

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

RIABILITAZIONE RESPIRATORIA IN ETÀ PEDIATRICA

La fisioterapia respiratoria nel paziente
pediatrico affetto da fibrosi cistica

Follow-up clinico-funzionale di pazienti
con patologie onco-ematologiche

La Riabilitazione Respiratoria
nella Discinesia Ciliare Primaria

La riabilitazione respiratoria nei bambini
e adolescenti con asma bronchiale

Riabilitazione respiratoria
in età pediatrica: l'esperienza
nelle principali malattie neuromuscolari

La Fisioterapia Respiratoria nelle
Bronchiectasie non-FC: perché e come

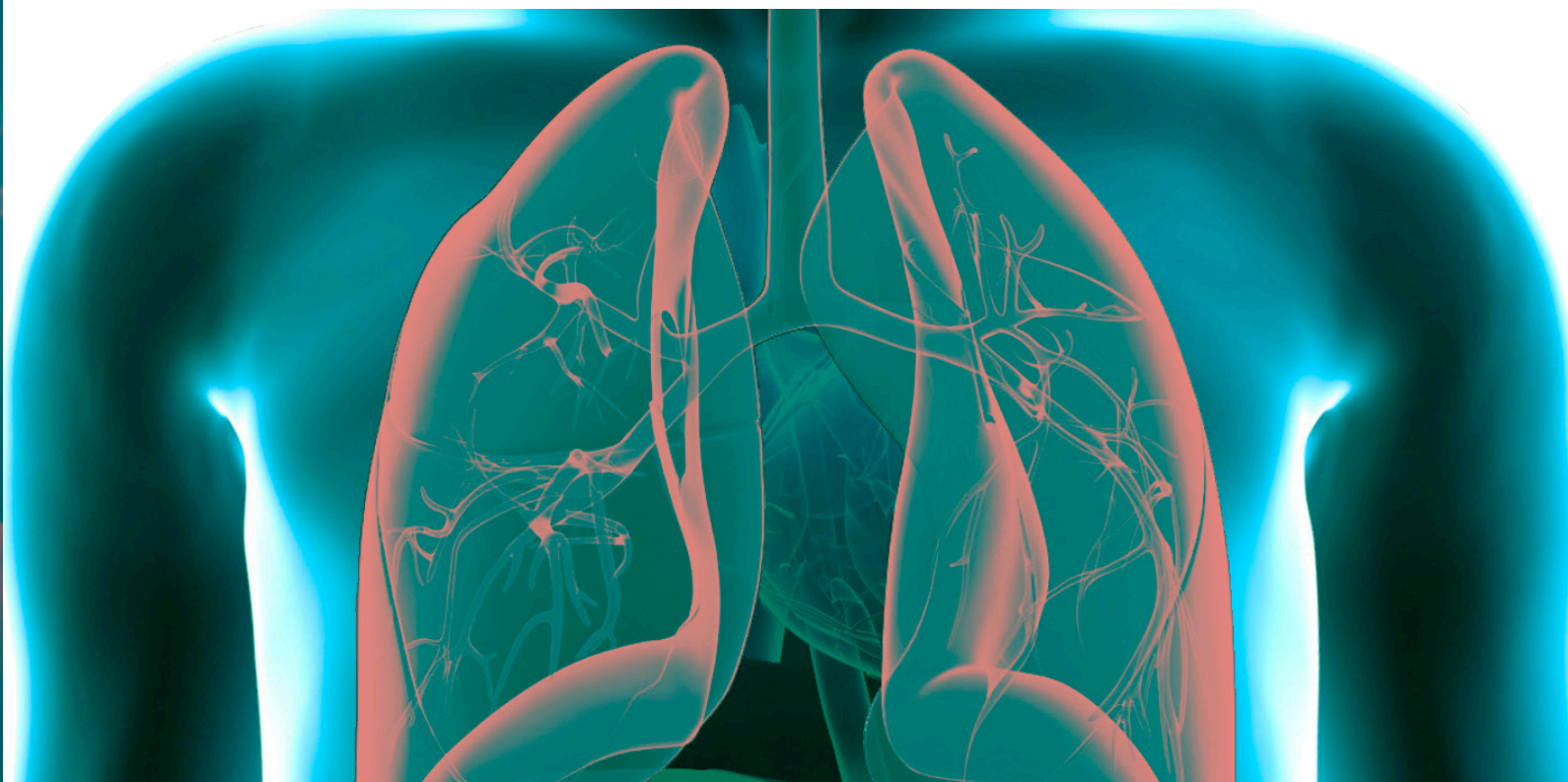
Le pneumopatie interstiziali
in età pediatrica e riabilitazione respiratoria

Attività fisica e sport
nelle malattie respiratorie croniche

Le tecnologie innovative nell'assistenza
respiratoria

Aspetti normativi per l'accesso
alla riabilitazione respiratoria
nelle malattie respiratorie croniche

Gestione della tracheostomia nel bambino



INDICE

Editoriale

La fisioterapia respiratoria nel paziente pediatrico affetto da fibrosi cistica

Anna Rita Berghelli, Carlo De Pieri, Mariangela Garofalo, Manuela Goia, Antonella Grandis, Luisa Negri, Laura Pilatone, Elisabetta Bignamini

Follow-up clinico-funzionale di pazienti con patologie onco-ematologiche

Laura Tenero, Michele Piazza, Giorgio Piacentini

La Riabilitazione Respiratoria nella Discinesia Ciliare Primaria

Maria Elisa Di Cicco, Martina Piras, Diego Peroni, Massimo Pifferi

La riabilitazione respiratoria nei bambini e adolescenti con asma bronchiale

Giancarlo Tancredi, Desiree Mollicone, Alessandra Favoriti, Antonella Frassanito, Fabio Midulla

Riabilitazione respiratoria in età pediatrica: l'esperienza nelle principali malattie neuromuscolari

Maria Beatrice Chiarini Testa, Claudio Cherchi, Alessandro Onofri, Paola Leone, Stefania Monduzzi, Chiara Pizziconi, Renato Cutrera

La Fisioterapia Respiratoria nelle Bronchiectasie non-FC: perché e come

Alessandro Volpini, Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Arelie Lazarte, Luigi Pietroni, Salvatore Cazzato

Le pneumopatie interstiziali in età pediatrica e riabilitazione respiratoria

Federica Dal Piva, Stefano Silvestrin, Deborah Snijders

Attività fisica e sport nelle malattie respiratorie croniche

Attilio Turchetta

Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 74 - giugno 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 2019 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di agosto 2019

Le tecnologie innovative nell'assistenza respiratoria

Laura Montalbano, Giovanna Cilluffo, Velia Malizia,
Salvatore Fasola, Giuliana Ferrante, Stefania La Grutta

56

Aspetti normativi per l'accesso alla riabilitazione respiratoria nelle malattie respiratorie croniche

Maria Rosaria Bisogno, Anna Naclerio,
Massimiliano Cirillo, Ciro Taranto, Fulvio Esposito

61

Gestione della tracheostomia nel bambino

*appunti per l'infermiere in pediatria: il bambino con tracheostomia
dalla terapia intensiva al domicilio*

Emilia Rufini, Mariella Rubin, Pierina Lazzarin,
Vincenzo Abagnale, Elisabetta Bignamini,
Alessandra Schiavino

64

Glossario

92

Follow-up clinico-funzionale di pazienti con patologie onco-ematologiche

Clinical and instrumental follow-up in children with oncohematological disease

Laura Tenero, Michele Piazza, Giorgio Piacentini

Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Ospedale della Donna e del Bambino

Corrispondenza: Laura Tenero **e-mail:** laura.tenero@univr.it

Riassunto: I bambini con problematiche onco-ematologiche spesso presentano malattia polmonare cronica, che talvolta è sottovalutata. I pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali sono spesso affetti da tale patologia e pertanto è fondamentale diagnosticare e trattare efficacemente questi soggetti per cercare di ridurre le complicanze a lungo termine. L'anemia falciforme, inoltre, rappresenta un'altra frequente patologia pediatrica complicata da importante coinvolgimento polmonare, sia acuto sia cronico, e che richiede uno stretto monitoraggio per l'identificazione precoce non solo di condizioni acute, ma anche della pneumopatia associata.

Il monitoraggio nel tempo dei pazienti con queste problematiche è pertanto fondamentale per la diagnosi, la gestione clinica e la progettazione terapeutica della malattia polmonare.

Parole chiave: bronchiolite obliterante, *chest syndrome*, anemia falciforme, trapianto di cellule staminali.

Summary: Children with oncohematological diseases are often affected by chronic lung disease, that is often underestimated. Patients undergoing stem cell transplantation are often affected by this disease and it's necessary to identify, diagnose and treat them effectively. In addition, sickle cell anemia is another common pediatric disease with significant pulmonary involvement, both acute and chronic, which requires close monitoring for the early detection of acute conditions and chronic lung disease. Monitoring these patients is essential for disease recognition, clinical management and therapeutic planning.

Keywords: bronchiolitis obliterans, chest syndrome, sickle cell anemia, hematopoietic stem cell transplantation.

INTRODUZIONE

I pazienti affetti da malattie onco-ematologiche pediatriche vanno incontro a coinvolgimento polmonare cronico, che spesso è sottovalutato. Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche (HSCT) rappresenta una scelta terapeutica salvavita per molti pazienti pediatrici con condizioni cliniche maligne e non. Tuttavia, nonostante il miglioramento del tasso di sopravvivenza post-trapianto, è sempre più importante diagnosticare e trattare efficacemente le complicanze a lungo termine ad esso associate.

Le complicazioni polmonari dopo HSCT includono sia infezioni, sia condizioni non infettive [edema polmonare, polmonite idiopatica, emorragia alveolare e bronchiolite obliterante (BO)]. Quelle che si verificano entro 100 giorni dall'HSCT sono considerate precoci, mentre sono definite tardive quelle che si sviluppano successivamente. Le tecniche diagnostiche utilizzabili in pazienti pediatrici con complicanze polmonari includono la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) e la broncoscopia a fibre ottiche con lavaggio bronco-alveolare (BAL), quest'ultima per valutare le eventuali infezioni polmonari. Lo *screening* routinario della funzionalità polmonare nel paziente trapiantato è fortemente raccomandato (1), ma non è tuttavia ancora ampiamente adottato.

Il monitoraggio nel tempo del paziente a rischio è fondamentale per il riconoscimento della malattia, la gestione clinica e la progettazione terapeutica. Dal punto di vista ematologico pediatrico, l'anemia falciforme (SCD) è la più frequente emoglobinopatia presente in Italia. Inizialmente endemica nelle regioni meridionali, la malattia si è diffusa in tutto il territorio nazionale a seguito dei processi migratori.

Negli ultimi anni si è assistito pertanto ad un numero crescente di bambini affetti da SCD, con tutte le difficoltà conseguenti alla gestione di una condizione cronica multi-sistemica.

Questa patologia è infatti caratterizzata da un importante coinvolgimento polmonare, sia acuto sia cronico, che necessita di uno stretto monitoraggio per l'identificazione precoce di

condizioni quali l'*acute chest syndrome*, ma anche un *follow-up* sistematico nei pazienti con malattia polmonare cronica.

BRONCHIOLITE OBLITERANTE E ANOMALIE RESTRITTIVE POST-TRAPIANTO DI CELLULE STAMINALI

La BO è una complicanza tardiva, non infettiva, severa del periodo successivo all'HSCT, caratterizzata da ostruzione fissa al flusso di aria che si sviluppa a seguito di una *graft-versus-host disease* (GVHD) cronica (2). La progressione della patologia non è ancora totalmente chiara in termini di decorso clinico e fattori che influenzano la funzionalità polmonare. Tuttavia, sono stati compiuti progressi nella standardizzazione della diagnosi di BO dopo trapianto di cellule ematopoietiche, basata su criteri spirometrici e caratteristiche cliniche (3). L'incidenza stimata di BO nell'adulto post-HSCT varia dall'1 al 10%. Pochi studi si sono focalizzati invece sull'incidenza della patologia in pazienti pediatrici, le cui stime vanno dal 2 al 6% (4).

Le complicanze polmonari dell'HSCT dipendono da fattori differenti, tra cui la chemioterapia e la radioterapia pre-trapianto, le infezioni e le complicanze immunologiche.

Le sequele a breve e lungo termine a livello polmonare sono ben conosciute negli adulti.

In ambito pediatrico, invece, l'esperienza è più limitata.

La BO si presenta tipicamente con tosse, dispnea a riposo o a seguito di sforzo e/o respiro sibilante. Alcuni pazienti possono essere totalmente asintomatici, ma presentare un'alterazione della funzionalità respiratoria rilevata nel *follow-up* post trapianto.

Dal punto di vista fisiopatologico, la malattia è caratterizzata da occlusione del lume dei bronchioli terminali ad opera di tessuto infiammatorio e fibroso, sino ad arrivare, nelle forme più gravi, a cicatrici circonferenziali con completa oblitterazione del lume (5).

Nei pazienti pediatrici la BO è un processo immuno-mediato, che si manifesta prevalentemente in associazione a GVHD cronica (6). I limitati studi su pazienti pediatrici sottoposti a trapianto mostrano tassi di mortalità tra l'11 e il 67% (5). La BO generalmente si manifesta nel primo anno dopo il trapianto e la GVHD ne rappresenta un importante fattore di rischio (7), così come le infezioni post-trapianto, in particolare quelle del tratto respiratorio.

È importante sottolineare come, nella maggior parte dei casi, la diagnosi sia posta in presenza di patologia avanzata e pertanto è auspicabile identificare la patologia agli stadi iniziali, per cercare di migliorarne la prognosi.

La diagnosi di BO è basata su specifici criteri, definiti dal *National Institutes of Health Consensus* (2004), che prevedono:

rapporto FEV₁/VC inferiore a 0.7 o al 5° percentile del predetto;

FEV₁ inferiore al 75% del predetto con una riduzione del 10% in meno di 2 anni; assenza di infezioni del tratto respiratorio; presenza di *air trapping*, ispessimento bronchiale o bronchiectasie alla HRCT; volume residuo (VR) superiore al 120% del predetto e rapporto VR/capacità polmonare totale superiore all'intervallo di confidenza del 90%.

È inoltre importante ricordare che la maggior parte dei bambini che saranno sottoposti a trapianto riceve alte dosi di chemioterapia e/o radioterapia.

La tossicità polmonare descritta nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo è associata a una mortalità considerevole. Gli studi disponibili al riguardo sono prevalentemente su popolazione adulta, ma sono stati descritti anche casi pediatrici (8). In questi pazienti, probabilmente, vi è una maggiore tossicità polmonare a causa della sensibilità del tessuto polmonare in crescita a chemioterapia e radioterapia.

Tuttavia, il tasso di malattia polmonare indotta da farmaci citotossici è generalmente relativamente basso nei bambini con sequele polmonari dopo HSCT. In particolare, gli agenti che possono causare alterazioni polmonari sono busulfano, ciclofosfamide, metotrexato e BCNU, nonché la radioterapia.

Uno studio effettuato su soggetti adulti ha mostrato come la funzionalità polmonare pre-trapianto sia predittiva di insufficienza respiratoria post-trapianto e mortalità; infatti, peggiori sono i parametri pre-trapianto, maggiore è il rischio di sviluppare insufficienza respiratoria (9).

La valutazione della funzionalità respiratoria pre-trapianto anche nei bambini permetterebbe una diagnosi precoce e di predire l'andamento e le conseguenze che il trapianto potrebbe avere sul polmone del paziente. Il deterioramento della funzionalità polmonare dopo trapianto di staminali è, infatti, una conseguenza tardiva. Il quadro ostruttivo caratteristico della BO può essere considerato una conseguenza della GVHD, ma il quadro restrittivo e i disturbi della diffusione da tossicità devono esser subito presi in considerazione.

Le anomalie restrittive della funzione polmonare sono anch'esse comuni dopo HSCT e spesso accompagnate da sintomi subclinici o durante esercizio fisico e da anomalie alla radiografia del torace.

Nei bambini i test di funzionalità polmonare (PFT) sono molto importanti per valutare sia la crescita polmonare, sia gli effetti avversi associati al trapianto.

In letteratura sono riportati solo pochi studi sulla funzione polmonare dopo SCT nei bambini e i risultati sono poco confrontabili per le diverse definizioni di anomalie delle PFT utilizzate. Frisk e collaboratori hanno fornito dati sulle PFT nel *follow-up* a lungo termine in un piccolo gruppo di bambini, in cui la capacità di diffusione è stata testata solo in un piccolo sottoinsieme (10).

Ginsberg e colleghi hanno dimostrato in una popolazione pediatrica che la funzionalità polmonare pre-trapianto e la capacità di diffusione sono spesso anormali e sono correlate al tasso di sopravvivenza (11). Inoltre, la funzionalità polmonare diminuisce poco dopo il trapianto e tende a migliorare nel tempo, ma frequentemente rimane anormale anche anni dopo il trapianto.

Tuttavia, il decorso nel tempo della funzione polmonare post-trapianto nei bambini e il suo effetto sulla sopravvivenza non sono ancora ben compresi; pertanto, è necessario prevedere strategie per ridurre il rischio di complicanze polmonari e cercare di migliorarne l'esito.

Il gruppo di Wieringa ha valutato le PFT prima e dopo trapianto, con un *follow-up* di 2 anni (12). Gli autori hanno confermato che le anomalie della funzione polmonare sono rare; tuttavia, la prevalenza di malattia polmonare restrittiva e di anomalie di diffusione dopo trapianto è alta e, sebbene la funzionalità polmonare migliori nel tempo, non si normalizza completamente.

Ciò conferma l'importanza del *follow-up* a lungo termine, ma gli autori suggeriscono di proseguirlo oltre 1-2 anni dal trapianto solo in presenza di sintomi polmonari. Yoon et al suggeriscono di eseguire le PFT ogni 3 mesi per il primo anno dopo il trapianto per diagnosticare precocemente la BO (13); tuttavia, ci sono alcune limitazioni a questo protocollo di *screening*.

TERAPIA

Nonostante i progressi nel trattamento della GVHD, le manifestazioni polmonari della BO continuano ad essere associate a una scarsa prognosi, soprattutto a causa di tardiva diagnosi, posta dopo che il paziente ha sviluppato i sintomi, quando la malattia è probabilmente già irreversibile (14).

Alla luce della presunta eziologia allo-immunitaria, sono stati proposti per il trattamento della BO diversi agenti immunosoppressivi, compresi gli inibitori della calcineurina, il sirolimus, i corticosteroidi, l'azatioprina e l'ATG. Tuttavia, non sono ancora disponibili studi controllati in pazienti sia pediatrici sia adulti. Il trattamento con alte dosi di corticosteroidi per brevi periodi (*pulse*) sembra dare buoni risultati; tuttavia sono necessari ulteriori studi in merito. Concettualmente, la terapia antinfiammatoria può avere successo se avviata in fase iniziale di malattia, prima dell'instaurarsi di danni permanenti, bloccando la progressione della malattia polmonare. In pazienti con BO post-HSCT l'utilizzo di cicli mensili di metilprednisolone per via endovenosa ad alte dosi (10-30 mg/kg/die per 3 giorni consecutivi) ha mostrato un alto tasso di risposta e un tasso di fallimento pari al 25% (15). Questo dato è stato inoltre confermato da un altro studio, in cui la terapia con metilprednisolone sembra essere efficace nel rallentare la progres-

sione della malattia polmonare in pazienti pediatriche con BO.

Nella metanalisi di Yadav e collaboratori è stata valutata l'efficacia dell'azitromicina sul FEV₁ di pazienti con BO. Gli autori concludono che, sulla base delle evidenze disponibili, non è possibile né supportare né sconsigliare l'uso di tale farmaco nel trattamento di pazienti che sviluppano BO dopo HSCT.

Sono necessari ulteriori studi per determinare se il trattamento con azitromicina possa apportare benefici in questo contesto. Williams e collaboratori hanno valutato l'efficacia dell'uso combinato di fluticasone, azitromicina e montelukast in pazienti adulti con BO iniziale, dimostrando come questo trattamento, in associazione allo steroide *pulse*, possa arrestare il declino della funzionalità polmonare, ridurre l'esposizione a steroidi per via sistemica e migliorare la qualità della vita (22).

ANEMIA FALCIFORME E COMPLICANZE POLMONARI

La SCA è una malattia multi-sistemica caratterizzata da ricorrenti crisi vaso-occlusive, emolisi, alterazioni infiammatorie e alta suscettibilità alle infezioni (16). Il polmone è uno dei principali organi coinvolti nella SCA. Le due forme principali di coinvolgimento polmonare sono l'*acute chest syndrome* (ACS) e la forma polmonare cronica con quadro ostruttivo/restrittivo ed ipertensione polmonare.

Esse rappresentano la principale causa di ospedalizzazione, morbidità e mortalità nei pazienti affetti.

Acute chest syndrome

L'ACS si manifesta con febbre, dispnea, dolore toracico e desaturazione associati alla comparsa di infiltrato alla radiografia del torace. La sua patogenesi è legata alla polimerizzazione dell'emoglobina S, la falcemizzazione degli eritrociti, l'aumento dell'espressione delle molecole di adesione sull'endotelio dell'eritrocita, il rilascio di mediatori infiammatori, l'interazione dei globuli rossi falciformi con i leucociti e la trombosi microvascolare con danno endoteliale, che può portare all'occlusione e all'infarto.

L'ACS rappresenta la seconda causa di ospedalizzazione nei pazienti con drepanocitosi e una delle principali cause di mortalità. Nei bambini al di sotto dei quattro anni le infezioni respiratorie febbrili rappresentano la principale causa di ACS e sono sostenute più frequentemente da *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, virus respiratorio sinciziale, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ed *Escherichia coli*, mentre nelle età successive le crisi vaso-occlusive ne rappresentano la principale causa. L'ACS richiede il ricovero ospedaliero per il monitoraggio, l'eventuale somministrazione di O₂, l'idratazione, l'analgesia, l'eventuale trasfusione precoce e l'antibioticoterapia.

Nella fase acuta vi sono importanti riduzioni del FEV₁, con miglioramento dopo somministrazione di broncodilatatore in circa il 20% dei pazienti. Pertanto, si consiglia l'utilizzo dei broncodilatatori per via inalatoria sin dalle prime manifestazioni cliniche in pazienti con anamnesi positiva o presenza di *wheezing* o in caso di riduzione progressiva dei valori di saturazione di O₂.

L'*incentive spirometry* è indicata nel trattamento dell'ACS.

Questa tecnica è una semplice manovra utilizzata per stimolare la respirazione volontaria profonda mediante uno spirometro portatile, al fine di ridurre le atelettasie e il consolidamento polmonare (17).

Essa consiste in 10 atti inspiratori massimali ogni 2 ore durante il giorno e, quando possibile, anche durante la notte, con apparecchi adeguati alle diverse fasce di età.

È altresì efficace nella prevenzione dell'ACS in tutte le situazioni in cui la mobilità toracica è ridotta (crisi dolorose toraciche, allettamento, ecc).

Malattia polmonare cronica

La malattia polmonare cronica è presumibilmente correlata a episodi ricorrenti di infarto e di infezioni ed è caratterizzata da una diminuzione della radiotrasparenza polmonare, con compromissione della funzionalità respiratoria da moderata a grave a cui si associa un'elevata mortalità.

È stato dimostrato che le anomalie ai PFT rappresentano i primi segni oggettivi dello sviluppo di malattia polmonare cronica. Di recente è stato pubblicato un lavoro che dimostra che la diminuzione del FEV_1 è associata ad aumento della mortalità nei soggetti adulti con SCA.

Tuttavia, le manifestazioni polmonari di SCA rimangono spesso sottodiagnosticate.

La SCA è stata riconosciuta come entità distinta per oltre 100 anni ed i suoi effetti sulla funzionalità polmonare, soprattutto nei bambini, non hanno attirato l'attenzione fino a tempi recenti.

L'attuale consenso in letteratura in ambito pediatrico sottolinea come la SCA influisca sulla funzionalità polmonare già nelle prime fasi della vita; tuttavia, non è ancora chiaro il tipo di anomalia funzionale che essa provochi. Diverse ipotesi sono state prese in considerazione nella patogenesi delle complicanze polmonari, compresa la reattività delle vie aeree e l'asma, ma i meccanismi coinvolti rimangono ancora poco chiari. Numerosi studi in letteratura dimostrano come la SCA non si presenti con una specifica alterazione alle PFT. La funzionalità polmonare è prevalentemente caratterizzata da disturbi ventilatori di tipo ostruttivo; tuttavia, possono manifestarsi anche disordini respiratori restrittivi o misti, questi ultimi soprattutto in adolescenza ed età adulta (18). Queste alterazioni espongono il paziente a infezioni polmonari ripetute, infarti, embolia e stato pro-infiammatorio cronico, con conseguente ipossiemia cronica ed ipertensione polmonare.

La tipologia di disturbo respiratorio che predomina in questi pazienti è molto dibattuta.

In letteratura alcuni studi hanno dimostrato che il quadro polmonare era prevalentemente di carattere ostruttivo, con una correlazione diretta con storia di asma/*wheezing*.

Tuttavia, altri studi suggeriscono che le anomalie restrittive possono diventare più evidenti con l'avanzare dell'età. Pertanto, sono necessari studi prospettici e longitudinali per indagare i meccanismi alla base dei cambiamenti ostruttivi e restrittivi, le complicazioni associate a queste anomalie e la relazione di questi cambiamenti con l'aumentare dell'età.

I bambini con SCA presentano un FEV_1 peggiore rispetto ai controlli sani, ma non vi è alcuna correlazione con parametri clinici e di laboratorio, il che dimostra che probabilmente le anomalie polmonari si sviluppano in epoche precoci della vita. A supporto di questo dato, Lunt e collaboratori hanno dimostrato come il declino della funzionalità respiratoria fosse tanto maggiore quanto più piccoli erano i bambini che presentavano un'ACS (19). I piccoli pazienti con SCD che hanno avuto un episodio di ospedalizzazione per ACS presentano differenze significative di funzionalità respiratoria rispetto a chi non ha sviluppato ACS. Pertanto, l'ACS sembra predisporre i bambini ad un aumento dell'ostruzione delle vie aeree.

Glassberg e colleghi hanno ipotizzato che il respiro sibilante nella SCA possa rappresentare una componente intrinseca della patologia, legata all'aumento del volume capillare, piuttosto che un quadro di asma conclamato (20). Questo dato è confermato dallo studio di Bendiak, che dimostra come il *wheezing* nei bambini con SCA sia associato a un rapido declino delle PFT nel tempo, tuttavia non sempre correlato a un quadro di asma conclamato (21). Per quanto riguarda il trattamento del quadro ostruttivo dei bambini affetti da SCA, la terapia con idrossiurea sembra essere più appropriata della terapia per l'asma per il trattamento del *wheezing* in questi pazienti. Ciò è supportato dalla recente osservazione che la terapia con idrossiurea ha portato a un miglioramento del progressivo declino delle PFT in bambini con SCA (22).

Altri studi, invece, suggeriscono di trattare il respiro sibilante in modo aggressivo, intervenendo sia in fase acuta, sia con farmaci di mantenimento. Il trattamento fin dalla tenera età anche in assenza di una diagnosi di asma può essere giustificato nel tentativo di prevenire e/o ritardare la disfunzione polmonare (23).

Ad oggi sono necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia del trattamento con le terapie antinfiammatorie utilizzate nell'asma (antagonisti dei leucotrieni e corticosteroidi inalatori), per valutarne l'efficacia in termini di miglioramento della funzionalità respiratoria.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Carpenter PA, Kitko CL, Elad S, et al. *National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: V. The 2014 ancillary therapy and supportive care working group report*. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 1167-1187.
- (2) Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al. *Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes*. Biol Blood Marrow Transplant 2003; 9: 657-666.
- (3) Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. *National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report*. Biol Blood Marrow Transplant 2015; 21: 389-401.
- (4) Griesse M, Rampf U, Hofmann D, et al. *Pulmonary complications after bone marrow transplantation in children: twenty-four years of experience in a single pediatric center*. Pediatr Pulmonol 2000; 30: 393-401.
- (5) Mauad T, Dolhnikoff M. *Histology of childhood bronchiolitis obliterans*. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 466-474.
- (6) Kurland G, Michelson P. *Bronchiolitis obliterans in children*. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 193-208.
- (7) Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, et al. *Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation*. Int J Hematol 2011; 93: 375-382.
- (8) Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ. *Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: Noninfectious and long-term complications*. Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 225-233.
- (9) Parimon T, Madtes DK, Au DH, et al. *Pretransplant lung function, respiratory failure, and mortality after stem cell transplantation*. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 384-390.
- (10) Frisk P, Arvidson J, Bratteby LE, et al. *Pulmonary function after autologous bone marrow transplantation in children: A long-term prospective study*. Bone Marrow Transplant 2004; 33: 645-650.
- (11) Wieringa J, van Kralingen KW, Sont JK, et al. *Pulmonary function impairment in children following hematopoietic stem cell transplantation*. Pediatr Blood Cancer 2005; 45 :318-323.
- (12) Yoon JS, Chun YH, Lee JW, et al. *Value of Screening Spirometry for early diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*. J Pediatr Hematol Oncol 2015; 37: 462-467.
- (13) Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, et al. *National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute/Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines*. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 334-347.
- (14) Even-Or E, Ghandourah H, Ali M, et al. *Efficacy of high dose steroids for bronchiolitis obliterans syndrome post pediatric hematopoietic stem cell transplantation*. Pediatr Transplant 2018; 22. doi: 10.1111/ptr.13155 .
- (15) Fonseca CSV, Araujo-Melo CA, Carvalho R, et al. *Lung function in patients with sickle cell anaemia*. Rev Paul Pediatr 2011; 29: 85-90.
- (16) Hsu LL, Batts BK, Rau JL. *Positive expiratory pressure device acceptance by hospitalized children with sickle cell disease is comparable to incentive spirometry*. Respir Care 2005; 50: 624.
- (17) Sylvester KP, Patey RA, Milligan P, et al. *Pulmonary function abnormalities in children with sickle cell disease*. Thorax 2004; 59: 67-70.

- (18) Lunt A, McGhee E, Sylvester K, et al. *Longitudinal Assessment of Lung Function in Children With Sickle Cell Disease*. *Pediatr Pulmonol* 2016; 51: 717-723.
- (19) Glassberg JA, Strunk R, DeBaun MR. *Wheezing in children with sickle cell disease*. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26 :9-18.