



## Report Junior Members SIMRI

I vincitori dei contributi formativi messi a disposizione dalla SIMRI per la partecipazione al Congresso Internazionale ERS 2019 tenutosi a Madrid, hanno raccolto in questo documento i loro resoconti sulle principali sessioni, relazioni, eventi ed iniziative.

### I. ASMA, OBESITÀ, SINDROME METABOLICA E DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO

*Report a cura della Dott.ssa Paola Di Filippo, Università degli studi di Chieti*

La presentazione della professoressa si è concentrata essenzialmente su tre punti:

1. Asma e obesità
2. La disfunzione metabolica legata all'obesità influenza l'asma?
3. Asma e apnee ostruttive del sonno

Da lungo tempo, si è dimostrato che asma e obesità siano intimamente legate, sia nel sesso femminile che maschile, come si evince da una metanalisi del 2007 (Beuther, Sutherland. AJRCCM 2007; 175:661-666). Ad ogni modo, la relazione tra asma e obesità è estremamente complicata (Dixon, Poynter. Am J Respir Cell Mol Biol 2016; 54: 601-608) e non è tuttora chiaro quali dei due rappresenti il primum movens.

Tale confusione si estrinseca nella esistenza di due fenotipi di asma:

- 1) Asma conseguente ad obesità caratterizzata da un esordio più tardivo, una maggiore frequenza nel sesso femminile e l'aumentato stress ossidativo che funge da facilitatore all'insorgenza di asma.
- 2) Asma complicata da obesità caratterizzata da un esordio precoce, la presenza di atopia (IgE elevate) ed il mancato raggiungimento del controllo dell'asma.

In base alle ultime evidenze, si può constatare che la prevalenza di asma sia in attuale aumento, a prescindere dal peso corporeo. Ma un preponderante aumento nelle donne obese definisce un fenotipo asmatico individuale, a testimoniare la diversa azione che l'obesità svolge nel sesso femminile nel determinare l'asma. Tali dati sono riportati in un

recente lavoro sull'attuale prevalenza di asma in base al peso corporeo tra adulti negli USA tra il 2001 e 2014 (Lara Akinbami, Cheryl Fryar, NHCS Data Brief, 2016).

Ma andando nello specifico dei meccanismi alla base del legame tra asma e obesità, in una recente review (Mohan et al. Current Allergy Asthma Rep 2019) sono stati riportati i diversi fattori legati all'obesità che possano indurre un aumento della sintomatologia asmatica, dell'iperreattività bronchiale e/o dell'infiammazione a carico delle vie aeree:

1. dieta ricca di grassi/povera di fibre (e conseguente aumento di componenti proinfiammatorie come IL-4, IL-5, IL-13, IL-17A, IgE e eosinofili),
2. carico sulla parete toracica (aumento della resistenza delle vie aeree, riduzione di FRC e ERV),
3. aumento delle citochine pro-infiammatorie legate all'obesità (leptina, IL-6, IFN-gamma, TNF-alfa),
4. aumento delle cellule TH2 (IL-5, IL-13), ridotta capacità di affrontare lo stress ossidativo.

Interessante è il ruolo diretto dell'obesità sulla responsività delle vie aeree, come dimostrato nei modelli animali. In questo studio, nei topi obesi la stimolazione elettrica aumentava maggiormente la resistenza delle vie aeree in coloro che avevano maggiori concentrazioni di insulina, suggerendo che lo stato di iperinsulinemia potenzia l'iperreattività bronchiale alla stimolazione parasimpatica in ratti obesi. (Nie, Jacoby, Fryer. Am J Respir Cell Mol Biol 2014; 51: 251-261).

Pertanto, vi è stata negli ultimi anni un'intensa ricerca di quei mediatori comuni ai due stati (asma e obesità) che potessero giustificare la coesistenza e la reciproca influenza tra loro. Ad esempio, la chitinasi 3 like-1 sembra essere un regolatore sia dell'accumulo di grasso viscerale che dell'infiammazione Th2 dell'asma (Ahangan, Sood, Seyedtaghi et al. AJRCCM 2015;191: 746-757).

Sicuramente la molecola più studiata in merito è però la leptina, il cui aumento nell'obesità è stato ampiamente dimostrato. La leptina promuove l'infiammazione allergica delle vie aeree attraverso proteine, come XBP1s, che media la produzione delle citochine (Zheng et al. Sci Rep 2018; 8:8905). Il ruolo della leptina nell'associazione tra l'adiposità e l'asma persistente in uno studio longitudinale pubblicato su Obesity nel 2019 ha dimostrato che la leptina media l'associazione tra l'adiposità e l'asma persistente in una misura maggiore al 60% (Li et al. Obesity 2019; 27: 894-989).

Per quanto riguarda invece il legame tra asma e apnee ostruttive del sonno (OSA), i disturbi respiratori del sonno sono legati all'obesità così come all'asma in maniera bilaterale tramite

il reflusso gastro-esofageo e l'infiammazione sistemica. Inoltre il legame tra asma e disturbi respiratori del sonno sottende fattori genetici, di genere (sesso femminile), la presenza di malattia cardiovascolare e l'aumento della resistenza nasale (dovuta ad esempio a rinite o poliposi). (Prasad et al. Sleep Med Rev 2014)

L'associazione dell'apnea ostruttiva del sonno e l'asma è stata oggetto di studio di una metanalisi (Sci Report, 2017), che ha riscontrato la presenza di un BMI maggiore negli asmatici affetti anche da OSA rispetto agli asmatici senza OSA. Ma il reale effetto di una patologia sull'altra e la misura con cui l'una influenza l'altra sono particolarmente difficili da definire.

La relazione tra l'asma ed il rischio di sviluppare OSA è stato oggetto di studio nella coorte di Wisconsin: l'incidenza di OSA è risultata del 19% nell'intera coorte rispetto al 27% negli asmatici e tale aumento di incidenza sembra essere preponderante nei soggetti con asma che persiste da lungo tempo (Teodorescu et al. JAMA 2015; 313: 156-164).

Ma anche la situazione inversa è plausibile, cioè che soggetti con apnee del sonno presentino più facilmente sintomi respiratori notturni riferibili all'asma, come respiro corto o senso di oppressione toracica, per cui sintomi respiratori notturni in soggetti senza asma sono associati al rischio di OSA, ma non all'iperreattività bronchiale. Tali dati sono basati unicamente su un questionario e pertanto la mancanza di dati oggettivi rappresenta un forte limite dello studio (Senaratna et al. Respirology 2019).

Concludendo tale capitolo, l'OSA negli asmatici presenta caratteristiche particolari:

1. I pazienti asmatici mostrano più ipopnee che apnee alla polisonnografia (Julien et al. 2009) così come dimostrato dall'aumentato tono basale delle vie aeree inferiori piuttosto che delle vie aeree superiori
2. La relazione tra gravità dell'asma e gravità dell'OSA è variabile nei diversi studi:
  - Associazione positiva (Julien et al. 2009)
  - OSA lieve-moderata più comune di OSA grave negli asmatici (Greenberg-Dotan et al. 2014; Madama et al. 2016; Shresta et al. 2018)
  - OSA nel 49% dei pazienti con asma difficult-to-treat
  - Non esiste relazione
3. La qualità del sonno è peggiore negli asmatici (Julien et al. 2009; Bonsignore et al. 2018; Shresta et al. 2018)

Dati recenti hanno evidenziato che quando l'OSA e l'asma coesistono, l'asma devia verso un fenotipo neutrofilico. Pertanto, l'apnea ostruttiva del sonno modula l'infiammazione delle vie aeree e il rimodellamento nell'asma grave. (Talilè et al. PLoS ONE 2016)

In un articolo, è stato ipotizzato che l'infiammazione neutrofilica delle vie aeree nella popolazione obesa possa essere dovuta alla esistenza di OSA (Carpagnano et al. Eur Respir J 2012):

- Nella sua forma tipica, OSA è associata con l'obesità viscerale e l'infiammazione neutrofilica delle vie aeree
- I pazienti obesi affetti da asma spesso presentano neutrofilia nello sputo indotto e un aumento plasmatico di IL-6, PCR e leptina
- La possibilità che questo quadro nell'asma può essere dovuto alla coesistenza di OSA è spesso sottovalutata
- Nelle donne obese con asma neutrofilico, la coesistenza di OSA deve essere sempre ricercata

Concludendo:

- L'obesità peggiora l'asma, così come dimostrato da studi clinici e sperimentali
- L'asma neutrofilico associato all'obesità è presente soprattutto nel sesso femminile
- I sintomi notturni possono essere dovuti all'asma, all'OSA o a entrambi
- L'ipossia intermittente non promuove l'infiammazione Th2 nei modelli animali
- Gli studi clinici suggeriscono che l'obesità rappresenti il link tra asma e OSA
- Sono necessari ulteriori studi che caratterizzino meglio i fenotipi di entrambe le patologie

**II SYMPOSIUM: RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS INFECTIONS THROUGHOUT LIFE**  
**Report a cura della Dr.ssa Laura Petrarca - Dipartimento Materno-Infantile e Scienze urologiche, "Sapienza" Università di Roma**

Il simposio relativo al virus respiratorio sinciziale (VRS) ha offerto una panoramica su tutte le principali novità scientifiche relative all'epidemiologia, la terapia e le strategie preventive.

La prima relazione di H. Nair si è focalizzata sul peso delle infezioni da VRS nelle fasce di età. In particolare il VRS è il principale patogeno identificato nei neonati con sepsi, ed nello studio PERCH è stato identificato più frequentemente nel gruppo delle polmoniti, che nel gruppo dei controlli.

Il picco delle infezioni da VRS si ha intorno ai due mesi di vita, ed i fattori di rischio sono la prematurità, le immunodeficienze, le cardiopatie congenite, le patologie respiratorie croniche, le neuromuscolari e le neurologiche. Il picco di infezioni da VRS in generale è il mese di gennaio nell'emisfero nord, per tale ragione sono a maggior rischio i bambini nati 2-3 mesi prima.

La mortalità da VRS è di circa 1/1000 nati vivi, più alta nei paesi in via di sviluppo, ed i fattori di rischio per un outcome sfavorevole sono: povertà, madre minorenni, esposizione al fumo, sovraffollamento e difficoltà di accesso al sistema sanitario.

Nel 2015 sono state registrate 33 milioni di infezioni da VRS, il 37% dei casi si trattava di infezioni respiratorie delle basse vie aeree gravi. Nella popolazione sopra i 75 anni la mortalità è più alta rispetto alla fascia 0-4 anni.

La seconda relazione, tenuta da Peter Openshaw, ha messo in evidenza come l'infezione da VRS è stata anche associata con un declino della funzionalità respiratoria in età adulta e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Da alcuni studi è emerso però che il VRS viene rapidamente eliminato e non è presente quando le complicanze sopraggiungono.

L'inoculazione del VRS in volontari sani non determina infezione nel 44% dei casi. Nei casi in cui causa infezione invece, i sintomi compaiono dopo 7 giorni nel 68% dei casi.

La caratteristica peculiare del VRS è che può provocare reinfezione perché non induce un'immunità permanente, pertanto ci possono essere numerose reinfezioni nel corso della vita. Riguardo ai vaccini diretti contro il VRS N. Scheltema ha affermato che è difficile stabilire il target della popolazione destinata alla prevenzione dell'infezione: donne in gravidanza, bambini sotto i sei mesi oppure bambini in età prescolare. Bisogna anche stabilire quale è l'outcome da valutare: la prevenzione delle infezioni delle alte vie aeree? Oppure il consumo di farmaci? La riduzione del numero di ospedalizzazioni o la morte?

Ciò che è stato dimostrato è che uno degli effetti a lungo termine della prevenzione del VRS è la riduzione della frequenza del wheezing prescolare post-infezione (riduzione che è età-dipendente).

Le strategie di immunizzazione prevedono:

- immunizzazione passiva: anticorpi anti RSV;
- immunizzazione materna: nelle donne in gravidanza prima della 33 settimana di gestazione;
- immunizzazione attiva: vaccino rivolto contro la subunità pre-F che impedisce il cambiamento della proteina allo stato di fusione.

La relazione di Cunningham è iniziata con una domanda: è il vaccino la strategia giusta? Difficile individuare la tempistica giusta per vaccinare: i soggetti più a rischio sono i pretermine, che tuttavia hanno lo svantaggio di rispondere meno ai vaccini. Una possibile alternativa o strategia complementare potrebbe essere lo sviluppo di farmaci antivirali. Tra quelli già in commercio l'unica molecola che conserva un po' di attività antivirale sul VRS è la ribavirina, ma non è specifica e non viene raccomandata dalle linee guida.

Oggetto di studio sono circa 8 molecole che rientrano in tre classi di antivirali: anticorpi, inibitori della fusione e analoghi nucleosidici. Tuttavia nessuno ha superato la fase 2b di sperimentazione.

### **III MONITORAGGIO DEI BAMBINI CON BRONCODISPLASIA POLMONARE: UNA PRESENTAZIONE INTERATTIVA CON I RISULTATI DELLA TASK FORCE - RELAZIONE A CURA DI LISBETH DUIJTS**

***Report a cura della Dr.ssa Marina Attanasi, UOS di Broncopneumologia e Allergologia Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata, Chieti, Università degli studi di Chieti - Pescara***

Introduzione:

La sessione su "Guidelines for long-term management of bronchopulmonary dysplasia in children" si è svolta il 1 Ottobre 2019 dalle 08:30 alla 10:30 durante il congresso della European Respiratory Society (ERS) 2019 avvenuto a Madrid. I moderatori della sessione sono stati Marielle W.H. Pijnenburg (Olanda), Evelien R. van Meel (Olanda) e Charles Christopher Roehr (Regno Unito). Durante questa sessione sono state presentate le raccomandazioni per il monitoraggio e il trattamento di bambini con stabilita diagnosi di broncodisplasia polmonare (BPD) e appena dimessi dall'ospedale o che presentavano  $\geq 36$  settimane di età post-mestruale (EPM). In particolare, il report qui di seguito si focalizza sul monitoraggio di bambini con stabilita diagnosi di BPD. Dal 1999 la BPD è stata definita come la necessità di ossigenoterapia (O<sub>2</sub>) per più di 28 giorni dalla nascita a 36 settimane di EPM. Essa è la più comune complicanza grave del bambino nato estremamente pre-termine. L'incidenza nei nati <28 settimane in Europa va dal 10 al 73%, mentre negli Stati Uniti è del 40 %, con un numero di nuovi casi l'anno che vanno da 10.000 a 15.000. Negli anni precedenti la BDP era considerata conseguenza della ventilazione meccanica invasiva (1-3). Successivamente un miglioramento delle tecniche di ventilazione ha portato ad un nuovo fenotipo istologico di BPD, non più post-traumatico con formazione di membrane ialine ("old

form”), ma caratterizzato da un arresto globale dello sviluppo alveolare (“new form”). I bambini con stabilita diagnosi di BPD una volta dimessi dall’unità neonatale risultano essere a più alto rischio di: sintomi respiratori, ricoveri ospedalieri ricorrenti per infezioni virali, una peggiore funzionalità respiratoria, una maggiore probabilità di anomalie strutturali, di malattia cardiovascolare e conseguenze neurologiche, gravando sui servizi di assistenza sanitaria e sui costi (4,5). Oltre ai consigli sulla prevenzione, è di fondamentale importanza anche l’applicazione di misure di supporto. Medici e “caretakers”, perciò si focalizzano sempre più sulla progressione della patologia e sulla ricerca di un adeguato trattamento “personalizzato”. Studi precedenti mostravano che questi bambini, oltre ad un danno strutturale polmonare, presentavano un declino della funzionalità polmonare nel tempo e lo sviluppo, successivamente, di sintomi respiratori (6-9). Questo suggerisce che la BPD riflette non solo il danno strutturale polmonare post-neonatale ma anche una patologia respiratoria cronica con le conseguenze a lungo termine. La BPD nell’infanzia potrebbe dare origine nell’adulto ad una nuova forma di malattia cronica ostruttiva polmonare. Attualmente la maggior parte degli studi clinici randomizzati controllati (RCTs) si sono focalizzati più sulla prevenzione (steroidi inalatori e sistemici, strategie di ventilazione, somministrazione di caffeina, utilizzo di vitamina A, azitromicina) che non sul management e sul trattamento di bambini con diagnosi di BPD. Ad oggi “interventional studies” sull’utilizzo, oltre il periodo neonatale, di corticosteroidi per via sistemica e inalatoria, broncodilatatori per via inalatoria e O<sub>2</sub> per un lungo periodo di tempo, sono scarsi. Per tale motivo si è istituita una task force approvata e finanziata dalla Società Respiratoria Europea (ERS) con gli scopi di creare un “Network” multidisciplinare sulla BPD in Europa che seguisse questi bambini dall’infanzia all’età adulta. Le Linee Guida erano basate su: predefiniti “quesiti” rilevanti per la pratica clinica e inerenti il tipo di popolazione in esame, il tipo di intervento, il gruppo di confronto e gli outcomes (PICO); su una revisione sistematica della letteratura; sulla valutazione dell’evidenza mediante un approccio basato sul “GRADE” (grading delle raccomandazioni, assessment, development and evaluation). La Task Force si caratterizzava per 24 specialisti che si occupavano di neonatologia, pneumologia pediatrica, cardiologia pediatrica, pneumologia dell’adulto, epidemiologia/metodologia, di un gruppo rappresentativo dei genitori, di organizzazioni per i genitori (European Lung Foundation, Lung Foundation Netherlands), di un coordinatore dell’attività scientifica ERS, e di 2 juniors members, con un rapporto maschio: femmina di 11/13. La discussione tra i membri era concentrata sulla definizione di 8 quesiti tra i più rilevanti e importanti dal punto di vista clinico, basandosi sul PICO format. La popolazione di studio (P) era rappresentata specificatamente da bambini

con la nuova forma di BPD, dimessi dall'ospedale o che presentavano >36 settimane di EPM. Gli interventi comprendevano il monitoraggio mediante "lung imaging" o funzionalità polmonare, scoraggiare la frequenza dell'asilo nido e il trattamento con steroidi inalatori o sistemici, broncodilatatori inalatori, O2 o diuretici. Il confronto (C) era rappresentato da un gruppo di soggetti che non effettuavano il trattamento. Per ogni quesito, infine erano definiti specifici outcomes (O).

Si stabilivano i seguenti otto quesiti:

1. Monitoraggio con "lung imaging" vs no "lung imaging"
2. Monitoraggio con la funzionalità polmonare vs non funzionalità polmonare
3. Scoraggiare la frequenza dell'asilo nido vs incoraggiare la frequenza dell'asilo nido
4. Broncodilatatori inalatori vs non broncodilatatori inalatori
5. Corticosteroidi inalatori vs non corticosteroidi inalatori
6. Corticosteroidi sistemici vs non corticosteroidi sistemici
7. Diuretici vs non diuretici
8. Terapia con O2 vs non terapia con O2

Questi otto quesiti potevano influenzare gli outcomes presi in considerazione?

Gli outcomes più rilevanti e critici considerati per ogni quesito erano: numero e gravità dei sintomi respiratori, effetti avversi sulla crescita, ricoveri ospedalieri, anomalie alla tomografia computerizzata (TC) del torace, ridotta capacità di esecuzione dell'esercizio fisico, ipertensione polmonare, utilizzo di corticosteroidi inalatori e sistemici, di broncodilatatori inalatori, di diuretici, necessità prolungata di O2, effetti collaterali, alterato sviluppo neurologico, ridotta qualità di vita, alterata funzionalità polmonare o mortalità. Si utilizzavano per la ricerca della letteratura EMBASE.com, Medline Ovid, Cochrane Central Registry of Trials e Web of Science Core Collection. La selezione degli studi avveniva con un approccio "stepwise" sulla base del titolo, abstract e articoli interi, e da parte di 2-3 "readers" indipendenti. Se i criteri "PICO" non erano raggiunti allora erano considerati i "migliori secondi" articoli. Gli outcomes erano classificati come non importanti, importanti e critici per prendere una decisione clinica sulla base di uno score con scala da 1 a 9. Infine le raccomandazioni erano definite sulla base di un bilancio tra le conseguenze negative e positive dell'intervento, sulla certezza dell'evidenza, sulle risorse richieste, sui costi, sulla fattibilità e accessibilità.

Inizio della parte interattiva e della presentazione dei risultati della Task Force sul monitoraggio dei bambini con BPD:

Caso Clinico 1. Bambina nata a 23 settimane e 6 giorni, peso alla nascita di 480 gr con periodo neonatale caratterizzato da sindrome da distress respiratorio, retinopatia del prematuro, enterocolite necrotizzante e pervietà del dotto di Botallo. A 36 settimane di EPM è stata fatta diagnosi di BPD grave con stridore e ipertensione arteriosa. A 6 mesi la bambina eseguiva una valutazione pneumologica pediatrica, durante la quale si segnalavano ricorrenti ospedalizzazioni per supporto respiratorio extra e necessità di O<sub>2</sub>, ed esecuzione di terapia con Sildenafil, diuretici, supplementazione di ferro, vitamina D e Palivizumab.

PICO1. Domanda: Si consiglia il monitoraggio con “lung imaging” in un bambino con diagnosi di BPD?

Revisione della letteratura: La popolazione di riferimento si caratterizzava “in primis” per bambini con diagnosi di BPD, in particolare con la “new form”, dimessi dall’ospedale o con EPM $\geq$ 36 settimane. Come “second best population” si considerava quella caratterizzata da bambini con la “old form” di BPD, dimessi dall’ospedale o con EPM $\geq$ 36 settimane, e nati pretermine di peso molto basso, dimessi dall’ospedale o con EPM $\geq$ 36 settimane. La ricerca della letteratura aveva portato a 2.120 articoli, di cui solo 9 incontravano i criteri PICO. L’evidenza indiretta era fornita da 4 “second best” articoli che valutavano la relazione tra lung imaging e la funzionalità polmonare e la necessità di O<sub>2</sub>. Specificatamente si osservava che: bambini con 36 settimane di EPM che necessitavano di O<sub>2</sub> presentavano più alti scores all’esame radiografico (RX) del torace ad 1 mese di vita (10); maggiori anomalie alla TC del torace correlavano con più bassi valori di capacità funzionale residua (FRC) all’età di 16 mesi ( $r=-0.421$ ;  $p\text{-value} < 0.02$ )(11); tutti i pazienti con BPD e anomalie alla TC del torace all’età di 1 mesi non presentavano relazioni con i dati clinici (12); più alti scores alla TC del torace si associavano con più bassi valori di volume espiratorio forzato in 1s (FEV<sub>1</sub>) all’età di 12 anni ( $\beta -4.23$ ; 95% CI -6.97 to -1.49,  $p = 0.004$ )(13). La certezza dell’evidenza era considerata molto bassa, dato che si basava su una evidenza indiretta, cioè caratterizzata da dati retrospettivi o “cross-sectional”, con maggiore rischio di “bias”, e campioni di piccole dimensioni.

Riassunto dell’evidenza: si raccomanda, infine, di utilizzare come strumento di monitoraggio la diagnostica per immagini in un sottogruppo di bambini con BPD, ovvero in quelli con forma grave di BPD, con sintomi respiratori gravi e/o ricorrenti ospedalizzazioni (raccomandazione condizionale con livello di certezza dell’evidenza molto bassa).

Ulteriori considerazioni, come l’assenza spesso di appropriati gruppi di controllo, i potenziali effetti collaterali a lungo termine dell’esposizione a radiazioni, e la scarsa conoscenza del corso naturale delle anomalie strutturali polmonari e del normale processo di alveolizzazione

nella vita precoce contribuiscono a rendere più incerta l'evidenza. Attualmente diventa una tecnica promettente come strumento di monitoraggio degli outcomes a lungo termine nei bambini con BPD l'utilizzo della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) del torace.

Caso Clinico 2. Bambina di 12 mesi di EPM che aveva presentato ospedalizzazioni ricorrenti per necessità di supporto respiratorio extra, senza necessità di O<sub>2</sub> a casa, e che eseguiva come terapia Sildenafil, diuretici, supplementazione di ferro, vitamina D e Pavilizumab. In anamnesi madre single proveniente dal Ghana in cerca di lavoro senza nessuna assistenza di cura.

PICO2. Domanda: Nei bambini con BPD si scoraggia la frequenza dell'asilo nido?

Revisione della letteratura: non ci sono articoli disponibili. Il livello di certezza dell'evidenza era considerato molto basso. Considerando la pratica clinica locale adottata da ciascun membro della Task Force, si evinceva che per la maggior parte dei membri la frequenza dell'asilo nido non era scoraggiata, ma nemmeno incoraggiata. In particolare maggiore riluttanza si mostrava verso i bambini più piccoli e verso chi cominciava a frequentare nel primo periodo della stagione invernale. Da tener presente, inoltre che le normative sul congedo parentale differiscono enormemente tra i diversi Paesi (es. 12 mesi Paesi Scandinavi, 3 mesi Olanda), e che la frequenza dell'asilo nido ha importanti effetti positivi sulla vita sociale.

Riassunto dell'evidenza: si raccomanda di valutare caso per caso se consigliare ai genitori la frequenza dell'asilo nido nei bambini con BPD. Il consiglio da fornire ai genitori dovrebbe basarsi sull'esperienza locale, sull'età del bambino, sulla stagione dell'anno di inizio della frequenza, sul desiderio e sulla possibilità dei genitori (raccomandazione condizionale con livello di certezza dell'evidenza molto bassa).

Caso Clinico 3. Bambina di 2 anni che aveva presentato 5 ricoveri ospedalieri in Unità di Terapia Intensiva per supporto respiratorio extra, dispnea ricorrente durante il raffreddore e con anomalie strutturali polmonari non congenite. Alla broncoscopia si mostrava paresi della corda vocale sinistra, restringimento mediano del laringe e piccolo ostium nel lobo inferiore sinistro.

PICO 3. Domanda: Faresti un monitoraggio della funzionalità polmonare nei bambini con BPD, e se sì con cosa? test all'ipossia, oscillometria forzata (FOT) o tecnica del multiple breath washout?

Revisione della letteratura: nessuna evidenza diretta era identificata per rispondere in maniera adeguata alla domanda. In particolare 2.301 articoli erano selezionati, nessuno dei quali incontrava i criteri PICO. L'evidenza indiretta era fornita da due studi condotti nei nati

pre-termine senza diagnosi di BPD. Il primo studio mostrava che nei bambini estremamente pre-termine il rapporto tra il flusso espiratorio corrente al 50% del volume espiratorio e il picco di flusso espiratorio corrente (TEF50/PTEF), espressione dell'ostruzione delle vie aeree e misurato attraverso la pletismografia elettromagnetica ad induttanza, prediceva la morbilità respiratoria nel primo anno di vita [Area Under Curve(95% Confidence Interval): 0.723 (0.55, 0.86)] (14). In uno studio osservazionale prospettico condotto in 163 bambini pre-termine si mostrava come valori più alti di "tidal volume" a 44 settimane di EPM si associavano ad un incremento del rischio di wheezing [(OR (95% CI): 1.40 (1.04, 1.90)]; inoltre, un più alto rapporto tra il tempo di picco di flusso espiratorio corrente e il tempo di flusso espiratorio (tPTEF/tE) si associava ad un minore utilizzo di broncodilatatore inalatorio ad 1 anno di vita [(OR (95% CI): 0.56 (0.35, 0.89)] (15). Molti studi osservazionali prospettici e retrospettivi mostrano una riduzione della funzionalità polmonare più tardi nella vita nei bambini con BPD comparati con bambini nati pre-termine senza BPD o con bambini nati a termine. I bambini con BPD rispondono meno ai broncodilatatori, hanno più bassi valori di ossido nitrico esalato (eNO), misura dell'infiammazione bronchiale eosinofila, comparato con i bambini con asma (16,17). Questo ci suggerisce che la "reattività dei bronchi" non è un processo probabilmente coinvolto nella BPD. I possibili effetti avversi della BPD sull'indice di clearance polmonare, indice di eterogeneità di ventilazione polmonare, e sulla capacità all'esercizio fisico non sono ancora noti anche se in alcuni studi risultano alterati (18,19). La spirometria sembra essere il miglior test di funzionalità polmonare per il follow-up longitudinale della crescita polmonare e dell'ostruzione bronchiale in bambini con BPD in età scolare. Nei bambini in età prescolare con BPD le tecniche valide e applicabili per la valutazione della funzionalità polmonare risultano essere l'oscillometria forzata e il multiple breath wash-out (20). Gli studi riportati, comunque, hanno campioni piccoli e numerosi limiti, e in assenza di sedazione il tasso di successo nella pratica clinica di routine è considerata bassa.

Riassunto dell'evidenza: si raccomanda il monitoraggio della funzionalità respiratoria in tutti i bambini con BPD (raccomandazione condizionale con livello di certezza dell'evidenza molto bassa).

Per la ricerca futura i suggerimenti sono di effettuare ulteriori studi, osservazionali o RCT, per poter meglio stabilire il valore predittivo della funzionalità polmonare sulla struttura polmonare a lungo termine e sulla morbilità respiratoria dei bambini con diagnosi di BPD, e il suo valore nel monitorare la risposta al trattamento.

Bibliografia:

1. Siffel C, Kistler KD, Lewis JFM, Sarda SP. Global incidence of bronchopulmonary dysplasia among extremely preterm infants: a systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1-11. doi: 10.1080/14767058.2019.1646240. [Epub ahead of print]
2. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med.* 2017;6(1).
3. Bolton CE, Bush A, Hurst JR, Kotecha S, McGarvey L. Lung consequences in adults born prematurely. *Thorax.* 2015;70(6):574-80.
4. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* 1999;46(6):641-3.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
6. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax.* 2009;64(5):405-10.
7. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and metaanalysis. *Thorax.* 2013;68(8):760-6.
8. Moschino L, Stocchero M, Filippone M, Carraro S, Baraldi E. Longitudinal Assessment of Lung Function in Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia from Birth to Adulthood. The Padova BPD Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):1347.
9. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1946-55.
10. Maconochie I, Greenough A, Yuksel B, Page A, Karani J. A chest radiograph scoring system to predict chronic oxygen dependency in low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 1991;26(1):37-43.
11. Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist MR, Jarreau PH, Lacaze-Masmonteil T, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F459-64.
12. Tonson la Tour A, Spadola L, Sayegh Y, Combescure C, Pfister R, Argiroffo CB, et al. Chest CT in bronchopulmonary dysplasia: clinical and radiological correlations. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(7):693-8.

13. Ronkainen E, Perhomaa M, Mattila L, Hallman M, Dunder T. Structural Pulmonary Abnormalities Still Evident in Schoolchildren with New Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2018;113(2):122-30.
14. Bentsen MH, Markestad T, Oymar K, Halvorsen T. Lung function at term in extremely preterm-born infants: a regional prospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(10):e016868.
15. Proietti E, Riedel T, Fuchs O, Pramana I, Singer F, Schmidt A, et al. Can infant lung function predict respiratory morbidity during the first year of life in preterm infants? *Eur Respir J*. 2014;43(6):1642-51.
16. Gabriele C, Nieuwhof EM, Van Der Wiel EC, Hofhuis W, Moll HA, Merkus PJ, et al. Exhaled nitric oxide differentiates airway diseases in the first two years of life. *Pediatr Res*. 2006;60(4):461-5.
17. Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(1):68-72.
18. Choukroun ML, Feghali H, Vautrat S, Marquant F, Nacka F, Leroy V, et al. Pulmonary outcome and its correlates in school-aged children born with a gestational age  $\leq$  32 weeks. *Respir Med*. 2013;107(12):1966-76.
19. Sorensen JK, Buchvald F, Berg AK, Robinson PD, Nielsen KG. Ventilation inhomogeneity and NO and CO diffusing capacity in ex-premature school children. *Respir Med*. 2018;140:94-100.
20. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J*. 2003;22(6):1026-41.

**IV SESSION: PREVENTING CHILDHOOD ASTHMA IN THE DIGITAL ERA: HARNESSING THE POTENTIAL OF EXPOSOME COMPONENTS FOR PUBLIC HEALTH**

***Report a cura della Dr.ssa Giuliana Ferrante. Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo***

Il Simposio "Preventing childhood asthma in the digital era: harnessing the potential of exposome components for public health" è stato concepito per illustrare strumenti innovativi per la valutazione dell'esposizione ambientale e delle interazioni tra diversi i fattori nel contesto dell'esposoma, al fine di aprire la strada all'implementazione di misure di prevenzione personalizzata. La sessione è stata moderata dal dott. Giovanni Viegi, già

presidente ERS nel 2005-06, e dalla dott.ssa Isabel Saraiva, chair della European Lung Foundation nel triennio 2017-19. Ha aperto i lavori la Prof.ssa Maribel Casas, autore di un'interessante overview sugli effetti respiratori dell'esposizione agli ftalati, contenente dati raccolti in seno al Progetto HELIX (The Human Early-Life Exposome – novel tools for integrating early-life environmental exposures and child health across Europe), nato per descrivere l'esposizione simultanea ad un vasto numero di contaminanti ambientali durante la vita intrauterina e l'infanzia in 6 coorti di nascita in Europa. Questi dati suggeriscono che l'esposizione agli ftalati può influenzare la salute respiratoria ma i risultati finora ottenuti necessitano di essere confermati in studi longitudinali in cui si possa misurare l'esposizione simultanea a molteplici contaminanti. A seguire, l'intervento del Prof. Tim Takaro, che si è focalizzato sulle modalità di analisi per la misurazione dei rischi sanitari nel contesto di modelli biologici complessi e ha presentato il Progetto CHILD (The Canadian Healthy Infant Longitudinal Development) birth cohort, volto a valutare l'interazione tra i diversi fattori di esposizione e fra genetica e ambiente nello sviluppo di asma ed allergie in una coorte di nascita in Canada. La creazione di un indice di esposizione complesso può essere utile ma misurare l'esposizione totale rimane ancora oggi una sfida che potrà essere affrontata nel prossimo futuro grazie all'ausilio che analisi statistiche avanzate e le scienze omiche potranno offrire nello studio dell'esposoma. L'intervento del Prof. Jonathan Grigg, capo dell'assemblea pediatrica in seno all'ERS, si è invece focalizzato sugli effetti dell'inquinamento outdoor sulla salute respiratoria dei bambini, sottolineando che ben 4 milioni di nuovi casi di asma all'anno in età pediatrica sono attribuibili all'esposizione al traffico, soprattutto nei centri urbani, e che l'esposizione ad inquinanti outdoor è inoltre associata al peggioramento dei sintomi nei bambini affetti da asma ed al deterioramento della funzione respiratoria. Di particolare interesse, infine, la relazione della Prof.ssa Cecilie Svanes, che ha messo in luce i possibili effetti trans-generazionali legati alle esposizioni ambientali, attraverso la presentazione di dati raccolti nell'ambito dei Progetti ECRHS (European Community Respiratory Health Survey, studio di coorte su una popolazione generale in 48 centri europei) e RHINE (Respiratory Health in Northern Europe, una rete creata dagli scienziati islandesi, norvegesi, svedesi, danesi ed estoni coinvolti nello studio ECRHS). Tali dati suggeriscono che l'esposizione ai fattori ambientali delle generazioni precedenti può influenzare il rischio di asma e la funzione respiratoria dei bambini; in particolare, il fumo e l'obesità del padre durante la pubertà hanno rispettivamente un effetto sulla funzione polmonare e sul rischio di asma nei propri figli mentre le esposizioni che

avvengono durante la gravidanza possono avere effetti su diverse generazioni successive di bambini.

**V STATE OF THE ART SESSION: PAEDIATRIC RESPIRATORY DISEASES**  
***Report a cura del Dr. Giuseppe Fabio Parisi. UOC Broncopneumologia***  
***Pediatrica e Fibrosi Cistica – Università degli Studi di Catania***

La sessione sullo “stato dell’arte” nell’ambito delle malattie respiratorie pediatriche si è svolta giorno 1 Ottobre 2019 dalle 10:45 alla 12:45 in occasione del congresso della European Respiratory Society 2019 tenutosi a Madrid. I moderatori di questa interessantissima sessione erano Marielle W.H. Pijnenburg (Rotterdam, Paesi Bassi) e Stephen Turner (Aberdeen, Regno Unito).

Il primo relatore è stato Daniel Jackson (Madison, Stati Uniti d’America) con la presentazione dal titolo “Attenuating future risk in children with active asthma” che è ruotata attorno all’importanza della comprensione dei meccanismi che favoriscono le esacerbazioni di asma e cosa si può fare per prevenirle, in quanto si associano ad elevata morbilità e mortalità e possono determinare una progressiva riduzione della funzionalità polmonare. Uno dei più importanti studi multicentrici di coorte sull’argomento ha esaminato 709 pazienti ed ha individuato una serie di fattori di rischio associati ad una maggiore incidenza di esacerbazioni di asma, quali: la conta degli eosinofili, il Body Mass Index (BMI), l’entità della risposta al broncodilatatore, la rinosinusite cronica e il reflusso gastro-esofageo [1]. In un’analisi retrospettiva effettuata su 400 pazienti, è stata valutata la stagionalità delle esacerbazioni di asma dimostrando come esse siano più frequenti in autunno. Inoltre, l’analisi multivariata delle variabili considerate ha evidenziato come una esacerbazione avvenuta nella stagione precedente predica un maggior rischio durante il successivo periodo autunno-inverno, mentre nei pazienti a cui vengono somministrate dosi più elevate di steroide inalatorio (ICS) il rischio maggiore sembrerebbe essere durante il periodo primavera-estate. Tale risultato consentirebbe di potenziare le strategie di prevenzione durante determinati periodi dell’anno nei pazienti a rischio [2]. Un famoso studio pubblicato su New England Journal of Medicine (NEJM) nel 2016 ha dimostrato come la ridotta crescita del polmone durante l’infanzia possa condizionare negativamente la funzionalità respiratoria: in particolare, è stato evidenziato che la ridotta funzionalità polmonare al baseline, l’incremento della reattività bronchiale con aumentata risposta alla metacolina, il sesso maschile, i ridotti livelli di vitamina D siano tutti fattori condizionanti in modo negativo

lo sviluppo del polmone e di conseguenza predisponenti nei confronti di un peggioramento della funzionalità respiratoria e asma [3].

Identificati alcuni fattori di rischio, ci si è concentrati sulle possibili strategie per prevenire le esacerbazioni di asma. Uno dei maggiori studi sull'argomento è stato pubblicato sul NEJM nel 2018 ed ha valutato se quintuplicare la dose di ICS in pazienti con asma lieve-moderato persistente ai primi segni di perdita di controllo dell'asma potesse risultare benefico. Ciò che è stato dimostrato è che tale strategia non solo è infruttuosa ma è anche controproducente in quanto determina un rallentamento della curva di crescita [4]. Quello che invece si è dimostrato efficace come "rescue therapy" è l'associazione tra ICS e Long Acting  $\beta$ 2 Agonist (LABA) poiché iniziato per tempo riduce le esacerbazioni di asma [5].

Il futuro è probabilmente legato all'identificazione di pathways molecolari che caratterizzino meglio l'esacerbazione. Un gruppo di ricercatori ha recentemente individuato alcuni fattori trascrizionali che intervengono nelle esacerbazioni con un meccanismo di attivazione che differisce in relazione all'eziologia (virale o non). Questo lavoro identifica dunque nuovi target utili alla prevenzione oppure alla terapia delle esacerbazioni [6].

Il secondo relatore è stato Pavel Drevinek (Praga, Repubblica Ceca) con la relazione dal titolo "Emerging pathogens in cystic fibrosis". Nonostante le opzioni terapeutiche per i malati affetti da fibrosi cistica (FC) siano enormemente aumentate grazie all'arrivo dei modulatori, le infezioni rappresentano sempre la principale causa di morbilità nel paziente con FC. Nel corso degli ultimi anni, alcuni nuovi microrganismi stanno colonizzando sempre più frequentemente le vie aeree di questi pazienti. I dati provenienti dal registro europeo confermano che i batteri che più frequentemente si riscontrano agli esami colturali sono *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* con una prevalenza rispettivamente del 38.3% e 29.8%; risulta inoltre incrementata la percentuale di colonizzazioni da *Stenotrophomonas maltophilia* (8.1%), mentre rimangono poco frequenti, benchè in aumento, i riscontri di Micobatteri non tubercolari (3.3%) e *Burkholderia cepacia complex* (3.1%) [7]. Quest'ultimo rappresenta un insieme di 22 specie batteriche geneticamente correlate anche se non tutte uguali da un punto di vista patogenetico. In tal senso, il ruolo della diagnostica molecolare per l'identificazione della specie è di fondamentale importanza per individuare quei ceppi, come il genomovar III, che rappresentano una controindicazione al trapianto di polmone [8]. Altro punto importante è rappresentato dal microbiota polmonare, ovvero l'insieme di microrganismi che popolano il polmone: è stato dimostrato che la diversità di specie batteriche si riduce con il trascorrere degli anni e la gravità della malattia. Ciò conferma la possibilità che, come in altri distretti umani, i processi patogenetici nelle vie

aeree dei pazienti con FC rappresentino il risultato di attività polimicrobiche e che la composizione e le perturbazioni del microbioma contribuiscano a definire lo stato di salute polmonare del paziente [9].

Il terzo relatore è stato Philipp Latzin (Berna, Svizzera) con la presentazione “Air pollution and the developing lung”. Egli ha iniziato con un focus sui principali inquinanti ambientali:

- PM10: deriva principalmente dai processi di combustione ed è quindi maggiormente presente negli agglomerati urbani come conseguenza del traffico veicolare e degli impianti di riscaldamento;
- Biossido di azoto (NO<sub>2</sub>): anche questo derivante dai processi di combustione;
- Nero di carbonio (black carbon): prodotto dalla combustione incompleta di prodotti petroliferi pesanti (ad esempio il catrame di carbone fossile) o da grassi ed oli vegetali [10].

È stato ampiamente dimostrato che l'esposizione ad inquinanti ambientali può contribuire all'insorgenza di disturbi a carico dell'apparato respiratorio (asma, BPCO). La letteratura più recente ha dimostrato che anche l'esposizione durante la gravidanza condiziona negativamente lo sviluppo di molti organi e può essere associato all'insorgenza di complicanze a lungo termine. Nello specifico, sembrerebbe che l'esposizione agli inquinanti ambientali durante la gravidanza possa determinare un iposviluppo del polmone con meccanismi prevalentemente indiretti, quali la riduzione del peso corporeo, la nascita pretermine o le alterazioni a carico del sistema immunitario. Questo deficit si protrae anche nella prima infanzia con un'aumentata incidenza di asma nelle popolazioni maggiormente esposte agli inquinanti [11].

Simile è la criticità che si riscontra nei bambini esposti precocemente durante la prima infanzia con effetti sul mancato completamento dello sviluppo del polmone con conseguente riduzione della funzionalità respiratorie e maggiore incidenza di asma in modo analogo a quanto accade nei bambini che nascono pretermine [12].

L'ultima relatrice è stata Nadia Nathan (Parigi, Francia) con un'interessantissima relazione sulle patologie interstiziali del polmone in età pediatrica.

Le interstiziopatie polmonari pediatriche (Children's Interstitial Lung Diseases, chILD) sono un sottogruppo delle malattie polmonari diffuse (Diffuse Lung Diseases, DLD) e comprendono patologie eterogenee, caratterizzate da una diminuzione degli scambi gassosi e dal riscontro radiologico di diffusi infiltrati polmonari parenchimali. Rientrano nelle malattie rare con un'incidenza di 1,3-3,6 casi per milione. L'incidenza è a predominanza

maschile e per circa il 15% dei casi presenta trasmissione ereditaria [13]. La più recente classificazione delle patologie interstiziali risale al 2018 e, differentemente dalle precedenti, si basa su criteri clinici individuando 4 categorie [14]:

1. ILD dovute ad esposizioni ambientali:
  - a. Polmoniti da ipersensibilità
  - b. Esposizione a farmaci, radiazioni
2. ILD secondarie ad altre malattie sistemiche:
  - a. patologie del connettivo
  - b. vasculiti
  - c. disordini granulomatosi
  - d. malattie metaboliche
3. ILD dovute ad una disfunzione primitiva del parenchima polmonare
  - a. disturbi del surfattante
  - b. emorragia alveolare diffusa
  - c. disturbi del sistema linfatico
  - d. infezioni virali
4. ILD specifiche dell'infanzia:
  - a. iperplasia infantile delle cellule neuroendocrine
  - b. glicogenosi polmonare interstiziale
  - c. altri disturbi dello sviluppo polmonare

Uno dei principali quesiti che si pone il clinico di fronte ad un bambino con sospetta patologia interstiziale è se eseguire prima l'esame genetico o la biopsia polmonare. La risposta è ancora oggetto di controversia in quanto la biopsia polmonare rimane il gold standard per la diagnosi ma l'esame genetico, in un'ottica di medicina personalizzata, è di fondamentale importanza nella identificazione del difetto molecolare. Dipende molto dall'expertise del centro [14].

Tutte le presentazioni sono state davvero interessanti e, soprattutto la prima e l'ultima, mostrano come la ricerca nel campo delle malattie respiratorie infantili sia estremamente vivace.

#### Bibliografia

1. Denlinger LC, Phillips BR, Ramratnam S, et al. Inflammatory and Comorbid Features of Patients with Severe Asthma and Frequent Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Feb 1;195(3):302-313

2. Teach SJ, Gergen PJ, Szeffler SJ, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jun;135(6):1465-73.e5.
3. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med*. 2016 May 12;374(19):1842-1852
4. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8;378(10):891-901.
5. Bisgaard H, Le Roux P, Bj amer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1733-43.
6. Altman MC, Gill MA, Whalen E, et al. Transcriptome networks identify mechanisms of viral and nonviral asthma exacerbations in children. *Nat Immunol*. 2019 May;20(5):637-651.
7. Hatziagorou E, Orenti A, Drevinek P et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros*. 2019 Sep 3. pii: S1569-1993(19)30838-0.
8. Dedeckova K, Fila L, Skalicka V, et al. PCR detection of *Burkholderia cepacia* complex as one of key factors to handle a long-term outbreak. *J Cyst Fibros* 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.04.005>.
9. H ery-Arnaud G, Boutin S, Cuthbertson L et al. The lung and gut microbiome: what has to be taken into consideration for cystic fibrosis? *J Cyst Fibros*. 2019 Jan;18(1):13-21.
10. Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacol Ther* 2007;114(2):129–45.
11. Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, et al. Long term effects of prenatal and postnatal airborne PAH exposure on ventilator lung function of non-asthmatic preadolescent children. prospective birth cohort study in krakow. *Sci Total Environ* 2015;(1):502–9.
12. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1946-55.
13. Bush A, Cunningham S, de Blic J, et al. European protocols for the diagnosis and initial treatment of interstitial lung disease in children. *Thorax* 2015;70:1078-84.

14. Nathan N, Berdah L, Borensztajn K, Clement A. Chronic interstitial lung diseases in children: diagnosis approaches. *Expert Rev Respir Med.* 2018 Dec;12(12):1051-1060

**VI BRONCHIOLITIS: IS THERE STILL MUCH TO BE DISCOVERED?**  
***Report a cura della Dr.ssa Marianna Petrosino, Università degli studi di Chieti***

In questa sessione sulla bronchiolite sono stati discussi la sua definizione, le indicazioni per eventuali test diagnostici e il trattamento ottimale.

La bronchiolite è una infezione virale delle basse vie respiratorie ed è uno dei più importanti problemi di salute per i bambini più piccoli nel mondo. Il trattamento resta una sfida nonostante la frequenza, la portata globale, la spesa economica, la morbilità e la mortalità ad essa associate. La diagnosi di bronchiolite è clinica e richiede il riconoscimento di segni e sintomi di infezione virale del tratto respiratorio inferiore nei bambini più piccoli con un picco di incidenza tra i 3-6 mesi di età. La bronchiolite può sovrapporsi ad altre condizioni come il wheezing indotto da virus. Circa il 70% di tutti i bambini ha una infezione da VRS o da un altro virus respiratorio nel primo anno di vita e il 22% presenta una malattia sintomatica. Il 2-3% di tutti i bambini è ospedalizzato nei primi 12 mesi di vita e il 2% dei bambini ospedalizzati per bronchiolite richiede intubazione e ventilazione meccanica. Nonostante negli ultimi 20 anni siano state pubblicate più di 30 linee guida sulla bronchiolite, il trattamento ad oggi è ancora dibattuto.

I punti più importanti analizzati durante questa discussione sulla bronchiolite sono stati i seguenti: definizione, esami diagnostici, ospedalizzazione, trattamento e dimissione. Due sono le definizioni principali di bronchiolite: bambino con meno di 2 anni, con infezione virale del tratto respiratorio inferiore seguita da aumento dello sforzo respiratorio e wheezing, che presenta sintomi quali rinite, tosse, wheezing e distress respiratorio (definizione americana); bambini con meno di 12 mesi con insorgenza di una infezione del tratto respiratorio superiore e primo episodio di distress con crepitii e/o wheezing (europea). Molte evidenze suggeriscono che la bronchiolite probabilmente rappresenta un continuum di diverse patologie che possono condividere meccanismi biologici simili (endotipi) e presentarsi con simili caratteristiche cliniche (fenotipi). La mancanza di una chiara definizione clinica presenta diverse importanti implicazioni soprattutto inerenti all'interpretazione di trials clinici. Una precisa definizione potrebbe svolgere un ruolo importante per un trattamento individualizzato. Le diverse linee guida internazionali infatti riportano definizioni differenti in

relazione ad età, primo episodio e caratteristiche cliniche. Il principale agente eziologico della bronchiolite è il VRS ma possono essere implicati anche il Bocavirus umano e il Rhinovirus. Da questa discussione è emerso che la bronchiolite presenta differenti fenotipi con diverse caratteristiche. Il corso clinico della bronchiolite è caratterizzato da 3 giorni di corizza con o senza febbre, poi tosse, distress respiratorio, rantoli o wheeze o entrambi, compromissione dell'alimentazione e infine graduale risoluzione dei sintomi. La febbre alta è poco frequente (30% dei pazienti), per cui, se presente, bisogna valutare attentamente eventuali altre cause; il distress respiratorio è comune; molti bambini hanno difficoltà ad alimentarsi (che è spesso la causa dell'ospedalizzazione); vi sono rantoli diffusi. Il sospetto di polmonite insorge in presenza di febbre alta (più di 39° C), età inferiore a 30 giorni e persistenza di crepitii focali. È importante conoscere alcuni fattori di rischio per malattia grave, quali età inferiore a 3 mesi, comorbidità significative (prematurità inferiore a 35 settimane di età gestazionale, cardiopatie congenite emodinamicamente significative, patologie polmonari croniche, malattie neuromuscolari, immunodeficit), atopia, fattori sociali quali genitori fumatori e numero di fratelli e condizione socioeconomica. Diversi sono gli score utilizzati per definire la gravità della bronchiolite in lieve, moderata e grave, che prendono in considerazione alcuni parametri quali alimentazione, frequenza respiratoria, rientramenti toracici, saturazione di ossigeno, condizioni generali.

In relazione agli esami diagnostici da effettuare, nessuna linea guida raccomanda l'esecuzione della radiografia del torace, alcune raccomandano il controllo della saturazione intermittente, alcune raccomandano l'esecuzione di test virali, altre l'esecuzione di emogasanalisi in caso di grave distress, quasi tutte le linee guida consigliano di non effettuare esami colturali.

Le indicazioni all'ospedalizzazione in caso di bronchiolite sono rappresentate da saturazione inferiore a 92%, se saturazione tra 92-94% bisogna prendere in considerazione altri fattori quali clinica e fattori sociali, inadeguata assunzione di liquidi (50-75% del volume usuale), grave distress respiratorio, apnea, fattori di rischio per bronchiolite grave. Il rischio di ricovero in terapia intensiva si presenta in caso di fallimento nel mantenimento di una saturazione superiore al 92% con fabbisogno di ossigeno in aumento, peggioramento del quadro respiratorio con segni di aumento del distress respiratorio, apnea ricorrente.

Le linee guida internazionali differiscono anche in relazione al trattamento da effettuare, partendo dalla modalità di somministrazione della idratazione (NSG, EV), se effettuare l'aspirazione delle vie aeree e quando effettuare la supplementazione di ossigeno in relazione ai valori di saturazione (inferiori a 90%, 92%). Quanto all'ultimo punto, si dovrebbe

effettuare la supplementazione di ossigeno in caso di valori di saturazione inferiori a 92% e utilizzare HFNC che migliora lo sforzo respiratorio, genera una pressione continua positiva nelle vie aeree, riduce il lavoro respiratorio e può ridurre la necessità di intubazione. Alcune linee guida suggeriscono un trial con  $\beta$ 2-agonisti o adrenalina, mentre nessuna raccomanda l'uso di corticosteroidi, alcune raccomandano l'utilizzo di soluzione salina ipertonica nebulizzata, altre l'uso di terapia antibiotica in caso di segni o evidenza di infezione batterica. Indicazioni alla dimissione si presentano quando il bambino è clinicamente stabile, l'assunzione orale di liquidi è adeguata e si ha il mantenimento di una saturazione di ossigeno maggiore a 94% per 4 ore.

Concludendo, punti chiave nella gestione della bronchiolite sono dunque rappresentati dalla conoscenza ottimale dei sintomi clinici e decorso (definizione di fenotipo, consapevolezza della presenza della febbre solo nel 30% dei pazienti, importanza della compromissione dell'alimentazione e del picco dei sintomi respiratori e disidratazione tra 3°-5° giorno di malattia); del trattamento di supporto (fluidi mediante NSG o EV, aspirazione superficiale e non frequente, HFNC); della terapia farmacologica (trial con  $\beta$ 2-agonisti in relazione a caratteristiche cliniche, età del bambino e storia di atopia).

## **VII HOT TOPIC: TRACHEOBRONCOMALACIA IN ETÀ PEDIATRICA**

***Report a cura della Dr.ssa Federica Porcaro, UOC di Broncopneumologia, Area Semiintensiva Pediatrica Respiratoria, UOS Medicina del Sonno e Ventilazione a Lungo Termine - Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma***

In occasione del recente e oramai trascorso congresso ERS, si è avuto modo di partecipare ad una interessante sessione sulla diagnosi, gestione e terapia della tracheomalacia (TM) in età pediatrica.

Gli interventi sono stati tenuti da alcuni degli autori del recente lavoro intitolato "ERS statement on tracheomalacia and bronchomalacia in children" [Eur Respir J 2019; 54: 1900382], in particolare da AB Chang, F Midulla, JL Anton-Pacheco, JM Bhatt, C Wallis.

La tracheomalacia (TM), isolata ovvero associata a bronchomalacia (TBM), presenta una frequenza che varia da 1:15000 a 1:2500 bambini nati vivi, interessando più spesso i soggetti di sesso maschile (2:1).

Si caratterizza per una riduzione superiore al 50% del lume tracheale in fase espiratoria, potendo interessare segmenti tracheali di lunghezza variabile.

In relazione all'eziologia è possibile identificare una forma di tracheomalacia primitiva ed una forma secondaria.

La tendenza alla facile collassabilità della parete tracheale in fase espiratoria può essere causa di vari quadri clinici quali la tosse metallica ricorrente, il wheezing, l'apnea, lo stridore, l'asma severo, la bronchite batterica protratta, la polmonite ricorrente, le bronchiectasie e la dipendenza dal supporto ventilatorio.

Sebbene diverse indagini possono essere di ausilio per la diagnosi di tale condizione (prove di funzionalità respiratoria, fluoroscopia, MDCT, RMN dinamica, tracheobroncografia), la broncoscopia con strumento flessibile rappresenta il gold standard.

La gestione terapeutica prevede opzioni mediche e chirurgiche la cui scelta è fondata sulla entità della malacia, l'eziologia e la severità del quadro clinico.

Sebbene siano disponibili pochi dati sull'efficacia della terapia medica nella tracheomalacia, essa contempla l'impiego di beta2agonisti, agenti antimuscarinici e terapia antibiotica ad ampio spettro in corso di riacutizzazioni respiratorie. Sebbene la stessa fisioterapia respiratoria venga frequentemente prescritta in tale condizione, pochi dati riportano l'efficacia di tale opzione terapeutica nella gestione della TM.

Nei casi indicati, l'utilizzo del supporto ventilatorio non invasivo, ed in specie della CPAP, permette di prevenire il collasso delle vie aeree attraverso il mantenimento di una pressione continua di fine espirazione.

La terapia chirurgica contempla opzioni varie quali la tracheotomia, la tracheopessi (anteriore e/o posteriore), la pessi delle arterie polmonari, l'aortopessi, la pessi dell'arteria innominata, la sezione del segmento tracheale malacico, il posizionamento di stents endotracheali ovvero di split esterni.

## **VIII INNOVATIVE WAYS TO DIAGNOSE AND MONITOR CHILDREN WITH LUNG DISEASES AND SLEEP-DISORDERED BREATHING**

***Report a cura del Dr. Michele Arigliani, Università Degli Studi di Udine***

Questa sessione ha trattato studi inerenti la diagnosi e il monitoraggio di alterazioni della funzionalità polmonare e i disturbi respiratori del sonno. Lo studio di A. McBride (Manchester, UK) ha valutato retrospettivamente se il Delta 12s, una misura di variabilità della saturazione di O<sub>2</sub> nel sonno già in uso negli adulti, è in grado di predire le OSAS in bambini con s. di Down. In 156 soggetti con s. Down sottoposti a saturimetria notturna, un indice Delta 12s di  $\geq 0.46$  era predittore di OSA con una sensibilità del 97% e una specificità del 79%. M. Arigliani (Udine) ha valutato gli effetti del ritardo di crescita intrauterino (IUGR)

sulla funzionalità respiratoria in età scolare in 95 soggetti pretermine nati <32 settimane di età gestazionale. Il gruppo di pretermine IUGR (n. 28) ha mostrato differenze significative rispetto a quelli con normale crescita fetale alla spirometria, ma non agli indici di funzionalità respiratoria periferica, TLco e LCI. Da una mediation analysis è risultato che è 1/3 circa dell'effetto negativo dello IUGR sul FEV1 dipendeva dalla BPD. Lo studio di O. Lagiou (Berna, Svizzera) ha dimostrato che tre indici capnografici derivati dal MBW sono sensibili quanto l'LCI nel rilevare l'inomogeneità della ventilazione polmonare nei bambini con fibrosi cistica. Questi indici rappresentano potenzialmente un metodo più semplice e veloce di valutare la distribuzione della ventilazione rispetto al MBW. S. Stanojevic (Toronto, Canada) ha presentato uno studio di validazione di un modello matematico per predire la massima variabilità attesa intra-paziente tra una spirometria e l'altra, in soggetti sani e con fibrosi cistica. Il modello è basato sulla correlazione tra misure seriali del FEV1 z-score e la regressione verso la media e i risultati che eccedono la massima variabilità attesa andrebbero verificati prima di essere accettati. Il modello fornisce uno strumento utile al fine di un "tracking" più accurato della funzione respiratoria nel tempo. J. Hallberg (Stoccolma, Svezia) ha valutato l'evoluzione della funzionalità respiratoria nel tempo in bambini con un FEV1/FVC basso ma FEV1 normale dalla birth cohort BAMSE (Svezia). A 8 anni il 5% di 1385 soggetti aveva questo pattern ma solo l'11% di questo sottogruppo a 16 anni ha sviluppato anche un FEV1 basso, oltre il FEV1/FVC basso. S. Chaya (Sud Africa) ha riportato alcuni dati della Drakenstein birth cohort del Sud Africa riguardo gli effetti di esposizione prenatale a fumo e inquinamento indoor, sulla funzionalità respiratoria a 3 anni (valutata tramite FOT), dimostrando che alti livelli di esposizione sono associati con peggior funzionalità respiratoria in età prescolare.

## **IX PAEDIATRIC GRAND ROUND**

***Report a cura della Dr.ssa Greta Di Mattia, Università di Roma "La Sapienza"***

Il Pediatric Grand Round di questo congresso ERS, moderato da Silvia Carraro e Stephen Turner, è stato costituito da 4 casi clinici.

Il primo caso, presentato da Rishi Pabary (Royal Brompton Hospital, Londra), si intitola "The milky way: an 8-year old girl with respiratory distress" e descrive il caso di una bambina nata a termine con periodo neonatale nella norma, che si presenta alla nostra attenzione all'età di 19 mesi per tosse, scarso accrescimento, difficoltà all'alimentazione, vomito e difficoltà

respiratoria cronica. Vengono eseguite Rx torace e TC torace che pongono il sospetto di proteinosi alveolare (PAP). Viene eseguito il broncolavaggio (BAL), caratterizzato da fluido lattescente positivo alla colorazione PAS (acido periodico di Schiff), con conferma della diagnosi. Vengono effettuate diverse terapie (steroidi, metotrexate, GM-CSF inalatorio) senza beneficio. La paziente è dipendente da NIV. Viene pertanto eseguito a scopo terapeutico il "Whole Lung Lavage" 7 volte per ogni polmone, per 14 giorni, senza tuttavia alcun miglioramento. Le indagini effettuate (geni per le proteine del surfattante, anticorpi anti-GM-CSF, mutazioni del gene codificante per la subunità  $\alpha$  del recettore del GM-CSF CSF2RA) risultano nella norma. La bambina viene inviata a domicilio con NIV. La PAP è una malattia rara, autoimmune (anticorpi anti-GM-CSF) nel 90% dei casi, caratterizzata da accumulo di surfattante (lipidi e proteine) negli alveoli a causa di un'alterata clearance da parte di macrofagi alveolari. La diagnosi basa sui sintomi (non specifici, dispnea), su un pattern "crazy paving" alla HRCT (ispessimento dei setti con opacità a vetro smerigliato che delimitano i lobuli polmonari secondari) distribuito a zone e sul riscontro di BAL lattescente con macrofagi schiumosi positivi alla colorazione con PAS. Oltre alla forma autoimmune, ci sono forme genetiche (mutazione proteine surfattante o subunità recettore GM-CSF, malattia di Niemann-Pick) e secondarie a malattie ematologiche, inalazione di tossici (metalli, minerali), immunodeficienze, infezioni (nocardia, pneumocystis) e farmaci (leflunomide). La paziente del caso descritto dai 2 ai 7 anni è stata sottoposta a 75 whole lung lavage, con sviluppo di stenosi sottoglottica per le frequenti intubazioni, che ha portato ad effettuare una tracheostomia e multipli interventi di dilatazione e ricostruzione tracheale e 1 episodio di pneumotorace iperteso. La terapia è rimasta GM-CSF e azitromicina, con un periodo di stabilità intorno ai 7 anni, ma successivamente con nuovo peggioramento. Ad una nuova ricerca per le cause sottostanti vengono evidenziate una mutazione loss-of function in omozigosi per gene CSF2RB (subunità  $\beta$  recettore GM-CSF) e un basso indice di fosforilazione di STAT 5 (che evidenzia un'alterazione a valle del recettore di GM-CSF). Viene pertanto iniziata terapia con statine (diminuiscono accumulo colesterolo nei macrofagi alveolari) in attesa di effettuare il trapianto midollare di cellule staminali. Le potenziali terapie per la PAP sono: whole-lung lavage, GM-CSF ricombinante (nebulizzato o sottocute), plasmferesi per PAP autoimmune, trapianto cellule staminale, terapia genetica, trapianto intrapolmonare di progenitori di macrofagi. Quest'ultima opzione sembra essere promettente.

Il secondo caso, presentato da Sophie Verelst (UZ Leuven, Belgio), si intitola "Look beyond your first diagnosis: an infant with obstructive breathing". Il caso riguarda un lattante di 9

mesi, giunto all'attenzione dei colleghi per sintomi respiratori persistenti: respiro rumoroso, stridore, difficoltà all'alimentazione con episodi di tosse durante il pasto e infezioni ricorrenti delle basse vie aeree associate a febbre. L'anamnesi mette in evidenza un periodo neonatale nella norma, ma comparsa dei sintomi dall'età di 4 settimane. Per questo motivo, presso altri centri, il lattante aveva effettuato i seguenti accertamenti: polisonnografia (ostruzione, ma non episodi di desaturazione), pH metria (reflusso), Rx torace (infiltrato lobo superiore destra), Rx del digerente con pasto baritato (nella norma), test del sudore (negativo), broncoscopia (collasso dell'epiglottide), ed Rx laterale collo (nella norma). I sintomi erano stati trattati con diverse terapie (ranitidina, omeprazolo, ispessimento della dieta, cortisonici inalatori, broncodilatatori, terapia antibiotica, fisioterapia) senza alcun beneficio. All'arrivo presso il centro che presenta il caso, vengono revisionati gli esami strumentali effettuati e, sulla base dei sintomi (stridore, difficoltà respiratoria, difficoltà all'alimentazione, disfagia), dell'Rx laterale del collo che mostrava un'anomalia della base della lingua e della broncoscopia (collasso dell'epiglottide), viene posto il sospetto di cisti laringea. Le cisti laringee sono malformazione congenite delle vie aeree, rare (1,87 su 100.000 nati vivi), la cui diagnosi può essere effettuata mediante ecografia del collo, laringoscopia o TC/RMN della laringe. Il trattamento consiste nella resezione chirurgica o endoscopica o nella marsupializzazione della cisti. Nel caso del lattante, era presente una cisti del dotto tireoglosso che è stata marsupializzata. I sintomi del lattante tuttavia persistono, con comparsa di problemi delle alte vie respiratorie (otiti ricorrenti, respirazione rumorosa) e persistenza di infezioni delle basse vie respiratorie, per cui vengono posti drenaggi timpanici ed effettuata adenoidectomia. Vengono inoltre effettuati uno screening immunologico comprensivo di IgE, IgG e sottoclassi, IgA, IgM, sottopopolazioni linfocitarie, test di stimolazione linfocitaria, titoli anticorpali e lo studio delle ciglia che risultano nella norma. Tuttavia, i sintomi persistono invariati fino all'età di 3 anni, quando, per le frequenti infezioni polmonari, il bambino effettua una TC del torace che mostra la presenza di severe bronchiectasie nel lobo superiore destro. Viene eseguita una lobectomia del lobo superiore destro, con parziale beneficio, ma ricomparsa degli episodi di flogosi delle basse e alte vie aeree entro 1 anno, con frequenti ospedalizzazioni. In seguito a un ricovero per severo eritema multiforme con infezione cutanea da *S. aureus* e *S. Pyogenes* e un ricovero per infezione severa da EBV, all'età di 6 anni viene ripetuto lo screening immunologico, che mostra un deficit parziale di IgG2. Viene iniziata terapia con Ig ev con risoluzione dei sintomi respiratori. I take home messages che Sophie Verelst ha voluto lasciare sono i seguenti: non fermarsi alla prima diagnosi (cisti del dotto tireoglosso) se i sintomi persistono e pensare

sempre a un deficit immunologico se sono presenti almeno 2 “warning signs” o infezioni in sedi tipiche (sinusiti, polmoniti) o da germi tipici (H. influenzae, S. aureus, S. pyogenes).

Il terzo caso, “A 15-year old with acute progressive dyspnoea”, è stato presentato da Benjamin Davies. Una ragazza di 15 anni viene ricoverata per comparsa di febbre e tosse da 4 giorni. Si presenta letargica e con poco appetito. In anamnesi ha una diagnosi di malattia celiaca effettuata a 6 anni e una storia di un viaggio in Marocco 1 mese prima. L'obiettività è negativa, fatta eccezione per una moderata dispnea. Esegue un Rx torace e esami ematici (GB 8000, PCR 139 mg/l, Hb 9.7) ed inizia terapia con amoxicillina, nel sospetto di polmonite. Per il peggioramento delle condizioni cliniche inizia successivamente terapia antibiotica endovenosa (Piperacillina/Tazobactam). Gli esami infettivologici (PCR virus, emocoltura, coltura espettorato) risultano negativi. Nel sospetto di tubercolosi esegue Mantoux, esame batterioscopico per bacilli alcool-acido resistenti sull'espettorato e Quantiferon, tutti negativi. Esegue sierologia per HIV: negativa. Tuttavia i sintomi e gli esami ematici peggiorano (aumentano indici di flogosi e peggiora anemia, eosinofili 2200/l). Gli addensamenti presenti alla radiografia del torace peggiorano, per cui modifica terapia antibiotica in Ceftriaxone e Clindamicina. Esegue pannello autoanticorpale (negativo), ricerca parassiti (negativa), broncoscopia con BAL (normale, ma non effettuata conta delle cellule sul BAL), screening immunodeficit (negativo). Per ulteriore peggioramento delle condizioni cliniche viene nuovamente modificata terapia antibiotica (Linezolid). Nonostante ciò, gli indici di flogosi aumentano, gli eosinofili diventano 4300/l. Per escludere una patologia ematologica, esegue aspirato midollare che non evidenzia blasti, ma mostra un eccesso di eosinofili. Viene eseguita una TC del torace che mostra opacità a vetro smerigliato e linfonodi mediastinici aumentati di volume. Viene posto il sospetto di polmonite organizzata. La polmonite organizzata può essere: criptogenica (COP), secondaria a un danno polmonare (radioterapia, reflusso, inalazione di tossine) o a infezione. In letteratura sono riportati casi associati a malattia celiaca: l'ingestione di glutine porta ad un'inappropriata attivazione di linfociti, inoltre la celiachia si associa ad alterata permeabilità della mucosa respiratoria. Per la diagnosi di polmonite organizzata è necessaria la biopsia, che mostra la presenza di tessuto di granulazione costituito da fibroblasti, miofibroblasti e tessuto connettivo lasso. La terapia è corticosteroidea. Nel caso descritto, le condizioni cliniche scadenti della ragazza hanno reso impossibile l'esecuzione della broncoscopia. È stata iniziata terapia con boli di metilprednisolone ev (10 mg/Kg per 5 giorni) con marcato miglioramento del quadro clinico.

L'ultimo caso, presentato da Daan Caudri (Erasmus MC – Sophia Childrens' Hospital, Rotterdam) si intitola "A 4-month-old girl with persistent pleural effusion". Una bambina nata a termine, da genitori consanguinei, con un normale periodo neonatale, a 2 mesi di vita, con l'introduzione di latte in formula, inizia a presentare diarrea, che peggiora e si associa a vomito nonostante il passaggio a latti idrolisati. Per il peggioramento della diarrea (500 ml/die), viene posta in nutrizione parenterale totale e, per il riscontro di ipoalbuminemia e ipogammaglobulinemia viene posta diagnosi di enteropatia proteino-disperdente da causa sconosciuta. Contemporaneamente compaiono lievi sintomi respiratori (lieve tachipnea, dispnea, buona saturazione) per cui viene effettuato un Rx torace: la bambina viene inviata dagli specialisti pneumologi per il riscontro di versamento pleurico. Per l'assenza di sintomi allarmanti e i bassi livelli di albumina, si sospetta un trasudato e viene iniziata terapia con supplementazione di albumina. Nel frattempo, per la gravità dei sintomi intestinale, si esegue un'endoscopia del tratto digestivo che pone il sospetto di linfangectasia intestinale. Durante il ricovero l'albumina diminuisce nonostante la supplementazione e il quadro respiratorio peggiora (tachicardia, fabbisogno di ossigeno). Per questo motivo viene ripetuta Rx torace che mostra marcato aumento del versamento pleurico, che viene drenato sotto guida ecografica, con miglioramento dei sintomi. L'analisi del liquido lo classifica come chilo: l'assenza di nutrizione enterale (paziente è in nutrizione parenterale totale) fa sì che possano essere assenti l'aspetto lattescente, trigliceridi > 110 mg/dl e i chilomicroni, mentre sono presenti alto numero di linfociti (> 80%), suggestivi di chilotorace. La risposta della biopsia duodenale effettuata durante la procedura endoscopica mostra severa infiammazione ma non conferma la diagnosi di linfangectasia. Il versamento pleurico nel frattempo peggiora, diventa bilaterale e viene posto un drenaggio a permanenza. Vengono effettuate indagini aggiuntive come analisi estensiva dei geni, screening per l'autoimmunità, screening immunologico, esami microbiologici, screening metabolico, visita cardiologica: tutto negativo. La TC torace che mostra atelettasie ma non segni di interstiziopatie o linfangectasia e la presenza di un trombo in giugulare (sede del catetere venoso centrale per la nutrizione parenterale). Per la marcata infiammazione intestinale inizia metilprednisolone, ma sintomi respiratori non migliorano. Per il sospetto di chilotorace viene effettuata linfoscintigrafia, per evidenziare possibili lesioni vasi linfatici, che risulta normale. A questo punto viene effettuata una biopsia polmonare, che evidenzia dilatazione dei vasi linfatici ma non proliferazione. Nel sospetto di ostruzione a valle dei vasi linfatici e della natura di chilotorace, viene iniziato trattamento con Octreotide, che riduce drasticamente la produzione di liquido pleurico, migliora l'ipogammaglobulinemia e l'ipoalbuminemia.

Dall'inizio della terapia con Octreotide (1 anno) la bambina non ha più versamento pleurico, c'è stato un miglioramento lento dell'infiammazione intestinale e ripresa dell'alimentazione. La diagnosi conclusiva è stata: chilotorace da congestione linfatica con linfangectasia secondaria, che potrebbe essere a infiammazione sistemica, ostruzione dei vasi linfatici o aumento della pressione nel dotto toracico. Il chilotorace può essere congenito (linfangectasia polmonare primitiva o secondaria) o acquisito (lesioni traumatiche del dotto toracico, idiopatico). Si complica con distress respiratorio severo, ipoalbuminemia, disidratazione e iponatriemia, ipogammaglobulinemia e linfopenia (con conseguenti infezioni opportunistiche), perdita di antitrobina III (con trombosi venose) e possibile estensione all'addome con ascite. Il trattamento di supporto consiste nel supporto respiratorio, nell'eventuale drenaggio del fluido e nella supplementazione delle perdite (albumina, immunoglobuline, fattori della coagulazione). Il trattamento curativo è dietetico (dieta con trigliceridi a catena media o nutrizione parenterale totale), farmacologico (octreotide) o chirurgico (pleurodesi, legatura o embolizzazione dei vasi linfatici, shunt pleuro-peritoneale). L'octreotide è un analogo della somatostatina che a livello intestinale diminuisce la contrazione della muscolatura liscia, aumenta il tono dei vasi linfatici e diminuisce la circolazione portale, avendo come effetto finale la diminuzione del flusso e della pressione nel dotto toracico. I take home messages che Daan Caudri ha voluto lasciare sono i seguenti: il chilotorace può essere difficile da diagnosticare in assenza di nutrizione enterale, un liquido pleurico con linfociti > 80% è suggestivo di chilotorace, la linfoscintigrafia può essere utile ma non esclude il chilotorace, l'octreotide può essere considerato un trattamento in caso di chilotorace persistente.

## **X RECENT CLINICAL ADVANCES IN INHALATION THERAPY**

***Report a cura del Dr. Carlo De Pieri, Università degli Studi di Udine***

La prima parte della relazione ha visto a confronto due differenti posizioni, chi a favore chi contro, la possibilità ventilata dal Governo di introdurre un veto alla commercializzazione nel Regno Unito di inalatori pMDI.

Il prof. Omar Usmani, di Londra, Imperial College, evidenzia come questa iniziativa governativa faccia leva su una nuova sensibilità del mondo sul problema dei gas serra, giocando sulla "colpevolizzazione" del paziente e di conseguenza mettendo il medico prescrittore in difficoltà ad interagire con il paziente. Inoltre, anche se è ampiamente

dimostrata la parità di efficacia di inalatori a polvere (DPI), non tutti i pazienti hanno preferenza per essi e anzi, un passaggio obbligato a questi inalatori rende difficile la compliance terapeutica. Inoltre, citando alcuni lavori recenti, viene illustrato come le dosi di DPI che vengono sprecate per incorretta inalazione sono superiori rispetto il pMDI; per non parlare della popolazione pediatrica che ampiamente utilizza gli erogatori pressurizzati. Le conclusioni di questa difesa vogliono sottolineare come il governo debba porre degli obiettivi da raggiungere, non come raggiungerli e di lasciare ai medici libertà di decisione. L'inquinamento maggiore deriva infatti da ben altre fonti, come i trasporti, non dagli erogatori inalatori.

Christer Jasen, Uppsala, Svezia.

A difesa della posizione espressa di restringere l'utilizzo di erogatori pressurizzati, vengono mostrati dati epidemiologici dove si dimostra che la preferenza soggettiva al tipo di inalatore è variabile da paese a paese, ad esempio in Svezia i pazienti adulti utilizzano per il trattamento per l'asma prevalentemente DPI. Il protocollo di Montreal ha bandito nel 1987 l'utilizzo delle sostanze dannose per l'ozono come il CFC (clorofluorocarburi); gli inalatori pMDI contengono HFC (idrofluorocarburo) che ora, alla luce di tendenze più ecologiche, si vuole vietare. Una fondazione indipendente, il Carbon Thrust, ha analizzato l'impatto ambientale di due farmaci: il seretide (a propellente) e il relevar ellipata (a polvere). Ciò che è emerso è che l'impronta di CO<sub>2</sub> del seretide è molto maggiore, a causa del propellente che contiene. Inoltre non si possono ignorare le raccomandazioni della British Thoracic Society che consiglia, quando possibile, di passare da pMDI a DPI. Infine vengono mostrati dati di comparazione di come se in UK l'utilizzo di inalatori fosse lo stesso della Svezia, ci sarebbe una riduzione delle emissioni di CO<sub>2</sub> da parte dell'NHS di ben il 2.6%. Questo discorso tuttavia esula dall'utilizzo nel bambino dove, se funzionano meglio i pMDI, è indicato utilizzarli.

Nella seconda parte della relazione parla il prof Willem van Aaldem (Amsterdam).

La terapia inalatoria nel bambino è importante, ma purtroppo spesso è difficile raggiungere un buon controllo dell'asma per alcune ragioni:

- Non aderenza
- Scarsa tecnica di inalazione
- Comorbidità
- Altro (es. diagnosi sbagliata)

L'aderenza agli steroidi inalati non è ottimale in molti bambini asmatici e può portare a uno scarso controllo dell'asma. Molti studi precedenti nelle popolazioni pediatriche hanno

utilizzato misure di aderenza soggettive e imprecise, riducendone la validità. Gli studi di aderenza ora usano spesso un monitoraggio elettronico oggettivo, che può darci un'indicazione accurata dell'estensione della non aderenza nei bambini con asma. Una revisione (Arch Dis Child. 2014 ) degli studi che utilizzano il monitoraggio elettronico dell'aderenza mostra che la metà di essi riporta tassi di aderenza media del 50% o meno, e la maggior parte di essi riporta tassi inferiori al 75%. Le ragioni dell'inosservanza sono sia intenzionali che non intenzionali, che includono la percezione della malattia, le credenze sui farmaci e le barriere pratiche all'adesione. Gli interventi per migliorare l'aderenza nella popolazione pediatrica hanno avuto un successo limitato, con il più efficace contenimento degli aspetti educativi e comportamentali.

La scorretta inalazione è molto comune; infatti quasi il 90% dei pazienti fa almeno 1 errore, indipendentemente dal device (Pappalardo, JACI 2017). Le linee guida raccomandano costantemente che i medici controllino regolarmente la tecnica inalatoria dei loro pazienti; ciò che non è chiaro è come i medici possono intervenire in modo più efficace se ritengono che la tecnica di un paziente sia inadeguata (Normansell, Cochrane Database Syst Rev. 2017).

Nel bambino infine, come ben noto, le vie aeree hanno delle peculiarità tali che possono rendere la somministrazione del farmaco meno efficace; la laringe è più sollevata e vicino alla lingua, la faringe è meno tonica, le vie aeree distali sono più piccole e molto spesso per il farmaco non è facile raggiungere il target. Esistono a questo proposito particelle extra-fini (come il HFA 134°- beclometasone o Qvar® di 1,1 micrometro, Cyclsonide (Alvesco®) , Beclometasone/formeterolo (Foster®) 1,4/1,5 micrometri, Tiotropio (Spiriva Respimat®) di 1-5.8 micron. Tali particelle hanno le proprietà di depositarsi meno nelle vie aeree superiori, avere un tempo di transizione prolungato e di depositarsi maggiormente nelle basse vie. Questa efficacia è stata anche dimostrata in RCT doppio cieco, dove in bambini di età scolare con weezing il beclometasone dipropionato extra-fino era uguale alla budesonide in rapporto di efficacia con una dose 1:2 (van Aalderen, Respir Med 2007).