Organo ufficiale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)
Official Journal of the Italian Society of Pediatric Respiratory Diseases

SIMRI
società italiana per le malattie respiratorie infantili

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE POLMONARI PEDIATRICHE RARE 2.0

Le malformazioni polmonari congenite

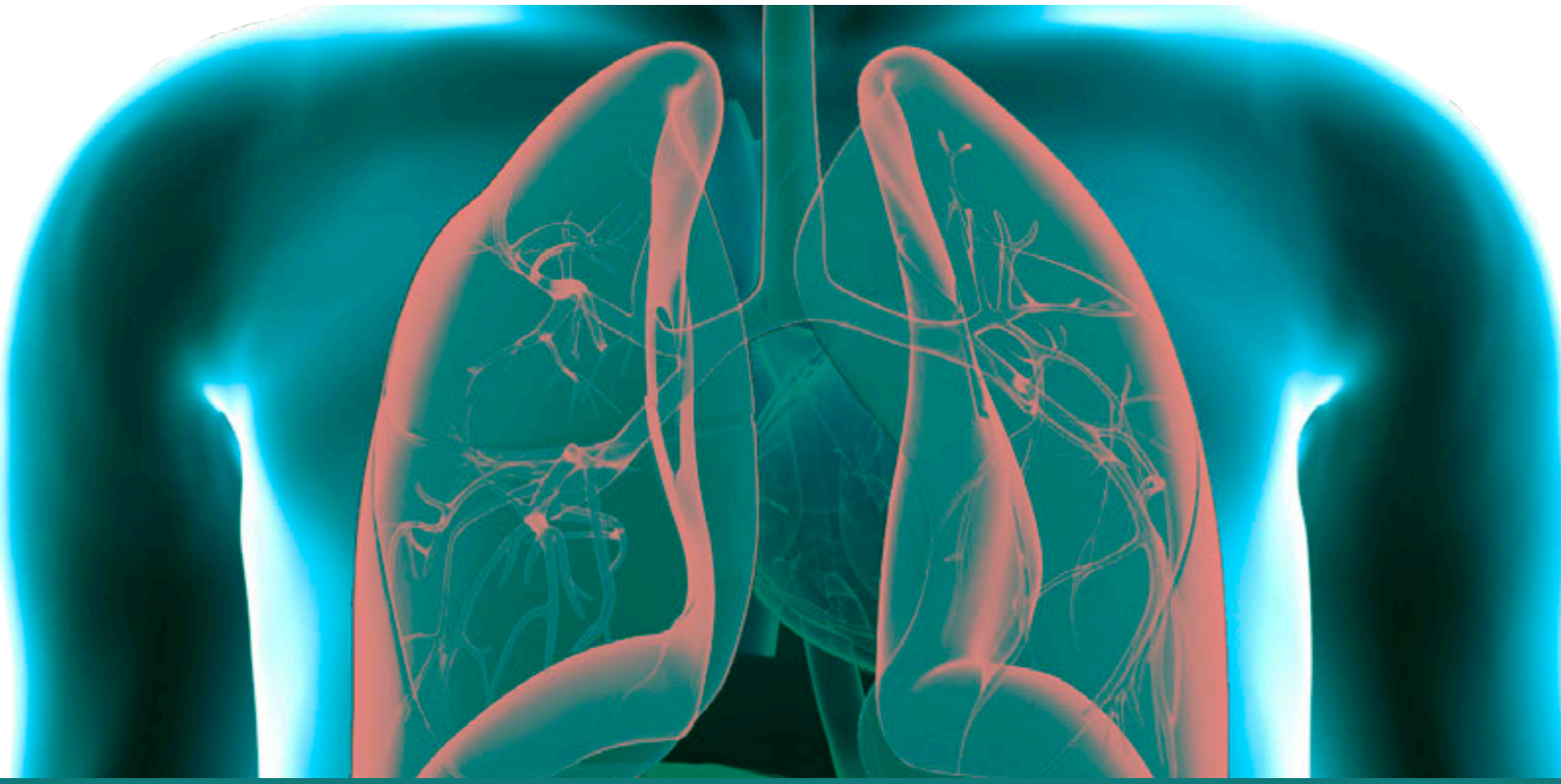
La Discinesia Ciliare Primaria

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)



Periodico di aggiornamento medico
volume 19 | numero 73 | marzo 2019
www.simri.it

Giannini Editore

INDICE

Editoriale 3

Francesca Santamaria

Le malformazioni polmonari congenite 4

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

La Discinesia Ciliare Primaria 12

Nicola Ullmann, Lucia Lo Scalzo, Renato Cutrera

Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica in età pediatrica 18

Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale 27

Valeria Caldarelli

CFTR patie 33

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

Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG) 42

Marco Poeta, Francesca Santamaria

Pneumologia Pediatrica

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 Marseglia (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

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 trails (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 broncogena	
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 estrinseco*).
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 clearence 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. catarralis*. 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 NFCB hanno documentato la presenza di neutrofilia nelle vie aeree come profilo infiammatorio dominante (15); tuttavia in alcune coorti è stata evidenziata un'infiammazione 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'infiammazione (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 $ß_2$-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/tazobacatm o ceftazidime + tobramicina se recenti colture positive per P. aeruginosa
Patogeni specifici		
Haemophilus influenzae B-lattamasi negativo B-lattamasi positivo	 Amoxicillina Amoxicillina/ac. clavulanico	 Ampicillina (amoxicillina) - Amoxicillina/ac. clavulanico - Cefotaxime, ceftriaxone
Streptococcus pneumoniae	Amoxicillina	Ampicillina (amoxicillina)
Moraxella catarrhalis	Amoxicillina/ac. clavulanico	- Amoxicillina/ac. Clavulanico - Cefotaxime, ceftriaxone
Staphylococcus aureus Meticillino-sensibile Meticillino-resistente	 - Flucloxacillina - Amoxicillina/ac. clavulanico - Claritromicina - Rifampicina + trimetoprim - Clindamicina Consultare centro specialistico	 - Flucloxacillina - Cefalosporina - Vancomicina - Teicoplanina - Linezolid Consultare centro specialistico
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacina (max 14 giorni) +/- antibiotici inalatori	Piperacillina/tazobacatm 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 colturali (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 aree. 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 ß2-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, aspergillosi 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 neutrofli 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 dello *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	*H. influenzae, P. aeruginosa*
Funghi	
Virus	
Biofilm	
Vie aeree	
Infiammazione	*Neutrofila, eosinofila*
Alterata *clearence* muco-ciliare	*Fisioterapia respiratoria*
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 Palmo 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.