

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE POLMONARI PEDIATRICHE RARE 2.0

Le malformazioni polmonari
congenite

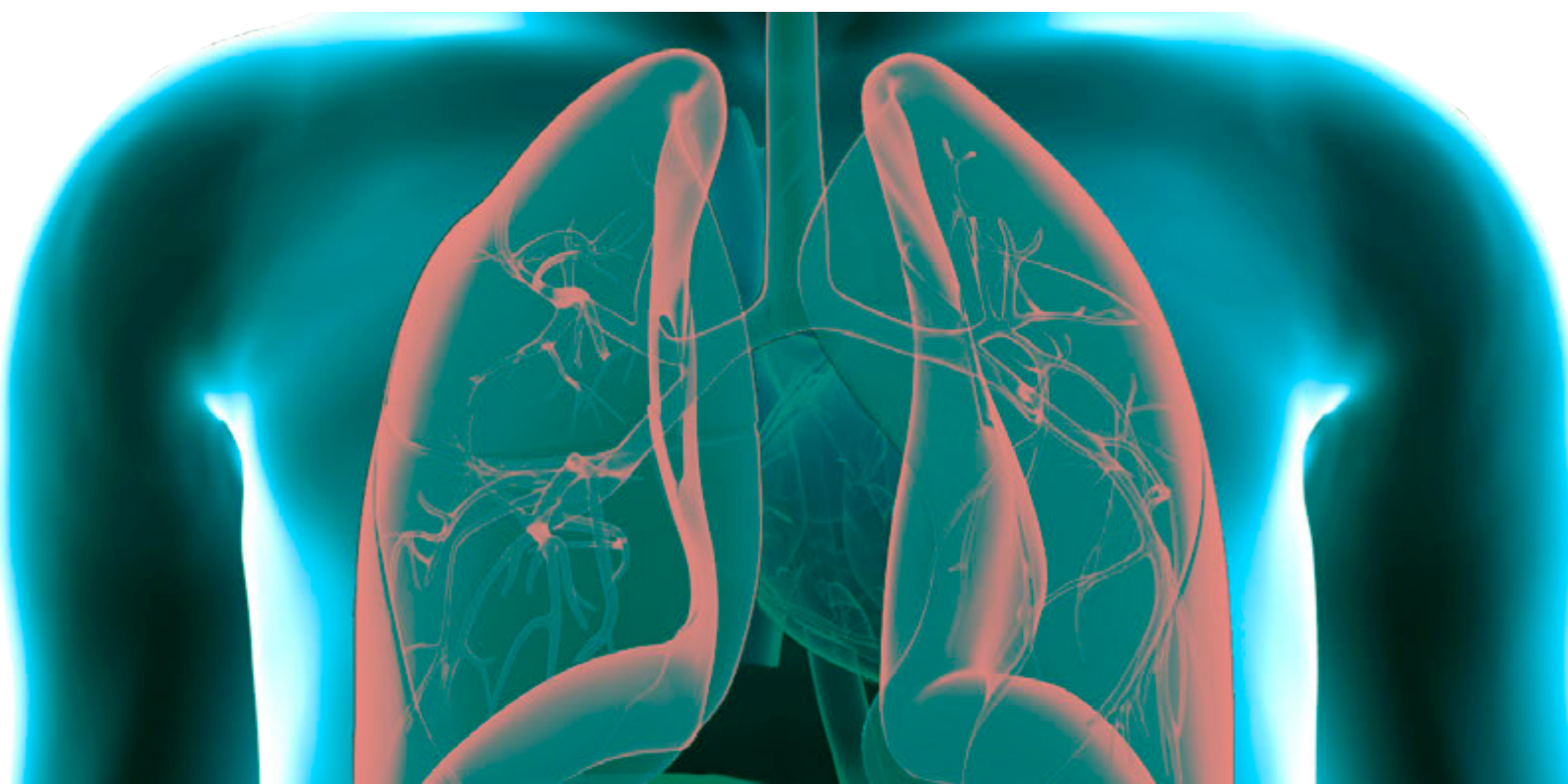
La Discinesia Ciliare Primaria

Le bronchiectasie non correlate alla
fibrosi cistica in età pediatrica

Le sindromi congenite
da ipo-ventilazione centrale

CFTR patie

Il Network Europeo per le
malattie polmonari rare (ERN-LUNG)



INDICE

Editoriale

Francesca Santamaria

Le malformazioni polmonari congenite

Federica Annunziata, Francesco Borgia, Francesco Raimondi, Silvia Montella, Marco Poeta, Francesca Santamaria

La Discinesia Ciliare Primaria

Nicola Ullmann, Lucia Lo Scalzo, Renato Cutrera

Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica in età pediatrica

Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale

Valeria Caldarelli

CFTR patie

Elisabetta Bignamini, Federico Cresta, Barbara Messori, Irene Esposito, Antonella Lezo, Sara De Michelis, Elena Nave, Carlo Castellani

Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

Marco Poeta, Francesca Santamaria

Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 73 - marzo 2019

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseggia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell' Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di gennaio 2019

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI A:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene pubblicata sul sito della società www.simri.it, ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

Negli ultimi anni la ricerca internazionale sulle malattie rare ha ricevuto un grosso impulso e ciò si è tradotto nella realizzazione di numerosi progetti finalizzati ad implementare sia la conoscenza in toto delle singole condizioni sia l'uso di farmaci necessari per la cura dei pazienti affetti.

Di ciò, testimoni ed attori sia le famiglie sia i pazienti stessi sia gli operatori sanitari che, con diversi livelli di competenza e responsabilità, sono chiamati a gestire le malattie rare.

È pertanto indubbio che soprattutto in Europa stiamo vivendo un importante momento per i nostri ammalati, sia perché in diversi paesi, compreso il nostro, sono state approvate numerose leggi per formalizzare i percorsi diagnostico-terapeutici specifici sia perché sta progressivamente aumentando il numero di centri accreditati per la cura dei malati rari, così da consentire a tutti di conoscere la realtà assistenziale nel proprio ed in altri paesi. Le più importanti iniziative comprendono i progetti Horizon che, nella sua versione 2020, si pone l'ambizioso obiettivo di sviluppare entro quell'anno nuove strategie terapeutiche per le malattie rare, ed inoltre l'iniziativa ERN per le malattie rare (termine che si riferisce agli European Reference Networks) in cui sono coinvolti 24 reti di riferimento europee, coinvolgenti oltre 900 unità specialistiche da oltre 300 ospedali in 26 Stati membri.

L'obiettivo generale delle ERN è che i pazienti con malattia rara abbiano un migliore accesso a diagnosi, cure e trattamenti di elevata qualità, partendo dalla considerazione che "nessun paese ha da solo le conoscenze e le capacità per gestire tutte le malattie rare".

Il pediatra pneumologo è profondamente coinvolto nella gestione delle malattie rare del polmone. Ecco perché, e perseguendo l'obiettivo principale della nostra Società scientifica di fare cultura condivisa ed al servizio dei malati e delle loro famiglie, abbiamo voluto rinnovare le nostre conoscenze sulle malattie rare polmonari, arricchendo la nostra rivista con questo numero fatto di contributi di colleghi esperti su alcune delle condizioni rare respiratorie che più frequentemente arrivano all'attenzione dei pediatri.

Buona lettura a tutti!

Francesca Santamaria

Le malformazioni polmonari congenite

Congenital lung malformations

Federica Annunziata¹, Francesco Borgia², Francesco Raimondi¹, Silvia Montella¹, Marco Poeta¹, Francesca Santamaria¹

¹*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università Federico II, Napoli*

²*Scienze Biomediche Avanzate, Divisione di Cardiologia, Università Federico II, Napoli*

Corrispondenza: Francesca Santamaria, MD **e-mail:** santamar@unina.it

Riassunto: Le malformazioni polmonari congenite (MPC) possono essere riscontrate nel feto durante la gravidanza oppure nel corso della vita extrauterina. La maggior parte dei bambini non presenta problemi alla nascita e resta asintomatica nel periodo post-natale. Le complicanze legate alle MPC possono comparire successivamente, durante l'infanzia, l'adolescenza o addirittura durante la vita adulta. La diagnosi e il trattamento possono dunque essere ritardati, con ricadute sulla consulenza alle famiglie e sulla pianificazione dell'intervento chirurgico. La gestione nel periodo postnatale è argomento molto dibattuto e l'associazione tra MPC e neoplasie non è ancora del tutto chiara. In questo manoscritto offriamo una revisione della letteratura riguardante le MPC, concentrandoci sulle questioni ancora irrisolte, e invochiamo urgentemente l'elaborazione di un approccio diagnostico-terapeutico standardizzato per una loro più corretta gestione.

Parole chiave: malformazioni polmonari, diagnosi, trattamento, bambini.

Abstract: Congenital lung malformations (CLM) may be detected during pregnancy or later in life. Most infants do well after delivery and remain asymptomatic. Later on in childhood, adolescence or even adulthood, complications may occur. Diagnosis and treatment may be delayed, with implications for family counseling and surgical planning. The management in the postnatal period is debated and the association between CLM and malignancies is a matter of concern. Herein we provide an overview of the literature on CLM, focusing on the controversial, still unresolved issues. We urgently need a common standardized approach, which will lead to an evidence-based approach to CLM management.

Keywords: lung malformations, diagnosis, treatment, children.

INTRODUZIONE

Il termine malformazioni polmonari congenite (MPC) abbraccia un'ampia gamma di disordini, che includono la malformazione adenomatoide cistica polmonare (MACP), il sequestro polmonare (SP) intra- ed extra-lobare, le cisti broncogene, l'enfisema lobare congenito e l'atresia bronchiale (1). Attualmente in letteratura internazionale è usato prevalentemente il termine "malformazioni toraciche congenite", che include però solo alcune delle condizioni suddette, ossia MACP, SP e cisti broncogene (1). Le MPC rappresentano il 5-18% di tutte le anomalie congenite ed hanno un'incidenza cumulativa di 30-42 casi ogni 100.000 individui. Tuttavia, la reale prevalenza di queste lesioni è verosimilmente sottostimata, dal momento che alcune sono identificate per caso (2).

Nelle ultime due decadi, la diagnosi prenatale delle MPC è diventata sempre più frequente e le tecniche d'*imaging* sempre più avanzate consentono di identificare dopo la nascita anche i casi sfuggiti alla diagnosi prenatale (2). Nonostante le numerose pubblicazioni sull'argomento, non esistono attualmente linee guida uniformi per la gestione delle MPC e la loro gestione postnatale differisce marcatamente tra i diversi centri (3-7).

In questo manoscritto abbiamo effettuato una revisione della letteratura esistente sulle MPC. I nostri principali obiettivi sono stati: riassumere l'eziologia e la classificazione delle MPC, descriverne la presentazione clinica e le complicanze associate, presentare le evidenze riguardanti l'approccio diagnostico e le strategie terapeutiche ed evidenziare le domande irrisolte sulla loro gestione. Abbiamo effettuato una ricerca di articoli pubblicati in inglese su quest'argomento fino al Dicembre 2018 su *database* come *Scopus*, *Web of Science*, *PubMed* e *MEDLINE*, escludendo studi condotti esclusivamente su adulti, ma includendo quelli con una popolazione mista di bambini (o adolescenti) ed adulti.

EZIOLOGIA E CLASSIFICAZIONE DELLE MPC

Sono state avanzate molte ipotesi sull'eziologia delle MPC. Si ritiene che un'ostruzione delle vie aeree durante la vita embrionale potrebbe essere la causa della maggior parte delle lesioni cistiche congenite (3). Questa teoria unificante spiegherebbe la sovrapposizione di alcuni elementi spesso comuni nelle MPC. Inoltre è stato recentemente ipotizzato che la disregolazione dell'espressione di alcuni geni che codificano per alcune chinasi appartenenti a vie segnalatiche intracellulari potrebbe generare un difetto delle cellule epiteliali e contribuire allo sviluppo delle MPC (8). La classificazione è inevitabilmente differente in relazione al tipo di specialista che valuta la lesione (ginecologo, pediatra, radiologo, anatomopatologo o chirurgo) (10). È importante sottolineare che la maggior parte delle pubblicazioni sulla classificazione riguarda soprattutto la MACP (10), che gli elementi patologici di più di una lesione possono essere presenti nella stessa malformazione (1) e che alcune diagnosi basate sulle immagini potrebbero essere rimesse in discussione una volta completata la valutazione anatomopatologica.

Il termine inglese CPAM (*congenital pulmonary airway malformation*), che ha sostituito il vecchio acronimo MACP, indica che i difetti sono correlati all'insulto alle vie aeree durante la maturazione fetale (1). In accordo con gli anatomopatologi, possiamo classificare le CPAM in 5 tipi (10): CPAM di tipo 0 (tipo bronchiale, precedentemente noto come displasia acinare), caratterizzata da vie aeree di tipo bronchiale separate da abbondante mesenchima; CPAM di tipo 1 (tipo bronchiale/bronchiolare) e di tipo 2 (tipo bronchiolare), caratterizzate rispettivamente da cisti di diametro >2 cm e multiple piccole cisti; CPAM di tipo 3 (tipo bronchiolare/alveolare), con aspetto solido e non cistico a causa dell'eccesso di strutture bronchiolari separate da aria, simili al polmone fetale in fase tardiva; CPAM di tipo 4 (tipo periferico), caratterizzata da cisti periferiche con pareti sottili e spesso multiloculate (1,2). Fino al 6% di tutte le MPC è costituito da SP, un tipo di malformazione costituita di porzioni di tessuto polmonare non in comunicazione con l'albero bronchiale. Nel SP l'apporto di sangue arterioso proviene generalmente dall'aorta toracica o addominale oppure occasionalmente da altre arterie. Il SP extralobare ha un proprio rivestimento pleurico separato da quello del polmone, è localizzato generalmente al di sotto del lobo inferiore sinistro ed è meno frequente di quello intralobare, che è in genere situato all'interno del lobo inferiore sinistro. Una lesione che contiene gli elementi sia del SP, sia della CPAM, è definita come lesione ibrida.

Ovviamente, la classificazione patologica delle MPC è possibile solo dopo l'intervento chirurgico e l'esame istologico della lesione asportata. I clinici invece hanno a disposizione solo tecniche di *imaging*, oltre ad una gamma di possibili manifestazioni cliniche. Per tale motivo, è stata proposta una classificazione basata sugli elementi clinici e radiografici, che ha il vantaggio di includere indagini più facilmente accessibili, consentendo così al clinico di compiere una prima classificazione della lesione, che potrà poi essere confermata in seguito alla luce dell'esame istologico (9).

PRESENTAZIONE CLINICA E COMPLICANZE ASSOCIATE ALLE MPC

La maggior parte delle MPC viene riscontrata prima della nascita attraverso l'ecografia prenatale. La lesione può progressivamente aumentare di dimensioni, provocando eventualmente uno sbandamento del mediastino, oppure può regredire totalmente o parzialmente fino al momento della nascita. Le complicanze prenatali delle MPC includono l'idrope fetale, l'effusione pleurica e il *polidramnios*, secondari ad incapacità del feto a deglutire il liquido amniotico a causa della compressione sull'esofago. L'idrope è la complicazione più grave, associata ad elevata mortalità, e per questo richiede un intervento tempestivo intrauterino e/o l'anticipazione del parto (3). Alla nascita, la presentazione clinica delle MPC è variabile. La maggior parte dei neonati (>75%) è asintomatica e solo una piccola minoranza richiede supporto respiratorio. Dopo il periodo neonatale, le manifestazioni sono per la maggior parte rappresentate da infezioni, tosse cronica, broncospasmo ricorrente, insufficienza cardiaca a causa dello *shunt* di

sangue attraverso vasi collaterali sistemici, pneumotorace e trasformazione maligna (9), anche se molti bambini restano asintomatici. È stato riportato infatti che queste complicanze si verificano ad un'età media di 7 mesi in circa il 3.2% dei pazienti non operati(11). Mentre alcune di queste complicanze possono essere evitate attraverso un intervento chirurgico preventivo, per altre non si è registrata una significativa riduzione dell'incidenza dopo l'asportazione chirurgica della lesione. Un recente studio prospettico ha dimostrato che l'intervento chirurgico non ha un significativo impatto sulla riduzione del sintomo “*wheezing*”, ipotizzando che i meccanismi fisiopatologici alla base della malformazione stessa sarebbero responsabili anche dell'iperreattività bronchiale che si sviluppa nei casi affetti (12). Lo sviluppo di neoplasie in altre aree del polmone sembra essere un altro evento che non può essere prevenuto neanche attraverso la completa escissione della lesione (5, 13). Il blastoma pleuropolmonare (BPP) ed il carcinoma bronchio-alveolare sono le neoplasie più frequentemente associate alle MPC (13). Il BBP è raro nella popolazione generale, con un'incidenza di 1 ogni 250.000 nati vivi, ma nei bambini con CPAM la frequenza raggiunge il 4% ed il tasso di mortalità circa il 20% (16). Data la somiglianza radiografica del BPP con la CPAM di tipo 4, un recente studio ha cercato di fornire degli strumenti utili a distinguere queste due entità, suggerendo come elementi clinici e radiologici suggestivi di BPP la comparsa di pneumotorace, il coinvolgimento bilaterale e multisegmentale, la presenza di cisti complesse e la mutazione del gene *DICER1* (14). Per quanto riguarda il carcinoma bronco-alveolare è stato invece ipotizzato che si sviluppi a partire da una proliferazione intracistica di cellule mucinose tipicamente osservata nella CPAM di tipo 1. Studi molecolari hanno mostrato un'anomala espressione di geni oncogeni a carico di queste cellule mucinose del polmone, come *MUC5AC* e *HER2*, e la presenza di mutazione puntiforme di *KRAS*, tipicamente osservata nell'adenocarcinoma mucinoso, confermandone così la natura maligna (15). Infine, sono stati segnalati casi di BPP, rhabdomyosarcoma e mesenchimoma maligni in bambini e adulti con storia di asportazione di cisti broncogene (17).

APPROCCIO DIAGNOSTICO

Durante la vita prenatale, l'unica indagine effettuata è in genere il monitoraggio della lesione attraverso ecografie seriate. Nonostante la regressione della lesione dopo la 30esima settimana di gravidanza sia frequente, la valutazione postnatale è sempre raccomandata. Se durante la vita prenatale la lesione si espande progressivamente e/o non vi sono segni di regressione nelle ultime 10 settimane di gravidanza o se si sviluppa idrope, deve essere presa in considerazione l'opportunità di un intervento sul feto (9).

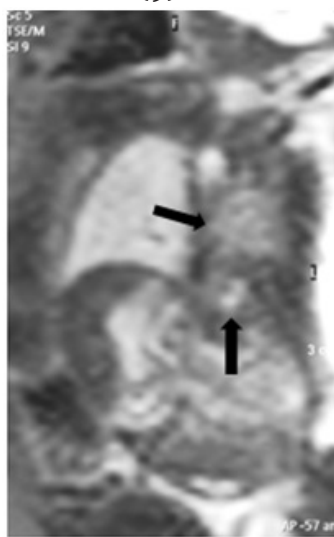


Fig. 1: Risonanza magnetica fetale praticata all'età gestazionale di 22 settimane (immagine coronale). Alterata intensità di segnale a carico del lobo inferiore del polmone sinistro. Nella porzione più caudale della lesione è visibile un'immagine ipointensa lineare che sembra in continuità con l'aorta toracica, ascrivibile ad un vaso anomalo (sequestro polmonare, confermato alla nascita).

In aggiunta all'ecografia, la risonanza magnetica (RM) fetale può essere utile sia per identificare il vaso anomalo sistemico, sia per escludere qualsiasi complicanza (figura 1).

Un volume della lesione $>24.0 \text{ cm}^3$ alla RM durante il terzo trimestre di gravidanza ha il 10% di sensibilità e il 91% di specificità nel predire la comparsa di *distress* respiratorio alla nascita (18). Per le lesioni cistiche può essere calcolato il CVR, ovvero il rapporto tra il volume della lesione polmonare e la circonferenza cranica fetale, utile come elemento prognostico (19). Un CVR >1.6 predice un rischio aumentato dell'80% di sviluppo di idrope fetale, mentre un CVR <1.6 è associato ad un tasso di sopravvivenza del 94% ed un rischio di idrope fetale $<3\%$ (19). Recentemente è stato ipotizzato che un CVR ≥ 0.84 , al pari di altri segni ecografici come il *polidramnios* e l'ascite, sia un buon premonitore del rischio di compromissione respiratoria alla nascita (20). Il rapporto tra il diametro della massa e quello del torace (*mass-to-thorax ratio*) è un ulteriore buon predittore di eventi avversi, con un valore predittivo negativo di rischio di idrope fetale se superiore a 0.96 (21). Infine, l'incremento dell'angolo dello *shift* cardio-mediastinico è stato significativamente associato con un'evoluzione perinatale sfavorevole della CPAM (22). Tali indici prognostici rappresentano uno strumento molto importante per individuare precocemente quelle situazioni nelle quali è necessario programmare il parto in un centro di terzo livello. Nella maggior parte dei neonati in cui il sospetto di malformazione viene posto in epoca prenatale, è effettuata una radiografia del torace poco dopo la nascita, che spesso risulta normale. Tuttavia la radiografia del torace ha una sensibilità diagnostica bassa per le MCP (4), per cui la valutazione iniziale dovrebbe includere una tomografia computerizzata (TC) per confermare che la malformazione sospettata è ancora presente e per definirne l'anatomia vascolare prima di un possibile intervento chirurgico (3, 4, 5). Tuttavia, il *timing* dell'esecuzione della prima TC è ancora controverso. La RM potrebbe essere una buona alternativa alla TC per evitare l'esposizione alle radiazioni. Tuttavia, essa implica lunghi tempi di acquisizione delle immagini, per cui richiede che il paziente sia collaborante. Inoltre, non evidenzia le cisti con pareti sottili e le zone enfisematose altrettanto bene come la TC. Infine non è disponibile presso tutti i centri ospedalieri e richiede un personale esperto per l'interpretazione dei risultati. Tuttavia, la RM può essere considerata migliore della TC se si desidera studiare l'anatomia vascolare associata alla malformazione, specie se i vasi sono piccoli (23).

STRATEGIE TERAPEUTICHE

Nonostante la maggior parte delle MPC abbia una prognosi favorevole, con una sopravvivenza $>95\%$, esiste comunque il rischio di complicanze prenatali e postnatali. In caso di complicanze prenatali, le possibili opzioni terapeutiche sono la toracentesi, l'impianto di uno *shunt* pleuro-amniotico, la scleroterapia, l'ablazione con laser/radiofrequenze eco-guidate, la broncoscopia fetale e, in casi eccezionali, la chirurgia fetale (9). Quando si ritiene che la maturità polmonare sia sufficiente a garantire buone possibilità di sopravvivenza post-natale, l'espletamento del parto pretermine potrebbe rappresentare una scelta ragionevole. La somministrazione di betametassone alla madre durante il secondo trimestre di gestazione può indurre una regressione delle MPC e invertire l'idrope fetale (24). Gli steroidi riducono la produzione di liquido nei polmoni e ne aumentano il riassorbimento all'interno delle MPC, mimando in questo modo i cambiamenti fisiologici che avvengono nel terzo trimestre di gravidanza.

Nel caso in cui dopo la nascita si sviluppino sintomi o complicanze, innanzitutto bisogna stabilizzare il bambino il più velocemente possibile e subito dopo decidere se e come intervenire. Allo stato attuale, le MPC sono in genere rimosse attraverso la toracosopia video-assistita (VATS), un'alternativa sicura e pratica alla toracotomia (6). I vantaggi della VATS rispetto alla toracotomia includono un'incisione più piccola, minor dolore post-intervento, ospedalizzazione più breve e più rapida ripresa delle normali attività. Inoltre, la VATS consente una discriminazione significativamente più precisa tra il polmone normale e la zona affetta e una migliore visualizzazione di fessure e strutture vascolari. La lobectomia è raccomandata per la maggior parte delle MPC al fine di prevenire perdite d'aria nel postoperatorio e la persistenza di tessuto

appartenente alla malformazione che possa aumentare il rischio di trasformazione maligna (3). Tuttavia, per lesioni piccole e ben definite e in caso di malattia bilaterale o multilobare si ritengono adatte strategie operatorie che risparmino tessuto polmonare sano, come la segmentectomia. Nel caso in cui si sospetti un SP, l'esame angiografico potrebbe aiutare a confermare la presenza del vaso anomalo e a guidarne l'embolizzazione attraverso catetere (20). L'embolizzazione può comportare una regressione o una completa involuzione del SP, così come può correggere l'eventuale presenza di insufficienza cardiaca ad alta gittata (25). L'embolizzazione può essere considerata una possibile scelta terapeutica solo in assenza di sintomi. Inoltre, fino all'80% dei casi trattati può andare incontro a rivascolarizzazione. Pertanto, non c'è ancora consenso unanime su quali siano le condizioni ideali in cui si possa ricorrere all'embolizzazione come prima strategia d'intervento (26). Se gli esami di *imaging* suggeriscono la presenza di un enfisema lobare congenito, la gestione postnatale è conservativa, soprattutto in assenza di sintomi. Questo tipo di lesione generalmente regredisce nel tempo e non c'è evidenza che il polmone circostante benefici dell'intervento chirurgico. Tuttavia, se il lobo espanso causa sintomi respiratori alla nascita, la lobectomia è fortemente indicata. Mentre c'è consenso generale sul trattamento delle malformazioni sintomatiche, la gestione più adatta dei casi asintomatici è ancora controversa. Le opinioni emerse dalla letteratura sul tipo di procedura e su quando utilizzarla sono riassunte nella tabella 1.

Tab.1: Sintesi della letteratura sull'approccio interventistico o conservativo alle malformazioni polmonari congenite

	Dettagli sul tipo di intervento	Età all'intervento	Vantaggi	Svantaggi
Approccio interventistico	Intervento chirurgico elettivo in tutti i casi (4) Intervento chirurgico elettivo se cisti medie/grandi alla TC (26)	Entro i primi 6 mesi di vita	Prevenzione di possibili complicazioni tardive. Prevenzione dei rischi associate alla chirurgia in emergenza. (Possibile) prevenzione dello sviluppo di neoplasie. Maggior tempo per la crescita compensatoria del polmone. Normalizzazione della funzione polmonare a breve e lungo termine.	Potenziale morbidità e mortalità intraoperatoria. Non previene lo sviluppo di neoplasie in altre zone del polmone.
Approccio conservativo	Solo nei casi con cisti di piccole dimensioni (26). Dopo i 18 mesi di vita, epoca in cui una seconda TC viene effettuata per confermare la lesione (5). Follow-up clinico fino alla comparsa di sintomi o alla comparsa di cambiamenti radiografici nelle dimensioni della lesione, momento in cui l'intervento diventa necessario (6). TC annuale fino alla comparsa di sintomi, epoca in cui viene effettuato l'intervento chirurgico (7).	Alla fine del secondo anno di vita (5) Non precisata (6, 7)	Evita l'intervento chirurgico se la lesione regredisce spontaneamente	Rischio di sviluppo di complicazioni durante il periodo di "wait and see". Maggior morbidità intraoperatoria se compaiono sintomi. Anomala crescita del polmone se la lesione che comprime il parenchima polmonare non viene asportata. Rischio legato alle radiazioni. Rischio di perdita dei pazienti al follow-up.

Il trattamento può essere conservativo o chirurgico. Se si opta per un approccio "wait and see" (5, 27), bisognerebbe ripetere un esame di *imaging* polmonare a 18 mesi e, se questo conferma la lesione, bisognerebbe programmare l'intervento chirurgico intorno al secondo anno di vita (5). Il motivo dell'attesa è per verificare la possibile spontanea regressione della lesione. Alcuni

autori suggeriscono un atteggiamento conservativo fino alla comparsa dei sintomi oppure fino all'aumento delle dimensioni delle cisti all'*imaging* polmonare (6, 7). In alcuni studi viene riportato il suggerimento di ripetere la TC una volta all'anno fino a quando il paziente diventi sintomatico (7), ma ciò inevitabilmente comporta un'elevata esposizione alle radiazioni (6). L'approccio conservativo è associato al rischio che si sviluppino complicanze durante l'attesa e/o che i pazienti vengano persi al *follow-up*. Inoltre vi può essere una maggiore morbidità chirurgica se si opera in presenza di sintomi (6). La percentuale di casi nei quali, entro il primo anno di vita, una MPC può complicarsi con infezioni o anche regredire è variabile (6, 7, 11). Alcuni sostengono che l'intervento chirurgico elettivo sia l'opzione migliore per vari motivi, quali prevenire lo sviluppo di infezioni o neoplasie, esporre il paziente a minor rischio rispetto ad un intervento chirurgico in emergenza e lasciare al polmone più tempo per la crescita alveolare compensatoria (4). Tuttavia, esistono potenziali rischi operatori e, nonostante sia effettuata la resezione della lesione, è stato riportato che una neoplasia può sempre svilupparsi in qualsiasi altro punto dei polmoni(1). Inoltre non c'è consenso sull'età a cui effettuare l'intervento chirurgico. Un recente studio si è focalizzato sul *timing* ideale per eseguire l'intervento chirurgico, suggerendo di intervenire entro il primo anno di vita in quanto all'aumentare dell'età del bambino si prolungherebbe la durata dell'intervento, con aumento anche del rischio intra- e post-operatorio (28).

LE DOMANDE ANCORA IRRISOLTE

Le MPC rappresentano un gruppo eterogeneo di anomalie. Nonostante il numero di casi sospetti o diagnosticati precocemente sia aumentato, molti aspetti inerenti la gestione restano poco chiari o irrisolti. Per quanto riguarda la diagnosi, sebbene l'ecografia prenatale e la TC postnatale siano attualmente considerate le indagini *gold standard* nelle due diverse epoche, si tende ad utilizzare sempre più la RM, sia pre- sia post-natale (2). Tuttavia, i lunghi tempi di acquisizione delle immagini e il rumore dello *scanner* durante l'esame richiedono generalmente l'anestesia nei bambini più grandi di 6 mesi, quando la tecnica "*feed and wrap*" potrebbe non bastare più. Futuri progressi tecnologici permetteranno probabilmente di superare questi limiti e di conseguenza si potrà chiarire se la RM è uno strumento utile per la diagnosi post-natale di queste lesioni (6). Se sia raccomandabile un atteggiamento conservativo o interventistico nei pazienti asintomatici non è ancora chiaro, soprattutto a causa delle scarse conoscenze sulla storia naturale delle MPC. Sebbene la maggior parte dei bambini affetti non presenti sintomi e/o complicanze nel medio termine, una porzione non ben definita di pazienti può sviluppare neoplasie. È stato proposto un algoritmo per identificare gruppi ad alto rischio, che include elementi radiologici e l'analisi genetica di *DICER1*, un gene che sembra giocare un ruolo centrale in diversi tumori (1). Quali siano le indicazioni per l'intervento chirurgico e quando vada effettuato nei bambini asintomatici con MPC non è ancora chiaro, sottolineando la necessità di studi a lungo termine che coinvolgano un numero elevato di pazienti. Una buona opzione potrebbe essere una raccolta prospettica di dati attraverso registri nazionali e/o internazionali di pazienti sottoposti a *follow-up* a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bush A, Abel RM, Chitty LS, et al. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*. Philadelphia: Elsevier; 2019; 289-337.
- (2) Chowdhury MM, Chakraborty S. *Imaging of congenital lung malformations*. Semin Pediatr Surg 2015; 24: 168-175.
- (3) Baird R, Puligandla SP, Laberge JM. *Congenital lung malformations: informing best practice*. Semin Pediatr Surg 2014; 23: 270-277.
- (4) Chen HW, Hsu WM, Lu FL, et al. *Management of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration in newborns*. Pediatr Neonatol 2010; 51: 172-177.
- (5) Bush A. *Prenatal presentation and postnatal management of congenital thoracic malformations*. Early Hum Dev 2009; 85: 679-684.
- (6) Sueyoshi R, Okazaki T, Urushihara N, et al. *Managing prenatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation*. Pediatr Surg Int 2008; 24: 1111-1115.
- (7) Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, et al. *Perinatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not?* J Pediatr Surg 2004; 39: 329-334.
- (8) Swarr DT, Peranteau WH, Pogoriler J, et al. *Novel Molecular and Phenotypic Insights into Congenital Lung Malformations*. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 1328-1339.
- (9) Bush A. *Rare Lung Diseases: Congenital Malformations*. Indian J Pediatr 2015; 82: 833-840.
- (10) Langston C. *New concepts in the pathology of congenital lung malformations*. Semin Pediatr Surg 2003; 12: 17-37.
- (11) Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, et al. *Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions*. J Pediatr Surg 2009; 44: 1027-1033.
- (12) Delestrain C, Khen-Dunlop N, Hadchouel A, et al. *Respiratory Morbidity in Infants Born With a Congenital Lung Malformation*. Pediatrics. 2017; 1393: e20162988. Epub 2017.
- (13) Lakhoo K. *Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009; 94: 73-76.
- (14) Feinberg A, Hall NJ, Williams GM, et al. *Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features?* J Pediatr Surg 2016; 51: 33-7.
- (15) Rossi G, Gasser B, Sartori G, et al. *MUC5AC, cytokeratin 20 and HER2 expression and K-RAS mutations within mucinogenic growth in congenital pulmonary airway malformations*. Histopathology 2012; 60: 1133-1143.
- (16) Nasr A, Himidan S, Pastor AC, et al. *Is congenital cystic adenomatoid malformation a premalignant lesion for pleuropulmonary blastoma?* J Pediatr Surg 2010; 45: 1086-1089.
- (17) Murphy JJ, Blair GK, Fraser GC, et al. *Rhabdomyosarcoma arising within congenital pulmonary cysts: report of three cases*. J Pediatr Surg 1992; 27: 1364-1367.
- (18) Girsan AI, Hintz SR, Sammour R, et al. *Prediction of neonatal respiratory distress in pregnancies complicated by fetal lung masses*. Prenat Diagn 2017; 37: 266-272.
- (19) Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, et al. *Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung*. J Pediatr Surg 2002; 37: 331-338.
- (20) Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, et al. *Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations*. Pediatrics 2014; 133: 1285-1291.
- (21) Wong KKY, Flake AW, Tibboel D, Rottier RJ, Tam PKH. *Congenital pulmonary airway malformation: advances and controversies*. Lancet Child Adolesc Health 2018; 2: 290-297.
- (22) Shulman R, Sparks TN, Gosnell K, Blat C, Norton ME, Lee H, Gonzalez-Velez J, Goldstein RB. *Fetal Congenital Pulmonary Airway Malformation: The Role of an Objective Measurement of Cardiome-*

astinal Shift. Am J Perinatol 2018. Epub 2018/09/10. DOI: 10.1055/s-0038-1669909. PubMed PMID: 30199894.

- (23) Durell J, Lakhoo K. Congenital cystic lesions of the lung. Early Hum Dev 2014;90: 935-939.
- (24) Curran PF, Jelin EB, Rand L, Hirose S, Feldstein VA, Goldstein RB, Lee H. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. J Pediatr Surg 2010;45:145-150.
- (25) Borgia F, Santamaria F, Mollica C, et al. *Clinical benefits, echocardiographic and MRI assessment after pulmonary sequestration treatment.* Int J Cardiol 2017; 240: 165-171.
- (26) Khen-Dunlop N, Farmakis K, Berteloot L, et al. *Bronchopulmonary sequestrations in a paediatric centre: ongoing practices and debated management.* Eur J Cardiothorac Surg 2018; 54: 246-251.
- (27) Makhijani AV, Wong FY. *Conservative post-natal management of antenatally diagnosed congenital pulmonary airway malformations.* J Paediatr Child Health 2018; 54: 267-271.
- (28) Jelin EB, O'Hare EM, Jancelewicz T, et al. *Optimal timing for elective resection of asymptomatic congenital pulmonary airway malformations.* J Pediatr Surg 2018; 53: 1001-1005.

La Discinesia Ciliare Primaria

Primary ciliary dyskinesia

Nicola Ullmann, Lucia Lo Scalzo, Renato Cutrera

Dipartimento Pediatrico, U.O.C. Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Corrispondenza: Nicola Ullmann **e-mail:** nnicola.ullmann@opbg.net

Riassunto: La discinesia ciliare primaria (DCP) è una malattia rara, determinata dalla compromissione congenita della *clearance* muco-ciliare a causa di alterazioni della struttura e/o della funzione delle ciglia. Essa è caratterizzata da una serie di manifestazioni cliniche, tra cui tosse catarrale quotidiana, bronchite cronica che esita in bronchiectasie, rinosinusite persistente, otite media cronica secretiva, *situs inversus* nel 50% dei casi, infertilità e gravidanza ectopica. La diagnosi si basa su una combinazione di dati clinici e di test diagnostici. Test per la misurazione dell'ossido nitrico nasale e nuovi questionari specifici possono essere utili per lo *screening* della DCP, ma generalmente richiedono una conferma con test di funzionalità ciliare e dell'ultrastruttura. Il PICADAR score, di recente introduzione, può predire la probabilità di essere di fronte a un soggetto affetto da DCP sulla base delle risposte a 7 variabili predittive di un semplice questionario. I test genetici hanno un ruolo crescente nella diagnosi di DCP. Attualmente, le strategie terapeutiche non si basano su raccomandazioni specifiche per la malattia, ma in parte sulle evidenze disponibili per la fibrosi cistica. Il pilastro terapeutico include manovre di *clearance* delle vie aeree mediante la fisioterapia del torace e la somministrazione di antibiotici per il controllo delle infezioni respiratorie.

Parole chiave: discinesia ciliare primaria, bambini, bronchiectasie, *clearance* muco-ciliare.

Summary: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare disease characterized by congenital impairment of muco-ciliary clearance due to changes in the structure and/or function of the cilia. PCD presents a series of clinical manifestations, including daily wet cough, chronic bronchitis that results in bronchiectasis, persistent rhinosinusitis, chronic secretory otitis media, *situs inversus* in 50% of the cases, infertility and ectopic pregnancy. Diagnosis is based on a combination of clinical data and diagnostic tests. Measuring the production of nasal nitric oxide and a specific questionnaire are useful in PCD screening, but they generally require confirmation with tests that assess ciliary function and ultrastructure. The recently introduced PICADAR score can predict the probability of a subject to be affected by PCD based on the answers to 7 predictive variables from a simple questionnaire. Genetic tests play an increasing role in the diagnosis of PCD. Currently, therapeutic strategies are not based on specific recommendations for the disease, but are partly based on experience from cystic fibrosis. The therapeutic mainstay includes airway clearance maneuvers through chest physiotherapy and the administration of antibiotics to control respiratory infections.

Key words: primary ciliary dyskinesia, children, bronchiectasis, ciliary mucus clearance

INTRODUZIONE

La discinesia ciliare primaria (DCP) è una patologia clinicamente e geneticamente eterogenea, determinata da una compromissione congenita della *clearance* muco-ciliare a causa di alterazioni della struttura e/o della funzione delle ciglia respiratorie. Essa è una patologia rara, la cui prevalenza, che attualmente presenta un'elevata variabilità, è stimata tra 1:2.200 e 1:40.000. La prevalenza varia nei diversi Paesi, aspetto probabilmente dovuto alle percentuali di matrimoni tra consanguinei, alle differenze geografiche nei dati mutazionali, all'effetto fondatore di alcune mutazioni geniche o a un *iter* diagnostico che si avvale di esami complessi, a disposizione solo in pochi centri (1). La diagnosi di DCP, dunque, è spesso tardiva o può mancare completamente, a causa anche della scarsa conoscenza della malattia da parte degli operatori sanitari e della difficoltà a confermarla (2). I sintomi della DCP non sono specifici e non sorprende che i pazienti con *situs inversus* (SI) siano diagnosticati in età più precoce. In Europa, infatti, l'età media alla diagnosi è di 5,3 anni, mentre nei pazienti con SI associato si abbassa a 3,5 anni (3).

Nella Tabella 1 sono indicate le principali manifestazioni cliniche della DCP.

Tab.1: Manifestazioni cliniche della DCP		
Neonato	Bambino	Adulto
-Situs inversus -Distress respiratorio -Congestione nasale -Rinorrea persistente	-Situs inversus -Tosse catarrale cronica -Bronchiti/polmoniti -Bronchiectasie -Rinosinusiti (rara la poliposi nasale) -Agenesia di uno o più seni paranasali -Otite media ricorrente	-Situs inversus -Tosse catarrale cronica -Bronchiti/polmoniti -Bronchiectasie -Rinosinusiti e poliposi nasale -Agenesia di uno o più seni paranasali -Infertilità maschile -Gravidanza ectopica

FUNZIONALITÀ E STRUTTURA CILIARE

La DCP può essere causata da un difetto a livello dei polipeptidi dell'assonema delle ciglia o della coda dello spermatozoo, di proteine presenti nella membrana ciliare e nella matrice o di proteine necessarie per il corretto assemblaggio delle ciglia. Differenti componenti strutturali possono mancare o essere difettosi in diversi pazienti e, a seconda della natura della lesione, possono manifestarsi diverse manifestazioni cliniche (4, 5). Le ciglia mobili sono presenti sull'epitelio di tutto il tratto respiratorio, sulle cellule endoteliali che rivestono i ventricoli del sistema nervoso centrale, negli ovidotti del sistema riproduttivo femminile e nel flagello degli spermatozoi (6). Sono costituite di un assomero formato da nove coppie di microtubuli periferici che circondano un'unica coppia di microtubuli centrali. Ponti di nexina connettono coppie di micro-tubuli periferici adiacenti, ciascuna delle quali costituita di un micro-tubulo completo (micro-tubulo A) e di un micro-tubulo parziale (micro-tubulo B) e connessa mediante i raggi di connessione alla coppia di micro-tubuli centrali. Ogni micro-tubulo A ha due bracci, uno interno ed uno esterno, formati di dineina, proteina motoria in grado di fornire energia per il movimento ciliare. Ogni ciglio è formato inoltre da un corpo basale che, connettendosi al centrosoma, permette di ancorare il ciglio al citoplasma apicale della cellula. A livello dell'epitelio respiratorio, questo tipo di ciglia facilita l'espulsione delle secrezioni mucose, svolgendo un importante meccanismo di difesa delle vie aeree.

Le mutazioni nei geni che codificano la struttura assomale e gli elementi accessori delle ciglia possono portare a DCP. Alcune mutazioni causano un'alterazione ultrastrutturale, altre una funzione ciliare anomala con ultrastruttura preservata.

GENETICA E DIFETTO CILIARE

Nella maggior parte dei casi la DCP è ereditata come malattia autosomica recessiva, sebbene siano noti modelli di ereditarietà legati al cromosoma X. Attualmente sono stati descritti 40 geni, ma questo numero è destinato ad aumentare nei prossimi anni. Molti dei difetti genetici sono stati correlati ad alterazioni in specifici elementi ultrastrutturali: bracci esterni di dineina (*DNAH5*, *DNAH9*, *DNAH12*, *DNAI1*, *ARMC4*, *CCDC103*), bracci interni di dineina (*DNALI1*), raggi di connessione ed apparato centrale (*RSPH4A*, *RSPH9*).

I modelli di battito ciliare sono anche stati collegati a specifici difetti genetici e ultrastrutturali (7). I difetti del braccio esterno della dineina, con o senza anomalie del braccio interno, portano a ciglia praticamente immobili, mentre i difetti dell'apparato centrale creano moti circolari e vorticosi (8).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

A qualsiasi età, la DCP presenta un'elevata variabilità nella presentazione clinica, sebbene le

principali manifestazioni siano le infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore e inferiore.

-Manifestazioni polmonari

I neonati con DCP spesso presentano *distress* respiratorio caratterizzato da dispnea con tachipnea e lieve ipossiemia che talvolta richiede ossigenoterapia (9). Quando il bambino cresce, si riscontrano comunemente tosse catarrale ed espettorazione di materiale mucopurulento. I pazienti presentano infezioni ricorrenti delle basse vie aeree, sviluppando bronchiti e broncopolmoniti. Nella prima infanzia i principali agenti infettanti, rilevati dalle colture dell'espettorato, sono *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, mentre in età adulta soprattutto *Pseudomonas aeruginosa* e micobatteri non tubercolari.

La radiografia del torace e la tomografia computerizzata ad alta risoluzione mostrano un grado moderato di iperinflazione, ispessimento peribronchiale, atelettasie e bronchiectasie (10). Sebbene lo sviluppo delle bronchiectasie aumenti in età adulta, esse sono state evidenziate anche nei bambini con PCD, soprattutto nel lobo polmonare medio ed in quelli inferiori (11). La spirometria spesso rivela un'ostruzione delle vie respiratorie da lieve a moderata, con risposta variabile ai broncodilatatori.

-Rinosinusiti

L'ostruzione nasale e/o la rinorrea persistente è molto comune a tutte le età e presente in quasi il 100% delle persone con DCP anche nel primo anno di vita (12). Fin dall'età pediatrica sono presenti sintomi da sinusite cronica e alla tomografia computerizzata è talvolta riscontrabile l'agenesia dei seni frontali e sfenoidali (13). La poliposi nasale è frequentemente presente ed è più tipica dell'età adulta. I pazienti con DCP possono anche presentare un alterato o assente senso dell'olfatto.

-Otiti

L'otite media effusiva cronica con episodi ricorrenti di otite media acuta è presente durante l'infanzia e l'adolescenza, ma diventa molto meno frequente dopo la pubertà (14). L'insorgenza di una ipoacusia trasmissiva è comune.

-Situs inversus

Il SI nella DCP si verifica generalmente come un'inversione completa del sistema circolatorio e dei visceri ed è presente in circa il 50% dei pazienti. Nel periodo prenatale, in presenza di questo reperto identificato ecograficamente, può essere posto il sospetto di DCP. Quest'anomalia è conseguente ad un'alterazione a carico delle ciglia nodali. Questo tipo di ciglia è presente solo durante lo sviluppo embrionale ed è caratterizzato da un movimento rotazionale, causando un flusso sinistrorso di fattori di trascrizione (15). Si parla di sindrome di Kartagener quando il SI è presente in un paziente affetto da DCP.

-Fertilità

Frequentemente gli uomini con DCP sono infertili per l'anomala o assente motilità spermatica, mentre le donne possono avere gravidanze ectopiche ed uno stato di sub-fertilità a causa della compromissione della funzione ciliare nelle tube di Falloppio (16). I pazienti di sesso maschile dovrebbero essere informati sulla possibile infertilità e dovrebbe essere effettuata l'analisi dello sperma.

-Altre comorbidità

Esistono una serie di condizioni cliniche che, nel caso vengano diagnosticate, richiedono di escludere la DCP, in particolare se esiste una storia familiare o se il paziente ha altre caratteristiche cliniche tipiche della patologia. Esse sono: la presenza di cardiopatie congenite complesse, soprattutto se con disordini di lateralità, l'asplenia, il rene policistico, l'idrocefalo, l'atresia biliare e la retinite pigmentosa (17). L'alterazione ultrastrutturale delle ciglia primarie si associa a queste differenti patologie.

DIAGNOSI

Come descritto nelle linee guida pubblicate dall'*European Respiratory Society*, per una diagnosi accurata di DCP sono necessari una combinazione di test diagnostici e un fenotipo clini-

co tipico. Non è stato infatti definito alcun test diagnostico “gold standard” per questa patologia (18). Il test per la misurazione dell’ossido nitrico nasale può essere utile per lo *screening*, ma richiede una conferma con test di funzionalità ciliare e dell’ultrastruttura. Il ruolo dei test genetici sta cambiando con l’identificazione di un maggior numero di mutazioni che causano la DCP e che, quando sono riscontrate, permettono di formulare diagnosi.

Di recente è stato introdotto un questionario (il PICADAR score), utile per valutare la probabilità che un paziente con tosse catarrale persistente insorta nella prima infanzia sia affetto da DCP. Il punteggio finale (tabella 2) è frutto della somma dei punteggi relativi a 7 variabili predittive. I pazienti con un punteggio PICADAR ≥ 10 hanno più del 90% di probabilità di risultare positivi ai test per la DCP, mentre un punteggio ≥ 5 indica più dell’11% di possibilità di avere la DCP(20). Data la rarità della patologia e la difficoltà dell’analisi e dell’interpretazione dei test, la diagnosi andrebbe confermata in un centro specialistico di riferimento.

Tab. 2: Tabella PICADAR score (modificata da 20)

Il paziente ha una storia di tosse catarrale quotidiana insorta nella prima infanzia?			SI: completare il questionario NO: STOP, non procedere con il questionario
Domanda	Risposta	Punteggio	
Il paziente è nato a termine oppure no?	A termine	2	
Ha presentato sintomi respiratori nel periodo neonatale (tachipnea, tosse, polmonite, ecc)?	Sì	2	
È stato ricoverato in terapia intensiva neonatale?	Sì	2	
Ha un’alterazione della lateralità (<i>situs inversus</i> o eterotassia)?	Sì	4	
Ha un difetto cardiaco congenito?	Sì	2	
Ha una rinite persistente?	Sì	1	
Ha presentato sintomi cronici a carico dell’orecchio o alterazioni dell’udito?	Sì	1	
Punteggio totale:			

-Ossido nitrico nasale

La misurazione della quantità di ossido nitrico nasale (nNO), che è molto bassa o assente nei pazienti con DCP, è un test di *screening* utile per pazienti di età ≥ 5 anni con sospetto clinico di DCP (18). Il test è sensibile, rapido e non invasivo ed i suoi risultati sono immediatamente disponibili. È stato riportato che un valore di nNO inferiore a 77 nl/min suggerisce fortemente la DCP, con una sensibilità del 94% e una specificità del 84% (19). Tuttavia, in alcuni casi dimostrati di DCP i livelli di nNO possono essere normali. Ciò evidenzia che i pazienti con elevato sospetto clinico per DCP devono essere valutati mediante procedure diagnostiche aggiuntive. È importante sottolineare che altre condizioni respiratorie, come la fibrosi cistica e l’infezione virale acuta, possono presentarsi con bassi valori di nNO (21).

-*Analisi della funzione e della struttura ciliare* La diagnosi di DCP richiede l’analisi delle cellule dell’epitelio ciliato per studiarne sia la struttura, sia la funzione. I campioni di epitelio ciliato si possono ottenere mediante *brushing* nasale o mediante broncoscopia. È importante che il paziente non presenti e non abbia presentato nelle 4-6 settimane precedenti infezioni acute delle vie aeree superiori; ciò minimizza il rischio di ottenere campioni di ciglia scarsi o con discinesia secondaria.

Le linee guida dell’*European Respiratory Society* suggeriscono di eseguire, per pazienti con caratteristiche cliniche suggestive di DCP, prima la video-microscopia ad alta velocità (HSVA) e successivamente di procedere alla microscopia elettronica a trasmissione (TEM) se l’HSVA è anormale o inconclusiva (18). L’HSVA viene utilizzata per determinare se le ciglia hanno normale coordinazione, frequenza e *pattern* di battito. L’analisi TEM viene eseguita quando la diagnosi è incerta dopo HSVA, ma può anche essere eseguita per identificare il tipo di anomalia strutturale. La TEM può essere diagnostica se sono identificati i difetti ultrastrutturali ciliari distintivi (21). Tuttavia, la TEM può essere normale in circa il 10-20% dei pazienti con DCP e pertanto non può essere considerata come singolo test diagnostico.

-Coltura cellulare

La coltura cellulare viene utilizzata per risolvere i danni secondari che possono mimare la DCP, riducendo quindi i falsi positivi (22).

-Test genetico

In un paziente con caratteristiche cliniche fortemente suggestive per DCP la diagnosi finale può essere confermata con test genetici che mostrano omozigosi o eterozigosi composta per varianti patogene. Il ruolo dei test genetici per la diagnosi di DCP si sta evolvendo con la crescente disponibilità di pannelli genetici estesi (23).

-Misure di trasporto mucociliare

Misurare il trasporto mucociliare con tracciante radioattivo è un test di *screening* della funzione ciliare, ma non standardizzato e ad oggi non più raccomandato. Il tempo di saccarina non è un test di *screening* affidabile per DCP.

TRATTAMENTO

Attualmente, le strategie terapeutiche della DCP non si basano su raccomandazioni validate specifiche per la malattia, ma in parte sulle evidenze disponibili per la fibrosi cistica, nonostante le differenze nella fisiopatologia dei due disturbi. In generale, il trattamento deve essere individualizzato in base al decorso clinico specifico del paziente.

Il cardine del trattamento della DCP è rappresentato dalla *clearance* delle vie aeree, dal controllo e dalla prevenzione delle infezioni e dall'eliminazione di fattori scatenanti, incluso il fumo passivo. Gli interventi per migliorare la *clearance* delle secrezioni e ridurre le infezioni respiratorie comprendono la fisioterapia quotidiana e il trattamento antibiotico precoce delle infezioni respiratorie. La terapia antibiotica (meglio se guidata dall'antibiogramma dell'esame colturale dell'espettorato) va impostata a dosaggi adeguati non appena si verificano peggioramenti dei sintomi, delle secrezioni respiratorie o della funzionalità respiratoria.

Il trattamento precoce delle infezioni respiratorie può ritardare l'insorgenza delle bronchiectasie e minimizzare la perdita progressiva della funzione polmonare. L'efficacia dell'utilizzo della soluzione ipertonica nebulizzata e degli agenti mucolitici (ad esempio, DNasi) non è molto chiara nella DCP (24). È sempre consigliabile la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica. Per i pazienti con riacutizzazioni ricorrenti, può essere presa in considerazione una terapia antibiotica profilattica, spesso con un macrolide.

La gestione medica della rinosinusite cronica include il lavaggio nasale con soluzione salina, i glucocorticoidi inalatori per la poliposi nasale e la terapia antibiotica per le riacutizzazioni. In un sottogruppo di pazienti possono essere necessari interventi chirurgici di competenza otorinolaringoiatrica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Mirra V, Werner C, Santamaria F. *Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies*. Front Pediatr 2017; 5: 135.
- (2) Coren ME, Meeks M, Morrison I, et al. *Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history*. Acta Paediatr 2002; 91: 667- 669.
- (3) Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. *Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children*. Eur Respir J 2010; 36: 1248-1258.
- (4) Vallet C, Escudier E, Roudot-Thoraval F, et al. *Primary ciliary dyskinesia presentation in 60 children according to ciliary ultrastructure*. Eur J Pediatr 2013; 172: 1053.
- (5) Davis SD, Ferkol TW, Rosenfeld M, et al. *Clinical features of childhood primary ciliary dyskinesia by genotype and ultrastructural phenotype*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 191: 316.
- (6) Horani A, Ferkol TW, Dutcher SK, et al. *Genetics and biology of primary ciliary dyskinesia*. Paediatr Respir Rev 2016; 18: 18-24.
- (7) Horani A, Ustione A, Huang T, et al. *Establishment of the early cilia preassembly protein complex during motile ciliogenesis*. Proc Nat Acad Sci USA 2018; 115: 1221-1228.
- (8) Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C. *Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia*. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 518-524.
- (9) Mullowney T, Manson D, Kim R, et al. *Primary ciliary dyskinesia and neonatal respiratory distress*. Pediatrics 2014; 134: 1160-1166.
- (10) Santamaria F, Montella S, Tiddens HAWM, et al. *Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia*. Chest 2008; 134: 351.
- (11) Kennedy MP, Noone PG, Leigh MW, et al. *High-resolution CT of patients with primary ciliary dyskinesia*. AJR Am J Roentgenol 2007; 188: 1232.
- (12) Leigh MW, Pittman JE, Carson JL, et al. *Clinical and genetic aspects of primary ciliary dyskinesia/Kartagener syndrome*. Genet Med 2009; 11: 473.
- (13) Pifferi M, Bush A, Caramella D, et al. *Agenesis of paranasal sinuses and nasal nitric oxide in primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2011; 37: 566-571.
- (14) Leigh MW, Zariwala MA, Knowles MR. *Primary ciliary dyskinesia: improving the diagnostic approach*. Curr Opin Pediatr 2009; 21: 320.
- (15) Pennekamp P, Menchen T, Dworniczak B, et al. *Situs inversus and ciliary abnormalities: 20 years later what is the connection?* Cilia 2015; 4: 1.
- (16) Afzelius BA. *Cilia-related diseases*. J Pathol 2004; 204: 470-477.
- (17) Kennedy MP, Omran H, Leigh MW, et al. *Congenital heart disease and other heterotaxic defects in a large cohort of patients with primary ciliary dyskinesia*. Circulation 2007; 115: 2814.
- (18) Lucas JS, Barbato A, Collins SA, et al. *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2017; 4: 49.
- (19) Collins SA , Behan L , Harris A , et al. *The dangers of widespread nitric oxide screening for primary ciliary dyskinesia*. Thorax 2016; 71:560-1
- (20) Behan L, Dimitrov BD, Kuehni CE, et al. *PICADAR: a diagnostic predictive tool for primary ciliary dyskinesia*. Eur Respir J 2016; 47: 1103-1112.
- (21) Boon M, Smits A, Cuppens H, et al. *Primary ciliary dyskinesia: critical evaluation of clinical symptoms and diagnosis in patients with normal and abnormal ultrastructure*. Orphanet J Rare Dis 2014; 9: 11.
- (22) Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. *Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children*. Eur Respir J 2009; 34: 1264.
- (23) Djakow J, Kramná L, Dušátková L, et al. *An effective combination of sanger and next generation sequencing in diagnostics of primary ciliary dyskinesia*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 498.
- (24) ten Berge M, Brinkhorst G, Kroon AA, et al. *DNase treatment in primary ciliary dyskinesia-- assessment by nocturnal pulse oximetry*. Pediatr Pulmonol 1999; 27: 59.

Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica in età pediatrica

Non-cystic fibrosis bronchiectasis in children

Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

SOD Pediatria ad indirizzo Pneumo-Endocrino-Immuno-Infettivologico, Dipartimento Materno-Infantile, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

Corrispondenza: Vittorio Romagnoli, **e-mail:** vittorio.romagnoli@ospedaliriuniti.marche.it

Riassunto: Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica rappresentano una condizione patologica caratterizzata da dilatazione bronchiale secondaria ad un danno cronico della parete delle vie aeree. Dati epidemiologici ne suggeriscono un'aumentata incidenza negli ultimi anni, in parte secondaria alla maggior sensibilità diagnostica derivata dall'utilizzo della tomografia. A fronte di un'eterogeneità eziologica, che comprende precedenti infezioni del tratto respiratorio inferiore, difetti immunitari, discinesia ciliare primaria, sindrome da inalazione o anomalie anatomico-strutturali delle vie respiratorie, il quadro clinico è caratterizzato da tosse produttiva persistente e infezioni respiratorie ricorrenti. Sebbene studi clinici randomizzati controllati e linee guida in età pediatrica siano carenti, le opzioni terapeutiche prevedono come essenziali antibiotico-terapia e fisioterapia respiratoria. Obiettivi del trattamento sono controllo dei sintomi, riduzione delle riacutizzazioni, prevenzione della progressione del danno polmonare ed assicurare un normale accrescimento ed un miglioramento della qualità di vita. La ricerca di nuovi trattamenti, per ora quasi esclusivamente limitata all'età adulta, mira ad interrompere il circolo vizioso fisiopatologico sottostante, agendo su infezione cronica, infiammazione e *clearance* muco-ciliare. Approfondire la conoscenza dei diversi *pattern* infiammatori e del microbioma delle vie aeree potrebbe permettere lo sviluppo di nuovi trattamenti mirati e personalizzati.

Parole chiave: bronchiectasie, bambini

Summary: Non-cystic fibrosis bronchiectasis (NCFB) is a chronic pulmonary disorder usually defined as an irreversible dilatation of damaged bronchi, with an increased prevalence noted worldwide. NCFB is associated with a wide variety of disorders, including pulmonary infectious diseases, immunodeficiency, primary ciliary dyskinesia, aspiration and congenital malformation. Clinical presentation is characterized by chronic “wet” cough with recurrent pulmonary exacerbations. Paediatric randomized controlled trials (RCTs) and guidelines are still scarce, with treatment options mainly based on antibiotics and pulmonary rehabilitation. Therapy aims to improve quality of life, reduce the frequency and severity of exacerbations, prevent complications and preserve lung function. The development of new treatments attempts to influence the vicious cycle that involves inflammation, infection and impairment of mucociliary clearance, but at present there are only few RCTs in children. Increased knowledge of airways inflammatory and microbiological aspects in NCFB could lead to develop personalised care in the future.

Key words: bronchiectasis, children

INTRODUZIONE

Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica (NCFB) definiscono una patologia polmonare cronica caratterizzata da abnorme dilatazione del lume delle vie aeree, progressiva ed irreversibile, in rapporto ad un danno strutturale della parete bronchiale. Sebbene l'epidemiologia sia ancora solo parzialmente conosciuta, è noto come la prevalenza vari molto tra le popolazioni, verosimilmente in relazione a fattori genetici ed ambientali. In alcune popolazioni è particolarmente elevata, come in Australia centrale, dove quasi un bambino indigeno su 68 ne è affetto (1). Esistono, invece, poche stime di prevalenza affidabili per i paesi occidentali, per i quali l'estrapolazione dai dati pubblicati suggerisce una prevalenza estremamente variabile, compresa tra 0.2 e 735 casi ogni 100.000 bambini (2). Dati recenti suggeriscono un incremento del 40% della prevalenza di bronchiectasie in età adulta nel Regno Unito dal 2004 al 2014 (3), dato non applicabile direttamente all'età pediatrica, ma che evidenzia la crescente necessità di ricerca in ambito fisiopatologico e terapeutico.

ASPETTI FISIOPATOLOGICI ED EZIOLOGICI

La dilatazione bronchiale secondaria al danno di parete è causata dal perpetuarsi di infezione e infiammazione persistenti delle vie aeree (4). L'ipotesi del "circolo vizioso" di Cole rappresenta il modello patogenetico maggiormente riconosciuto: ad un iniziale insulto a livello del tratto respiratorio inferiore tale da compromettere la *clearance* muco-ciliare consegue stasi di secrezioni, attivazione della cascata infiammatoria e ricorrenza di infezioni, che si perpetuano conducendo al danno polmonare progressivo (4).

In questo processo possono avere un ruolo determinante alcuni batteri (*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*), capaci di inibire la funzione ciliare e provocare un danno diretto all'epitelio ciliato. Il processo infiammatorio sottostante è primariamente neutrofilico, legato alla persistenza dell'infezione batterica. I neutrofili, richiamati da chemochine, si accumulano nella mucosa bronchiale, dove, tramite il rilascio di mediatori, digeriscono componenti strutturali della parete delle vie aeree (con conseguente dilatazione), stimolano la produzione di muco e riducono ulteriormente la *clearance* muco-ciliare (5).

Tra le cause più comunemente attribuite allo sviluppo di bronchiectasie, esclusa la fibrosi cistica (FC), sono da annoverare infezioni, difetti immunitari, aspirazione polmonare ricorrente, inalazione di corpo estraneo, discinesia ciliare primaria (DCP), anomalie anatomico-strutturali delle vie aeree e più raramente asma e bronchiolite obliterante (tabella 1).

Tab.1: Fattori predisponenti allo sviluppo di NCFB in età pediatrica

Modificata da (5) (NCFB: bronchiectasie non correlate alla Fibrosi Cistica)

Nessuna condizione associata	34%
Infezioni	19%
Polmonite (batterica/virale)	61%
Morbillo	14%
Tubercolosi	11%
Pertosse	5%
Altro:	9%
Polmonite interstiziale	
Varicella	
Aspergillosi broncopolmonare allergica	
Altre (polmonite neonatale, adenovirus, ...)	
Difetti immunitari primitivi	17%
Deficit linfociti B	74%
Immunodeficienze combinate	10%
Deficit linfociti T	7%
Malattia granulomatosa cronica	5%
Altro	4%
Aspirazione polmonare ricorrente/corpo estraneo	10%
Discinesia ciliare primaria	7%
Anomalie anatomico-strutturali delle vie aeree	4%
Fistola tracheo-esofagea	52%
Patologia polmonare cistica	19%
Altro:	29%
Cisti broncogenica	
Tracheomalacia	
Enfisema lobare congenito	
Altro	
Difetti immunitari secondari	3%
Altro	6%
Asma	
Bronchiolite obliterante	
Patologie osteo-articolari	
Altro	

In più del 30% dei casi non è possibile riconoscere una condizione associata (6).

ASPETTI CLINICI

I bambini con NCFB solitamente manifestano una sintomatologia respiratoria cronica. I sintomi cardine sono tosse produttiva persistente ed infezioni ricorrenti delle basse vie aeree (7). Altri sintomi respiratori riportati con diversa frequenza sono il respiro sibilante ricorrente, presente nel 40-70% dei casi, e la scarsa tolleranza all'esercizio fisico (7). L'emottisi è rara in età pediatrica (2). Sintomi e segni sistemici, come lo scarso accrescimento ponderale, sono spesso lievi o assenti, soprattutto nelle fasi precoci. Altri segni possono suggerire una patologia sottostante, come infezioni suppurative dell'orecchio medio o dei seni paranasali e destrocardia nella DCP.

PERCORSO DIAGNOSTICO

Il percorso diagnostico prevede conferma radiologica e ricerca di eventuali fattori predisponenti e/o patologie sottostanti suscettibili di trattamenti specifici, in grado di orientare gestione e prognosi della malattia.

Indagini radiologiche

La radiografia del torace è relativamente poco sensibile per la diagnosi di bronchiectasie.

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione è il *gold standard* nel definire e caratterizzare tali lesioni (1). I principali segni riscontrabili includono: incremento del rapporto bronco/arteria polmonare, definito come rapporto tra diametro del lume bronchiale e diametro dell'arteria d'accompagnamento in sezione trasversa (>0.8 in età pediatrica); ispessimento della parete bronchiale; assenza del *tapering* bronchiale; presenza di strutture bronchiali riconoscibili nei campi polmonari periferici; presenza di *mucus plugging* (accumulo di secrezioni nei bronchi interessati); perfusione a mosaico ed *air trapping* (1). Le bronchiectasie possono essere classificate in cilindriche, varicose e cistiche-sacculari, associate rispettivamente a quadri di maggior severità, o distinte in diffuse e localizzate, le prime suggestive di un disordine sistemico sottostante e le seconde di cause locali (es: corpo estraneo intra-luminale o compressione *ab extrinseco*).

La diagnosi radiologica in età pediatrica deve sempre essere posta con cautela poiché una regressione delle lesioni radiologiche è stata descritta dopo adeguato trattamento (8).

Ricerca di eventuali fattori predisponenti

Un pannello di approfondimenti mandatori in bambini con bronchiectasie prevede l'esclusione della diagnosi di FC tramite test del sudore e di difetti immunologici eseguendo emocromo, dosaggio delle Ig sieriche e valutazione del titolo anticorpale vaccinale. Ulteriori approfondimenti sono indicati in presenza di dati anamnestico-clinici suggestivi e possono comprendere lo studio delle mutazioni del gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane regulator*), delle sottopopolazioni linfocitarie e delle sottoclassi di IgG nel sospetto di FC "atipica" o di immunodeficit.

Per escludere la DCP possono essere utili la determinazione dell'ossido nitrico nasale come test di *screening*, eventualmente il *brushing* nasale per lo studio ultrastrutturale delle ciglia e/o l'indagine genetica. Altri esami includono lo studio della deglutizione con contrasto nel sospetto di aspirazione polmonare ricorrente, l'intradermoreazione di Mantoux, specie in presenza di bronchiectasie localizzate, e il test per il virus dell'immunodeficienza umana (1, 9, 10).

Ulteriori indagini

Le prove di funzionalità respiratoria (PFTs) evidenziano solitamente una sindrome disventilatoria ostruttiva. È stato documentato come ogni riacutizzazione che richiede ricovero ospedaliero comporti una riduzione del FEV_1 pari all'1.6% (11).

Altre metodiche sono in fase di studio, come la valutazione dei volumi polmonari statici e la tecnica del *wash-out* di gas inerti, tra cui il *lung clearance index* (LCI). Quest'ultimo è risultato significativamente aumentato in pazienti adulti con NCFB rispetto a controlli sani, mostrando una relazione lineare negativa tra LCI e FEV_1 . Studi in pazienti adulti con NCFB in fase di riacutizzazione hanno

evidenziato un miglioramento delle PFTs dopo trattamento, in assenza di modifiche significative del LCI, reputato poco sensibile nel riscontrare variazioni clinicamente significative nel breve termine (12).

L'esame broncoscopico, oltre a documentare eventuali fattori predisponenti quali stenosi congenite o acquisite, è utile nell'identificazione microbiologica degli agenti patogeni coinvolti e nella valutazione dello stato infiammatorio delle vie aeree. L'*H. influenzae* è il germe più frequentemente isolato nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL) di pazienti pediatrici con NCFB, seguito da *S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*. Lo *P. aeruginosa*, frequente in adulti con NCFB o in pazienti con FC, è considerato indicatore di patologia più avanzata ed è spesso isolato in pazienti pediatrici con co-morbidità (7, 13). Studi su BAL hanno riscontrato un *biofilm* batterico in quasi il 90% dei bambini con NCFB, suggerendo un suo ruolo chiave nel perpetuarsi del circolo vizioso infezione-infiammazione (14). I risultati delle analisi di cellularità e del profilo citochinico su BAL in bambini con NCFB hanno documentato la presenza di neutrofilia nelle vie aeree come profilo infiammatorio dominante (15); tuttavia in alcune coorti è stata evidenziata un'infezione eosinofila in un sottogruppo non trascurabile (fino al 34% dei soggetti) (13). Il BAL dei pazienti con NCFB presenta inoltre elevati livelli di mediatori pro-infiammatori, tra cui le metallo-proteasi tipo 8 e 9, l'elastasi neutrofila, il *tumor necrosis factor* alfa e l'IL-8, la cui mancata regolazione riveste un ruolo chiave nella persistenza dell'infezione (7).

ASPETTI TERAPEUTICI

L'importanza di un adeguato e precoce trattamento è sottolineata dai dati di letteratura, da cui si evince la possibilità di migliorare la funzione polmonare e mantenerla stabile nel tempo (11) e la possibile reversibilità delle bronchiectasie in età pediatrica (16). Il trattamento ha pertanto non solo lo scopo di prevenire la progressione della malattia e/o ottenerne la risoluzione, ma anche l'obiettivo di migliorare la qualità di vita, ridurre frequenza e severità delle riacutizzazioni e minimizzare le possibili complicazioni (17). Sebbene studi clinici randomizzati controllati (RCTs) e linee guida in età pediatrica siano ancora estremamente scarsi, le opzioni terapeutiche, basate principalmente sull'opinione di esperti o estrapolate da studi in pazienti adulti o con FC, prevedono come essenziali l'antibiotico-terapia e la fisioterapia respiratoria (*airway clearance techniques*, ACTs) (1, 9, 10).

Fisioterapia respiratoria

Tutti i pazienti con bronchiectasie dovrebbero eseguire un *training* da parte di personale esperto sulla corretta esecuzione delle ACTs, poiché in grado di migliorare l'espettorazione, alcuni indicatori di funzionalità polmonare e la percezione soggettiva dei sintomi. Le diverse ACTs disponibili andrebbero scelte in base all'esperienza del personale, alle necessità cliniche del paziente e alle soggettive preferenze, in modo da ottimizzare la *compliance*. L'uso combinato di β_2 -agonisti e soluzione salina ipertonica prima delle ACTs è considerato utile nell'implementare la *clearance* delle secrezioni bronchiali (17).

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica può essere impiegata a lungo termine per ridurre la carica batterica a livello delle vie aeree, interrompendo il circolo infezione-infiammazione, e prevenire le riacutizzazioni oppure in fase acuta per trattare ed eradicare un'eventuale infezione (1). In bambini con NCFB non sono attualmente disponibili studi specifici per l'eradicazione dello *P. aeruginosa*, per cui vengono solitamente condivise le indicazioni derivate da popolazioni con FC (1) (tabella 2).

Tab. 2: Trattamento antibiotico delle riacutizzazioni infettive nelle NCFB in età pediatrica. Mod. da (1, 17)

	Riacutizzazioni lievi-moderate (terapia orale)*	Riacutizzazioni severe - mancata risposta a terapia orale (terapia endovenosa)*
Terapia empirica [#]	- Amoxicillina - Amoxicillina/ac. clavulanico - Ciprofloxacina +/- antibiotici inalatori se recenti colture positive per P. aeruginosa	- Ampicillina (amoxicillina), amoxicillina/ac. clavulanico - Cefotaxime, ceftriaxone - Piperacillina/tazobactam o ceftazidime + tobramicina se recenti colture positive per P. aeruginosa
Patogeni specifici		
<i>Haemophilus influenzae</i> B-lattamasi negativo	Amoxicillina	Ampicillina (amoxicillina)
B-lattamasi positivo	Amoxicillina/ac. clavulanico	- Amoxicillina/ac. clavulanico - Cefotaxime, ceftriaxone
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Amoxicillina	Ampicillina (amoxicillina)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Amoxicillina/ac. clavulanico	- Amoxicillina/ac. Clavulanico - Cefotaxime, ceftriaxone
<i>Staphylococcus aureus</i> Meticillino-sensibile	- Flucloxacillina - Amoxicillina/ac. clavulanico - Claritromicina	- Flucloxacillina - Cefalosporina
Meticillino-resistente	- Rifampicina + trimetoprim - Clindamicina Consultare centro specialistico	- Vancomicina - Teicoplanina - Linezolid Consultare centro specialistico
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacina (max 14 giorni) +/- antibiotici inalatori	Piperacillina/tazobactam o ceftazidime + tobramicina
Micobatteri non tubercolari	Consultare centro specialistico	Consultare centro specialistico

* Consultare un centro specialistico se anamnesi di reazioni ad antibiotici, ipersensibilità o potenziali interazioni farmacologiche. Utilizzare Claritromicina se anamnesi positiva per pregressa reazione da ipersensibilità immediata alla penicillina

[#] La terapia antibiotica empirica deve essere guidata da età del paziente, severità del quadro, precedenti esami culturali (se disponibili), precedenti risposte al trattamento e disponibilità locale di antibiotici.

TERAPIA ANTIBIOTICA A LUNGO TERMINE

La somministrazione di antibiotici a lungo termine (>3 mesi) è raccomandata nei pazienti con frequenti riacutizzazioni (>3 all'anno) (1, 9, 10). Le principali strategie terapeutiche comprendono macrolidi, altri antibiotici orali ed antibiotici per via inalatoria (1).

I macrolidi hanno documentate proprietà antibatteriche, immuno-modulatorie e modulanti le secrezioni delle vie aeree. In uno studio condotto in Australia e Nuova Zelanda su 89 bambini indigeni di età compresa tra 1 e 8 anni trattati con azitromicina (30 mg/kg una volta alla settimana per 1-2 anni) *versus* placebo, il gruppo che assumeva azitromicina presentava nel periodo di studio un numero di riacutizzazioni respiratorie significativamente più basso rispetto al gruppo placebo [Incidence Rate Ratio (IRR), 0.5; 95% CI, 0.35-0.71; $p < 0.0001$] (18). Nel gruppo trattato con azitromicina si è riscontrato un aumento significativo di ceppi batterici resistenti ai macrolidi, in particolare ceppi di *S. aureus*. A causa delle preoccupazioni legate all'induzione di antibiotico-resistenza, l'uso di macrolidi a lungo termine è generalmente raccomandato con cautela e solo nei bambini con frequenti riacutizzazioni e in assenza di infezione da micobatteri non tubercolari (1). Altri antibiotici orali a lungo termine sono talvolta utilizzati, ma non esistono evidenze da RCTs tali da supportarne l'utilizzo routinario nella pratica clinica.

L'impiego di antibiotici per via inalatoria permette di raggiungere elevate concentrazioni a livello delle vie aeree inferiori, con minima tossicità sistemica. Sebbene alcuni antibiotici topici (ciprofloxacina, tobramicina, gentamicina, colistina e aztreonam) siano stati studiati in età adulta con diversi benefici (19), al momento non sono disponibili evidenze adeguate per supportarne l'utilizzo in età pediatrica.

Le attuali linee guida (1,9,10) ne consigliano l'impiego in soggetti con colonizzazione da *P. aeruginosa* e frequenti riacutizzazioni nonostante l'uso di antibiotici per via orale o con controindicazione all'utilizzo di macrolidi.

Terapia antibiotica nelle riacutizzazioni infettive

La definizione di riacutizzazione infettiva si basa sulla valutazione di elementi clinici quali aumento della tosse o cambiamento delle sue caratteristiche per più di 3 giorni, associati a sintomi respiratori (dolore toracico, dispnea, emottisi) o reperti obiettivi e/o radiologici suggestivi, accompagnati o meno da sintomi e segni sistemici. Le linee guida in età adulta e pediatrica raccomandano un trattamento antibiotico per almeno 10-14 giorni (1, 9, 10). La scelta dell'antibiotico dovrebbe basarsi su dati colturali, età del paziente, severità del quadro clinico e precedenti risposte al trattamento (1) (tabella 2).

In un recente RCT multicentrico condotto in Australia e Nuova Zelanda è stata testata la non inferiorità dell'azitromicina rispetto all'amoxicillina-ac. clavulanico, considerata terapia standard, nel trattamento di riacutizzazioni non severe in bambini con NCFB (20). Il gruppo in terapia con azitromicina (5 mg/kg/die per 21 giorni) ha presentato una percentuale di risoluzione dei sintomi sovrapponibile a quello con amoxicillina-ac.clavulanico (22.5 mg/kg 2 volte/die per 21 giorni), con guarigione clinica in quasi l'80% dei pazienti. La durata della riacutizzazione è risultata più breve nei bambini trattati con amoxicillina-ac.clavulanico rispetto quelli con azitromicina (10 *versus* 14 giorni, rispettivamente; $p=0.014$). Tuttavia non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi negli altri *outcome* secondari, quali tempo intercorso per la successiva riacutizzazione, *markers* infiammatori, PFTs o *score* della qualità di vita. Nel gruppo in terapia con azitromicina è risultato significativamente più frequente dopo trattamento il riscontro di ceppi batterici resistenti ai macrolidi.

Altri trattamenti

L'utilizzo di agenti mucolitici (DNAsi), teoricamente utili grazie alla fluidificazione del muco, è attualmente sconsigliato nelle NCFB in età pediatrica per l'incrementato rischio di riacutizzazioni (9). Per altri agenti, quali soluzioni ipertoniche o mannitolo, non sono disponibili evidenze sufficienti ed il loro utilizzo è ancora dibattuto.

La somministrazione di steroidi per via inalatoria andrebbe riservata a bambini con evidenza di infiammazione eosinofila delle vie aeree, in particolare in presenza di concomitante atopia. L'eventuale utilizzo di β_2 -agonisti dovrebbe essere preso in considerazione previa documentazione di un beneficio clinico-strumentale significativo (1).

PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

La principale sfida terapeutica nelle NCFB risiede nella scarsa conoscenza dei meccanismi eziologici. Attualmente un trattamento mirato al meccanismo sottostante è possibile solo nei casi con riconosciuta causa trattabile (deficit immunologico, aspergilloso broncopolmonare allergica o micobatteriosi non tubercolare). Le ricerche di nuovi trattamenti sono pertanto mirate ai tre componenti del cosiddetto circolo vizioso: infezione batterica, infiammazione neutrofila e alterata *clearance* muco-ciliare.

Gli studi effettuati o in corso riguardano popolazioni in età adulta, pertanto la loro applicabilità in età pediatrica risulta ancora limitata (19). In considerazione degli effetti dell'elastasi neutrofila, quali riduzione del battito ciliare, incremento della produzione di muco e compromissione della *clearance* delle cellule apoptotiche, sono in fase di sviluppo inibitori attivi per via orale o inalatoria (NCT03056326). Due recenti *trials* (NCT00769119 e NCT01818544) con inibitori orali dell'elastasi neutrofila non hanno evidenziato una riduzione significativa della conta dei neutrofilii nell'espettorato, *outcome* primario dello studio, mostrando però un miglioramento della funzionalità polmonare e della sintomatologia percepita. Sono pertanto necessari ulteriori studi per valutarne la potenziale utilità.

La catepsina C è una proteasi lisosomiale con un ruolo centrale nell'attivazione dei neutrofili. Due

suoi inibitori (GSK2793660 e AZD7986) sono in fase di sviluppo per il trattamento delle bronchiectasie, con un *trial* di fase 2 (NCT03218917) recentemente avviato.

Il limite principale risiede nell'inibizione dell'attività neutrofila non solo a livello delle vie aeree, ma anche a livello sistemico, con potenziali significativi effetti avversi legati all'eventuale alterazione della risposta immune innata. Un differente approccio è quindi rappresentato dalla riduzione dell'infiammazione mediata dai neutrofili impedendone la chemiotassi. Antagonisti del recettore chemochinico CXCR2 sono risultati promettenti poiché in grado di inibire il reclutamento polmonare dei neutrofili senza alterarne la capacità di fagocitosi o il metabolismo ossidativo (21, 22).

Altri agenti immuno-modulatori meno specifici sono stati testati o proposti nel trattamento delle NCFB. La vitamina D possiede note attività anti-infiammatorie, tra cui la capacità di inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie, implementare *in vitro* l'attività battericida nei confronti della *P. aeruginosa* e stimolare le cellule epiteliali a secernere LL-37, l'unico peptide umano della famiglia della catelicidina ad azione antibatterica diretta, che lega e neutralizza il lipopolisaccaride (23). Nonostante sia stato riscontrato un deficit di vitamina D nel 50% di pazienti con bronchiectasie, in particolare in coloro con riacutizzazioni frequenti e infezioni batteriche, comprese quelle da *P. aeruginosa*, non è noto se la sua supplementazione possa avere benefici clinici, obiettivo specifico di un *trial* in corso (NCT02507843). Altri farmaci immuno-modulatori, come il GM-CSF, gli inibitori della fosfodiesterasi-4 o le statine, sono stati proposti, ma vi sono scarsi dati clinici o di efficacia *in vitro*, per cui sono necessari ulteriori studi (19).

L'utilizzo di modulatori del CFTR e di inibitori del canale epiteliale del sodio ha portato risultati positivi in pazienti con FC. Poiché disfunzioni acquisite del CFTR possono verificarsi in patologie polmonari croniche anche in assenza di mutazioni geniche, un potenziale ruolo dei suoi modulatori è ipotizzabile nelle NCFB (19). Tale trattamento, migliorando la funzione muco-ciliare e l'idratazione del muco, potrebbe risultare di significativo valore clinico nelle NCFB se validato da RCTs. È attualmente in corso uno studio per valutare l'uso dei modulatori del CFTR e degli inibitori del canale epiteliale del sodio nelle NCFB secondarie a DCP (NCT02871778).

Data la molteplicità di fattori potenzialmente coinvolti nello sviluppo delle NCFB, in letteratura sta emergendo il concetto di *paediatric treatable traits*, cioè correggere e trattare i vari aspetti che in diversa misura possono contribuire all'instaurarsi del processo patologico cronico, che a tutt'oggi richiede una validazione clinica. (1, 17, 19) (tabella 3).

Analisi di *cluster* per quanto riguarda microbioma, microbiota e *patterns* citochinici in adulti con bronchiectasie hanno suggerito l'esistenza di diversi fenotipi, che ha portato ad ipotizzare l'esistenza di alcuni endotipi, proposti come utili per strategie terapeutiche personalizzate (19). Tali modelli non sono validati in popolazioni pediatriche, in cui risultano mancanti dati comparabili. Sono auspicabili studi volti a superare il concetto classico di infezione e infiammazione neutrofila cronica delle vie aeree, che presenta limitate e non specifiche scelte terapeutiche, e a tracciare fenotipi ed endotipi specifici, permettendo trattamenti mirati e personalizzati.

Tab. 3: *Paediatric treatable traits. Modificata da (1, 17, 19)*

Infezioni	
Batteri	<i>H. influenzae, P. aeruginosa</i>
Funghi	
Virus	
Biofilm	
Vie aeree	
Infiammazione	<i>Neutrofila, eosinofila</i>
Alterata <i>clearence</i> muco-ciliare	<i>Fisioterapia respiratoria</i>
Fattori predisponenti*	
Difetti immunitari	
Aspirazione polmonare	
DCP	
Anomalie vie aeree	
Altro	
Comorbidità	
Asma	
RGE	
OSAS	
Rino-sinusite	
Fattori modificabili	
Norme igieniche	
Vaccinazioni	
Stato nutrizionale	
Inquinamento ambientale	
Esercizio fisico	
Esposizione ad allergeni	

* Per ulteriori dettagli vedere Tabella 1. DCP: discinesia ciliare primaria; RGE: reflusso gastro-esofageo; OSAS: sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Chang AB, Bush A, Grimwood K. *Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment*. Lancet 2018; 392: 866-879.
- (2) McCallum GB, Binks MJ. *The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents*. Front Pediatr 2017; 5: 27.
- (3) Quint JK, Millett ERC, Joshi M, et al. *Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study*. Eur Respir J 2016; 47: 186-193.
- (4) Barker AF. *Bronchiectasis*. N Engl J Med 2002; 346: 1383-1393.
- (5) Cazzato S, Di Palma E, Bertelli L, et al. *Bronchiectasis in chronic cough*. Pneumol Ped 2013; 50: 26-35.
- (6) Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. *The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects*. BMC Pediatr 2014; 14: 4.
- (7) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. *Pediatric Bronchiectasis: no longer an orphan disease*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 450-469.
- (8) Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. *The need to redefine noncystic fibrosis bronchiectasis in childhood*. Thorax 2004; 59: 324-327.
- (9) Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. Thorax 2010; 65: 1-58.
- (10) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. Eur Respir J 2017; 50: 1700629.
- (11) Kapur N, Masters IB, Chang AB. *Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability?* Chest 2010; 138: 158-164.
- (12) Grillo L, Irving S, Hansell DM, et al. *The reproducibility and responsiveness of the lung clearance index in bronchiectasis*. Eur Respir J 2015; 46: 1645-1653.
- (13) Pizzutto SJ, Grimwood K, Bauert P, et al. *Bronchoscopy contributes to the clinical management of Indigenous children newly diagnosed with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 67-73.
- (14) Marsh RL, Thornton RB, Smith-Vaughan HC, et al. *Detection of biofilm in bronchoalveolar lavage from children with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 284-292.
- (15) Kapur N, Grimwood K, Masters IB, et al. *Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 300-307.
- (16) Gaillard EA, Carty H, Heaf D, et al. *Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs*. Eur J Radiol 2003; 47: 215-220.
- (17) Wurzel DF, Chang AB. *An update on pediatric bronchiectasis*. Expert Rev Respir Med 2017; 11: 517-532.
- (18) Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. *Long term azithromycin for Indigenous children with non-cystic fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Respir Med 2013; 1: 610-620.
- (19) Chalmers JD, Chotirmall SH. *Bronchiectasis: new therapies and new perspectives*. Lancet Respir Med 2018; 6: 715-726.
- (20) Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, et al. *Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial*. Lancet 2018; 392: 1197-1206.
- (21) Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, et al. *SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects*. Eur Respir J 2010; 35: 564-570.
- (22) De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, et al. *Randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis*. Eur Respir J 2015; 46: 1020-1032.
- (23) Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J Immunol 2004; 173: 2909-2912.

Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale

Congenital central hypoventilation syndromes

Valeria Caldarelli

UOC Pediatria, Azienda USL – IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia

Riassunto: Tra le malattie polmonari pediatriche rare ci sono alcune sindromi congenite che determinano ipo-ventilazione centrale e quindi disturbi precoci del respiro. Tra queste la più nota è la sindrome congenita da ipoventilazione centrale o *central hypoventilation congenital syndrome*. I pazienti affetti non sono in grado di respirare autonomamente durante il sonno e per sopravvivere necessitano di ventilazione meccanica. Questa sindrome è comunque multisistemica per cui le alterazioni coinvolgono anche il sistema gastroenterico, cardiaco e nervoso. Tra le sindromi centrali, forse la più rara e meno conosciuta è la sindrome *rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic and autonomic dysfunction*, anche detta ROHHAD, che comporta obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma. I bambini, infatti, mostrano un improvviso aumento di peso e successivamente una grave ipo-ventilazione alveolare, con rischio di arresto cardiorespiratorio.

Parole chiave: sindromi congenite, apnee centrali, ipo-ventilazione

Summary: Among rare pediatric lung diseases there are some congenital syndromes that cause central hypoventilation and early breathing disorders as a consequence. Among these syndromes the best known is the central hypoventilation congenital syndrome. Affected patients are unable to breathe independently during sleep and require mechanical ventilation to survive. This syndrome is however multisystemic so that its alterations also involve the gastrointestinal, cardiac and nervous system. Among central hypoventilation syndromes there is also the rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic and autonomic dysfunction (ROHHAD), characterized by obesity with rapid onset, hypothalamic dysfunction, hypoventilation and autonomic dysregulation.

Key words: congenital syndromes, central apneas, hypoventilation

PREMESSE

I disturbi precoci del respiro sono uno spettro molto ampio di alterazioni del centro nervoso che controlla il respiro. Alcuni di questi sono dovuti ad un complesso e non completamente spiegato sistema eziopatogenetico che comprende fattori fra loro correlabili, quali la prematurità, il basso peso alla nascita e fattori stressanti post-natali. I fenotipi più noti sono le apnee della prematurità, la sindrome della morte improvvisa del lattante e gli eventi che appaiono rischiosi per la vita o *apparent life-threatening events*. Tra i disturbi del centro del respiro vi sono altre patologie meno note e più rare, definite sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale (CCHS) (1). Le CCHS sono state descritte per la prima volta nel 1970 come una disfunzione del sistema nervoso autonomo (SNA) con conseguente alterazione del controllo del respiro, che può risultare alterato o assente, con conseguente ipo-ventilazione episodica o prolungata nei primi mesi di vita, in assenza di evidente malattia metabolica, cardiopolmonare, neuromuscolare o cerebrale (2-4). Il termine CCHS ha sostituito la vecchia definizione coniata nel 1962 da Severinghaus di “sindrome di Ondine”, che origina da una leggenda. Nella tradizione germanica Ondine era una ninfa che s’innamorò di un uomo mortale. Quando l’uomo la tradì, il re delle ninfe lo punì con una maledizione che gli fece “dimenticare” di respirare una volta addormentato. Analogamente, i pazienti affetti da CCHS non sono in grado di respirare autonomamente durante il sonno e per sopravvivere hanno bisogno di ricorrere a dispositivi di ventilazione meccanica (1). I bambini con CCHS ipoventilano durante il sonno, con conseguente progressiva ipercapnia e ipossiemia.

La CCHS è associata a disfunzione generalizzata del SNA, compresa la regolazione cardiovascolare ed oftalmica. La malattia di Hirschsprung (HSCR) è associata nel 20% dei casi di CCHS e i tumori di origine neurale sono associati nel 5-10% dei casi (2, 3).

La CCHS è considerata una malattia molto rara, la cui prevalenza stimata in America è di 1 caso ogni 200,000 nati vivi (1), anche se si pensa che questo dato sia sottostimato. L'eziologia genetica della CCHS è supportata da varie evidenze. Essa è generalmente una patologia sporadica, ma casi familiari sono stati descritti in gemelli monozigoti (2,3). Circa il 20% dei casi di CCHS sono associati a HSCR (2,3).

I genitori dei pazienti affetti presentano sintomi disautonomici, suggerendo che le CCHS siano la manifestazione più grave di una patologia genetica eterogenea (8). Nel 2003, infatti, è stato scoperto il gene causante la CCHS, il *PHOX2B*, situato nell'esone 3 sul cromosoma 4 e che regola la respirazione autonoma (1). È stato recentemente stimato che dal 93% al 100% dei casi di CCHS sono dovuti ad una qualche mutazione del gene *PHOX2B* e che la trasmissione avviene come carattere autosomico dominante a penetranza incompleta (8). Questo gene normalmente contiene una regione di ripetizione codificante 20-alanina (20/20) (1). Siccome la maggior parte delle mutazioni è di tipo duplicativo (PARM), gli studi hanno dimostrato una stretta correlazione tra la lunghezza del tratto espanso di alanine e la severità del fenotipo respiratorio. In particolare, i pazienti con duplicazioni più lunghe di alanine (+11 e +13) richiedono un supporto ventilatorio sia di giorno sia di notte. Al contrario, i pazienti con espansioni più corte (+5) mostrano un fenotipo assai meno grave, che talvolta può insorgere tardivamente (casi *late-onset*) o mostrare penetranza incompleta. Gli individui con mutazioni non duplicative (NPARM) hanno un fenotipo più grave, necessitano di un supporto ventilatorio continuo ed presentano un elevato rischio di sviluppare HSCR e tumori della cresta neurale (1, 8).

La patogenesi più accreditata di questa rara sindrome, così eterogenea dal punto di vista genetico, è quella che ne imputa la causa ad un deficit di funzionamento dei meccanismi che integrano gli *imput* dei chemocettori ai centri del respiro (6, 7). Bisogna però precisare che le CCHS sono una patologia multi-sistemica. Alcuni pazienti hanno un funzionamento alterato di vari centri del SNA, incluso quello cardiaco, esofageo, oculare e della sudorazione. Nei casi in cui CCHS si associa a HSCR, vi è anche un'alterazione della cresta neurale (2, 3).

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Dal punto di vista clinico, la CCHS può manifestarsi fin dalla nascita o comunque nei primi giorni di vita. Esiste tuttavia una forma tardiva, denominata *late-onset* (cioè ad insorgenza ritardata), che si può manifestare anche dopo l'anno di vita. La sintomatologia di esordio della CCHS può essere estremamente variabile, potendo coinvolgere non solo l'apparato respiratorio, come avviene nella grande maggioranza dei casi, ma anche il sistema gastroenterico, cardiaco e nervoso. Nonostante la difficoltà respiratoria neonatale sia la manifestazione clinica più frequente, gli episodi di cianosi ed apnea nei primi mesi di vita possono essere il sintomo d'esordio (3, 4). L'incapacità di mantenere una corretta ventilazione autonoma durante il sonno è la caratteristica fondamentale della sindrome ed è comune a tutti i pazienti. Indipendentemente dalla severità dell'ipoventilazione, infatti, chi è affetto da CCHS presenta una disfunzione dei chemocettori del centro del respiro, con conseguente assenza della risposta ventilatoria all'ipercapnia (2, 3, 5) ed all'ipossia sostenuta (2, 3). Inoltre, al quadro di ipoventilazione si possono associare altre patologie del SNA, come alterazione della pressione arteriosa sistemica, della frequenza respiratoria e del sistema nervoso enterico. In circa il 15-20% dei pazienti la CCHS si associa infatti al morbo di Hirschsprung e nel 5% dei pazienti ai tumori della cresta neurale, come il neuroblastoma.

In base al tipo di mutazione genetica, il fenotipo clinico dell'ipoventilazione può essere più o meno severo. Generalmente l'ipoventilazione può presentarsi unicamente durante il sonno profondo, con una respirazione normale durante la veglia; nei casi più gravi di ipoventilazione la respirazione si arresta completamente durante il sonno, con una grave ipoventilazione anche durante la veglia. La malattia si presenta quindi nei seguenti modi:

- necessità di ventilazione meccanica assistita dalla nascita;
- episodi di cianosi;
- eventi di rischio per la vita;
- infezioni polmonari gravi;
- scarso aumento di peso o crescita ridotta;
- sviluppo lento;
- insufficienza cardiaca;
- epilessia (crisi o convulsioni).

CCHS è una diagnosi di esclusione. Ciò significa che i disturbi cardiaci, neurologici, polmonari e generalizzati devono essere esclusi prima che venga ipotizzata la diagnosi di CCHS.

Nei bambini, la CCHS dovrebbe essere esclusa anche in presenza di uno dei suddetti sintomi e di uno dei seguenti:

- grave apnea durante il sonno;
- reazioni avverse all'anestesia;
- infezioni polmonari gravi che richiedano una ventilazione prolungata (1-3).

APPROCCIO DIAGNOSTICO E FOLLOW-UP

Nei pazienti con i suddetti quadri clinici va innanzitutto esclusa/verificata l'ipoventilazione attraverso uno studio notturno della capnometria nel sonno, misurando l'anidride carbonica transcutanea o l'esalazione respiratoria di anidride carbonica di fine espirazione. In genere si esegue anche lo studio dell'ossimetria durante il sonno, anche se questo esame non è abbastanza sensibile per lo studio delle desaturazioni e/o apnee. A tal scopo si utilizzano quindi altri due esami: registrazione cardiorespiratoria durante il sonno. Questo studio rileva le pause apneiche, ma non fornisce informazioni sulla qualità del sonno;

poli-sonnografia. È l'esame diagnostico per le apnee e fornisce tutte le informazioni necessarie alla valutazione della respirazione durante il sonno. L'ipo-ventilazione diurna può essere diagnosticata attraverso il monitoraggio dei livelli di SpO₂ e CO₂ durante il giorno.

I pazienti con CCHS richiedono una valutazione semestrale e annuale per valutare i loro bisogni di ventilazione in veglia e/o sonno. Altri test che dovrebbero essere effettuati su base annuale comprendono il monitoraggio Holter pressorio di 72 ore, l'ecocardiogramma, la valutazione della disregolazione del SNA e la valutazione neuro-cognitiva. L'oftalmoplegia e altre anomalie oculari sono state a lungo riconosciute come occasionalmente presenti; pertanto, è necessaria una valutazione oftalmologica approfondita annualmente.

Secondo le linee guida dell'*American Thoracic Society*, per la diagnosi di CCHS è necessaria una mutazione nel gene *PHOX2B*. Se si sospetta una CCHS, è quindi consigliato eseguire un test per la ricerca della mutazione genetica o "Test di screening di PHOX2B". Se i risultati di questo test sono normali ma persiste il sospetto di CCHS, allora si dovrebbe eseguire il sequenziamento del gene (*PHOX2B Sequencing Test*) per ricercare le mutazioni rare del gene.

Oltre il 90% dei genitori non è portatore della mutazione genetica (1). Si ritiene che la mutazione genetica avvenga spontaneamente all'inizio della gravidanza, quando l'embrione è appena formato. Comunque, dato che il 5-10% dei genitori può essere portatore del gene, quando si rileva la mutazione genetica in un soggetto affetto, si raccomanda di testare anche i genitori.

APPROCCIO TERAPEUTICO

Nonostante i grandi passi in avanti compiuti dalla ricerca, che hanno portato ad individuare il gene responsabile della CCHS, al giorno d'oggi purtroppo ancora non esiste una terapia in grado di "guarire" da questa sindrome, che comunque non si risolve spontaneamente, non risponde a stimoli farmacologici e non migliora con l'avanzare dell'età. Tutti i pazienti affetti sono costretti ad utilizzare dispositivi di ventilazione meccanica per poter garantire un adeguato scambio respiratorio durante il sonno e la gestione deve essere multidisciplinare per

scongiurare o monitorare le eventuali condizioni associate.

Non esiste una strategia ventilatoria unica nei pazienti con CCHS. La modalità di ventilazione deve essere stabilita in base all'età, alla gravità della malattia, alle preferenze dei genitori ed all'esperienza del centro specializzato che segue il paziente.

Ad oggi sono disponibili quattro tipi di supporti ventilatori:

- ventilazione tramite tracheotomia;
- ventilazione con maschera o ventilazione non invasiva (NIV);
- stimolazione diaframmatica;
- ventilazione a pressione negativa (NPV).

Gli obiettivi principali della ventilazione sono assicurare la pervietà delle vie aeree e garantire un'ottimale ventilazione ed ossigenazione. Sebbene in alcuni centri si utilizzi la NIV anche per i neonati ed i bambini affetti, le linee guida americane affermano che questa non è la modalità di ventilazione più adeguata da utilizzare (1). La ventilazione via tracheostomia è la modalità da preferire in quanto in grado di garantire ossigenazione e ventilazione ottimali, che sono fondamentali specie nei neonati e lattanti per un ottimale sviluppo neurocognitivo (1). Inoltre, è necessaria nella maggioranza dei neonati, nei pazienti dipendenti da ventilatore 24 ore su 24 ed in quelli che lo usano 12 ore o più al giorno o durante i periodi di veglia. La NIV può invece essere considerata nei bambini più grandi con età compresa tra i 6 ed 8 anni, in condizioni cliniche stabili e con necessità di supporto ventilatorio solo durante il sonno (1). I bambini più grandi richiedono la ventilazione tramite tracheotomia se hanno bisogno di ventilazione da svegli o se la ventilazione con maschera è considerata inadeguata o non sicura. Alcuni adulti affetti da CHS possono necessitare di ventilazione tramite tracheotomia anche se la NIV è la prima opzione (1). Attualmente esistono diverse tecniche, denominate di "stimolazione diaframmatica", che utilizzano dispositivi impiantati in grado di inviare stimoli elettrici al diaframma per azionarne la contrazione. Vi sono due modi in cui il diaframma può ricevere lo stimolo elettrico da un dispositivo impiantato:

- stimolazione diaframmatica diretta. Il dispositivo impiantato è collegato direttamente al diaframma, che riceve quindi direttamente gli stimoli elettrici;
- stimolazione del nervo frenico. Il dispositivo impiantato invia stimoli elettrici ai nervi frenici, che a loro volta inviano stimoli al diaframma. La stimolazione elettrica dei nervi frenici induce la contrazione diaframmatica e quindi l'inspirazione. Quando il trasmettitore smette di generare segnali, il diaframma si rilassa ed inizia l'espiazione passiva (1).

I vantaggi della stimolazione del nervo frenico sono maggiori nei pazienti che hanno bisogno del supporto ventilatorio 24 ore su 24. In questi pazienti gravemente affetti generalmente si utilizza il sistema di stimolazione (piccolo e facilmente trasportabile) durante il giorno, mentre durante la notte si utilizza la ventilazione a pressione positiva, in quanto la stimolazione per più di 12-15 ore al giorno non è raccomandata a causa del rischio di affaticamento neuromuscolare (1).

La sindrome caratterizzata da obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma (*rapid-onset obesity, hypoventilation, hypothalamic and autonomic dysfunction*; ROHHAD)

La sindrome ROHHAD appartiene al gruppo delle ipoventilazioni centrali congenite dell'infanzia, ma tra queste è quella più rara e scoperta più di recente. Il nome è l'acronimo di obesità ad esordio rapido con disfunzione ipotalamica, ipoventilazione e disregolazione autonoma. I bambini infatti mostrano segni e sintomi dopo i primi anni di vita, con rapido aumento di peso e successivamente disregolazione del SNA, ipoventilazione alveolare con rischio di arresto cardiorespiratorio e disfunzione ipotalamica. I tumori originanti dalla cresta neurale, come ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma, sono riportati nel 33% dei pazienti (11). La malattia non migliora con il tempo (11) e la sua causa non è nota. Inoltre, comporta una disfunzione dell'ipotalamo la cui esatta patogenesi è ad oggi oggetto di studio. Il registro europeo dei pazienti affetti da CCHS, compresi quelli con ROHHAD, sta cercando di raccogliere i dati sui rari casi descritti nel mondo per meglio definire questa malattia estremamente rara (11). Le per-

sone affette presentano una mobilità fisica e un intelletto normali ed hanno le stesse funzioni intellettive dei soggetti sani. Tuttavia, la malattia presenta diversi problemi associati, quali obesità, ipoventilazione, disfunzioni ormonali, alterato controllo della temperatura corporea, sudorazione e variazioni della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna. I pazienti possono anche presentare variazioni del comportamento (come aggressività) o fame e sete eccessiva e disturbi oculari, come strabismo o anisocoria. L'obesità è un problema importante, che talvolta viene erroneamente ritenuta la causa dell'ipoventilazione, con conseguente mancata diagnosi di ROHHAD (11). I disturbi ormonali (diabete insipido centrale, ipotiroidismo, carenza di ormone della crescita e di corticotropina, pubertà ritardata) sono spesso congiunti. Anche la regolazione della sete e della fame, che dipende da un controllo ormonale, può essere imperfetta nella ROHHAD. Nei pazienti affetti è stato inoltre riferito lo sviluppo di tumori, motivo per cui essi devono essere sottoposti a *screening* oncologici (11).

L'ipoventilazione può presentarsi improvvisamente, talvolta dopo un episodio infettivo o dopo un'anestesia, e può anche provocare un improvviso arresto respiratorio. Ciò può essere evitato eseguendo uno studio del sonno nei bambini che sviluppano un'improvvisa obesità, in quanto questa manifestazione spesso precede l'ipoventilazione. Quest'ultima può avere diversi livelli di gravità. Alcuni pazienti possono presentare un'ipoventilazione esclusivamente notturna, altri 24 ore su 24. I soggetti che necessitano di ventilazione meccanica solo durante il sonno sono spesso gestiti tramite NIV, mentre coloro che hanno bisogno della ventilazione 24 ore su 24 sono trattati con ventilazione invasiva via tracheotomia (11, 12).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Chang AB, Bush A, Grimwood K. *Bronchiectasis in children: diagnosis and treatment*. Lancet 2018; 392: 866-879.
- (2) McCallum GB, Binks MJ. *The epidemiology of chronic suppurative lung disease and bronchiectasis in children and adolescents*. Front Pediatr 2017; 5: 27.
- (3) Quint JK, Millett ERC, Joshi M, et al. *Changes in the incidence, prevalence and mortality of bronchiectasis in the UK from 2004 to 2013: a population-based cohort study*. Eur Respir J 2016; 47: 186-193.
- (4) Barker AF. *Bronchiectasis*. N Engl J Med 2002; 346: 1383-1393.
- (5) Cazzato S, Di Palma E, Bertelli L, et al. *Bronchiectasis in chronic cough*. Pneumol Ped 2013; 50: 26-35.
- (6) Brower KS, Del Vecchio MT, Aronoff SC. *The etiologies of non-CF bronchiectasis in childhood: a systematic review of 989 subjects*. BMC Pediatr 2014; 14: 4.
- (7) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. *Pediatric Bronchiectasis: no longer an orphan disease*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 450-469.
- (8) Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. *The need to redefine noncystic fibrosis bronchiectasis in childhood*. Thorax 2004; 59: 324-327.
- (9) Pasteur MC, Bilton D, Hill AT, et al. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. Thorax 2010; 65: 1-58.
- (10) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. Eur Respir J 2017; 50: 1700629.
- (11) Kapur N, Masters IB, Chang AB. *Longitudinal growth and lung function in pediatric non-cystic fibrosis bronchiectasis: What influences lung function stability?* Chest 2010; 138: 158-164.
- (12) Grillo L, Irving S, Hansell DM, et al. *The reproducibility and responsiveness of the lung clearance index in bronchiectasis*. Eur Respir J 2015; 46: 1645-1653.
- (13) Pizzutto SJ, Grimwood K, Bauert P, et al. *Bronchoscopy contributes to the clinical management of Indigenous children newly diagnosed with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 67-73.
- (14) Marsh RL, Thornton RB, Smith-Vaughan HC, et al. *Detection of biofilm in bronchoalveolar lavage from children with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2015; 50: 284-292.
- (15) Kapur N, Grimwood K, Masters IB, et al. *Lower airway microbiology and cellularity in children with newly diagnosed non-CF bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 300-307.
- (16) Gaillard EA, Carty H, Heaf D, et al. *Reversible bronchial dilatation in children: comparison of serial high-resolution computer tomography scans of the lungs*. Eur J Radiol 2003; 47: 215-220.
- (17) Wurzel DF, Chang AB. *An update on pediatric bronchiectasis*. Expert Rev Respir Med 2017; 11: 517-532.
- (18) Valery PC, Morris PS, Byrnes CA, et al. *Long term azithromycin for Indigenous children with non-cystic fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial*. Lancet Respir Med 2013; 1: 610-620.
- (19) Chalmers JD, Chotirmall SH. *Bronchiectasis: new therapies and new perspectives*. Lancet Respir Med 2018; 6: 715-726.
- (20) Goyal V, Grimwood K, Byrnes CA, et al. *Amoxicillin-clavulanate versus azithromycin for respiratory exacerbations in children with bronchiectasis (BEST-2): a multicentre, double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial*. Lancet 2018; 392: 1197-1206.
- (21) Holz O, Khalilieh S, Ludwig-Sengpiel A, et al. *SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects*. Eur Respir J 2010; 35: 564-570.
- (22) De Soyza A, Pavord I, Elborn JS, et al. *Randomised, placebo-controlled study of the CXCR2 antagonist AZD5069 in bronchiectasis*. Eur Respir J 2015; 46: 1020-1032.
- (23) Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. *Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression*. J Immunol 2004; 173: 2909-2912.

Elisabetta Bignamini¹, Federico Cresta², Barbara Messori³, Irene Esposito¹, Antonella Lezo¹, Sara De Michelis³, Elena Nave¹, Carlo Castellani²

¹ *Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Ospedale Infantile Regina Margherita - OIRM*

² *Centro Fibrosi Cistica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova*

³ *Fibrosi Cistica dell'adulto – Pneumologia, AOU San Luigi Gonzaga -Orbassano -Torino*

Corrispondenza: Elisabetta Bignamini **e-mail:** ebignamini@cittadellasalute.to.it

Riassunto: Le CFTR-patie sono un'entità clinica associata a disfunzione del gene *CFTR* che non incontra pienamente i criteri di diagnosi di fibrosi cistica. Le tre principali patologie che sono raggruppate nelle CFTR-patie sono: PAR (pancreatiti acute ricorrenti) e PCI (pancreatite cronica idiopatica), CBAVD (*congenital bilateral absence of the vas deferens*) e BD o BDI (bronchiectasie disseminate o bronchiectasie disseminate idiopatiche). Esiste, inoltre, una popolazione di neonati CFSPID (*cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis*) identificati attraverso programmi di *screening* per la fibrosi cistica e che nel corso della loro vita potrebbero manifestare una CFTR-patia. Si è aperto, quindi, un nuovo scenario, che richiede consapevolezza dell'esistenza di queste "nuove" patologie per poterle diagnosticare correttamente ed inserirle in un corretto *follow-up*, sostenendo paziente e famiglia nel difficile percorso dell'incertezza diagnostica.

Parole chiave: CFTR-patie, CBAVD, pancreatiti acute ricorrenti, pancreatiti croniche, bronchiectasie disseminate idiopatiche, CFSPID

Summary: CFTR-related diseases have been defined as clinical entities associated with *CFTR* gene dysfunction but that do not fulfill diagnostic criteria for cystic fibrosis. Clinical manifestations include: CBAVD (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens), episodes of recurrent pancreatitis or isolated bilateral bronchiectasis. A challenge in the newborn screening for cystic fibrosis has been the identification of infants with an unclear diagnosis after a positive screening result who can be at risk of developing a CFTR-related disorder. A new scenario has therefore been opened, which requires awareness of the existence of these "new" pathologies in order to correctly diagnose them and insert them in a correct follow-up, supporting patients and families in the difficult path of diagnostic uncertainty.

Keyword: CFTR-related disease, CBAVD, acute recurrent pancreatitis, chronic pancreatitis, idiopathic disseminated bronchiectasis, CFSPID.

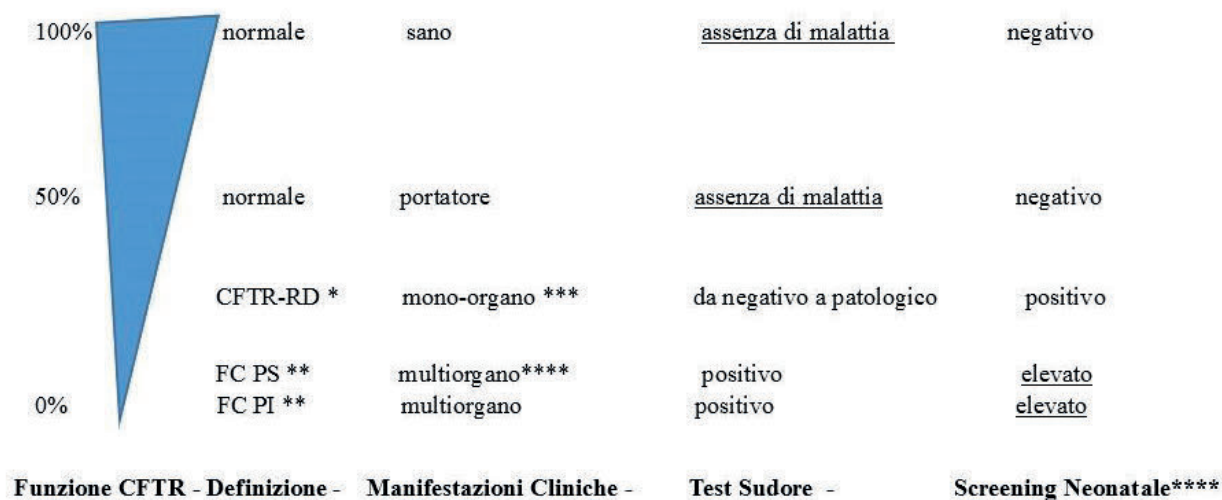
INTRODUZIONE

Nel 2011 C. Bombieri et al, pubblicando le *Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders* (1), risposero a un'esigenza sempre più sentita: classificare patologie che, clinicamente o geneticamente, erano in relazione alla fibrosi cistica (FC) senza rientrare a pieno nei criteri diagnostici. In effetti, la definizione proposta era ed è quella di "entità clinica associata a disfunzione del gene *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) che non incontra pienamente i criteri di diagnosi di FC". Tali "criteri" sono noti a tutti, ossia test del sudore con Cl >60 mEq/l e/o due mutazioni del *CFTR* causanti patologia. Le tre principali patologie che sono state fatte rientrare nel gruppo delle CFTR-patie sono: PAR (pancreatiti acute ricorrenti) e PCI (pancreatite cronica idiopatica), CBAVD (*congenital bilateral absence of the vas deferens*) e BD o BDI (bronchiectasie disseminate o bronchiectasie disseminate idiopatiche).

Negli ultimi anni, inoltre, si è andata delineando sempre più una popolazione di neonati reclutati attraverso i programmi di *screening* neonatale (NBS) che non arrivano a una diagnosi definitiva, ma a una diagnosi indeterminata quale CRMS (*CFTR-related metabolic syndrome*) o CFSPID (*cystic fibrosis screening positive inconclusive diagnosis*) e che, con il tempo, possono sviluppare una vera e propria FC o altra patologia. Molto si è discusso se le CFTR-pa-

tie possano avere radici negli CFSPID, senza univoca risposta da parte della letteratura del settore.

Chi è affetto da una CFTR-patie non appartiene né alla grande maggioranza della popolazione, che mantiene una funzione proteica adeguata o comunque solo moderatamente limitata (quest'ultima quota rappresentata dagli eterozigoti, che mantengono il 50% di funzione, abitualmente sufficiente a preservarli da manifestazioni cliniche), né al gruppo più ristretto dei malati FC. Le CFTR-patie si situano in una posizione intermedia tra queste due condizioni, dove l'ambiguità origina dall'assenza di una chiara soluzione di continuità tra l'assenza di deficit di funzione CFTR, le CFTR-patie e la FC (figura 1).



* CFTR-RD = CFTR-related disorder

** FC PS = FC con sufficienza pancreatica; FC PS = FC con insufficienza pancreatica

*** CBAVD o pancreatite or bronchiectasie

**** Screening neonatale per FC, corrispondente a innalzamento del tripsinogeno su cartoncino di Guthrie

CFSPID: Manifestazioni cliniche, test del sudore e screening neonatale sottolineati; funzione non nota

Fig. 1: CFSPID: manifestazioni cliniche, test del sudore e screening neonatale sottolineati; funzione non nota. Modificato da Cell Mol Life Sci 2017; 74: 129-140

Tale ambiguità si riflette in particolare in tre aspetti di queste peculiari condizioni: corretta identificazione e diagnosi; evoluzione e prognosi; modalità di *follow-up*.

Dal punto di vista etico le CFTR-patie rappresentano un problema perché esistono individui che esperiscono disagi e sofferenze a causa della loro insorgenza. Costoro, diversamente da chi è affetto da una patologia nota e conclamata, subiscono gli effetti dati dalla scarsa conoscenza che si ha di questo insieme di malattie. I loro sintomi potrebbero essere trattati da singoli specialisti ma non correlati tra loro, non risalendo così all'effettiva origine diagnostica e ai più mirati trattamenti sanitari. Le opzioni terapeutiche che hanno a disposizione spesso prevedono il ricorso a somministrazioni farmaceutiche con prescrizioni *off label* e anche le migliori strutture sanitarie mostrano difficoltà di gestione e non sono in grado di proporre percorsi clinico-socio-assistenziali solidi e strutturati. A questi tratti caratteristici si aggiungono, infine, l'impatto emotivo e il forte condizionamento che tali malattie determinano sulla vita dei pazienti e dei loro cari. Se a essi si somma l'eventuale mancanza di supporto (affettivo, sociale ed economico), la qualità della vita di questi pazienti e *caregiver* risulta profondamente compromessa.

Il bisogno di rimediare a queste sofferenze è una buona ragione per voler conoscere e saper efficacemente curare le CFTR-patie. Nei paragrafi seguenti saranno trattati CFSPID, pancreatiti e bronchiectasie.

Per quanto riguarda la CBAVD, che è probabilmente la più frequente tra le CFTR-patie limi-

tate alla sfera genitale, si manifesta unicamente con un'azoospermia ostruttiva con normale produzione di spermatozoi a livello testicolare. L'atresia dei deferenti è presente dalla nascita, ma le sue conseguenze sulla fertilità, peraltro risolvibili con fecondazione assistita dopo prelievo testicolare di spermatozoi, si evidenziano nell'adulto. Per questo motivo questa CFTR-patia non è qui diffusamente trattata.

CFSPID

L'avvento dell'NBS per la FC ha radicalmente modificato l'iter diagnostico di questa malattia e le sue tempistiche. La diagnosi precoce ha dimostrato di poter modificare profondamente l'evoluzione della malattia stessa, permettendo una presa in carico tempestiva da parte dei centri di cura e quindi un precoce avvio dei trattamenti preventivi.

L'NBS identifica non solo le forme classiche di malattia, ma anche casi in cui la diagnosi rimane incerta perché i criteri diagnostici per FC non sono tutti soddisfatti (2). Dall'avvio del NBS su larga scala, è stata progressivamente identificata una discreta casistica di neonati con NBS positivo in cui la diagnosi rimane incerta. Tale quadro è attualmente codificato come CRMS o CFSPID, che secondo l'ultima *consensus* americana (3) è definito come neonato con un NBS positivo per FC ed uno dei seguenti criteri:

valore di cloruro nel sudore <30 mmol/L e due mutazioni *CFTR*, di cui almeno una con conseguenze fenotipiche non chiare;

valore di cloruro nel sudore 30-59 mmol/L e 0-1 mutazioni causanti FC.

Attualmente, il termine CRMS viene *utilizzato negli USA*, mentre CFSPID è utilizzato negli altri Paesi ed entrambi descrivono una diagnosi inconclusiva dopo NBS.

Da uno studio del 2015 che ha messo a confronto soggetti CFSPID e soggetti con diagnosi certa di FC è emerso che i soggetti CFSPID differivano in maniera statisticamente significativa dai soggetti FC per valori di immunotripsina reattiva (più bassi al NBS), migliore stato nutrizionale, minor presenza di segni clinici (tosse e dolori addominali) e minor presenza di batteri caratteristici di FC (*Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*) nel tampone faringeo o nell'aspirato ipo-faringeo (4). Inoltre, nessun CFSPID inizialmente con pancreas sufficiente è diventato pancreas-insufficiente, mentre nei pazienti FC un terzo dei sufficienti pancreatici alla nascita sono diventati insufficienti entro il primo anno di vita. Estrapolando i dati presentati dallo studio, si può dire che solo una piccola parte (l'11% dei CFSPID entro i tre anni di vita) è stata definitivamente diagnosticata come FC o perché le due mutazioni individuate nel frattempo sono state classificate come mutazioni causanti malattia o perché il test del sudore è diventato positivo.

Oggi si stima che i casi di CFSPID rappresentino in media 1/4 della popolazione seguita nei centri specialistici FC e richiedono un *follow-up* clinico e strumentale attento e costante per assicurarsi che non insorgano segni o sintomi della patologia. Questi pazienti devono, inoltre, essere sottoposti ad almeno una ripetizione del test del sudore, al fine di monitorare l'andamento nel tempo del cloro sudorale e confermare la designazione CRMS/CFSPID e possono essere considerati per un'analisi estesa del gene *CFTR* (sequenziamento e ricerca di macro-duplicazioni/macro-delezioni), così come per test di analisi funzionale del CFTR, quali la misurazione della differenza di potenziale a livello della mucosa nasale o lo studio dell'*intestinal current measurement* su mucosa rettale (figura 2).

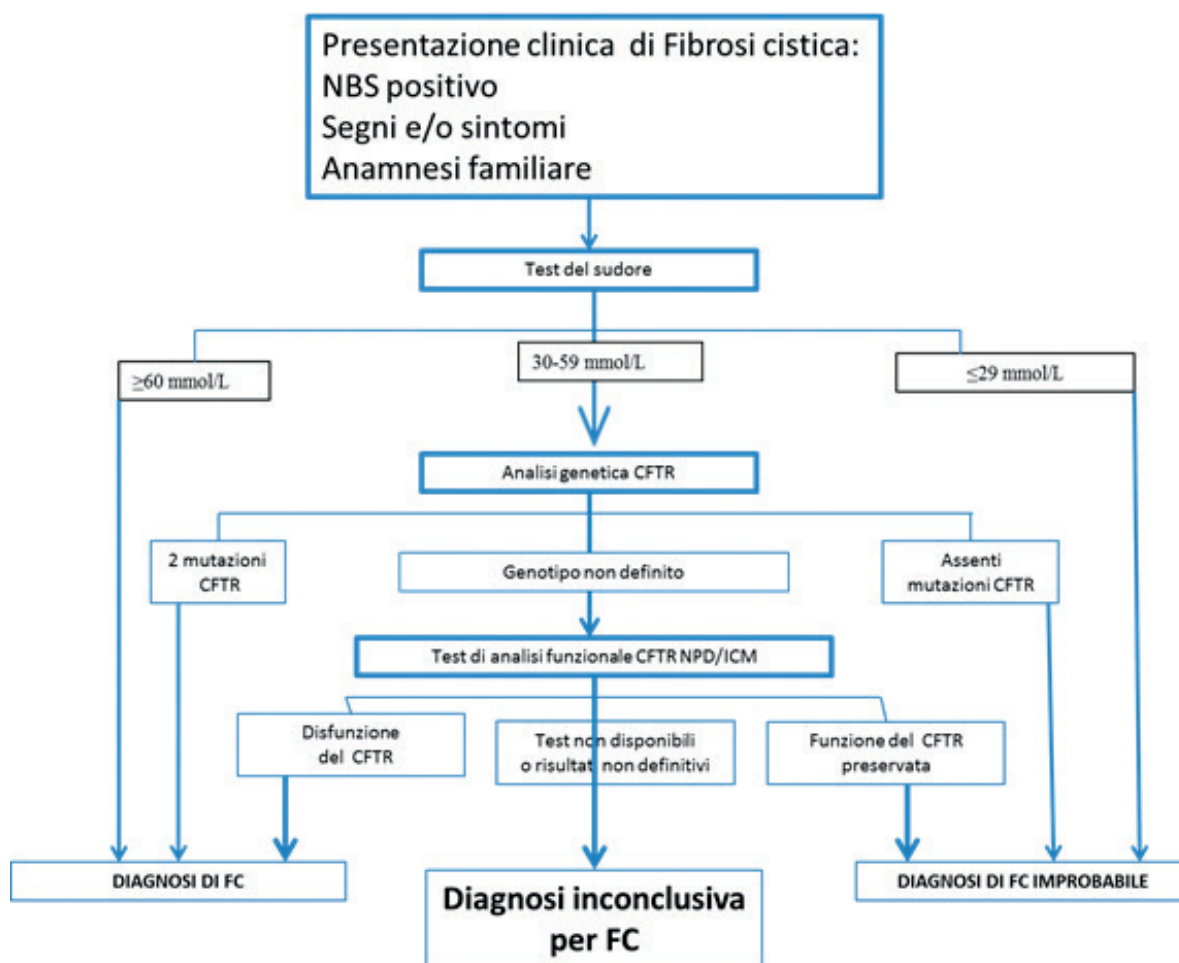


Fig. 2: Percorso diagnostico di FC; modificato da *J Cyst Fibros* 2015; 14 : 706-713

In conclusione, dalla letteratura emerge che la maggior parte dei pazienti CFSPID non sviluppa sintomatologia correlata alla FC nel periodo di *follow-up* indicato (5). Difficoltà si possono riscontrare nell'adesione alla proposta di *follow-up*. Le raccomandazioni più accreditate suggeriscono controlli ambulatoriali semestrali o annuali per sorvegliare l'eventuale comparsa di manifestazioni cliniche (5). Non è proposta, quindi, alcuna terapia specifica ed anche la fisioterapia respiratoria non viene abitualmente suggerita con modalità continuativa, ma solo in caso di riacutizzazioni infettive respiratorie. Un tale approccio conservativo va ovviamente modificato se compaiono segni evocativi di viraggio verso un fenotipo sintomatico.

Non è chiaro, come già accennato, per quanto tempo il *follow-up* vada proseguito in assenza di sintomi, anche in considerazione della possibilità di comparsa di manifestazioni cliniche in età adolescenziale o adulta. D'altro canto, il protrarsi del periodo di osservazione può portare la famiglia, che vede il bambino crescere senza apparenti problemi, a interrompere i controlli (6). L'osservazione prospettica di questi bambini, infatti, ha fino ad oggi evidenziato che solo una minoranza ha sviluppato, nel tempo, un quadro compatibile con una diagnosi di FC. Il dato, apparentemente positivo, è però condizionato dal fatto che l'identificazione della categoria CFSPID è relativamente recente e il tempo di osservazione limitato a pochi anni. Non è possibile, quindi, escludere che una qualche forma di malattia legata a deficit di CFTR si evidenzii in età adolescenziale o anche adulta. È anche possibile che un numero imprecisato tra i neonati maschi con CFSPID presenti CBAVD, una condizione spesso anatomicamente complessa da diagnosticare nell'adulto e ancora di più nel bambino.

La problematica potrebbe divenire sempre più rilevante sul piano sanitario a causa delle attuali modeste conoscenze sull'evoluzione di queste forme e sull'eventuale necessità di cure, nonché per il peso psicologico che una diagnosi non conclusiva può avere sul nucleo familiare.

PANCREATITI CFTR-CORRELATE

Come è noto, il pancreas è uno dei principali organi affetti dalla disfunzione della proteina CFTR. Nel 1998 è stata riportata per la prima volta l'associazione tra mutazione del *CFTR* e la PCI. Oggi sappiamo che circa il 43% dei soggetti affetti da PCI acuta o cronica è portatore di una mutazione *CFTR* e l'11% di due mutazioni (4). Inoltre, i pazienti affetti da pancreatite cronica (PC) portatori di almeno una mutazione *CFTR* hanno valori più elevati di Cl^- nel sudore rispetto ai soggetti sani.

Il grado della disfunzione è correlato al numero e alla tipologia delle mutazioni riportate, ma in ogni caso sono meno gravi che nei pazienti affetti da FC, con o senza insufficienza pancreatica (7). Solo il 21% dei soggetti con PCI o PC portatori di mutazioni del gene *CFTR* sono affetti da FC. Nella restante parte di portatori che non soddisfano i criteri diagnostici per FC la pancreatite è definita *CFTR*-correlata. Alcuni specifici genotipi sono significativamente associati con la pancreatite anche se la correlazione del genotipo con il fenotipo corrispondente non è sempre noto.

Il rischio di pancreatite nei soggetti FC è espressione dell'equilibrio tra l'entità della preservazione della funzione acinare e la gravità dell'ostruzione duttale, entrambi funzione dell'alterazione del CFTR, ma in direzioni opposte. La presenza di mutazioni lievi su entrambi gli alleli conferisce un rischio e una frequenza cumulativa significativamente superiore rispetto alla condizione con alleli lieve/severo o severo/severo (4). Il quadro fisiopatologico non è, tuttavia, lineare a causa di fattori modificatori, genetici e ambientali, che rendono l'interpretazione difficile.

La patogenesi della PC è dovuta a un ben riconosciuto ruolo di alcuni geni come il *PRSS1* (*cationic trypsinogen*), *SPINK1* (*serine protease inhibitor Kazal 1*) e *CTRC* (*chymotrypsinogen C*), accomunati dall'attivazione prematura della tripsina e che insieme alle mutazioni *CFTR* giocano un ruolo centrale. In questo contesto, come evidenziato da studi recenti e descritti nella figura 3, il ruolo del *CFTR* nella patogenesi della pancreatite è meno centrale (8).

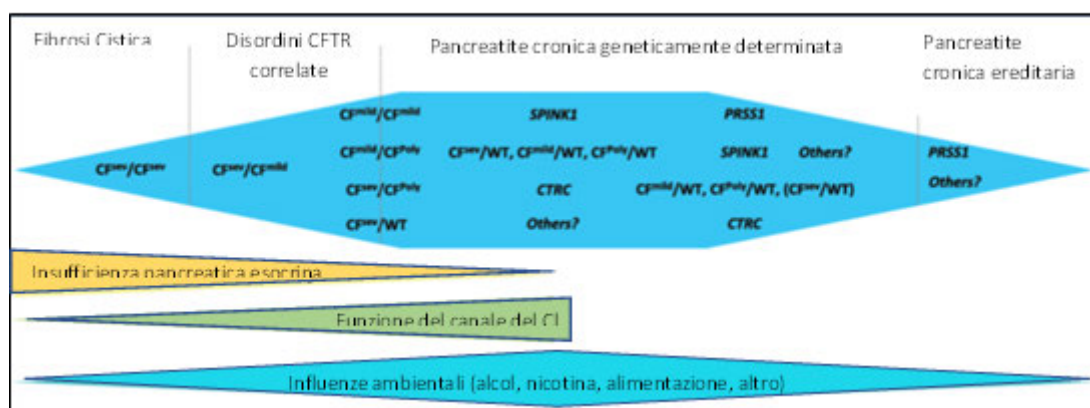


Fig. 3: La patogenesi della pancreatite cronica è risultato dell'interazione di fattori genetici e ambientali. Modificata da Gut 2013; 62: 582-592

Infatti, la probabilità di sviluppare malattia risulta elevata per le mutazioni lievi e gravi causanti FC (OR 4.5 e 2.9 rispettivamente), mentre non è statisticamente significativa la correlazione con le mutazioni non causanti FC. Il rischio di sviluppare pancreatite aumenta in maniera conclamata con la presenza di eterozigosi in trans o composta delle mutazioni *CFTR*, ma il numero di queste varianti è relativamente basso (8). Il ruolo di fattori ambientali come il fumo di sigaretta, il consumo di alcool, in genere al di fuori dell'età pediatrica, e la dieta sono riportati in associazione, ma ancora non conosciamo il meccanismo con cui questi agiscono. La sintomatologia tipica è rappresentata da dolore addominale, generalmente in epigastrio, con nausea e/o vomito. Il rialzo degli enzimi pancreatici è un altro elemento utile alla diagnosi

e, generalmente, si ritiene indicativo se supera 2-3 volte il livello di normalità, anche se non c'è consenso sul valore di *cut-off*.

Due episodi consecutivi di pancreatite acuta, con ritorno alla normalità nell'intervallo, definiscono il quadro della PAR. Per la diagnosi di PC sono necessari il quadro tipico di *imaging* + dolore addominale cronico o insufficienza pancreatica esocrina o endocrina (9).

Le tecniche di *imaging* [ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica (RM)] sono utili per escludere eventuali alterazioni anatomiche del pancreas o delle vie biliari, documentando vari gradi di infiammazione del parenchima pancreatico nelle forme acute e atrofia, calcificazioni o anomalie duttali nelle croniche. Per ovvi motivi, la clinica potrebbe non corrispondere ad alterazioni radiologiche nelle forme croniche con le suddette alterazioni già instaurate. La RM è raccomandata nei bambini nel sospetto di una pancreatite acuta ricorrente con rialzo della bilirubina e della γ -GT >2 volte il valore normale (10). Tra gli esami di completamento diagnostico, il test del sudore, la ricerca delle mutazioni *CFTR* e la differenza dei potenziali nasali dovrebbero essere presi in considerazione. Le indagini genetiche, inoltre, dovrebbero essere rivolte anche alla ricerca delle mutazioni di *PRSS1*, *SPINK1* e *CTRC*.

Nella PC esiste il rischio di sviluppare insufficienza pancreatica esocrina. Nei pazienti affetti da FC questo accade circa dieci anni dopo il primo episodio di pancreatite (4). Anche la funzione pancreatica endocrina va indagata nei pazienti con PAR o PC per il rischio di sviluppare diabete. Per contro, il diabete correlato a FC è più frequente nei pazienti con mutazioni gravi di classe I e II, e le linee guida definiscono le modalità di monitoraggio (11).

Il trattamento della pancreatite *CFTR*-correlata non è diverso dalle altre forme di pancreatite. Questi pazienti dovrebbero essere gestiti e monitorati da parte di specialisti gastroenterologi. Infine, i pazienti con PC, specie quelli con FC, hanno un rischio aumentato (OR 1.4) di sviluppare neoplasie pancreatiche.

BRONCHIECTASIE *CFTR*-CORRELATE

Il coinvolgimento respiratorio è il principale fattore condizionante la morbilità e la mortalità nella FC, pur non essendoci correlazione tra il genotipo *CFTR* e le caratteristiche ed entità delle manifestazioni respiratorie. L'espressione clinica respiratoria in corso di FC è quanto mai variabile, legata all'interazione tra fattori genetici (*CFTR* e geni detti "modificatori" per la loro influenza sulla clinica) ed ambientali, tra cui rientrano elementi legati all'ospite (qualità, accesso e aderenza alle cure) o al tipo e all'aggressività dell'infezione batterica acquisita, fattori sociali, esposizione a irritanti/inquinanti e, infine, co-morbidità quali diabete mellito, se non adeguatamente compensato, e deficit nutrizionale.

Tipiche della patologia respiratoria della FC sono le bronchiectasie, generalmente diffuse, coinvolgendo più di un lobo/polmone, con iniziale e prevalente sviluppo nei lobi superiori; si associa interessamento delle alte vie respiratorie con sinusopatia cronica e poliposi nasale. Tipica è l'infezione respiratoria cronica da patogeni batterici, la cui prevalenza varia con l'età e le fasi della malattia: inizialmente *S. Aureus* e *H. influenzae*, successivamente comparsa di gram negativi "difficili", tipicamente *P. Aeruginosa*, *B. Cepacia* e MRSA, germi temibili per patogenicità. Inoltre, sempre maggiore rilievo ha la colonizzazione e la possibile malattia da micobatteri non tubercolari.

Negli ultimi venti anni si è indagato molto sulle possibili implicazioni di mutazioni del gene *CFTR* in patologie respiratorie non FC, in particolare nelle BDI, ma l'argomento è ancora dibattuto (12). Le bronchiectasie sono patologie definite, in base al criterio anatomopatologico, come dilatazioni patologiche permanenti a carico delle vie aeree dovute a fattori congeniti o acquisiti che determinino un circolo vizioso di infiammazione protratta e infezione batterica cronica, che porta a un danno irreversibile della parte bronchiale.

Ne consegue clinicamente tosse cronica, con espettorazione più o meno purulenta, e progressivo danno strutturale broncopolmonare, che può comportare compromissione funzionale dell'organo. L'eziologia delle bronchiectasie è molto variabile. In particolare, quella con bronchiectasie diffuse bilaterali e coinvolgimento anche delle alte vie respiratorie è una forma

legata o a compromissione dei processi difensivi immunitari anticorpali/cellulari o a difetti di *clearance* muco-ciliare legati ad alterata composizione del fluido peri-ciliare e dei secreti bronchiali, a secondari difetti di funzione di CFTR o di altri canali ionici trans-membrana e/o ad alterata motilità ciliare o ad alterazioni nella risposta infiammatoria (13).

Negli ultimi due decenni il numero dei casi di BD che, dopo approfondite indagini, restano a eziologia ignota si è progressivamente ridotto e le forme idiopatiche rappresentano in età adulta circa il 30-40%. L'implicazione patogenetica di mutazioni di *CFTR* nelle BDI è controversa; diverse sono le segnalazioni di un'aumentata prevalenza di mutazioni sia singole (10-50% degli studi, in alcuni dei quali anche F508del) o doppie (2-20%) in pazienti con BDI (1). C'è da rilevare che i gruppi studiati sono per lo più coorti limitate per numero, non altrimenti definite in base a caratteristiche cliniche, che le mutazioni del *CFTR* riscontrate sono spesso varianti di incerto significato e che non sono state condotte analisi per stabilire la posizione in cis o trans. Sono altresì noti casi di BDI in cui il valore del cloro nel test del sudore risulta compreso tra 30 e 59 mEq/L, compatibile con la presenza di mutazioni a funzione residua, ma non conclusivo a livello diagnostico a meno di conferma genetica. Pochi sono gli studi in cui è stata analizzata la disfunzione di CFTR *in vivo* nell'ambito di BDI. Recenti osservazioni hanno segnalato, inoltre, come la tale disfunzione possa essere acquisita per l'azione di fattori ambientali, come l'inibizione riscontrata nei fumatori, indipendentemente dallo sviluppo di bronchite cronica o broncopneumopatia cronica ostruttiva (3).

Anche se è stato ipotizzato che un difetto di CFTR possa essere implicato in molte diverse patologie polmonari, alcune delle quali con fenotipo *CF like*, si ritiene però che, nella maggior parte dei casi, il CFTR non sarebbe il principale agente eziologico implicato (14). Una recente osservazione avrebbe riscontrato un'associazione tra caratteristiche di severità clinica delle BDI e riscontro di mutazioni non solo del gene *CFTR*, ma anche del gene legato alla funzione del canale del sodio *ENaC* e di varianti legate ai geni della discinesia ciliare (15). Occorre ricordare che anche il deficit di alfa-1-antitripsina è implicato nei complessi meccanismi eziologici favorevoli le bronchiectasie (16).

Inoltre altre mutazioni e varianti geniche che intervengono a vari livelli della risposta immuno/infiammatoria e delle difese locali sono state ipotizzate quali co-fattori nella patogenesi delle bronchiectasie. I meccanismi più indagati sono: la carenza di lectine leganti il mannosio, la disregolazione delle metallo-proteine ed un'alterata secrezione delle mucine.

A complicare il quadro, occorre ricordare che la disfunzione di CFTR è solo la più importante e meglio conosciuta tra i difetti dei canali trans-membrana che a livello dell'epitelio respiratorio provocano alterazioni delle secrezioni e conseguente compromissione delle difese. Funzione analoga è, infatti, svolta anche dai canali per il trasporto del sodio e del cloro indipendenti da CFTR, ma che su questo possono avere azione inibitoria, e canali del bicarbonato. Per spiegare possibili situazioni con test del sudore non negativo o alterazioni nella DPN nelle BDI possono essere chiamate in causa anche mutazioni dei geni di questi canali e si possono quindi ipotizzare situazioni di trans-eterozigosi tra mutazioni del gene *CFTR* e del gene di altri canali ionici trans-membrana (17). La classificazione delle BDI come patologie legate a disfunzione del CFTR è quanto mai difficile, spesso non conclusiva e ancora lacunosa. La ricerca dell'implicazione del CFTR nelle BDI va eseguita soprattutto se si ha coinvolgimento prevalente dei lobi superiori, concomitante patologia delle alte vie aeree e infezione da patogeni quali *S aureus* e *P. aeruginosa*. Sicuramente, per investigare le mutazioni *CFTR* nelle BDI è necessaria un'analisi completa del gene, ora alla portata di molti laboratori grazie alle tecniche di *next-generation sequencing*. Come già ricordato, spesso il test del sudore può essere nella "zona grigia" di difficile interpretazione diagnostica, per cui i casi devono essere inviati a centri specializzati ove sia possibile l'analisi *in vivo* della disfunzione di CFTR con lo studio della DPN.

Sino ad ora il percorso delle bronchiectasie come CFTR-patie è stato fatto a ritroso. Il *follow-up*, l'approccio terapeutico e la prognosi, quindi, sono dettati dal quadro clinico già presente, talora grave.

DISCUSSIONE E SINTESI CONCLUSIVA

Mentre l'identificazione di un neonato con CFSPID è un processo che fa seguito a una procedura ben nota e strutturata come l'NBS, la diagnosi di una CFTR-patia richiede consapevolezza dell'esistenza di queste particolari forme di malattia che, talora, chi segue i pazienti per la loro patologia (gastroenterologo nel caso delle pancreatiti, pneumologo per le bronchiectasie, andrologo od urologo per le azoospermie) non possiede. È quindi verosimile che, anche per la relativa benignità di molti di questi casi, tali CFTR-patie siano sotto diagnosticate.

Un'altra difficoltà è rappresentata dal fatto che non di rado si fa ricorso a espressioni o addirittura a diagnosi formali di "FC atipica", un'espressione scorretta perché fa riferimento a una patologia, pur calmierata dall'aggettivo "atipica", che ha caratteristiche proprie di morbilità e mortalità, ben diverse da quelle di una patologia mono-organo come un CFTR-patia (2).

EVOLUZIONE

Anche in questo contesto vanno considerati separatamente i soggetti con diagnosi di CFSPID e di CFTR-patia, i quali, verosimilmente, condividono un deficit parziale di funzione di CFTR, ma si presentano con caratteristiche e potenziali sviluppi clinici molto diversi. Nella prima situazione, i neonati sono per definizione asintomatici e soggetti a uno spettro di possibili evoluzioni che vanno dal mantenimento di una condizione di benessere allo sviluppo di una CFTR-patia, come per esempio un quadro di pancreatite o di bronchiectasie, fino anche a una vera e propria FC. Il margine di ambiguità è dato non solamente dall'impossibilità di predire *a priori* verso quale di queste situazioni il quadro evolverà, ma anche dal non sapere in quanto tempo ciò si potrebbe realizzare. Il dato prospettico, ossia l'osservazione dei bambini con CFSPID per un arco temporale prolungato, è quindi carente; quello retrospettivo, vale a dire esplorare se gli adulti che oggi diagnostichiamo con patologie correlate a *CFTR* o FC fossero alla nascita positivi all'NBS, è sostanzialmente impossibile da raccogliere, sia per il lungo tempo trascorso, sia per l'implementazione relativamente recente della pratica di NBS per FC in molte regioni o nazioni.

Diversa dal punto di vista evolutivo è, invece, la situazione dei soggetti con CFTR-patia, che sono diagnosticati quando si è già sviluppato un fenotipo clinico. Qui la patologia può seguire un percorso che la mantiene nell'ambito della patologia originariamente diagnosticata o, al contrario, che assume caratteristiche compatibili con la formalizzazione di una diagnosi di FC. Una corretta comunicazione di diagnosi di queste CFTR-patie deve sviluppare e far comprendere le considerazioni sopra svolte. Purtroppo, la notevole variabilità di prognosi rende la diagnosi non solamente complessa da comunicare da parte del medico, ma anche difficile da accettare da parte della famiglia e dell'affetto. Il paziente con CFTR-patia va monitorato con una frequenza che non è possibile stabilire *a priori*, ma che va modulata sulle specifiche condizioni cliniche del paziente. In questi casi la maggiore criticità non è tanto l'abbandono completo del piano di *follow-up* da parte del paziente e della sua famiglia, quanto il sottovalutare la possibile gravità della situazione clinica o la necessità di utilizzare farmaci, talora costosi, che hanno indicazione specifica per FC, ma che in assenza di una diagnosi di questo tipo richiedono una prescrizione *off label*. In conclusione, le CFTR-patie e i neonati CFSPID hanno aperto nuovi capitoli nella storia della FC e devono essere entità ben note ai pediatri di famiglia ed ai medici degli adulti che si troveranno sempre più ad affrontare problematiche sanitarie la cui complessità sarà rappresentata soprattutto dall'incertezza diagnostica e dalla modalità con cui questa "incertezza" saprà essere monitorata nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. *Recommendations for the classification of diseases as CF-TR-related disorders*. J Cyst Fibr 2011; 10: 86-102.
- (2) Munck A, Mayell SJ, Winters V, et al. *Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CF-SPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening*. J Cyst Fibros 2015; 14: 706-713.
- (3) Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. *Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation*. J Pediatr 2017; 181: 4-15.
- (4) Ooi CY, Castellani C, Keenan K, et al. *Inconclusive diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening*. Pediatrics 2015; 135: 1377-1385.
- (5) Ren CL, Borowitz DS, Gonska T, et al. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis*. J Pediatr 2017; 181: 45-51.
- (6) Hayeems RZ, Miller FA, Barg CJ, et al. *Psychosocial Response to Uncertain Newborn Screening Results for Cystic Fibrosis*. J Pediatr 2017; 184: 165-171.
- (7) Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, et al. *The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis*. Hum Genet 2005; 118: 372-381.
- (8) Rosendahl J, Landt O, Bernadova J, et al. *CFTR, SPINK1, CTRCand PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated?* Gut 2013; 62: 582-592.
- (9) Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. *Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition*. Pancreatology 2016; 16: 218-24.
- (10) Freeman AJ, Ooi CY. *Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis*. J Cyst Fibr 2017; 16: 79-86.
- (11) Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. *ECFS best practice guidelines: the 2018 revision*. J Cyst Fibr 2018; 17: 153-178.
- (12) Bergounoux A, Viart V, Miro J, et al. *Should diffuse bronchiectasis still be considered a CFTR-related disorders?*. J Cyst Fibr 2015; 14: 646-653.
- (13) Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. *European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis*. Eur Resp J 2017; 50: 1700629.
- (14) Schulz A, Tummler B. *Non-allergic asthma as a CFTR-related disorder*. J Cyst Fibr 2016; 15: 641-644.
- (15) Guan JW, Li JC, Liu F, et al. *Next-generation sequencing for identifying genetic mutations in adults with bronchiectasis*. J Thorac Dis 2018; 10: 2618-2630.
- (16) Cortese R, Mennitti MC, Mariano F, et al. *Bronchiectasis in patients with alfa 1-antitrypsin deficiency: prevalence and characteristics*. Eur Resp J 2016; 48: PA737.
- (17) Sermet Gaudelus I, Edelman A, Fajac I. *Channelopathies in bronchiectasis*. Eur Respir Mon 2011; 32: 150-162.

Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

European Reference Network for rare respiratory diseases (ERN-LUNG)

Marco Poeta, Francesca Santamaria

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II di Napoli

Corrispondenza: Francesca Santamaria **e-mail:** santamar@unina.it

Riassunto: Le malattie rare (MR) sono condizioni croniche che interessano 30 milioni di persone in Europa. A causa della loro bassa prevalenza (meno di 1:2000), nessun paese da solo possiede le conoscenze e le capacità per gestire tutte le MR, con conseguente possibile ritardo diagnostico e terapeutico. Le reti di riferimento europee (ERN) sono reti virtuali che coinvolgono centri specialistici in tutta Europa. Esse mirano ad affrontare MR complesse che richiedono un trattamento altamente specializzato e una notevole concentrazione di conoscenze e risorse. L'ERN-LUNG è la rete di riferimento per le MR respiratorie che richiedono assistenza multidisciplinare e supporto psicosociale. Essa coinvolge attualmente 60 centri in 12 Paesi ed è organizzata in nove *core network* e in comitati funzionali che affrontano argomenti trasversali (ad esempio ricerca, questioni etiche, registri, qualità di vita, linee guida e formazione medica). La rete ha iniziato le sue attività nel 2017 con un piano di azione quinquennale comprendente tra gli obiettivi la creazione della rete, il miglioramento dell'assistenza transfrontaliera, la formazione professionale, il consolidamento della ricerca con l'istituzione di registri e studi clinici internazionali multicentrici e lo sviluppo della telemedicina.

Parole chiave: ERN-LUNG, malattie rare, rete, Europa.

Summary: Rare diseases (RD) are chronic debilitating conditions that affect approximately 30 million people in Europe. Due to their low prevalence (less than 1:2000), no country alone can manage all RD, this resulting in diagnostic and therapeutic delay. European Reference Networks (ERNs) are virtual networks involving health-care providers across Europe. The primary aim is to tackle complex RD that require highly specialized treatment, much expertise and many resources. ERN-LUNG is the network addressed to respiratory RD requiring multidisciplinary care along with psycho-social support. It currently includes 60 centers in 12 Countries and is organized into nine core networks and into functional committees addressed to overarching topics (e.g., research; ethical issues; registries; quality-of-life; guidelines; medical education). ERN-LUNG activities started in 2017 with a 5-year plan including the following objectives: the network establishment, the cross-border care improvement, the professionals training, the consolidation of research through registries and international clinical trials and the telemedicine development.

Keywords: ERN-LUNG, rare diseases, network, Europe.

Una malattia è definita rara se interessa non più di 5 persone su 10.000. In Europa si stima che 5000-8000 malattie rare (MR) differenti interessino circa 30 milioni di persone, molte delle quali bambini (1). Per la maggioranza di questi pazienti, considerata la bassa prevalenza della condizione da cui sono affetti, è difficile non solo l'accesso a programmi assistenziali di elevata qualità, ma anche la definizione diagnostica della loro stessa malattia, con un significativo ritardo nell'inizio delle cure ed un notevole impatto negativo sulla qualità di vita. Una caratteristica ricorrente delle MR è, infatti, la scarsità e la frammentazione delle conoscenze specialistiche, talvolta assenti nella regione o nel paese di appartenenza; ciò costringe pazienti e famiglie a “setacciare” *internet* nella speranza di trovare i centri con le competenze necessarie a garantire loro le migliori possibilità di sopravvivenza. Ciononostante molti pazienti non ricevono una spiegazione soddisfacente in merito ai propri sintomi, non sono adeguatamente indirizzati ai centri con maggior esperienza e non ottengono le migliori opzioni terapeutiche (2).

L'Unione Europea (UE), nel rispetto dell'autonomia dei Paesi membri in materia di organizzazione dei sistemi sanitari, ha avviato una politica di integrazione volta a favorire la libera circolazione dei pazienti e a garantire l'accesso a cure di elevata qualità soprattutto nell'ambito delle MR o delle patologie che richiedono interventi complessi (3). Nel 2013 l'UE ha trasformato in legge una precedente direttiva del 2011 in merito all'assistenza sanitaria transfrontaliera, che

consentiva il rimborso ai pazienti di eventuali spese mediche sostenute in un altro stato membro, incrementando in tal modo le scelte di trattamento e sottolineando il valore dell'*eHealth* e della condivisione delle informazioni tra centri di eccellenza con maggiore *expertise* nell'ambito di specifiche malattie (2, 3). È in questo contesto che nel 2017 sono nate e hanno iniziato le loro attività le prime 24 reti di riferimento europee (ERN, *European Reference Networks*), coinvolgenti oltre 900 unità specialistiche da oltre 300 ospedali in 26 Stati membri.

COS'È UNA RETE DI RIFERIMENTO EUROPEA (ERN)

Le ERN sono organizzazioni virtuali che riuniscono specialisti e centri di assistenza sanitaria di diversi stati europei. Sono volte alla gestione di malattie complesse o rare che richiedano un trattamento altamente specializzato e una rilevante concentrazione di risorse (4). Nessun paese ha da solo le conoscenze e le capacità per gestire tutte le MR. L'obiettivo generale delle ERN è che i pazienti con condizioni complesse a bassa prevalenza abbiano un migliore accesso a diagnosi, cure e trattamenti di elevata qualità. Il medico, che segue pazienti con sospetta MR o complessa, attraverso il pertinente membro ERN del proprio paese, ha la possibilità di accedere a un bacino molto più ampio di esperti cui poter sottoporre casi difficili, accrescendo così le probabilità di raggiungere una diagnosi accurata e di indirizzare i pazienti alle migliori cure attualmente disponibili in Europa. In casi selezionati, per definire diagnosi e trattamento, i coordinatori delle ERN possono convocare un consulto "virtuale" di medici specialisti di diverse discipline, usando piattaforme online e strumenti di telemedicina ed eventualmente trasferendo materiale biologico. Attraverso la rete, a viaggiare, quindi, non sono i pazienti, ma le conoscenze e le competenze mediche, fornendo in tal modo la migliore assistenza sanitaria di alta qualità per tutti, indipendentemente dal paese di appartenenza (5). Oltre che assicurare una migliore assistenza ai pazienti, le ERN si propongono altri importanti obiettivi, quali lo sviluppo di linee guida, l'istituzione di registri europei, la facilitazione di ampi studi clinici internazionali multicentrici per migliorare la comprensione di malattie con scarsa numerosità campionaria, lo sviluppo di nuovi farmaci e dispositivi medici e l'implementazione di nuovi modelli di assistenza basati sulla telemedicina (4, 5). Tutto ciò permetterà ai pazienti da un lato un più facile accesso alle cure, indipendentemente dal paese di appartenenza, e dall'altro un miglioramento di conoscenze, competenze e trattamenti disponibili negli Stati membri, con notevoli vantaggi per i pazienti affetti in termini di sopravvivenza e qualità di vita.

LA RETE DI RIFERIMENTO EUROPEA PER LE MALATTIE RESPIRATORIE (ERN-LUNG)

Tra le ERN si colloca l'*ERN-LUNG* (figura 1), rete internazionale *no-profit* focalizzata sul paziente ed impegnata a livello europeo e globale per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle MR respiratorie.

Fig.1: Logo della European Reference Network



Fonte: www.ern-lung.eu

La gestione delle MR respiratorie è in genere complessa, richiedendo l'intervento di specialisti di diverse discipline e grande supporto psicosociale al paziente ed alla sua famiglia. Il danno polmonare cronico derivante dalla patologia di base, in assenza di una diagnosi precoce e, conseguentemente, dell'inizio di una terapia tempestiva, è inevitabilmente progressivo, con modifiche spesso importanti della funzionalità respiratoria nel tempo. L'ERN-LUNG riunisce specialisti, centri sanitari e laboratori specializzati in Europa con lo scopo di garantire e promuovere l'eccellenza nell'assistenza e nella ricerca a beneficio dei pazienti (5-7). La rete, attualmente composta di 60 centri specialistici da 12 Paesi europei, è coordinata dal professore *Thomas O. F. Wagner* dell'Università di Francoforte e coinvolge strutture ospedaliere e/o universitarie con elevata esperienza clinica e di ricerca sulle MR respiratorie situate in Belgio (3 *full members*, FM), Repubblica Ceca (3 FM), Danimarca (2 FM), Francia (5 FM), Germania (10 FM), Paesi Bassi (5 FM), Polonia (2 FM), Portogallo (1 FM), Spagna (3 FM), Svezia (1 FM), Regno Unito (8 FM) e Italia (15 FM, tabella 1) (4).

Tabella 1. Strutture italiane afferenti in qualità di full member all'ERN-Lung.
A.O. di Padova
A.O.U. di Pisa
A.O.U. di Bologna
A.O.U. Federico II di Napoli
A.O.U. di Modena
A.O.U.I. di Verona
A.O.U. San Luigi Gonzaga di Torino
A.O.U. di Siena
Ospedali "Riuniti" di Trieste
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
A.O.U. Meyer di Firenze
USL Romagna, Ospedale G.B.Morgagni-L.Pierantoni
Ospedale San Giuseppe di Milano
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
A.O.U. Policlinico V. Emanuele di Catania

La rete è organizzata in 9 sottogruppi tematici (*core networks*) per ciascuna malattia dell'apparato respiratorio [fibrosi cistica, pneumopatie interstiziali, bronchiectasie non-FC, ipertensione polmonare, discinesia ciliare primitiva, deficit di alfa1-antitripsina, mesotelioma, rigetto di trapianto polmonare e altre malattie rare respiratorie (ad esempio, malformazioni)] e in comitati funzionali i cui obiettivi sono affrontare argomenti trasversali che riguardano tutti i sottogruppi (ad esempio, registri, linee guida, *quality management* e formazione) (figura 2).

Fig. 2: Struttura organizzativa dell'ERN-LUNG



La rete prevede inoltre la presenza di un comitato consultivo coinvolgente membri di importanti società europee (ad esempio, *European Respiratory Society*, *European Organization for Rare Diseases* e *European Cystic Fibrosis Society*) e rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti. Si prospetta, inoltre, che l'attuale assetto dell'ERN-LUNG sarà modificato con l'inclusione di più membri e partner. Infatti, la creazione del nono sottogruppo "altre malattie rare respiratorie" rappresenta una soluzione intermedia che si prospetta nella creazione formale di *core networks* aggiuntivi nei prossimi 5 anni (6, 8). La prima riunione del comitato direttivo si è tenuta nel 2017 a Vilnius in Lituania e successivamente l'ERN-LUNG ha ufficialmente iniziato le sue attività (9).

Le attività della rete si esplicano attraverso un piano quinquennale che si pone i seguenti obiettivi da raggiungere entro il 2021 (10): istituzione della rete e individuazione dei membri dei *core networks* (obiettivo raggiunto nel primo anno di attività); miglioramento dell'assistenza transfrontaliera per tutti i pazienti mediante la creazione di un sistema di consulenza di esperti *online* che faciliti lo scambio di informazioni (3); rafforzamento della ricerca sulle malattie respiratorie complesse a bassa prevalenza, attraverso la collaborazione tra centri europei e la partecipazione a studi multicentrici; sviluppo di un'accurata sorveglianza epidemiologica attraverso la creazione e la compilazione di registri; diffusione delle conoscenze sulle MR respiratorie sviluppando o aggiornando risorse *online* e *offline* (ad esempio, *Orphanet* e *Rare-Connect*); rafforzamento delle competenze specialistiche attraverso programmi di formazione annuali rivolti agli operatori sanitari.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Harari S, Lau EM, Tamura Y, Cottin V, Simonneau G, Humbert M. *Rare (pulmonary) disease day: “feeding the breath, energy for life!”*. Eur Respir J. 2015; 45: 297-300.
- (2) *ERNs Brochure*. <https://ern-lung.eu/erns-broschure/> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (3) *Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio*. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2011> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (4) *European Reference Networks. Panoramica*. https://ec.europa.eu/health/ern_it (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (5) *Clinical Patient Management System. CPMS*. <https://ern-lung.eu/cpms-4/> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (6) Humbert M, Wagner TO. *Rare respiratory diseases are ready for primetime: from Rare Disease Day to the European Reference Networks*. Eur Respir J 2017; 49: 1700085.
- (7) ERN-LUNG Press Release. <https://ern-lung.eu/inhalt/wp-content/uploads/2017/09/170509-ERN-LUNG-press-release.pdf> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (8) ERN-LUNG. About ERN-LUNG. <https://ern-lung.eu/about-ern-lung/> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (9) *European Commission. Conference Report. 9-10 Marzo 2017*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ev_20170309_frep_en.pdf (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (10) *Annual Reporting ERN-LUNG*. <https://cloud.ern-lung.eu/index.php> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

ARGOMENTI DI RIABILITAZIONE RESPIRATORIA IN ETÀ PEDIATRICA

Fibrosi Cistica

Elisabetta Bignamini

Follow up clinico-funzionale di pazienti con patologie oncoematologiche

Laura Tenero

Discinesia ciliare Primaria

Massimo Pifferi

Asma bronchiale

Giancarlo Tancredi, Fabio Midulla

Patologie neuromuscolari

Renato Cutrera

Bronchiectasie

Salvatore Cazzato

Pneumopatie interstiziali

Deborah Snijders

Tracheostomia

Elisabetta Bignamini

Attività fisica e Sport nelle Malattie Respiratorie Croniche

Attilio Turchetta

Tecnologie innovative nell'assistenza respiratoria

Stefania La Grutta

Aspetti normativi per l'accesso alla riabilitazione respiratoria nelle Malattie

Fulvio Esposito

Respiratorie Croniche”Glossario Giancarlo Tancredi

Stefania La Grutta

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Aprile 2019

MI PIACE PEDIATRIA

Piacenza, 6 Aprile 2019

Segreteria Organizzativa: iDea congress, Roma

Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

SONNO O SON DESTO

Roma, 12-13 Aprile 2019

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071

Mail: info@centercongressi.com

Maggio 2019

FORMAT 2019 - LABORATORIO DI INTERATTIVITÀ TRA LIVELLI SPECIALISTICI PEDIATRICI

Verona, 10-11 Maggio 2019

Segreteria Organizzativa: iDea congress, Roma

Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

CORSO DI PERFEZIONAMENTO IN ECOGRAFIA CLINICA PEDIATRICA ECOPED 2019

Pistoia, 13 maggio - 16 maggio 2019

Segreteria Organizzativa: BIOMEDIA, Milano

Telefono: 02 45498282 - Fax: 02 45498199

Mail: bm@biomedia.net

LE GIORNATE DI MEDICO E BAMBINO

Roma, 17-18 Maggio 2019

Segreteria Organizzativa: Quickline sas Traduzione & Congressi, Trieste

Tel: 040773737-040363586 Fax: 0407606590

Mail: traduzioni@quickline.it congressi@quickline.it

Giugno 2019

2° CORSO AVANZATO DI ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Parma, 7-8 Giugno 2019

Segreteria Organizzativa: iDea congress, Roma

Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

