologici e di laboratorio non permettono di distinguere una forma virale da una forma batterica, tuttavia le linee guida canadesi suggeriscono di non utilizzare terapia antimicrobica quando vi è una chiara diagnosi di polmonite virale. Per quanto riguarda il tipo di antibiotico da prescrivere la scelta deve essere guidata sia dall'età del bambino che dalla gravità della presentazione clinica. Le polmoniti in epoca neonatale richiedono sempre il ricovero e la terapia endovenosa con ampicillina e gentamicina, nei lattanti tra uno e tre mesi il macrolide se apiretico, il ceftriaxone in caso di febbre. Al di sopra dei tre mesi, la terapia di prima scelta è l'amoxicillina, eventualmente associata ad un macrolide nei casi di polmonite lieve-moderata, ceftriaxone ed eventualmente claritromicina in caso di polmonite grave.

10) Report della Dr.ssa Valentina Ferraro sulla relazione del Prof. Harmannus Tiddens: Structure/Function Relationship

Durante la sessione "International Pediatric Lung" il Prof. Harm Tiddens (Sophia Children's Hospital, Erasmus Medica Center, Rotterdam) ha spiegato il ruolo della Risonanza Magnetica (RM) nello studio strutturale e funzionale di vie aeree e polmone. Tramite immagini e video, il Prof. Tiddens ha descritto come il suo laboratorio (LungAnalysis Lab) stia attualmente studiando, tramite RM, anatomia e funzione delle alte vie respiratorie, in particolare il movimento delle corde vocali in pazienti ex prematuri, dimostrando come le vie aeree superiori possano essere valutate tramite RM con una buona risoluzione temporale e spaziale. Inoltre, in pazienti collaboranti, la RM toracica può essere una valida alternativa alla broncoscopia, in quanto permette lo studio della trachea in modo preciso e non invasivo. Infine, la Risonanza Magnetica viene utilizzata per lo studio dei movimenti diaframmatici in pazienti affetti da patologie neuromuscolari, come la malattia di Pompe, e in pazienti affetti da malformazioni toraciche, come ad esempio l'ernia diaframmatica congenita.

11) Report della Dr.ssa Maria Elisa Di Cicco sulla Campagna "Dai Un Calcio Al Fumo": un successo anche a Pisa!

La SIMRI, da ormai 4 anni, porta avanti una campagna educativa sui rischi per la salute legati all'esposizione al fumo di sigaretta, dal titolo "*Dai un calcio al fumo*": la campagna si basa su alcuni incontri svolti nelle scuole della città in cui si tiene il congresso annuale della Società, durante i quali i pediatri, insieme ai docenti dei bambini (di quarta e quinta elementare e di prima e seconda media), illustrano, mediante presentazioni interattive in Power Point, cos'è il fumo di sigaretta e perché è dannoso. In seguito, agli alunni viene chiesto di produrre dei cartelloni sul tema, che vengono esposti durante tutta la durata del convegno.

Anche a Pisa, quindi, nel maggio 2018, i pediatri e gli specializzandi della U.O. di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, diretta dal Prof. Diego Peroni, grazie alla stretta collaborazione con la dirigente scolastica Adriana Piccigallo e la docente Lucia Frangione, hanno incontrato più di 350 alunni dell'Istituto Comprensivo Leonardo Fibonacci, i quali hanno poi realizzato dei bellissimi elaborati, esposti durante il congresso nazionale della SIMRI 2018

(tenutosi a Pisa dal 27 al 29 settembre). Tramite il Dr. Massimo Soldateschi, pediatra di famiglia, è stata coinvolta anche la Scuola Calcio Pisa Ovest, che ha realizzato un video sul tema con la partecipazione del pisanissimo Cristiano Militello. Gli operatori sanitari che hanno realizzato gli incontri hanno successivamente raccolto la loro esperienza, insieme alle domande più frequenti degli alunni, in un poster, presentato al congresso stesso: nel corso degli incontri è emerso che tutti gli alunni sono consapevoli del fatto che il fumo è nocivo e che si inizia a fumare precocemente per emulare gli amici, e la domanda più frequente è stata *“perché continuano a vendere le sigarette se tutti sanno che fanno male?”*.

Nel corso del 29 settembre si è poi tenuto l'evento finale della campagna, con un incontro nell'auditorium del Palazzo dei Congressi di Pisa, rivolto ai ragazzi e ai loro genitori, durante il quale sono stati ribaditi i messaggi della campagna, che vogliono essere di ampio respiro, promuovendo, da subito, stili di vita corretti (niente fumo e tanto sport) con gli interventi del Prof. Giorgio Piacentini, Presidente della SIMRI, della Prof.ssa Stefania La Grutta, delegata SIMRI per GARD Italia, della Dr.ssa Maria Elisa Di Cicco, pediatra della UO Pediatria di Pisa che ha coordinato l'iniziativa, e del Dr. Soldateschi. Hanno partecipato anche la Dr.ssa Lina Capriglione dell'Istituto Fibonacci e il Dr. Bruno Fiori della Società Sportiva Pisa Ovest, che hanno ritirato un premio per le rispettive partecipazioni alla campagna. Infine, hanno portato la loro testimonianza sul fumo e sullo sport alcuni membri della squadra Firenze Pallanuoto: in particolare, oltre ad alcune atlete, l'ex nazionale e olimpionica Marta Colaiocco e Andrea Bucciaglia.

Al termine degli interventi dal palco, gli alunni hanno giocato su alcuni campetti da calcio, sui quali era possibile abbattere delle sigarette calciando un pallone, e hanno potuto eseguire una spirometria.

Tutti gli elaborati degli alunni e le foto dell'iniziativa verranno caricati sul portale della SIMRI.





DISTRUGGI IL FUMO. FAI
VIVERE BENE IL TUO

CUOR



IST. "L. FIBONACCI"
PLESSO NICOLA PISANO
CLASSI IV A IV B