



Report Junior Members
CIPP XVII
International Congress on Pediatric Pulmonology

I vincitori dei contributi formativi messi a disposizione dalla SIMRI per la partecipazione al congresso CIPP 2018, hanno raccolto in questo documento i loro resoconti sulle principali sessioni, relazioni, eventi e iniziative legati a questo importante evento scientifico.

1) UTILITÀ DELL'OSSIGENOTERAPIA AD ALTI FLUSSI CON CANNULE NASALI (HFNC: HIGH FLOW NASAL CANNULA) IN TERAPIA INTENSIVA NEONATALE

Kugelman Amir, Haifa, Israele

Report a cura della *dr.ssa Attanasi Marina*

Negli ultimi tempi l'ossigenoterapia ad alti flussi con cannule nasali (HFNC: high flow nasal cannula) ha suscitato un crescente interesse, ponendosi in competizione con metodiche di erogazione di ossigeno tradizionalmente affermate. Lo scopo degli Autori è quello di verificare se l'HFNC è un intervento tale da massimizzare la sopravvivenza riducendo al minimo i potenziali eventi avversi.

Secondo il razionale fisiologico la Sindrome da Distress Respiratorio (RDS: Respiratory Distress Syndrome) dovrebbe essere trattata con:

1. Surfactante esogeno

2. Ventilazione meccanica a pressione positiva continua nasale (nCPAP: Nasal Continuous Positive Airway Pressure) per supportare la capacità funzionale residua (CFR) del polmone.

La terapia sostitutiva con surfactante esogeno è una parte cruciale nel management di bambini con RDS, infatti protocolli sempre più nuovi per la somministrazione di surfactante mirano ad eliminare il più possibile l'esposizione dei bambini alla ventilazione meccanica con tubo endotracheale, mantenendoli in supporto respiratorio non invasivo con maggiore comfort e minore probabilità di sviluppare una malattia polmonare cronica (CLD: chronic lung disease) (Sweet DG et al, Neonatology 2017). Attualmente la Displasia Broncopolmonare (BPD: Bronchopulmonary Dysplasia) risulta più frequente nei bambini nati estremamente pre-termine con una forma meno grave di RDS e che ricevono corticosteroidi prima della nascita, caratterizzando una nuova forma di BPD. La patofisiologia della BPD è basata sull'alterazione della maturazione polmonare dovuta ad insulti multipli prenatali e postnatali e ad una suscettibilità genetica. La patofisiologia multifattoriale della BPD suggerisce che nessun singolo farmaco sarà in grado di prevenirla; è necessario perciò realizzare una strategia globale comprensibile (Kugelman A et al, Ped Pulmonol 2011). Tale strategia si basa su misure di ventilazione meccanica e non (fig. 1). La via della ventilazione meccanica invasiva prevede un approccio di intubazione endotracheale individualizzato. Il precoce reclutamento polmonare con un supporto respiratorio nasale può avvenire mediante nCPAP o Ventilazione a Pressione Positiva Intermittente (NIPPV: nasal intermittent positive pressure ventilation)/Sincronizzata (SNIPPV: synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation) o mediante tecnica INSURE (IN:intubazione, SUR: surfactante, E: estubazione). Un iniziale trattamento con nCPAP non riduce l'incidenza di BPD rispetto all'approccio con intubazione endotracheale e somministrazione di surfactante, mentre la NIPPV/SNIPPV sembra avere dei vantaggi a breve termine sulla nCPAP. Durante l'ospedalizzazione gli obiettivi respiratori dovrebbero avere come scopo una adeguata ossigenazione, una ipercapnia tollerabile e una ventilazione il più possibile meno invasiva. Comunque questi obiettivi pur presentando dei vantaggi a breve termine non riducono l'incidenza di BPD. È possibile anche in maniera selettiva l'uso di corticosteroidi a basso dosaggio per un breve periodo di tempo durante la prima o la seconda settimana di vita nei bambini che non riescono a svezzarsi dal ventilatore e che sono a più alto rischio di BPD. Le misure non ventilatorie includono un precoce supporto nutrizionale con restrizione di fluidi, caffeina ed eventuale somministrazione di vitamina A. Studi iniziali (antecedenti l'utilizzo di routine di nCPAP) hanno dimostrato una riduzione del rischio di perdita d'aria (air leak) e mortalità neonatale con la somministrazione profilattica di surfactante nei bambini giudicati maggiormente a rischi di RDS vs la somministrazione selettiva di surfactante nei bambini con diagnosi di RDS. Nonostante ciò, recenti grandi studi (11 trials, Rojas-Reyes MX et al, Cochrane Database, 2012) che riflettono la pratica clinica corrente (maggiore utilizzo di corticosteroidi materni e nCPAP nella stabilizzazione respiratoria del neonato) non supportano tale differenza e dimostrano un minor rischio di CLD e morte quando si utilizza una precoce stabilizzazione in nCPAP con selettiva somministrazione di surfactante nei bambini che necessitano di intubazione. Morley CJ et al (NEJM 2008), dimostravano in un trial randomizzato controllato (RCT) di 610 bambini nati pretermine tra 25 e 28 settimane di gestazione che l'utilizzo di nCPAP a 5 minuti dalla nascita non riduceva in maniera statisticamente significativa il tasso di mortalità o di BPD rispetto ai bambini trattati con intubazione

endotracheale. Si documentava, inoltre, nei bambini trattati con nCPAP, seppur una maggiore incidenza di pneumotorace, un minor numero di bambini che necessitavano di ossigenoterapia a 28 giorni e di ventilazione meccanica invasiva. Tali risultati furono supportati da un ulteriore studio condotto su 1316 bambini nati pretermine tra 24 e 27 settimane di gestazione (Morley CJ et al, NEJM 2010). In una Meta-analisi di 7 RCTs con un totale di 3289 bambini nati pretermine <30 settimane di gestazione (Hendrick S et al, Pediatrics 2013) si investigava l'effetto delle strategie di eliminazione della ventilazione meccanica invasiva (es. nCPAP) sull'incidenza di BPD. I risultati di questa Meta-analisi supportano la considerazione di utilizzare la nCPAP come alternativa all'intubazione e il surfactante nei nati pretermine, mostrando un piccolo ma significativo beneficio sulla prevenzione della BPD. L'eliminazione dell'intubazione e della successiva ventilazione meccanica con tubo endotracheale è solo una componente della strategia globale per ridurre l'incidenza di BPD in questa popolazione. Esistono differenti modalità di ventilazione meccanica non invasiva (NIV) da utilizzare in diverse condizioni. Una revisione della letteratura che includeva 19 studi (Manley BJ et al, Neonatology 2012) documentava che la pressione di distensione generata dall'HFNC nei nati pretermine incrementava con l'aumento del tasso di flusso e diminuiva con le dimensioni del bambino. L'HFNC, inoltre, risultava tanto efficace quanto la nCPAP nel migliorare i parametri respiratori quali come il tidal volume e il lavoro respiratorio per i nati pretermine. Attualmente c'è crescente evidenza sulla fattibilità dell'HFNC come alternativa alle altre forme di NIV nei nati pretermine. L'incertezza comunque rimane circa l'efficacia e la sicurezza dell'HFNC in questa popolazione.

L'HFNC:

- risulta in un wash-out dello spazio morto anatomico e fisiologico;
- contribuisce a migliorare le frazioni di scambio dei gas alveolari (Dewan et al, Chest 1994);
- crea una PEEP (positive end-expiratory pressure) variabile che può contribuire al suo benefico effetto (Kubicka et al, Pediatrics 2008; Sreenan et al, Pediatrics 2001).

L'HFNC e la NIPPV/nCPAP agiscono fisiologicamente in maniera differente e necessitano di essere settati in maniera diversa. Quando si usa la NIPPV/nCPAP le narici e possibilmente la bocca sono occluse per evitare la perdita d'aria e creare un monitoraggio della PEEP. In contrasto, i sistemi per l'HFNC commercialmente disponibili sono sistemi aperti che hanno delle perdite al naso e alla bocca; tali sistemi efficacemente umidificano il gas rilasciato permettendo il mescolarsi dell'ossigeno con l'aria. L'HFNC a differenza della nCPAP non consente di monitorare con precisione l'entità delle pressioni somministrate. L'HFNC, inoltre, ha una interfaccia con il bambino più semplice e punte delle cannule più piccole rispetto a quelle della nCPAP. Le cannule sono più facili da maneggiare, più confortevoli per il bambino e più vantaggiose per il legame madre-bambino. L'efficacia dell'HFNC nelle diverse condizioni cliniche deve essere valutata e comparata con altre tecniche di NIV, quali come nCPAP e NIPPV. Una recente revisione sistematica della letteratura (Wilkinson D et al, Cochrane database 2016) mostrava una efficacia dell'HFNC nel prevenire il fallimento del trattamento, la morte e la CLD nei nati pretermine simile ad altre forme di supporto respiratorio non invasivo. La maggior parte dell'evidenza è a sostegno dell'utilizzo dell'HFNC come supporto dopo l'estubazione. L'utilizzo dell' HFNC è associato a minore trauma nasale e ad una ridotta incidenza di pneumotorace rispetto alla nCPAP. Nonostante ciò, ulteriori grandi RCTs dovrebbero essere condotti nei nati pretermine per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'HFNC rispetto ad altre forme di NIV sia nei nati estremamente prematuri che in quelli con lieve prematurità. La NIV nell'iniziale trattamento dell'RDS ha lo scopo di diminuire l'uso di ventilazione endotracheale e l'incidenza di CLD. In un RCT multicentrico 564 nati pretermine ≥ 28 settimane di gestazione con iniziale RDS e senza aver ricevuto surfactante erano assegnati ad uno dei due bracci di trattamento, HFNC o nCPAP (Calum TR et al, NEJM 2016). Gli Autori mostravano che l'HFNC quando utilizzata come supporto primario risultava in un tasso di fallimento del trattamento nelle prime 72 h significativamente più alto rispetto alla nCPAP; inoltre il tasso di intubazione entro le 72 h tra i due bracci di trattamento non mostrava alcuna differenza statisticamente significativa (HFNC 15.5 % vs nCPAP 11.5%; differenza di rischio di 3.9%; IC95%, da -1.7 a 9.6; $p=0.17$). Yoder et al (Pediatrics 2013), valutavano in un RTC di 432 prematuri ≥ 28 settimane la sicurezza e l'efficacia dell'HHHFNC (Heated, humidified high-flow nasal cannula) comparato alla nCPAP. I risultati mostravano tra i due trattamenti l'assenza di differenza statisticamente significativa nel tasso precoce di fallimento della terapia (HHHFNC 10.8% vs nCPAP 8.2%; $P=.344$) così come nel tasso di successiva intubazione (HHHFNC 15.1% vs nCPAP 11.4%; $P=.252$); infine si osservava come la durata della modalità di supporto respiratorio risultava più lunga per l'HHHFNC rispetto alla nCPAP (median: 4 vs 2 days, rispettivamente; $P<.01$). Lavizzari A et al (JAMA

Ped 2016), in un RCT di 316 nati prematuri di 29+0-36+6 settimane di gestazione con RDS da lieve a moderata mostravano la non inferiorità per efficacia e sicurezza come supporto respiratorio primario dell'HHHFNC rispetto alla nCPAP/Bilevel nCPAP. Una recente Meta-analisi (10 trials, Lemyre B et al, Cochrane Database 2016) comprendente 1061 nati prematuri <37 settimane di gestazione dimostrava che l'utilizzo precoce di NIPPV appariva essere superiore alla sola nCPAP nel diminuire l'insufficienza respiratoria, la necessità di intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica invasiva. Risulta perciò importante effettuare ulteriori studi per comparare l'efficacia dell'HFNC con la NIPPV. Uno studio pilota randomizzato controllato a singolo centro (Kugelman A et al, Ped Pulmonol 2015) suggeriva come l'HHHFNC poteva essere efficace quanto la NIPPV nel prevenire la ventilazione meccanica con tubo endotracheale nel trattamento primario dell'RDS nei prematuri <35 settimane di gestazione e con peso alla nascita <1000 gr. Sono state suggerite caratteristiche cliniche e demografiche, quali come la più bassa età gestazionale e la più alta necessità di FiO₂ (fraction of inspired oxygen), in grado di predire il fallimento del trattamento con HHHFNC quando utilizzato come precoce supporto respiratorio in prematuri con RDS (Manley BJ et al, J Pediatric 2018).

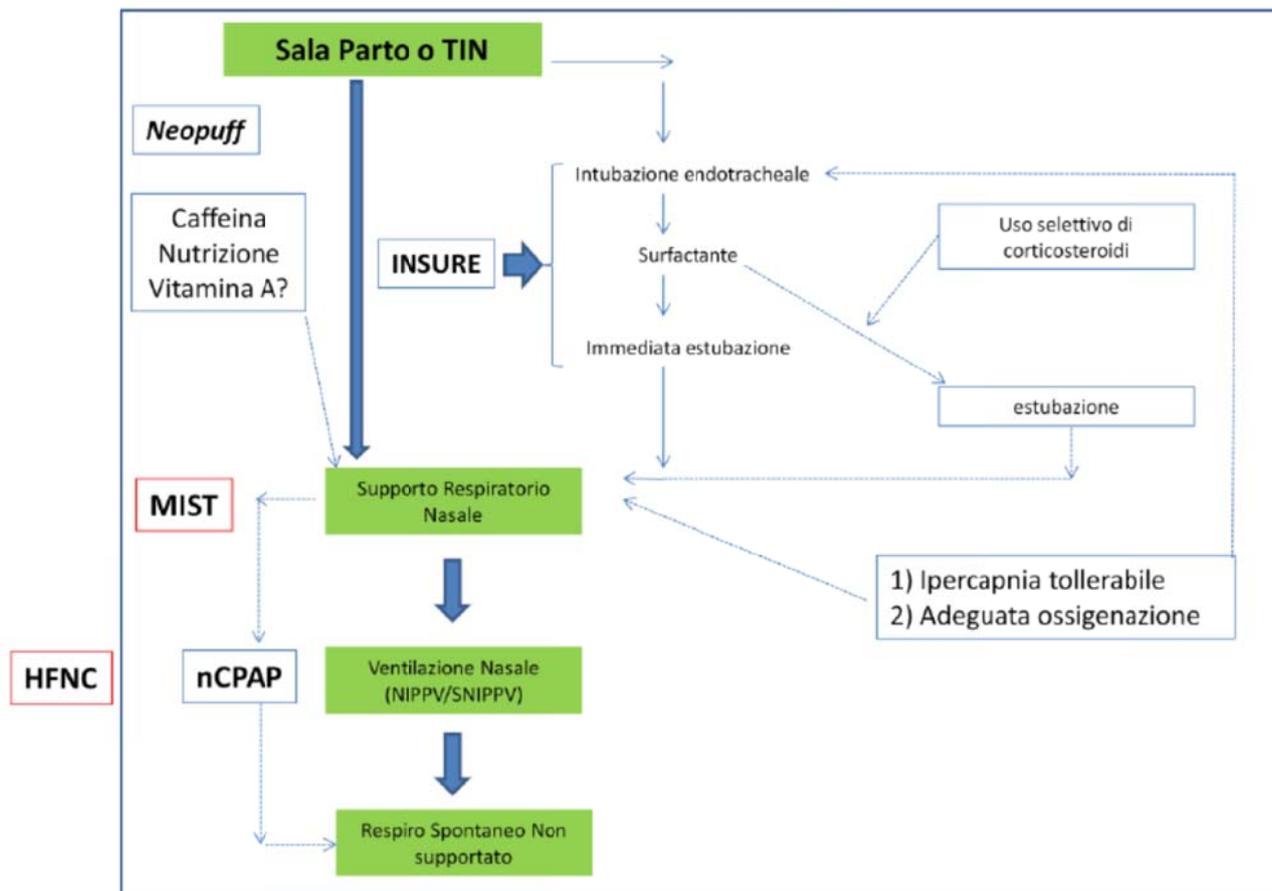
La NIV è utilizzata anche dopo l'estubazione al fine di diminuire la necessità di re-intubare durante la risoluzione di RDS e il trattamento dell'apnea della prematurità. In un RCT multicentrico di 303 prematuri <32 settimane di gestazione (Manley BJ et al, NEJM 2013) si documentava la non inferiorità di efficacia dell'HHHFNC rispetto alla nCPAP dopo l'estubazione, con un tasso di fallimento della terapia entro 7 gg di 34.2% vs 25.8%, rispettivamente. In una recente Meta-analisi e revisione sistematica (Ferguson KN et al, JAMA Ped 2017) di 50 RCTs si evidenziava la superiorità della NIPPV rispetto alla nCPAP nel ridurre l'incidenza di fallimento di estubazione e la necessità di successiva re-intubazione entro 7 giorni dall'estubazione, associato all'assente effetto sull'incidenza di CLD e sulla mortalità.

Un "Consensus Agreement" è stato raggiunto per l'uso dell'HFNC che include:

- 1) necessità di riscaldare e umidificare il flusso in maniera adeguata;
- 2) necessità di prevenire l'occlusione delle narici;
- 3) tasso di flusso massimo di 8 L/min;
- 4) valutazione della FiO₂ e del lavoro respiratorio sia per ridurre il flusso che per lo svezzamento;
- 5) equivalenza dell'HFNC con la nCPAP come supporto respiratorio non invasivo nei prematuri di 28 settimane di gestazione con RDS;
- 6) utilizzo di HFNC come supporto respiratorio in bambini stabili in nCPAP;
- 7) tassi di flusso iniziali compresi tra 4-6 L/min;
- 8) utilizzo di HFNC come primario supporto respiratorio nei prematuri con RDS lieve;
- 9) nessun Consensus Agreement per l'interruzione dell'HFNC.

In conclusione la nCPAP è ancora la più comune modalità di supporto respiratorio utilizzata in tutto il mondo. L'evidenza disponibile supporta: la preferenza di un uso precoce o tardivo di NIPPV/SNIPPV alla nCPAP per la riduzione dell'uso e della durata della ventilazione meccanica con tubo endotracheale; l'utilizzo di HFNC come iniziale terapia per RDS lieve o nel periodo immediatamente dopo l'estubazione per bambini >1000 gr; l'utilizzo di nCPAP o NIPPV nei bambini <1000 gr per il migliore supporto alla CFR. Maggiori studi sono comunque necessari in questi bambini soprattutto per meglio comprendere la terapia iniziale da adottare.

Figura 1. Strategia Integrata per la prevenzione della BPD (Kugelman A. et al, Ped Pulmonol 2011)



2) YEAR IN REVIEW: PEDIATRIC SLEEP MEDICINE

Jean Paul Praud, Sherbrooke, Canada

Report a cura della *dr.ssa Caggiano Serena*

Questa relazione è stata caratterizzata da un excursus sul panorama recente delle metodiche diagnostiche dei disturbi respiratori del sonno. Innanzitutto il Dr. Praud ci ha ricordato come lo spettro dei disturbi respiratori del sonno sia caratterizzato da livelli differenti, qual, in primis, il russamento primario, con esame polisonnografico (PSG) normale, la sindrome delle aumentate resistenze delle alte vie aeree, con arousal ed aumento dello sforzo seppure con PSG, saturazione di ossigeno (SaO₂) e valori di anidride carbonica (PCO₂) normali, l'ipoventilazione ostruttiva, con aumento PCO₂ e PSG normale, ed, infine, la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, con monitoraggi esplicitamente patologici. Ad oggi sappiamo dalle Linee guida che la PSG è il test raccomandato per fare diagnosi di OSAS e stadiarne il livello di gravità nonché scegliere il tipo di intervento da adottare; è noto che in caso di un indice di apnea/ipopnea ≥ 5 sia meno probabile che le apnee tendano a risolversi spontaneamente. Tuttavia sottoporre tutti i bambini con russamento a PSG è spesso complicato e poco fattibile pertanto si è alla ricerca di un esame meno complesso e realizzabile per semplificare il processo diagnostico. La saturimetria si pone come il monitoraggio più utile in questo passaggio. Hornero et al. hanno analizzato una macchina che genera un algoritmo da rete neurale per identificare una sindrome da apnee ostruttive (OSAS) dall'analisi dei tracciati saturimetrici di 600 bambini. Scopo dello studio è stato la validazione di tale algoritmo su 3.600 pazienti pediatrici da 13 differenti paesi per quantificarne la performance diagnostica. Tale metodica si è mostrata più efficace delle precedenti tanto da suggerirne l'integrazione nei software delle saturimetrie normalmente usate. I dati ci confermano l'affidabilità del monitoraggio saturimetrico nel riconoscere OSAS da moderate a gravi che, dunque, meritano di essere trattate senza la necessità di eseguire PSG a conferma diagnostica, mentre nei casi di AHI=1-5 la PSG si conferma come l'esame più indicato per stadiare la patologia. Per valori di AHI <1 solo il 6% dei pazienti avrebbero necessitato di intervento terapeutico e solo il 6% di bambini con AHI ≥ 5 risultavano non essere stati identificati. La saturimetria domiciliare invece non viene raccomandata per la

diagnosi di OSAS a domicilio nei bambini, ma solo negli adulti in cui sia altamente probabile OSAS gravi e/o moderate. Una nuova proposta è l'apparecchio portatile Sonomat, caratterizzato da sensori auscultatori, non attaccati al paziente e da usare a domicilio o in laboratori del sonno. Lo studio di Norman et al. eseguito su 72 bambini in cui il Sonomat è stato confrontato alla PSG tradizionale ha evidenziato che questo nuovo apparecchio è in grado di quantificare ed identificare ogni tipo di apnea (centrale, ostruttiva e mista), risultando addirittura più sensibile per aver evidenziato eventi ostruttivi laddove la PSG è risultata normale, senz'altro serviranno ulteriori studi per ufficializzare la metodica. Il Pediatric Adenotonsillectomy for Snoring (PATS) study incoraggia all'esecuzione di nuovi trial clinici al fine di concentrarci anche sulla raccolta degli aspetti clinici dei pazienti con russamento cronico, anch'essi fondamentali alla diagnosi, quali gli effetti avversi sullo sviluppo delle funzioni neurocognitive e sulle complicanze cardiorespiratorie. Ulteriore e prezioso mezzo diagnostico, spiega il Dr Praud, è l'induced sleep endoscopy (DISE) da considerare sempre nei casi di OSAS persistenti dopo adenotonsillectomia, nelle OSAS non associate ad ipertrofia adenotonsillare e nei casi di bambini con patologie che predispongono a ostruzione delle vie aeree quali, per esempio, obesità e Sindrome di Down. La DISE costituisce infatti una metodica utile e sicura, con sedazione indotta spesso da dexmetomidina e ketamina e che pertanto però non è in grado di indurre il sonno REM. Numerosi gli studi in letteratura che la indicano come non necessaria nei casi convenzionali di OSAS ma da considerare fortemente se abbiamo a che fare con OSAS moderate e grado di ipertrofia tonsillare <3 per guidare l'eventuale chirurgia e garantire una completa diagnosi di esclusione. Ad oggi dunque disponiamo di nuovi mezzi per riconoscere e definire i disturbi respiratori del sonno, ulteriori studi sono necessari per rafforzarne l'evidenza e l'efficacia, senza mai dimenticare gli aspetti clinici dei nostri piccoli pazienti.

3) “CASI DIFFICILI” DEL XVII CIPP

Report a cura del *dr. Capizzi Antonio Francesco*

Nell'incantevole scenario della città di Toledo, al centro della penisola iberica, si è tenuta la XVII edizione del Congresso Internazionale di Pneumologia Pediatrica (CIPP). Storicamente il capoluogo della regione autonoma Castilla-La Mancha ha rappresentato nei secoli il luogo in cui culture differenti (come quella cristiana, musulmana e giudaica) si sono armoniosamente integrate, tanto da meritare l'appellativo di “città delle tre culture”. Dal 21 al 24 giugno 2018, la confluenza di differenti esponenti della Pneumologia Pediatrica Internazionale ha conferito alla cittadina spagnola un fermento culturale particolare, rendendo il luogo ulteriormente piacevole.

Nel pomeriggio del 22 giugno si è svolta, in seno al CIPP, la sessione “Casi difficili” in cui alcuni giovani pneumologi (Juniors) hanno esposto dei casi clinici il cui iter diagnostico non è stato affatto semplice. Due sono stati i casi clinici che maggiormente hanno catturato la mia attenzione: “an unusual germ in a tachypneic infant” della Dr Virginie Plante e “an unusual story of endobronchial haemangioma” della Dr Laure Picard. La Dottoressa canadese Virginie Plante ha discusso il caso clinico intitolato “un germe inusuale in una neonata tachipnoica”, esponendo, inizialmente, le cause di tachipnea nell'infanzia: respiratorie (alte vie aeree: alterazioni anatomiche, paralisi delle corde vocali, infezioni, compressione estrinseca da vasi/massa mediastinica; basse vie aeree: bronchiolite, asma, broncomalacia, stenosi/atresia bronchiale; parenchima: immunodeficienza, polmonite da Chlamydia Pneumoniae, displasia broncopolmonare, fibrosi cistica, discinesia ciliare primaria, interstiziopatia polmonare), cardiache (cardiopatie, aritmie) metaboliche (acidosi metabolica, anemia grave, sepsi), neurologiche (centrali e/o periferiche), malattie della parete toracica.

La bambina protagonista del caso clinico era nata a termine, alla nascita aveva presentato un episodio di distress respiratorio di lieve entità, senza necessitare di supporto ventilatorio. Quindi dimessa in quinta giornata di vita, con allattamento materno e adeguata crescita staturale-ponderale. Dopo riferiti episodi di tachipnea intermittente, a tre settimane di vita ha presentato infezione respiratoria virale con congestione nasale, tosse, lieve desaturazione e distress respiratorio. Anamnesi negativa per particolari episodi infettivi, la bambina veniva inserita in un programma di follow up presso l'ambulatorio di pneumologia del Centro. Dopo una settimana dall'ultimo episodio la piccola aveva presentato calo di peso (70 gr), tosse, tachipnea (70-80 atti al minuto) e rientramenti alla parete toracica. Al reperto auscultatorio presentava rantoli, alla radiografia del torace: diffusa pneumopatia alveolare-interstiziale con ispessimento dei setti e lieve versamento. Tale quadro veniva confermato dalla TC torace. La registrazione ossimetrica continua della

notte aveva registrato saturazione media 93%, con tempo di sat.O₂<90% 1.8% di tutto il tracciato. Esame cardiaco (ecocardiografia ed ECG) negativo. Gli esami ematochimici evidenziavano la presenza di leucopenia con linfopenia, neutropenia ed eosinofilia. PCR negativa. Ricerca Polimerase-chain reaction sulle secrezioni respiratorie, sierologia per virus pneumotropi, esami colturali per germi respiratori e urinari negativi. Test del sudore negativo. Ha effettuato una fibrobroncoscopia con lavaggio bronco alveolare (BAL), il cui esame colturale ha mostrato la presenza di *Pastereulla Dagmais*, coccobacillo Gram negativo, presente nella fisiologica flora batterica di cani e gatti, responsabile di infezione in adulti immunocompromessi dopo morso di cane e tigre. L'analisi del BAL era suggestiva per proteinosi alveolare. La bambina veniva sottoposta a trattamento antibiotico con Cotrimossazolo, Piperacillina-Tazobactam e quindi con Ampicillina fino a completa risoluzione della sintomatologia. Ulteriori accertamenti più specialistici hanno portato alla diagnosi di "deficit di Adenosina deaminasi associata a immunodeficienza combinata severa (SCID-ADA)". L'ADA è un enzima ubiquitario che catalizza la conversione di Adenosina in Inosina, per cui un suo deficit comporta accumulo intracellulare di metaboliti tossici e una precoce apoptosi di cellule timiche. I pazienti presentano proteinosi alveolare polmonare, reversibile con il trattamento, che si basa su: terapia sostitutiva con immunoglobuline ev (IV/SCIG) ed enzima (PEG-ADA), antibioticoprofilassi (Cotrimossazolo, Fluconazolo), trapianto di cellule ematopoietiche (se non disponibile, esiste la terapia genica in fase di studio).

Il secondo caso clinico che mi ha maggiormente affascinato è stato quello proposto dalla Dottoressa francese Laure Picard intitolato "una storia inusuale di emangioma endobronchiale". Bambina di 9 anni con storia di polmoniti ricorrenti. Le radiografie del torace mostravano una consolidazione persistente del lobo polmonare inferiore, resistente ad antibioticoterapia. La fibrobroncoscopia mostrava la presenza di una massa endobronchiale ostruente tutto il bronco lobare inferiore destro. L'analisi anatomopatologica mostrava la presenza di una lesione vascolare benigna: emangioma capillare lobulato. Tale lesione è stata trattata con escissione mediante dia termocoagulazione. Alla broncoscopia di controllo, ad un mese di distanza evidenza di recidiva della lesione endobronchiale, associata ad ostruzione completa del bronco lobare inferiore destro e peggioramento delle bronchi ectasie (visibili alla TC torace di controllo). Quindi si sottoponeva la paziente a terapia medica con beta-bloccante (Propanololo) al dosaggio di 1mg/kg/die. Ai successivi controlli endoscopici, eseguiti nei primi due anni dall'avvio della terapia, si assisteva a risoluzione della lesione endobronchiale. Dopo tre anni, alla fibrobroncoscopia nuova evidenza di ostruzione del bronco lobare inferiore dx. Quadro spirometrico misto ostruttivo-restrittivo, scintigrafia polmonare con deficit perfusivo/ventilatorio al bronco lobare inferiore dx. Si aumentava quindi il dosaggio del beta-bloccante a 3 mg/kg/die. Sette mesi dopo la paziente mostrava benessere clinico con una funzionalità respiratoria stabile. Il trattamento farmacologico in tale occasione è riuscito ad evitare l'intervento chirurgico sulla lesione.

4) IMPACT OF MIGRATION ON CHILDHOOD DISEASE MANIFESTATIONS

Michael Kabesch, M.D., Regensburg, Germany
Resoconto a cura del *dr. Del Greco Paolo*

Malgrado l'indiscusso valore delle presentazioni del CIPP di quest'anno e l'imbarazzo nella scelta per una relazione, ho riportato una presentazione che non si sofferma scientificamente su una singola patologia respiratoria ma che indubbiamente ha l'intento di farci riflettere sul futuro andamento delle patologie respiratorie che tutti noi, come medici prima e pneumologi pediatri poi, andremo a ritrovare.

In questa cruciale fase geopolitica di flussi migratori che sta letteralmente investendo l'Europa (e non solo!) non poteva mancare, in un convegno dalla taratura internazionale come il CIPP, un intervento dal titolo "Impact of Migration on Child hood Disease Manifestations".

Il dottor Kabesch del Dipartimento di Pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Univeristario di Regensburg, ricordando come le malattie respiratorie croniche pediatriche (capitanate dall'asma!) rappresentino un problema di diffusione mondiale, sottolinea però come la diffusione e la prevalenza di tali malattie sia differente nelle diverse nazioni. Classe sociale e reddito, accesso al sistema sanitario, stili di vita e le diverse esposizioni ambientali, giocano un ruolo determinante nello sviluppo di queste malattie multifattoriali.

Inoltre è altrettanto provato come “lo status di migrante” sembri influenzare significativamente la manifestazione della malattia; un dato questo che è stato ampiamente mostrato negli studi epidemiologici sulle diffusioni delle malattie nel corso dei grandi eventi migratori.

Un interessante studio del 1999 aveva osservato come bambini turchi, nati e cresciuti in Germania da genitori migranti, mostravano livelli di prevalenza dell'asma inferiori rispetto ai loro coetanei tedeschi. Se inizialmente il fenomeno veniva (semplicisticamente!) collegato al fatto che i bambini turchi provenissero mediamente da famiglie “selezionate di persone particolarmente “healthy” che migravano in cerca di lavoro, successivamente era stato osservato come la gran parte di queste famiglie provenisse da sfondi tradizionali delle zone rurali della Turchia; questo fattore fece ipotizzare come l'esposizione e la variabilità microbica potessero influenzare la storia naturale della malattia, determinando quindi la diversa prevalenza fra i due gruppi (ormai è noto come gli stimoli infettivi al sistema immunitario possano giocare un ruolo protettivo nello sviluppo e nella storia naturale dell'asma). (Kabesch M, Schaal W, Nicolai T, von Mutius E. Lower prevalence of asthma and atopy in Turkish children living in Germany. *Eur Respir J.* 1999 Mar;13(3):577–82).

Ancor più interessante fu constatare come il tasso di prevalenza della malattia era successivamente aumentato nei bambini turchi in correlazione con il loro costante adattamento allo stile di vita del loro paese ospite, utilizzando, come metrica di adattamento, il crescente grado di abilità con la lingua tedesca.

Risultato analogo fu riscontrato quando vennero paragonati le prevalenze dell'asma tra i bambini della Germania dell'Est e quella dell'Ovest a cavallo fra le due generazioni nel periodo della scissione della Germania. In particolare, se inizialmente era stata osservata una prevalenza dell'asma inferiore fra la generazione dei bambini della Germania dell'Est rispetto a quella dell'Ovest, tale prevalenza andò ad equipararsi nella successiva generazione dei bambini nati nella Germania unita (Schlaud M, Atzpodien K, Thierfelder W. Allergic diseases. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents May-Jun;50(5–6):701–10).

Indubbiamente le suddette differenze nella prevalenza di una stessa malattia nelle diverse generazioni di migranti o fra indigeni e migranti possono essere trovate nelle interazioni fra l'ambiente e la genetica (quindi nei meccanismi epigenetici), aumentando o diminuendo il rischio di malattia a seconda delle variazioni di esposizione e/o di adattamento dai vecchi ai nuovi ambienti e stili di vita. Tuttavia, è necessario essere consapevoli che le attuali conoscenze scientifiche sugli effetti della migrazione sulle malattie respiratorie sono basate su dati poco recenti e comunque non sufficienti. E pertanto risulta difficile, o quasi impossibile, avere una precisa stima o previsione delle prevalenze delle malattie respiratorie infantili in correlazioni agli attuali flussi migratori.

Attualmente l'Europa sta sperimentando livelli di migrazione senza precedenti da paesi non europei come l'Afghanistan, la Siria, l'Eritrea e il centro-sud africano. La dimensione dell'attuale migrazione rende difficile comprendere i diversi fattori coinvolti nello sviluppo delle malattie in queste popolazioni migranti data la loro diversità dal punto di vista genetico, sociale e culturale.

Inoltre la principale sfida da affrontare è la mancanza di conoscenza che abbiamo sulle abitudini e la qualità della vita di queste popolazioni, e dei loro bambini, e sulla loro (bassa!) accessibilità alle cure mediche. Indubbiamente l'ampia varietà di lingue parlate in questo gruppo eterogeneo di migranti, rende difficile progettare strumenti di studio; e risulta altrettanto difficile raggiungere, attraverso il consenso informato, partecipanti per potenziali studi epidemiologici. Inoltre la poca fiducia nelle istituzioni, con la conseguente paura di rilasciare informazioni personali per il timore di eventuali espulsioni da parte del governo ospitante, e l'elevata mobilità migratoria a causa di pressioni politiche, rende ancora meno raggiungibili queste popolazioni.

Date queste osservazioni, il brillante dott. Kabesch conclude come sia ancora più importante e necessario avere una maggiore sensibilità in tema di migrazione se vogliamo prevenire lo sviluppo di patologie in una fetta di popolazione, sempre crescente, che certamente rappresenterà parte della nostra società futura.

Infine la slide di chiusura citava la frase di un noto artista Tedesco: “You must always remember: except for one single country on earth, you are a foreigner everywhere” (Gerhard Polt, Bavarian Comedian).

5) ANTE NATAL AND POST- NATAL CORTICOSTEROIDS FOR NEWBORN INFANTS

Amir Kugelman, Israele

Resoconto a cura della *dr.ssa Di Filippo Paola*

L'obiettivo di tale relazione si è incentrato sugli ultimi aggiornamenti evidence-based nell'ambito della Pneumologia neonatale, in particolare per ciò che riguarda la somministrazione prenatale e postnatale di corticosteroidi.

Una recente Cochrane review sostiene l'uso di corticosteroidi per accelerare la maturazione fetale nelle gravide a rischio di parto prematuro.¹ Il trattamento con steroidi prenatali è infatti associato con una riduzione dei più frequenti eventi avversi legati alla prematurità, come il numero di morte perinatale (fetale o neonatale precoce), il rischio di distress respiratorio neonatale, il rischio di emorragie intraventricolari o di sepsi nelle prime 48 ore di vita, così come la necessità di ventilazione meccanica, l'insorgenza di chronic lung disease.¹

Alcuni studi hanno suggerito una minore espressione delle subunità dei canali epiteliali del sodio (epithelial sodium channel ENAC) come meccanismo causativo per i neonati late-preterm o nati a termine che presentano una tachipnea transitoria neonatale (TTN).^{2,3,4} Gli steroidi sembrano aumentare la trascrizione degli ENAC nell'epitelio polmonare riducendo il tasso di degradazione ed aumentando l'attività dei canali preesistenti.⁵ Pertanto son stati portati avanti trial che verificassero il ruolo degli steroidi nella prevenzione della TTN.

Una metanalisi del 2016 ha confermato che la somministrazione prenatale di steroidi dopo le 34 settimane di età gestazionale riduca la morbidità respiratoria neonatale, che una singola somministrazione di steroidi può essere considerata per le donne a rischio di parto imminente tra la 34[°] e 36[°] settimana di gestazione e per le donne con cesareo programmato oltre le 37 settimane di gestazione.⁶

Pertanto, secondo la Committee Opinion ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists, Obstet Gynecol 2017) una singola somministrazione di steroidi è raccomandata 1) nelle gestanti tra le 24 e le 33 settimane di gestazione a rischio di parto prematuro nei 7 giorni successivi; 2) nelle gestanti a 23 settimane di gestazione con rischio di parto prematuro, quando i genitori hanno scelto una rianimazione attiva postnatale; 3) nelle gestanti tra le 34 e le 36 settimane di gestazione a rischio di parto prematuro nei 7 giorni successivi che non hanno ricevuto una precedente somministrazione di steroidi.

Ci sono poche opzioni terapeutiche postnatali per la TTN. La somministrazione di una singola dose di B2-agonisti inalatori sembra ridurre la morbidità respiratoria nei neonati late-preterm e a termine con TTN⁷ e gli steroidi potrebbero potenziare questo effetto.⁸

Un recente randomized placebo control trial⁹ non è stato in grado di rilevare un effetto benefico della somministrazione precoce di steroidi per via inalatoria sul decorso clinico della TTN nei bambini nati late-preterm e a termine.

Un double-blind placebo-controlled, multicenter, randomized trial¹⁰ ha dimostrato che il tasso di sopravvivenza senza broncodisplasia polmonare a 36 settimane di età gestazionale aumenta con profilassi con basse dosi di idrocortisone. Il PREMILOC trial ha inoltre dimostrato che nei nati estremamente pretermine, una somministrazione precoce di basse dosi di idrocortisone non è associata ad una differenza statisticamente significativa del neurosviluppo a 2 anni di età, suggerendone un buon profilo di sicurezza.¹¹ Numerosi studi sono stati condotti in merito all'utilizzo della budesonide in epoca post-natale nei prematuri. Il Neurosis Study ha concluso che tra i neonati estremamente prematuri, l'incidenza di broncodisplasia polmonare è risultata minore tra coloro a cui era stata somministrata budesonide rispetto al placebo; ma tale vantaggio potrebbe essere stato ottenuto a spese di un'aumentata mortalità.¹² Gli stessi autori hanno poi valutato gli effetti a lungo termine della budesonide, confermando che nei nati estremamente pretermine, una somministrazione precoce di budesonide non è associata ad una differenza statisticamente significativa del neurosviluppo a 2 anni di età, ma la mortalità è risultata più alta nei soggetti che hanno ricevuto budesonide.¹³

La somministrazione combinata endotracheale di budesonide e surfattante piuttosto che del solo surfattante come profilassi della broncodisplasia polmonare nei neonati estremamente prematuri sembra essere associata ad una ridotta incidenza di tale patologia.¹⁴

Concludendo, nonostante l'adozione di una ventilazione meccanica meno invasiva, l'uso del surfattante e del supporto ventilatorio non invasivo, la broncodisplasia polmonare resta ad oggi la più frequente patologia respiratoria nei bambini nati estremamente prematuri e non vi è stato un netto miglioramento della

funzionalità respiratoria. Attualmente è sicuro e largamente sviluppato l'utilizzo di steroidi pre-natali secondo le raccomandazioni ACOG, mentre ancora numerosi dubbi persistono sull'uso post-natale di steroidi inalatori e/o sistemici, per cui non esiste un consensus e sono necessari ulteriori studi.

6) MANAGEMENT AND PREVENTION OF CHRONIC SUPPURATIVE LUNG DISEASES AND BRONCHIOLITIS OBLITERANS

Sushil K. Kabra, New Delhi

Report a cura della *dr.ssa Mara Lelii*

Questa relazione ha affrontato il tema delle malattie polmonari suppurative croniche partendo dalle bronchiectasie arrivando poi ad illustrare più nello specifico la bronchite batterica protratta (BBP) e la bronchiolite obliterante (BO).

Il relatore ha iniziato descrivendo quattro casi clinici (fibrosi cistica, aspergillosi broncopolmonare allergica, immunodeficienza comune variabile, discinesia ciliare primitiva) da cui emerge come dietro al riscontro di bronchiectasie possano celarsi differenti patologie: è necessario sempre approfondirne le cause aiutandosi anche con un'anamnesi completa e un esame obiettivo accurato.

Successivamente, il dr. Kabra ha trattato più nel dettaglio l'argomento delle bronchiectasie. Con questo termine si intende una dilatazione delle vie aeree causata da infiammazione cronica e/o infezioni ricorrenti che possono essere connesse a molteplici malattie sottostanti: ad esempio, cause post infettive (polmoniti, morbillo, pertosse...), malformazioni, discinesia ciliare primitiva, disfunzioni immunitarie primarie o secondarie possono portare allo sviluppo di bronchiectasie. Nel 30 - 50% dei casi, tuttavia, non è possibile identificarne le origini.

Egli ci precisa come l'incidenza globale delle bronchiectasie non sia chiara e anzi possa essere sottostimata. E' noto, però, che esse siano più comuni tra le classi sociali più svantaggiate e nei paesi in via di sviluppo dove risulta essere una causa comune di morbilità e mortalità.

Le caratteristiche cliniche sono spesso aspecifiche (tosse umida associata a dispnea da sforzo, wheezing, emottisi e in generale sintomi respiratori cronici) e il decorso della malattia è variabile a seconda della malattia di base e delle terapie ricevute: se non adeguatamente trattate possono portare a progressivo peggioramento della funzionalità polmonare e ad insufficienza respiratoria. Quindi, è estremamente importante arrivare ad una diagnosi rapida per poter trattare ed evitare le complicanze. Quando la clinica fa sospettare la presenza di bronchiectasie, il primo esame da fare dovrebbe essere l'RX del torace: i risultati potrebbero essere aspecifici ma si ritiene improbabile una completa negatività nei bambini con bronchiectasie. Se il sospetto permane, si deve eseguire poi una TC torace per confermare la diagnosi. Si eseguiranno in un secondo momento gli ulteriori accertamenti per indagare la causa sottostante: ad esempio, FeNO e brushing nasale se si è orientati verso una discinesia ciliare primitiva, studio dell'immunità se si ipotizza una immunodeficienza, broncoscopia per andare ad escludere malformazioni dell'albero bronchiale o test del sudore nel sospetto di fibrosi cistica.

Dalla relazione emerge come non solo la diagnosi della patologia ma anche la definizione successiva delle esacerbazioni non sia semplice. In genere, si tende a parlare di riacutizzazione quando è presente un incremento della frequenza della tosse, dell'espettorazione e un aumento del respiro affannoso. Poiché le infezioni sono comuni causa di esacerbazione, potrebbero essere, inoltre, presenti manifestazioni sistemiche associate come febbre o alterazione dell'appetito. Riconoscere e trattare opportunamente le riacutizzazioni diventa estremamente importante per evitare le complicanze di questa patologia.

Il relatore ci ha poi parlato di Bronchite Batterica Protratta (BPP), una condizione clinica descritta di recente e spesso non ancora molto conosciuta tra i pediatri anche se si ritiene che essa sia la causa più comune di tosse catarrale nei bambini in età prescolare. Si definisce come presenza di tosse catarrale da più di quattro settimane con assenza di sintomi o segni di altre malattie polmonari croniche e miglioramento dopo 14 giorni di trattamento antibiotico. La definizione microbiologica della malattia prevede, invece, la presenza di batteri $> 10^4$ UFC/ml nel BAL o nell'espettorato. Se si ripresenta più di tre volte in un anno, la si definisce come PBB ricorrente. Ma in quasi il 30% delle PBB clinicamente diagnosticate non si riesce ad identificare un organismo specifico. La terapia della PBB prevede l'utilizzo di antibiotici da 2-3 settimane fino a 6 mesi; non ci sono, per ora, sufficienti evidenze sull'eventuale ruolo della fisioterapia. Proprio perché non ci sono

ancora indicazioni chiare riguardo molti aspetti del management della PBB il dr. Kabra conclude indicando la necessità ad eseguire ulteriori studi per creare algoritmi diagnostico-terapeutici.

Nell'ultima parte della relazione, invece, si è parlato di Bronchiolite obliterante (BO), una malattia dei bronchioli terminali che si verifica in genere in seguito a una grave infezione virale (virus respiratorio sinciziale, parainfluenza, influenza, e adenovirus) caratterizzata da infiammazione e fibrosi dei bronchioli terminali. Inizialmente, la BO inizia come una bronchiolite acuta e si manifesta con la febbre, tosse, tachipnea e respiro sibilante, ma successivamente il decorso diventa insolito: le caratteristiche cliniche persistono o peggiorano e la sintomatologia si protrae per alcune settimane o mesi. All'RX del torace si può osservare iperinflazione, sulla TC si può evidenziare un pattern a mosaico, un ispessimento delle pareti bronchiali e la presenza di bronchiectasie e/o atelettasie. Il trattamento consiste in una terapia di supporto con ossigenoterapia, supporto nutrizionale, prevenzione delle infezioni in associazione al trattamento dei sintomi con broncodilatatori e steroidi anche se il loro ruolo nella BO rimane controverso. L'azitromicina a lungo termine è stata studiata come immunomodulatore nella BO.

Questa relazione è risultata, a mio avviso, molto interessante in quanto ricca di spunti di riflessione e aspetti pratici utili per affrontare le malattie polmonari suppurative croniche.

7) DIAGNOSIS OF NON-CF BRONCHIECTASIS: ADVANCED IMAGING

Thomas Semple, London

Report a cura della *dr.ssa Mirra Virginia*

Quest'anno, come ogni anno il 17° congresso internazionale della CIPP offre ottimi spunti di riflessione ed aggiornamento nell'ambito del campo della pneumologia pediatrica, attraverso il confronto di esperti a livello internazionale. La sezione del mattino di venerdì è dedicata alle malattie croniche suppurative. A moderare il professore A. Bush di Londra e la dott.ssa M Takase. La prima presentazione è dedicata alla diagnostica delle bronchiectasie non associate alla Fibrosi Cistica, a presentare il dott. Semple di Londra, che ci porta per mano in un viaggio attraverso la diagnostica per immagini e i mezzi disponibili allo stato attuale per il follow-up di questi pazienti. Partiamo dalla definizione di bronchiectasia, intesa come dilatazione bronchiale irreversibile localizzata o diffusa. Da un punto di vista radiologico definiamo bronchiectasia una dilatazione bronchiale di diametro maggiore rispetto all'arteria polmonare che la accompagna. Il bronco dilatato non presenta il suo normale aspetto affusolato, la localizzazione è ad 1 cm dalla superficie pleurica, spesso accompagnato da ispessimento peribronchiale, accumulo di secrezioni e anomalie delle piccole vie aeree (Fleischer Society Glossary of Terms 2008). Patognomonic i segni di riacutizzazione che si rilevano alle immagini di tomografia computerizzata (TC), come il mucus plugging che si evidenzia come un segno di opacizzazione all'interno del lume bronchiale, o il tree-in-bud, tipico aspetto ad albero in fiore. La presenza di ispessimento peribronchiale, noduli o consolidazioni può essere suggestivo di un'infezione, se tali segni circondano un'area di vetro smerigliato suggeriscono la presenza di emorragia, tipica delle infezioni fungine invasive. Lesioni cavitarie, invece, possono orientare verso un'infezione tubercolare. Nel corso degli ultimi anni la diagnostica per immagini ha fatto passi da gigante da un anno ad un altro, affinando sempre di più la risoluzione e la definizione delle immagini. Tuttavia, al contempo altre tecniche diagnostiche, come la risonanza magnetica nucleare (RMN) si sono affacciate nel panorama della radiologia pneumologica, allo scopo di sopperire all'alto carico di radiazioni della TC. Dal confronto delle due tecniche diagnostiche è emerso che la RMN risulta ugualmente appropriata nel follow-up dei pazienti affetti da bronchiectasie e si prevede che nei prossimi anni il suo utilizzo sarà sempre più ampio anche nel monitoraggio di altre condizioni come la valutazione dei seni paranasali, che nei pazienti ad esempio affetti da discinesia ciliare primitiva, è prevista nel follow-up della malattia. In conclusione il danno da bronchiectasia è un danno irreversibile, che non va ricercato in fase di riacutizzazione, ma in benessere clinico. La morfologia, la distribuzione e le caratteristiche associate evidenziate mediante queste tecniche diagnostiche permettono di orientare la diagnosi. L'avanzamento tecnologico ha permesso di affinare sempre di più le tecniche diagnostiche utilizzate e le immagini strutturali e quantitative ottenute attraverso la TC o la RMN offrono sempre maggiori informazioni, ma le immagini funzionali che è possibile ottenere con la RMN rappresentano una svolta per il futuro.

8) WHAT SORT OF ASTHMA DO I HAVE?

Andrew Bush, London

Resoconto a cura della *dott.ssa Negro Valentina*

Anche quest'anno il contributo scientifico offerto in occasione del XVII congresso CIPP è stato di grande interesse. Uno dei protagonisti indiscussi, non solo per il numero di relazioni tenute (oltre 5), ma soprattutto per l'elevato livello delle sue presentazioni, è stato il professor Andrew Bush.

Ho seguito con attenzione i suoi interventi, e nonostante la difficoltà a comprendere un accento britannico stretto, sono rimasta affascinata dalle nozioni fornite e dalla vena talvolta provocatoria con cui sono stati presentati i dati.

La relazione "What sort of asthma do I have" è risultata essere una sintetica ma chiara analisi del lavoro "After asthma: redefining airway diseases. A Lancet commission".

In questo documento l'obiettivo proposto dalla Commissione è stato fornire una propria opinione sullo stato attuale e di avanzamento nella gestione della patologia asmatica, identificando le ragioni che hanno portato ad un rallentamento/ arresto dei progressi scientifici in materia. I risultati di tali analisi sono stati presentati ed integrati in sette sezioni, a cui il professor Bush fa breve riferimento in questa sua presentazione.

1. Nella prima sezione del documento viene sostenuto come il sistema di classificazione per le malattie delle vie aeree basato sulla sola fisiologia sia ormai obsoleto, in quanto fornisce una prospettiva molto limitata della eterogeneità dei meccanismi distinti responsabili della morbilità e della mortalità dei pazienti. Viene inoltre suggerito come l'unico modo per ottenere un miglioramento futuro è essere chiari sul significato delle "etichette di malattia" che usiamo attribuire e riconoscere le ipotesi che queste accompagnano.

La prima domanda che ci si deve porre è "che asma ha il mio paziente"? Suddetta terminologia deve considerarsi unicamente come "etichetta descrittiva" per una costellazione di sintomi (dispnea, oppressione toracica, respiro sibilante) e rappresentare pertanto l'inizio e non la fine del processo diagnostico e terapeutico. Nella sua relazione il professor Bush ha ribadito l'importanza che la malattia delle vie aeree di ogni paziente debba essere decostruita nelle sue componenti, prima ancora di pianificarne il trattamento (es: valutare l'ostruzione del flusso di aria fissa e variabile, lo stato di infiammazione delle vie aeree, la presenza di infezioni delle vie aeree e lo stato di compromissione delle difese dell'ospite, la sensibilità ed efficacia del riflesso della tosse e la loro eventuale riduzione).

L'obiettivo a cui si deve aspirare è l'individualizzazione della gestione dell'asma. Con questo approccio si potrà ottenere un migliore controllo dei sintomi prescrivendo terapie idonee alla condizione del paziente, una riduzione delle esacerbazioni e degli attacchi severi e quindi, indirettamente, una riduzione dei costi sanitari.

Punto di partenza nel processo di individualizzazione è ricordare la moltitudine di fattori scatenanti ed il loro impatto sul controllo dei sintomi in relazione all'età. Nella popolazione prescolare l'infezione virale rappresenta un innesco inevitabile, per quanto non vadano dimenticati i casi associati ad infezioni batteriche e per i quali l'indicazione all'avvio di una terapia antibiotica risulta superiore a quella corticosteroidica. Nelle età successive l'infezione virale agisce invece verosimilmente come trigger su un background di atopia. Il lavoro presentato da Morgan et al. pubblicato sul *New England Journal of Medicine* (2004) ha dimostrato come un intervento ambientale individualizzato, riducendo l'esposizione agli allergeni indoor, determini una riduzione della morbilità associata all'asma.

2. La seconda sezione del documento è incentrata sul tema della prevenzione e sull'importanza di formulare strategie da rivolgere in particolar modo ai bambini ad alto rischio.

L'uso di biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2 potrebbe permettere una migliore stratificazione del rischio conducendo all'attuazione di un percorso di prevenzione precoce e mirato per i singoli pazienti. Questa tematica risulta essere di attuale importanza e per tale ragione è stata oggetto di una successiva relazione tenuta dal professor Bush in occasione del congresso.

3. La terza sezione del documento è stata solo accennata nel corso della relazione per ribadire l'importanza di implementare nuovi metodi di biologia dei sistemi al fine di comprendere come i fenotipi dell'asma si evolvano durante l'infanzia o come questi rimangano stabili nel tempo.

Nei nostri giorni si iniziano a raccogliere le testimonianze dei benefici sulla prevenzione dell'asma secondari ad interventi effettuati in utero (riferimento bibliografico interessante è il lavoro di Bisgaard et al.

sull'effetto dato da una supplementazione di olio di pesce nel terzo trimestre di gravidanza nella riduzione del rischio assoluto di respiro sibilante persistente e/o asma e/o infezioni del tratto respiratorio inferiore nella prole). Messaggio chiave di questa sezione è pertanto che si debba imparare a guardare le malattie delle vie aeree nel contesto del loro percorso evolutivo, dalla nascita alla vecchiaia.

4. Nella quarta sezione del documento viene ribadito come, al fine di eseguire una corretta diagnosi e gestione dell'asma, sia necessario disporre di metodi obiettivi per l'analisi delle varie componenti chiave dell'asma stesso (misure della funzione polmonare nei bambini piccoli, misure della funzione immunitaria delle vie aeree, misure di eosinofilia/neutrofilia sistemica e delle vie aeree). Questa tematica è stata oggetto di una successiva relazione tenuta dal professor Bush in occasione del congresso.

5-6. Nella quinta e sesta sezione vengono discussi due argomenti estremamente importanti: la prevenzione degli attacchi di asma e

l'ottimizzazione della terapia per i casi di asma grave.

Con riferimento al lavoro di FitzGerald et al. pubblicato su Thorax (2011), si è evidenziata la necessità di distinguere due modalità di presentazione di ciò che comunemente viene sempre descritto come asma: "l'esacerbazione" e "l'attacco di asma".

Nella prima condizione, caratterizzata da una parziale perdita del controllo dei sintomi respiratori, la prognosi è del tutto benevola, espressione di una completa reversibilità del quadro.

Il riscontro di un attacco di asma dovrebbe invece allertare il medico, suggerendo la necessità di una completa rivalutazione della gestione della patologia. Un vero attacco di asma non deve essere pertanto considerato un inconveniente temporaneo, ma segno di una prognosi peggiore. E' ormai documentato come attacchi ripetuti di asma si associno ad un più rapido declino della funzionalità polmonare. A sostegno di tale dato è stato citato l'interessante lavoro "Severe exacerbations and decline in lung function in asthma" pubblicato nel 2009. Lo studio START, condotto su una popolazione di 7.165 pazienti tra i 5-66 anni con storia di asma persistente per meno di 2 anni, aveva come obiettivo valutare una eventuale associazione tra esacerbazioni asmatiche e declino della funzionalità polmonare, nonché i potenziali effetti di un corticosteroide inalatorio (quale la budesonide) su suddetto declino. Della popolazione inclusa nello studio solo 315 pazienti hanno avuto almeno una grave esacerbazione dell'asma e di questi solo 305 sono stati analizzabili (190 nel gruppo placebo e 115 nel gruppo budesonide). Nel corso della sua relazione il professor Bush ha descritto il risultato di questo lavoro sottolineando come le gravi esacerbazioni asmatiche siano state associate ad un declino più rapido della funzionalità polmonare nella popolazione trattata con placebo rispetto a quella trattata con basse dosi di corticosteroide inalatorio.

7. L'ultima sezione del documento è incentrata sulla ricerca. Con riferimento a questa sezione, l'interessante relazione del professor Bush è stata conclusa inviando alla platea di ascoltatori un messaggio chiaro, un obiettivo da portare a termine, speranza di un futuro scientifico migliore. L'impegno di tutti noi dovrà essere rivolto a garantire che le future sperimentazioni cliniche stabiliscano non solo l'efficacia e la sicurezza di un trattamento, ma identifichino i sottogruppi definibili che possano davvero trarne beneficio. "Il futuro dovrà fornire il trattamento ai polmoni giusti, piuttosto che più trattamenti a più polmoni".

9) WHICH LUNG FUNCTION TEST SHOULD I USE?

Enrico Lombardi, Firenze

Report a cura della *dr.ssa Petrosino Marianna Immacolata*

In questa interessante relazione è stata effettuata una puntuale trattazione dei diversi test di funzionalità respiratoria che possono essere utilizzati nelle varie fasce di età pediatrica. Per cercare di orientarci su quale test utilizzare, in quale paziente, perchè utilizzarlo e quando utilizzarlo, dobbiamo prendere in considerazione una serie di parametri tra cui l'età del paziente, il setting, la patologia da cui è affetto, l'anatomia e la fisiopatologia. Diversi sono i test di funzionalità respiratoria che possono essere utilizzati, quali spirometria, FOT, MBW, Infant PTFs. La spirometria permette di ottenere misure obiettive della funzionalità respiratoria e di evidenziare un quadro normale, ostruttivo o restrittivo. La spirometria deve essere effettuata in determinati tempi: nella valutazione iniziale, dopo che il trattamento è stato intrapreso e i sintomi e il PEF si sono stabilizzati, durante i periodi di progressiva o prolungata perdita di controllo dell'asma, almeno ogni 1-2 anni o più frequentemente in base alla risposta alla terapia. In questa relazione viene sottolineato un concetto importante, ovvero che non si dovrebbe diagnosticare o trattare l'asma senza aver effettuato la spirometria. La vera sfida è rappresentata dai bambini di età prescolare (2-5 anni), che

sono troppo grandi da sedare, troppo piccoli per poter collaborare e sono fisiologicamente diversi dai bambini più grandi e dagli adulti. La maggior parte dei criteri usati per la spirometria nei bambini più grandi e negli adulti non sono infatti applicabili in questa fascia di età. Il FEV1 può spesso non essere misurato e i criteri di riproducibilità della spirometria degli adulti sono spesso impossibili da rispettare. Vi sono criteri di accettabilità modificati per l'età pediatrica: gli incentivi sono utili ma non obbligatori; se il FET1 è <1s, è raccomandato l'uso del FEV in 0.5 s (FEV0.5), o 0,75 s (FEV0.75); dovrebbero essere ottenute almeno 2 curve accettabili, ma se è ottenuta una sola curva accettabile, non dovrebbe essere esclusa. Diverse sono le applicazioni cliniche della spirometria in età prescolare: può essere effettuata per stabilire la funzionalità polmonare baseline e documentare la BDR; un aumento post-BD tra il 9-15% nel FEV0.5, FEV0.75 o FEV1 è più comunemente osservato nei bambini di età prescolare con una diagnosi clinica di asma; durante il test con la metacolina, la spirometria si è dimostrata capace di distinguere i bambini sani e asmatici; sono usati in diversi studi clinici ed epidemiologici in questa fascia d'età. Sono stati riportati protocolli per i diversi test di funzionalità respiratoria nei bambini in età prescolare, ma i dati sono insufficienti per consentirne l'utilizzo nella pratica clinica. La fattibilità è del 55-90% nei bambini in età prescolare, soprattutto nei bambini di 4-5 anni, ma sotto i 4 anni tende ad essere molto più bassa.

La spirometria è considerata il metodo principale per la valutazione della limitazione al flusso di aria associato con patologie ostruttive polmonari. Comunque, la limitazione al flusso di aria è il risultato finale di molti fattori, inclusi una aumentata resistenza delle vie aeree. Oltre alla pletismografia, altri metodi per misurare la resistenza delle vie aeree includono la tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) e la tecnica delle interruzioni (RINT). Un vantaggio di questi ultimi metodi è che possono essere più facili da eseguire rispetto alla spirometria, rendendoli particolarmente adatti ai pazienti che non possono effettuare la spirometria, come i bambini più piccoli, pazienti con disordini neuromuscolari o pazienti in ventilazione meccanica. Poiché la spirometria richiede anche una profonda inalazione, che può alterare la resistenza delle vie aeree, questi metodi alternativi possono fornire misure più sensibili della resistenza delle vie aeree. Le FOT inoltre forniscono una informazione unica circa la meccanica polmonare. Le tecniche per la valutazione delle resistenze (Rint, FOT, sRaw) sono effettuate durante il tidal breathing e richiedono minima cooperazione. Sono inoltre state pubblicate raccomandazioni per la misurazione e l'interpretazione in età prescolare e sembrano d'aiuto nel valutare l'iperresponsività bronchiale in bambini di età prescolare con wheezing ricorrente.

La tecnica del Multiple Breath Wash-out (MBW) consente di valutare la distribuzione della ventilazione polmonare e di misurare la capacità funzionale residua. Il Lung Clearance Index (LCI) è l'indice più usato. In letteratura si segnala una variazione nella misurazione di LCI dal 50% in bambini di 2-3 anni all'87% nei bambini di 5-6 anni. Aumento dei valori di LCI sono riscontranti nei bambini con FC; nei bambini con FC, anormali valori di LCI all'età di 4 anni sono predittori più forti rispetto alla spirometria di successive alterazioni del FEV1 in età scolare; LCI è sensibile alla presenza ed estensione della malattia polmonare strutturale nei bambini di età prescolare e scolare con FC, ma non è sensibile alle anomalie strutturali lievi nell'infanzia. La relazione si è conclusa ricordando le tecniche di funzionalità respiratorie che si possono eseguire nei lattanti, tra cui la Rapid Thoracoabdominal Compression (RCT).

10) NUOVE TERAPIE PER IL TRATTAMENTO DELLE BRONCHIECTASIE NON CORRELATE ALLA FIBROSI CISTICA (FC)

Catherine Byrnes, Auckland, New Zeland

Report a cura della *dr.ssa Porcaro Federica*

Gli Autori hanno proposto una revisione della letteratura con l'obiettivo di verificare le terapie disponibili per il trattamento delle bronchiectasie non FC correlate. I termini "bronchiectasie" e "clinical trials" sono stati impiegati quali parole chiave per effettuare la revisione della letteratura sul motore di ricerca scientifico Pubmed. Negli ultimi 5 anni circa 126 lavori scientifici sono stati pubblicati (20 RCTs nella popolazione adulta, 5 trials protocols e 2 RCTs nella popolazione pediatrica). Limitatamente al trattamento riservato per i pazienti affetti da bronchiectasie non FC correlate, risultano disponibili le seguenti strategie terapeutiche: la terapia antibiotica inalatoria/sistemica, la terapia antinfiammatoria inalatoria/sistemica (steroidica/non steroidica), la terapia mucolitica inalatoria e la fisioterapia respiratoria. Allo stato attuale l'utilizzo della terapia antibiotica inalatoria risulta ben consolidato nei pazienti affetti da bronchiectasie FC correlate. Di fatti, la terapia antibiotica inalatoria somministrata in questa categoria di pazienti determina il miglioramento del FEV1 (spesso indicato come end point primario nei trials), la riduzione della densità batterica (spesso indicata come end-point secondario nei trials), la riduzione del numero, della frequenza e della severità delle riacutizzazioni respiratorie (spesso indicata come end-point terziario nei trials) e il miglioramento della qualità di vita (QoL). Le molecole al momento disponibili per via inalatoria (ciprofloxacina, tobramicina, aztreonam, colistina, gentamicina) trovano impiego secondo differenti schemi terapeutici (on/off therapy per due settimane per 12 cicli consecutivi, on/off therapy per 1 mese per 1-6 cicli consecutivi, terapia continuativa per 6-12 mesi). La loro efficacia è, inoltre, riferibile al miglioramento dello stato infiammatorio bronchiale attraverso la riduzione della concentrazione dei mediatori della flogosi (mieloperossidasi MPO; elastasi libera; neutrofilo; IL1b; TNFa), oltre che all'azione antibatterica. Tali dati, al momento disponibili per i pazienti affetti da bronchiectasie FC correlate, non trovano evidenze consistenti nei pazienti affetti da bronchiectasie non FC correlate. In aggiunta, la somministrazione degli stessi in quest'ultimo gruppo di pazienti risulta gravato da una maggiore frequenza di effetti collaterali (broncocostrizione e wheezing) oltre che dallo sviluppo di antibioticoresistenza. Tuttavia, il trattamento antibiotico inalatorio è ugualmente raccomandato nei pazienti affetti da bronchiectasie che presentino ≥ 3 riacutizzazioni respiratorie/anno e colonizzazione cronica da *Pseudomonas Aeruginosa*, PSA (ERS 2017, BTS 2010). Limitatamente all'utilizzo della terapia antibiotica sistemica, diversi studi condotti su adulti dimostrano l'efficacia dell'azitromicina orale somministrata per 6-12 mesi (riduzione del numero e della frequenza di riacutizzazioni respiratorie, miglioramento di 3-4% del FEV1 e della QoL). Simili risultati sono stati ottenuti in un RCT condotto in doppio cieco su una popolazione pediatrica (89 pazienti arruolati) affetta da bronchiectasie non FC correlate e trattata con azitromicina orale per 12- 24 mesi (Valery PC, Respiratory Lancet 2013). Pertanto, le linee guida internazionali raccomandano il trattamento antibiotico orale con macrolidi in pazienti affetti da bronchiectasie che presentino ≥ 3 riacutizzazioni respiratorie/anno e colonizzazione cronica da PSA (ERS 2017, BTS 2010). Poiché l'utilizzo prolungato dell'azitromicina favorisce l'insorgenza di antibiotico-resistenze, le linee guida internazionali suggeriscono altresì la sospensione dello stesso dopo circa 2 anni di trattamento. La colonizzazione da PSA in pazienti adulti affetti da bronchiectasie è ampiamente documentata. Pur essendo possibile l'eradicazione nel 50-60% dei pazienti adulti, circa il 30% di essi presenta una ricaduta nei 12 mesi successivi. In età pediatrica, benché maggiormente frequente la colonizzazione da *Haemophilus Influenzae* tipo B, (HiB), la presenza di PSA è spesso associata a fenomeni quali l'aspirazione, la presenza di tracheotomia o altre patologie severe. Il trattamento eradicante va comunque tenuto in considerazione dopo la prima infezione sostenuta da PSA e/o MRSA (ERS 2017). Per ciò che riguarda l'uso degli steroidi inalatori in età adulta, non si è osservato alcuna modifica del FEV1, del numero di riacutizzazioni respiratorie e della QoL per somministrazioni della durata di 6-12 mesi (Kapur N, Cochrane Review 2018, in press). Alcuni studi indicano un miglioramento dello stato infiammatorio locale in assenza di modifiche della densità batterica bronchiale in pazienti adulti trattati con antinfiammatori non steroidei (indometacina, arvostatina, AZD5069, AZD9668) per 2 settimane – 3 mesi. Poiché è stato documentato in vitro un miglioramento dell'attività fagocitaria dei macrofagi nei confronti dell'HiB, tali molecole potrebbero risultare utili in futuro soprattutto in età pediatrica. Tuttavia, le linee guida internazionali non raccomandano l'impiego routinario degli steroidi inalatori/sistemici nei pazienti affetti da bronchiectasie, salvo la presenza di comorbidità associate (asma o COPD). Studi condotti

su pazienti affetti da bronchiectasie e trattati con mucolitici (mannitolo 400 mg vs placebo) rilevano un miglioramento della clearance delle secrezioni, la riduzione della frequenza di riacutizzazioni respiratorie e il miglioramento della QoL. Poiché l'impiego di RhDNasi risulta associato ad un aumento del numero di riacutizzazioni respiratorie e al rapido declino della funzionalità respiratoria in pazienti affetti da bronchiectasie, le linee guida ne bandiscono l'uso in questo gruppo di pazienti. In ultimo si conferma la validità della fisioterapia respiratoria quale strumento volto a migliorare la clearance delle secrezioni con conseguente riduzione della frequenza di riacutizzazioni respiratorie in 12 mesi (Munoz G, ERJ 2017).

Tabella riassuntiva delle evidenze scientifiche disponibili in età pediatrica per il trattamento delle bronchiectasie non FC correlate

Tabella riassuntiva delle evidenze scientifiche disponibili in età pediatrica per il trattamento delle bronchiectasie non FC correlate.

Terapia antibiotica prolungata	Efficacia documentata per i macrolidi
Fisioterapia respiratoria	Evidenze sufficienti
Antibiotici per uso inalatorio	Evidenze insufficienti
Mucolitici per uso inalatorio	Evidenze insufficienti
Steroidi per uso inalatorio/sistemico	Evidenze insufficienti
Antinfiammatori non steroidei	Evidenze insufficienti
Broncodilatatori a lunga durata d'azione	Evidenze insufficienti
Attività fisica	Evidenze insufficienti
DNasi per uso inalatorio	Impiego considerato dannoso