



XXIII Congresso Nazionale SIMRI 2019

Report Junior Members

I vincitori dei contributi formativi messi a disposizione dalla SIMRI per la partecipazione al congresso Nazionale SIMRI 2019 tenutosi a Bari hanno raccolto in questo documento i loro resoconti sulle principali sessioni e relazioni.

1. I biomarkers nella diagnosi differenziale dell'asma (L. Tenero, relazione di Francesca Lucca)

Un biomarker è una sostanza misurabile che permette di identificare, valutare e monitorare la funzionalità d'organo, e gli aspetti fisiopatologici alla base di una patologia.

Nell'asma, patologia eterogenea per fenotipo ed endotipo, i sintomi e la funzione respiratoria possono essere poco sensibili rispetto allo stato di infiammazione sottostante; per questo, biomarkers che possano essere indicatori del fenotipo e dei pattern di infiammazione hanno una importante attrattiva nell'ambito della diagnosi e dell'approccio individualizzato al singolo paziente.

Il biomarker ideale ha molte caratteristiche importanti (facilità di raccolta e misurazione, riproducibilità) ma soprattutto deve essere chiara la relazione tra esso e gli eventi fisiopatologici (sensibilità, specificità, valore predittivo positivo).

Nelle patologie respiratorie le matrici coinvolte sono organo-specifiche come l'aria esalata, l'escreato, il lavaggio broncoalveolare (BAL), la saliva, o sistemiche come il sangue e le urine.

L'approccio ai biomarkers può essere la ricerca di un singolo indicatore o di un profilo di espressione come nelle scienze omiche.

Nel paziente con asma allergico l'infiammazione bronchiale segue il pathway Th2 e conduce alla produzione di NO sintetasi inducibile. Da qui lo sviluppo dell'indagine del FeNO, fattibile agevolmente in età pediatrica, marcatore di infiammazione eosinofila delle vie aeree, correlato all'iperreattività, al livello di IgE, alla broncoreversibilità, alla funzione respiratoria. Le linee guida ATS raccomandano l'uso di FeNO per monitorare lo stato di infiammazione e guidare il trattamento anti-infiammatorio; il FeNO può essere utilizzato per predire la risposta all'Omalizumab. In riferimento ai valori di riferimento indicati ATS/ERS, un valore superiore

a 20 ppb è suggestivo di infiammazione eosinofila e risposta allo steroide (meno probabile per valori < 20 ppb); i valori intermedi vanno invece interpretati con cautela in base al contesto clinico. Occorre comunque considerare che a tutt'oggi, nei pazienti pediatrici la letteratura è molto cauta nel raccomandare l'uso di FeNO nella strategia di gestione dell'asma, poichè i valori elevati di FeNO possono non correlare con alcune condizioni cliniche quali ad esempio l'asma eosinofilo, la comorbidità della rinite, la bronchite eosinofila o l'esposizione ad allergene.

Il condensato dell'esalato (EBC) è una matrice raccolta in modo non invasivo che rappresenta la composizione del liquido di superficie delle vie aeree. Il pH nell'EBC è una misura aspecifica, con valori più bassi nel soggetto asmatico e in particolare nell'asma severo. Sono stati identificati anche markers correlate allo stress ossidativo come perossido di idrogeno (più alto nei bambini asmatici, correlato alla risposta allo steroide), ADMA, l'isoprostano 8 (livelli più alti nell'asma e nell'asma severo, ma anche nel broncospasmo da esercizio fisico e non correlate alla risposta allo steroide), il glutathione (ridotto nelle riacutizzazioni asmatiche, aumenta dopo steroide), eicosanoidi (aumentati nel bambino asmatico). Tra le interleuchine, IL-4 (aumentata nei bambini asmatici con atopia).

Nell'aria esalata differenti metodiche consentono di ottenere l'analisi dei composti organici volatili (VOC). Vengono applicate tecniche che identificano breathprints caratteristici (naso elettronico), analizzano il metaboloma, o singole molecole (gas cromatografia + spettrometria di massa). E' necessario prestare attenzione alla contaminazione con aria ambientale.

A livello ematico il marcatore maggiormente studiato è quello degli eosinofili, correlati ad un più alto livello di IgE, riacutizzazioni, peggiore FEV1, sensibilità agli steroidi; non c'è una chiara correlazione invece con gli eosinofili delle vie aeree nei bambini con asma severo. I neutrofili sono riportati aumentati in alcuni studi nell'asma pediatrico e nel wheezing. Le IgE totali possono indicare atopia o allergia, ma, pur avendo discrete sensibilità per l'eosinofilia delle vie aeree, hanno una bassa specificità per asma e ciò limita il loro utilizzo come marcatore. La periostina, più alta nei bambini, è coinvolta nel processo infiammatorio, e combinata con la funzione respiratoria, il FeNO e l'eosinofilia potrebbe migliorare la diagnosi di asma ed essere usata per il follow up della progressione di patologia.

L'escreato indotto è una matrice raccolta in modo semi-invasivo che presenta diverse composizioni nei bambini (eosinofila, neutrofila, mista, paucigranulocitica), verosimilmente rappresentative di diversi fenotipi asmatici.

Risultano promettenti e meritevoli di ulteriori studi i leucotrieni urinari.

Lo scenario relativo ai biomarkers è dunque ampio, considerando la multifattorialità dell'asma, e appare chiaro come un singolo marcatore sia insufficiente ad esaudire le domande cliniche diagnostiche e di monitoraggio che ci poniamo. L'utilizzo di combinazioni di diversi marcatori è probabilmente la strada per migliorare la definizione dell'endotipo e la personalizzazione del trattamento.

2. CHILDREN'S INTERSTITIAL AND DIFFUSE LUNG DISEASE (chILD): FROM ETIOLOGY TO TREATMENT (Prof. Robin Deterding, relazione di Francesco Sansone)

Con il termine **ChILD**, ovvero Children's Interstitial and Diffuse Lung Diseases, si identifica un esteso gruppo di patologie polmonari, nello specifico più di 200 diverse malattie caratterizzate da elevata morbidità e mortalità, estremamente diverse dalle interstiziopatie polmonari dell'adulto. Per la maggior parte di queste patologie la storia naturale e l'eziologia non è ben nota, motivo per cui il loro trattamento è su base empirica ed aneddotica. Data la loro rarità non sono ad oggi presenti in letteratura studi randomizzati controllati riguardo la loro storia naturale e il loro trattamento, ma la presenza di specifici registri internazionali (chILD-US, chILD-EU, ARNOLD) ha permesso negli ultimi anni la migliore caratterizzazione questo gruppo di patologie.

Da un punto di vista epidemiologico le chILD interessano soggetti in età pediatrica (0-18 anni) con una prevalenza stimata di circa 1.5 casi/milione di bambini, 2/3 dei quali con età < 2 anni, ed una mortalità pari al 7% (*Saddi, Orphanet J. Rare Dis. 2017*).

Dal 2004 ad oggi sono stati compiuti numerosi passi in avanti in termini di definizione, classificazione e divulgazione delle chILD, insieme con la pianificazione di nuovi studi volti a definire con maggiore precisione queste patologie. Le prime linee guida sulla gestione e valutazione dei bambini affetti da chILD sono state pubblicate dall'ATS nel 2013.

La prima classificazione basata sulla storia clinica, l'istologia e le immagini radiografiche risale al 2004 (*Langston and Dishop, Pathol. Int. 2004*) all'interno della quale esiste un'importante distinzione tra le patologie caratteristiche dell'infanzia (nello specifico i disordini dello sviluppo polmonare, anomalie di crescita, NEHI, PIG e malattie da disfunzione del surfattante) e quelle comuni tra adulti e bambini.

In Europa sono presenti al momento 2 reti di ricerca sulle patologie interstiziali polmonari, ovvero la COST Action e l'ENTeR-chILD, il cui scopo è quello di permettere la diagnosi precoce di queste malattie così da poter applicare strategie terapeutiche appropriate ed efficaci. Dai registri internazionali risulta la seguente distribuzione all'interno del gruppo chILD:

1. NEHI (Neuroendocrine cell Hyperplasia of Infancy) 26%
2. Disfunzione del surfattante 10%
3. Bronchiolite obliterante 11%
4. Patologia sistemica 10%
5. Altre diagnosi specifiche (tra cui P.I.G.) 28%
6. Non classificabili 15%

La maggior parte dei pazienti vengono inquadrati sulla base di tecniche di imaging polmonare, in particolare grazie allo studio con **HRCT** (High Resolution Contrast Tomography) che in diverse circostanze permette di porre diagnosi senza necessità di biopsia. **L'ecocardiografia** è indispensabile per escludere la presenza di ipertensione polmonare, una delle maggiori cause di mortalità nei bambini affetti da chILDs. Le prove di **funzionalità polmonare** sono utili per meglio caratterizzare il tipo di danno e la patofisiologia di base, in particolare nelle forme diffuse secondarie a patologie immunodisregolatorie. I **test genetici** possono identificare alcune forme caratteristiche di chILD, soprattutto in associazione con l'imaging polmonare, ma la **biopsia** rimane ad oggi il gold standard diagnostico.

La gravità clinica al momento della diagnosi è molto variabile, dal paziente completamente asintomatico a quello che mostra ossigeno-dipendenza durante il sonno e l'attività fisica. Circa il 10% dei bambini affetti mostra alla diagnosi desaturazione di ossigeno anche a riposo e il 5% presenta già un quadro di ipertensione polmonare.

Fino ad oggi il trattamento delle chILD è stato empirico, basato generalmente sulla somministrazione di glucocorticoidi, ma negli ultimi anni la maggiore conoscenza dei meccanismi patogenetici di queste malattie ha permesso di cambiare il paradigma terapeutico.

TRATTAMENTO CLASSICO	CONDIZIONE
Glucocorticoidi	Maggior parte delle chILD (escluso la NEHI)
Azitromicina	Patologie bronchiali; deficit di surfattante?
IVIG	Immunodeficienza; immunodisregolazione; DAH
Idrossiclorochina	Modulazione immunitaria; surfattante; autofagia
Rituximab	Autoimmune; AAV; APS-1
Ciclofosfamide	Autoimmune; AAV-DAH
Rapamicina	Disregolazione immunitaria; autofagia

Ciclosporina/Tacrolimus	Autoimmune; disregolazione immunitaria
DMARDS (steroidi, MTX, Azatioprina ecc)	Autoimmune; Artrite reumatoide; AIG

NUOVI TRATTAMENTI	CONDIZIONI
Anti-IL1: Anakinra/Canakinra	MAS, AIG, altri
Anti-IL6: Tocilizumab	MAS, AIG, altri
Anti-IL5: Mepolizumab	Polmonite eosinofilica/Sindrome di Churg-Strauss
Abatacept; CTLA4	AIG, LRBA, CVID
Pirfenidone	IPF (non studiato nel bambino)
Nintedanib	IPF (non studiato nel bambino)

Nuove molecole testate nell'adulto (Pirfenidone e Nintedanib) si sono dimostrate efficaci nel trattare la fibrosi polmonare, condizione fino ad oggi considerata irreversibile. Tale nuovo approccio terapeutico potrebbe rappresentare un trattamento innovativo anche per i bambini affetti da chILDs in fase avanzata di patologia. Ad esempio pazienti affetti da deficit di surfattante SP-C (SFTPC) mostrano alla nascita un quadro radiografico caratterizzato da ground-glass finemente diffuso, dovuto all'infarcimento degli alveoli da parte di materiale proteico; dopo 5 anni questi bambini sviluppano fibrosi polmonare, che continua a peggiorare sempre più in maniera solitamente subdola, senza dare sintomi di rilievo.

DISFUNZIONE SURFATTANTE	GENETICA	DEL TRATTAMENTO
SFTPC, ABCA3 e NKX2-1 – sintomatici		Boli di solumedrol nel lattante Prednisone Idrossiclorochina Azitromicina Considerare trapianto polmonare
SFTPB e mutazioni specifiche di ABCA3		Trapianto polmonare
SFTPC, ABCA3 e NKX2-1 – asintomatici		Follow-up nella fase silente Prevenzione Trattamento delle esacerbazioni

Nintedanib rallenta la progressione della fibrosi polmonare nell'adulto con ILD agendo sul meccanismo comune della fibrosi. Questo farmaco potrebbe quindi essere utilizzato in tutti i pazienti con patologia fibrotica, indipendentemente dall'eziologia di base.

Segni radiologici (TC) di fibrosi polmonare nelle chILD:

- Anomalie reticolari
- Bronchiectasie da trazione
- Distorsione dell'architettura polmonare
- Honeycombing
- Formazioni cistiche e ground-glass

Uno degli outcome che potrebbero essere utilizzati per valutare il rallentamento della fibrosi nei pazienti con chILD è rappresentato dalle prove di funzionalità polmonare, ma osservando pazienti con SFTPC si è visto come la funzionalità polmonare continua a crescere in questi bambini nonostante segni radiologici di progressione della fibrosi. Non è quindi stato ancora validato ad oggi uno indice univoco e efficiente nel bambino per la valutazione dell'efficacia di eventuali terapie antifibrotiche.

La ricerca futura è indirizzata verso la scoperta di nuove terapie efficaci, utilizzando farmaci biologici, immunomodulatori, terapie genetiche e trapianti di cellule staminali.

3. Strategie di monitoraggio e controllo (dr.ssa ferrante Giuliana, relazione di Giovanna Cilluffo)

Durante la sessione " **Corso teorico-pratico Uno, nessuno, centomila...tipi di asma**" la Dott.ssa Ferrante con una presentazione dal titolo: "*Strategie di monitoraggio e controllo*" ha evidenziato l'importanza della gestione dell'asma e le nuove strategie innovative che migliorano il controllo della malattia.

L'asma è una malattia cronica multifattoriale ed il gold standard è il raggiungimento del controllo dei sintomi. La gestione dell'asma dovrebbe essere regolata in un ciclo continuo con una valutazione continua del controllo della malattia al fine di ottenere e mantenere il controllo dell'asma e una vita senza compromessi nulli o minimi. Pertanto, il monitoraggio continuo è essenziale nei bambini con asma e idealmente fornisce un controllo ottimale dell'asma.

Il controllo dell'asma può essere valutato utilizzando molti indici, che includono la valutazione dei sintomi, uso di farmaci o limitazioni dell'attività e misure surrogate più oggettive, come la funzione polmonare o marcatori infiammatori che riflettono i meccanismi patofisiologici e immunologici sottostanti coinvolti nella malattia.

Nonostante la disponibilità di farmaci efficaci, molti bambini non hanno un controllo adeguato dell'asma. Negli ultimi decenni, le tecnologie per la salute si sono evolute al fine di migliorare la gestione dell'asma.

Le soluzioni *e-health* per la gestione dell'asma comprendono una serie di strumenti educativi per l'automonitoraggio dei sintomi e del controllo della malattia. Recentemente, uno studio su 58 bambini con asma persistente randomizzati a ricevere *usual care* o ad utilizzare un sito Web interattivo progettato per l'educazione, il monitoraggio e la comunicazione diretta con gli operatori sanitari, ha mostrato una maggiore aderenza alla terapia nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo. Più recentemente un trial clinico su 495 soggetti con asma seguiti per 12 mesi ha mostrato un ridotto consumo di farmaco al bisogno nei bambini trattati con *e-health* vs *usual care* nel sottogruppo dei bambini con ACT < 19.

Ultimamente sono state progettati videogiochi di nuova generazione per la formazione di pazienti e professionisti in ambito sanitario. "Asma Game-over" ad esempio, è un progetto che intende realizzare un videogame educativo che raggiunga giovani pazienti con asma.

Gli studi disponibili ad oggi hanno riportato effetti positivi delle soluzioni *e-health* sul controllo e la gestione della malattia. Le sfide future riguardano la fattibilità e il rapporto costo-efficacia in "real life", la fattibilità e l'accettabilità in contesti socioeconomici svantaggiati, la fattibilità nel lungo termine, l'affidabilità e la sicurezza, il training operatori sanitari

4. LE VACCINAZIONI NEL BAMBINO CON SPECIAL NEEDS (relazione di Serena Gracci).

I bambini con "special needs", intesi come i bambini con patologie croniche o con immunodeficienze, rappresentano dei pazienti con un rischio aumentato di infezioni, a rischio di infezioni più severe rispetto alla popolazione generale e in cui le infezioni possono portare ad un peggioramento della patologia di base. Da ciò si deduce l'importanza delle vaccinazioni in questo gruppo di pazienti, con indicazioni specifiche per ciascuna patologia. Nei pazienti con patologie croniche, oltre alle vaccinazioni previste per la popolazione generale, si possono aggiungere la vaccinazione antinfluenzale e quella antipneumococcica, in base al rischio determinato dalla patologia di base. Nell'asma grave è stata dimostrata l'utilità della vaccinazione antinfluenzale, in grado di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni, che infatti possono avere come trigger infezioni delle alte vie aeree. I pazienti affetti da fibrosi cistica hanno un rischio molto elevato di infezioni polmonari e in particolare un rischio aumentato di complicanze da infezioni influenzali e pneumococciche. Sono pertanto consigliate tali vaccinazioni, che si sono dimostrate in grado di ridurre la

frequenza delle riacutizzazioni infettive. Nel paziente diabetico l'influenza peggiora il controllo delle glicemie, con un maggior rischio di scompenso glicemico; è infatti consigliata la vaccinazione antinfluenzale, che consente di ridurre in maniera significativa il numero di ricoveri per influenza e per le sue complicanze. Nei pazienti affetti da cardiopatie le infezioni, sia batteriche che virali, possono causare scompenso cardiaco, per cui, oltre a tutte le vaccinazioni di routine, è consigliata anche quella antinfluenzale. Nelle patologie neurologiche stabilizzate, non esistono particolari controindicazioni alle vaccinazioni, ma anzi è consigliata anche la vaccinazione antinfluenzale. Nei pazienti con malattie neuromuscolari, le malattie infettive e le relative complicanze possono causare peggioramenti del quadro clinico, in quanto è spesso presente una compromissione respiratoria e cardiaca: risultano quindi importanti le vaccinazioni antinfluenzale e antipneumococcica. In questi pazienti è inoltre spesso presente un incrementato rischio di aspirazione delle secrezioni respiratorie e un'immunosoppressione iatrogena che rafforzano ulteriormente la raccomandazione a tali vaccinazioni.

I pazienti immunocompromessi si dividono in due grandi categorie, quelli con immunodeficit primitivi e quelli secondari, a patologie o iatrogeni. La sicurezza e l'efficacia dei vaccini dipende sia dal tipo di deficit immunitario che dal grado di immunosoppressione. In questi pazienti, da un lato una scarsa immunizzazione può essere causa di infezioni gravi ed anche fatali, dall'altro l'utilizzo inappropriato di vaccini vivi può determinare, in alcune forme di immunodeficienza, eventi avversi gravi legati alla replicazione non controllata del virus o del batterio. I vaccini batterici e virali vivi (antinfluenzale vivo attenuato, OPV, febbre gialla, morbillo, parotite, rosolia, varicella, BCG, S. typhi) sono infatti controindicati nei deficit anticorpali, nei difetti completi dei linfociti T e dei fagociti. I soggetti con immunodeficienze primitive, in generale, sono tra quelli che traggono i maggiori benefici dalle vaccinazioni, in quanto sono più esposti agli agenti infettivi. I vaccini costituiti da germi uccisi, inattivati o i vaccini ricombinanti non arrecano danni, ma possono non essere efficaci proprio per il difetto del sistema immunitario di questi pazienti. I vaccini coniugati per i germi capsulati sono fortemente indicati e sicuri. Anche la vaccinazione antinfluenzale con vaccino inattivato è indicata, in quanto si tratta di soggetti a rischio di infezioni gravi e di complicanze. Nei pazienti che vanno incontro a trapianto di cellule staminali ematopoietiche è fortemente consigliata la pianificazione di tutte le vaccinazioni prima del trapianto e, qualora non fosse possibile, i vaccini inattivati possono essere somministrati a partire da 6 mesi dopo il trapianto, il vaccino anti MPRV 24 mesi dopo. Nei soggetti con immunodeficit iatrogeni, ad esempio da steroidi, immunosoppressori, farmaci biologici, i vaccini vivi attenuati possono essere somministrati prima dell'inizio della terapia o dopo 3-12 mesi dalla sua sospensione. Dopo somministrazione di emoderivati, infine, il vaccino anti MPRV può essere somministrato dopo alcuni mesi, a seconda dal tipo di emoderivato: 3 mesi dopo la somministrazione di Ig antitetaniche o Ig generiche, 6 mesi dopo la somministrazione di Ig specifiche anti morbillo o di sangue intero, 7 mesi dopo la somministrazione di plasma o concentrati piastrinici.

Il Ministero della Salute ha pubblicato il documento "Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni" in cui sono indicate tutte le controindicazioni specifiche per vaccini e per patologie. Da tale documento emerge che le controindicazioni sono veramente poche e che la principale, comune a tutti i tipi di vaccino, è la comparsa di una reazione allergica grave alle precedenti somministrazioni. Oltre a questa emergono i pazienti con immunodeficienze severe, nei confronti dei quali la strategia di prevenzione più efficace è rappresentata dall'immunità di gregge.

5. Trattare la rinite allergica migliora il controllo dell'asma? (M.A.Tosca, relazione di Giulia Dodi)

La relazione verte sul rapporto esistente fra asma e rinite. La prevalenza è della rinite allergica è in aumento, attualmente si stima al 23% in Europa, interessando circa 500 milioni di persone. La classificazione attuale della rinite allergica (LG ARIA 2019) distingue la rinite persistente (>4 episodi/settimana e durata > di 4 settimane) dalla rinite intermittente (<4 episodi/settimana o durata <4 settimane). Per quanto riguarda la severità, si definisce lieve la rinite che non altera il sonno, le attività quotidiane, lavorative e scolastiche, i cui sintomi non sono definiti fastidiosi, mentre la rinite moderata-grave presenta almeno una delle suddette caratteristiche accompagnata da sintomi molto fastidiosi e continui. Negli studi clinici e nella pratica, frequentemente si fa riferimento a rinite allergica "stagionale" o "perenne", basandosi più sull'allergene responsabile che sulla gravità e durata dei sintomi. Non va dimenticata la rinite allergica locale (LAR) in cui accanto alla rinite allergica i prick test e il dosaggio delle IgE specifiche sono costantemente negativi e la diagnosi viene fatta attraverso il test di provocazione nasale (NPT). La LAR identifica tutti quei pazienti che clinicamente sembrano avere la rinite allergica, ma risultano negativi ai prick test e al dosaggio delle IgE, con una buona risposta però alle terapie della rinite allergica. La diagnosi richiede l'anamnesi e i sintomi caratteristici, l'esecuzione dei prick test come primo step, la determinazione delle IgE specifiche e il test di provocazione nasale. Un valido strumento è lo studio della citologia nasale che ci permette di andare a vedere le cellule, cioè di andare a vedere che cosa succede a livello del naso. Diversi studi ci mostrano come è possibile classificare vari sottotipi di rinite in base alla cellularità predominante.

Le comorbidità della rinite sono svariate (congiuntivite, disturbi del sonno, rinosinusite +/- poliposi nasale, ipertrofia adenoidea, otite, alterazioni maxillo facciali), in questa relazione ci si concentra unicamente sul rapporto con l'asma. La rinite è un fattore indipendente di rischio per asma, in molti studi si mostra come i soggetti con rinite, sia atopici che non, hanno un'elevata incidenza di asma rispetto ai controlli. Il soggetto con rinite, con o senza atopia, infatti, è un soggetto a rischio per asma. Viene mostrato uno studio in cui soggetti con rinite, che non avevano asma quando sono stati reclutati, sono andati in contro ad un follow up di circa 9 anni e hanno sviluppato asma in percentuale maggiore se allergici. L'allergia, quindi, rappresenta un fattore di rischio di sviluppo di asma in soggetti con rinite. Inoltre, ci sono studi che suggeriscono che nei soggetti con rinite la spirometria evidenzia una riduzione dei parametri respiratori, più importante quanto più è il tempo durante il quale questi soggetti hanno sofferto di rinite.

Viene mostrato uno studio di coorte sulla iperreattività bronchiale nel quale soggetti con rinite valutati dall'età di 10 anni mostrano una maggiore iperreattività bronchiale rispetto ai soggetti che non hanno rinite.

È stato dimostrato come in un bambino con rinite ed asma, se la rinite non viene curata, peggiorerà anche l'asma, dato che la rinite rappresenta un fattore peggiorativo del controllo dell'asma. Nei soggetti con rinite allergica, inoltre, è stato dimostrato anche un incremento dell'ossido nitrico bronchiale: questo significa che c'è un incremento dell'infiammazione eosinofila bronchiale nei soggetti con rinite.

Per quanto riguarda la terapia della rinite e la terapia dell'asma: gli studi ribadiscono che, in un bambino asmatico con rinite, va curato anche il naso altrimenti l'asma non migliora. La rinite, inoltre, induce esacerbazioni asmatiche.

Concludendo, la rinite e l'asma sono aspetti clinici differenti di un unico disordine immunomediato dell'apparato respiratorio. Va ricordato che la rinite rappresenta un fattore certo di rischio per asma, indipendentemente dall'atopia: non solo la rinite allergica è un fattore di rischio per asma, ma anche gli altri tipi di rinite. Sicuramente, però, quella allergica è associata a rischio maggiore e, ovviamente, la sensibilizzazione all'allergene perenne determina un rischio maggiore di asma rispetto alla rinite stagionale. Non va dimenticato di

fronte ad un soggetto con rinite di chiedere se ha avuto l'asma, sintomi da sforzo e magari di effettuare una spirometria, perché altrimenti una diagnosi di asma può facilmente sfuggire.

6. La bronchiolite nel bambino con bisogni assistenziali speciali (Prof. Fabio Midulla, relazione di Greta Di Mattia)

Durante la sessione il Prof. Midulla ha brevemente riassunto le più importanti caratteristiche della bronchiolite, sottolineando quali sono i fattori di rischio per sviluppare forme gravi e in quali bambini bisogna essere particolarmente attenti.

La bronchiolite è la prima infezione virale delle basse vie respiratorie, che colpisce bambini con età inferiore ai 12 mesi. Il principale agente patogeno è il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS). La sua stagione epidemica va da novembre a marzo, con un picco nei mesi di dicembre e gennaio. Circa il 70% dei bambini a livello mondiale contrae l'infezione da VRS nei primi 2 anni di vita, solo il 22% di questi svilupperà una forma sintomatica e, di questi il 2-3% verrà ospedalizzato e il 2-3% necessiterà di ventilazione meccanica. Nella patogenesi dell'infezione svolgono un ruolo importante non solo l'attività citotossica diretta del virus, ma anche e soprattutto il sistema immunitario dell'ospite. Nei bambini con forme più severe di bronchiolite c'è un'eccessiva risposta immunitaria di tipo Th2/Th17 rispetto alla risposta Th1, che sembra essere protettiva.

La bronchiolite è una malattia dinamica, con sintomi di infezione delle alte vie (rinite, tosse, febbre) che tendono a peggiorare intorno a 3° - 5° giornata di malattia, con comparsa di difficoltà all'alimentazione e distress respiratorio.

Bambini con età < 3 mesi, con un basso livello socioeconomico, non allattati al seno, esposti al fumo, con fratelli maggiori scolarizzati e con comorbidità sono maggiormente a rischio per lo sviluppo di forme severe. Tra i principali fattori di rischio vanno considerati la prematurità, le cardiopatie congenite emodinamicamente significative, le patologie polmonari croniche, i disordini neuromuscolari e le immunodeficienze. La presenza di tali fattori di rischio è un criterio indipendente di ospedalizzazione. La terapia della bronchiolite è esclusivamente di supporto: diversi trial hanno mostrato come nessun farmaco sia efficace nel modificare il decorso clinico. Un ruolo importante e promettente è quello dell'ossigeno ad alti erogato tramite cannule nasali (HFNC).

La mancanza di strategie terapeutiche e l'alto rischio di malattia severa e ricovero in Terapia Intensiva per le popolazioni a rischio precedentemente citate, rende fondamentale l'esecuzione di profilassi nei pazienti fragili. La profilassi con Palivizumab, anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la proteina di fusione F del VRS, fondamentale per l'entrata del virus nella cellula e la sua successiva replicazione è pertanto raccomandata nelle seguenti categorie di bambini:

7. Per i lattanti di età gestazionale <29 settimane ed età cronologica ≤12 mesi all'inizio della stagione epidemica;
8. Per i lattanti con età gestazionale 29-35 settimane ed età cronologica ≤6 mesi all'inizio della stagione epidemica può essere considerata in presenza di condizioni di rischio che predispongano ad infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione.
9. Per i lattanti con displasia broncopolmonare ed età ≤ 12 mesi all'inizio della stagione epidemica e durante il secondo anno di vita nei bambini che necessitano di terapia medica
10. Per i lattanti con cardiopatia congenita grave (cardiopatia cianogena pre-intervento chirurgico o post-intervento palliativo, cardiopatia acianogena in terapia per insufficienza cardiaca congestizia e che saranno sottoposti a intervento chirurgico, lattanti con ipertensione polmonare da moderata a severa, lattanti con cardiopatia congenita sottoposta a correzione chirurgica che continuino a necessitare di terapia per insufficienza cardiaca congestizia, lattanti affetti da cardiomiopatia dilatativa in

terapia medica anti-congestizia, lattanti in attesa di trapianto cardiaco o nel periodo successivo al trapianto) ed età ≤ 12 mesi all'inizio della stagione epidemica.

Per i lattanti con fibrosi cistica, sindrome di Down, ernia diaframmatica congenita, patologie neuromuscolari, immunodeficienze, patologie da accumulo, atresia esofagea, trapianto polmonare la profilassi deve essere considerata in base ai singoli fattori di rischio del paziente.

7. Immunoterapia specifica nell'asma: dal razionale alle prove di efficacia (dott. S. Barberi, relazione di Laura Sgrazzutti)

La finalità dell'immunoterapia specifica (ITS) è quella di portare alla desensibilizzazione del soggetto verso quella fonte allergenica.

I meccanismi della desensibilizzazione con l'ITS necessitano di un tempo per attivarsi, ed è questo il motivo che la durata dell'ITS varia da 3 a 5 anni.

L'ITS stimola la produzione di interleuchina 10 (IL-10), da parte delle cellule dendritiche a livello mucosale, l'IL-10 che va poi ad attivare tutta la cascata immunologica, che va ad indurre lo switch isotipico dei linfociti B da produzione di IgE a quella di IgG4.

Gli effetti dell'ITS comprendono: un aumento precoce delle IgE e una loro diminuzione tardiva con switch isotipico verso IgG4, un aumento delle Treg allergene specifiche, diminuita attività delle mast-cellule, riduzione delle mast-cellule e della conta degli eosinofili. L'ITS venne scoperta da Leonard Noon nel 1911, successivamente le conoscenze sull'ITS sono progredite e dal 2001 l'ITS è stata approvata nella terapia dell'asma e della rinite allergica anche per i bambini. Successivamente è entrata anche a far parte delle linee guida e della pratica clinica e permettendo di creare sempre più una terapia "cucita su misura" del singolo paziente.

L'ITS può essere utilizzata nei pazienti con rinite e/o asma controllato, in cui i sintomi sono collegati all'esposizione ad allergeni. L'ITS viene controindicato nell'asma non controllato.

Le ultime linee guida dell'EAACI (Allergy 2019) sottolineano che i pazienti con asma allergico da acaro della polvere raccomandano l'uso dell'ITS (sia sottocutanea che sublinguale). In particolare la somministrazione sublinguale (SLIT) è raccomandata nei bambini. Bisogna ricordare che, data la necessità di tempo per avere l'effetto immunomodulante, l'ITS deve essere somministrata in associazione con la terapia inalatoria di controllo dell'asma, quindi è sempre una terapia "add-on". La finalità dell'ITS nel soggetto asmatico è quella di eliminare il trigger allergico dell'asma e permettere di avere in definitiva un'asma molto più controllato.

Le linee guida GINA del 2019 prevedono l'utilizzo dell'ITS agli step 3 e 4 nei pazienti con asma allergico controllato.

Il problema dell'ITS è l'assente standardizzazione della dose tra le varie case farmaceutiche, pertanto non è possibile raccomandare un determinato dosaggio e nemmeno confrontare i vari studi sull'ITS vista la grande eterogeneità dei vari prodotti.

Gli effetti dell'ITS comprendono la riduzione dei sintomi respiratori e quindi il ricorrere a terapie farmacologiche di salvataggio e prevenire la progressione della malattia.

Per valutare l'efficacia e la sostenibilità dell'ITS si utilizza l'associazione di score che valutano i sintomi e l'utilizzo di farmaci per rinite e asma. Questo metodo è stato utilizzato in vari studi, che hanno sottolineato come l'ITS porti ad una riduzione sia dei sintomi di rinite e asma, sia dell'utilizzo di farmaci per il controllo dell'asma stesso (intesi come farmaci di salvataggio e di mantenimento). Inoltre è stato dimostrato che l'ITS determina anche un miglioramento della funzionalità respiratoria. Una recente Cochrane suggerisce di utilizzare la SLIT oltre che nei pazienti asmatici anche in quelli con rinite e asma perché il maggiore controllo della rinite, determinato dall'ITS, permette di avere anche un maggiore controllo con l'asma.

Inoltre l'ITS ha anche un effetto preventivo nella progressione della patologia, in particolare i soggetti con rinite che ricevono ITS sviluppano asma più raramente rispetto ai soggetti che non la ricevono. Infine l'ITS sembra essere anche in grado di prevenire nuove sensibilizzazioni allergiche nei soggetti che la ricevono.

Concludendo si può dire che l'ITS è l'unica terapia disease-modifying, che ci permette di cambiare l'andamento della patologia allergica.

8. I DISTURBI RESPIRATORI DEL SONNO (DRS): come fare diagnosi. (E. Verrillo, relazione di Mara Lelii)

In questa sessione del Corso Teorico-Pratico Precongressuale la Dott.ssa Verrillo ha illustrato tutte le tecniche diagnostiche che permettono sia di diagnosticare sia di classificare la gravità dei Disturbi Respiratori del Sonno (DRS) in età pediatrica.

Il punto di inizio di questa lezione è stata la *Polisonnografia* che rappresenta il gold standard diagnostico permettendoci di individuare gli eventi respiratori (apnee, ipopnee, desaturazioni) e di meglio comprenderli mettendoli in correlazione alle diverse fasi del sonno. Tale procedura, infatti, tramite la registrazione elettroencefalografia permette di avere un ipnogramma con cui individuare le fasi REM e non REM, le loro anomalie, la presenza di arousal e associare tali eventi ad alterazioni del flusso nasale e dei parametri vitali (saturazione ossiemoglobinica e frequenza cardiaca).

Per eseguire questo esame, tuttavia, sono necessari centri specializzati con laboratori del sonno o posti letto adibiti e personale formato per la corretta interpretazione della registrazione elettroencefalografica.

Queste caratteristiche ne rendono complicata l'esecuzione e, pertanto, si sono cercate delle alternative che rendessero possibile, almeno nei casi meno complicati, diagnosticare i DRS più rapidamente.

Per prima cosa, uno screening iniziale dei DRS può essere fatto tramite la somministrazione di questionari del sonno che sono stati studiati e validati sulla popolazione italiana (*Sleep Clinical Record*).

Dati sempre maggiori sono presenti a sostegno dell'utilizzo della *saturimetria notturna* (registrazione del segnale di saturimetria e frequenza cardiaca) con il McGill Score per individuare i casi di ipertrofia adenotonsillare in cui è necessario intervenire chirurgicamente e con priorità (score 3 e 4 corrispondenti ad OSA moderata e severa) senza dover eseguire anche la polisonnografia. Tale score si basa sul numero e la severità delle desaturazioni. Il limite di questa metodica è rappresentato dal fatto di non permettere di individuare le apnee ostruttive che non si associano a desaturazione e, quindi, dal rischio di sottostimare il problema.

Una metodica più completa rispetto alla saturimetria, ma di più facile esecuzione con la possibilità di essere eseguita anche a domicilio, è rappresentata dalla *poligrafia notturna*. Questa tipologia di monitoraggio cardiorespiratorio non contiene i canali EEG e, quindi, non permette di correlare gli eventi respiratori alle diverse fasi del sonno o ad arousal (possibilità di sottostimare gli episodi di ipopnea non associati a desaturazione). Nonostante questi limiti, essa rappresenta un buon compromesso per individuare e stabilire la gravità degli episodi di apnea, distinguendo anche tra eventi ostruttivi e centrali, senza necessità di ricovero.

Rimane di estrema importanza la corretta educazione del genitore all'esecuzione di un esame a domicilio.

La presentazione si è chiusa con uno sguardo al futuro ovvero nella possibilità di utilizzare un sensore mandibolare per riuscire a distinguere, tramite intelligenza artificiale, la differenza tra ipopnee centrali e periferiche.

9. Do inhaled steroids prevent asthma remodelling? (Nicolas Regemay, relazione di Paolo del Soldato)

Questa interessante presentazione tenuta dal prof Nicolas Regemay ha provato a rispondere alla difficile questione “gli steroidi inalatori possono prevenire il processo di remodelling nell’asma?”.

Per rispondere a questa domanda, Regemay ha prima chiesto alla platea se sapessimo cosa fosse un remodelling delle vie respiratorie. Indubbiamente per sopperire alla difficile definizione da un punto di vista anatomo-patologico, le immagini istologiche proiettate sono state di forte ausilio pratico e d’impatto visivo. Queste hanno mostrato le importanti differenze che ci sono fra una cellula bronchiale sana e quella di un soggetto con asma moderato-severo: perdita delle cellule epiteliali, iperplasia delle cellule mucipari caliciformi, inspessimento della membrana del reticolo basale (RBM), incremento della produzione vascolare ed infine incremento della muscolatura liscia bronchiale.

La seconda domanda presentata alla platea è stata: come il remodelling delle vie aeree può influire nell’asma?

Malgrado in questo caso la risposta possa sembrare più facile, è necessario ricordare come sono diversi gli studi che dimostrano come il remodelling sia correlato alla persistenza dell’ostruzione bronchiale, e come quadri clinici che presentano FEV1 progressivamente più bassi, indicativi di un peggioramento della gravità dell’asma, presentino corrispettivi istologici sempre più alterati.

La terza domanda presentata è stata: quando inizia il remodelling nell’asma?

Anche in questo caso le evidenze ormai sono tante (a partire dagli studi pioneristici del prof Martinez), dando per assodato come l’età prescolare (1-5 anni) sia la fase di inizio del remodelling; nello specifico è stato osservato come l’inspessimento della RBM è probabilmente il primo marker delle modificazioni strutturali non correlandosi con il grado di severità della malattia, mentre l’incremento della muscolatura liscia bronchiale malgrado si presenti fra i cambiamenti più tardivi, sembra correlarsi con l’aumento dell’ostruzione e conseguentemente con la severità della malattia.

Infine siamo arrivati all’ultima...o meglio alla prima domanda: gli steroidi inalatori possono prevenire il processo di remodelling nell’asma?

Gli studi attuali presentano ancora qualche contraddizione: le diverse metanalisi revisionate hanno riportato risultati discordanti sulla possibilità che gli steroidi inalatori possano prevenire il processo di remodelling, mentre è noto come non prevengano lo sviluppo dell’asma già nei prescolari. Tuttavia si è evidenziato come il loro utilizzo già nei primi anni di vita possa presentare effetti a lungo termine come il buon controllo dei sintomi, minori eventi di broncocostrizione e una minore iperreattività bronchiale.

Concludendo: il rimodellamento bronchiale è caratterizzato da inappropriate alterazione anatomiche strutturali ormai note; questi cambiamenti, già riscontrati in epoca prescolare, sono correlati con la persistenza dell’ostruzione bronchiale e sono la conseguenza di una aberrante risposta epiteliale a un danno ed all’infiammazione. Gli steroidi inalatori non possono prevenire, bensì controllare, i diversi aspetti del remodelling, pertanto un loro diverso uso potrebbe essere già necessario al primo step della patologia. Saranno necessarie ulteriori terapie che siano in grado di indurre e sostenere la broncoprotezione mantenendo inalterata la fisiologia bronchiale!

10. Il bambino con laringospasmo ricorrente (Prof. C. Caffarelli, relazione di Massimiliano Raso)

Il croup o laringospasmo si presenta classicamente con tosse abbaiente improvvisa, prevalentemente di notte (forse per riduzione della concentrazione di cortisolo) in assenza di sintomi premonitori. La diagnosi è clinica; non sono necessari esami di laboratorio e strumentali. Il croup può essere ricorrente o non ricorrente. Il croup ricorrente si distingue

per il numero di episodi annui (2 o più episodi/anno), coinvolge tutte le età ma si presenta per lo più prima dei 6 mesi e dopo i 3 anni, possiede una possibile causa sottostante che viene smascherata da una infezione virale intercorrente e può presentarsi in tutti i periodi dell'anno. Il croup non ricorrente invece si presenta con 1 episodio/anno, è correlato ad infezione virale (virus parainfluenzale di tipo 1, virus influenzale, RSV), prevalentemente dai 6 mesi ai 3 anni (con un picco di incidenza a circa 2 anni), principalmente nei mesi invernali ed è preceduto da sintomi a carico delle alte vie respiratorie.

Il laringe, in età pediatrica, possiede una certa suscettibilità anatomica che predispone all'ostruzione delle vie aeree. In particolare nel bambino vi è: ipertrofia adenotonsillare, lingua ed epiglottide di maggiori dimensioni ed il laringe appare anteriorizzato. Inoltre, nei primi anni di vita, il laringe presenta forma ellittica in sezione che conferisce restringimento accentuato nell'area glottica/subglottica che quindi è l'area più stretta delle vie aeree. È sufficiente un lieve edema della mucosa laringea per dare ostruzione anche importante e successiva insorgenza della sintomatologia. Alcuni studi in letteratura si sono concentrati sulla associazione tra croup e wheezing; uno studio longitudinale ha analizzato per una durata complessiva di 9 anni un gruppo di 110 bambini che aveva effettuato l'accesso in ospedale per croup. I pazienti sono stati sottoposti a: questionari sui sintomi, esame obiettivo, skin prick test, test di funzionalità respiratoria e challenge con inalazione di istamina. 57 pazienti presentavano croup ricorrente (più di 2 episodi/anno) e 53 pazienti presentavano croup non ricorrente (meno di 2 episodi/anno). Risultati: coloro con croup ricorrente presentavano sintomatologia allergica, funzionalità polmonare ridotta e rispondevano meglio al challenge con istamina mettendo in evidenza iperreattività bronchiale.

Un lavoro trasversale, retrospettivo ha analizzato 5.756 bambini con età di 6-7 anni. 893 pazienti presentavano croup (15.5%) mentre 266 (5%) presentavano croup ricorrente. I pazienti sono stati sottoposti a: questionario elaborato dall'International study of Asthma and Allergy in Childhood, skin prick test ed esami di funzionalità respiratoria. Questo lavoro, nel particolare, ha studiato l'associazione di croup ricorrente e non ricorrente con sintomi atopici ed allergici (eczema, febbre da fieno, asma, rinite, utilizzo di farmaci per asma). Non si documentavano né aumento di positività a skin prick test né test di funzionalità respiratoria diminuita in bambini affetti da croup. Altri lavori hanno studiato l'associazione, oltre che con l'asma, anche con reflusso laringo-faringeo. Uno studio retrospettivo ha analizzato 17 pazienti con croup ricorrente (> 2 episodi/anno) di età compresa tra 2.5 mesi e 5 anni, sottoposti a studio anamnestico, laringoscopia e broncoscopia. Venivano presi in considerazione i seguenti segni patogenetici suggestivi di reflusso gastro-esofageo: edema ed eritema delle aritenoidi e della glottide posteriore, edema ed eritema della mucosa tracheale, anomalie della carena tracheale. C'era storia di asma nel 76.5% dei pazienti analizzati; ma un corretto management dell'asma non era in grado di migliorare i sintomi del croup. D'altra parte segni endoscopici di reflusso laringofaringeo venivano rilevati in un'alta percentuale di pazienti (62.4%). I risultati documentavano come ad oggi risulti ancora non chiara la relazione tra reflusso e croup ricorrente.

In realtà la diagnosi di malattia da reflusso gastro-esofageo è difficoltosa. Un lavoro ha confrontato l'efficacia nella diagnosi di MRGE dei seguenti esami strumentali endoscopici: laringoscopia, broncoscopia, esofago-gastro-duodenoscopia e ph-impedenzometria. È curioso come non ci fosse concordanza tra i suddetti esami strumentali nell'individuazione dei segni di MRGE. Risultati: gli esami endoscopici delle vie aeree non devono essere utilizzati per la diagnosi di reflusso gastro-esofageo. Non dovrebbe quindi essere prescritta terapia antireflusso con la positività del solo esame laringoscopico.

Fattori favorevoli comprovati di insorgenza di croup sono:

- Sostanze chimiche tossiche (come ad esempio gli ftalati presenti in prodotti per la cura delle persone e nei giocattoli). Uno studio ha documentato come l'esposizione

di donne gravide a fetali, dopo rilevazione dei metaboliti urinari degli fetali nel primo trimestre di gravidanza sia correlato positivamente con una maggiore incidenza di croup ricorrente in 1062 lattanti analizzati nel corso del primo anno di vita.

- Inquinamento ambientale (appare certa la relazione diretta tra concentrazione di inquinanti ambientali rilevati in aria e l'insorgenza di croup).

La diagnosi di croup si basa essenzialmente su anamnesi e clinica. Non sono necessari esami strumentali ed esami infettivologici. Utili possono essere una valutazione allergologica (skin prick test come prima indagine) e la valutazione di comorbidità (come atopia e reflusso gastro-esofageo) ed è raccomandato intervenire se sono comprovati. Gli esami strumentali sono utili solo se estremamente necessari: ad esempio per la diagnosi differenziale con altre entità patologiche (epiglottite, bronchite batterica, aspirazione di corpo estraneo, neoplasie, ascesso peritonsillare, ascesso retrofaringeo). Sono utilizzati esami strumentali come laringoscopia, broncoscopia, rx laterale del collo e CT. Uno studio retrospettivo ha analizzato 103 pazienti con croup ricorrente sottoposti a laringoscopia e broncoscopia. Risultati: reperti normali nel 65% dei pazienti, lievemente alterati nel 26%, moderatamente alterati nel 7% ed anomalie severe nello 0.9%. I fattori di rischio per laringoscopia e broncoscopia anomale erano: età < 36 mesi, storia di intubazione neonatale, storia di allergie stagionali. Non vi era invece nessuna associazione con: precedente diagnosi di stenosi sub-glottica, storia di asma e reflusso gastro-esofageo, precedenti procedure per diagnosi di croup ed età > 36 mesi.

Talvolta, nel management del croup, sembra utile richiedere una consulenza ORL. Ciò quando sono presenti i seguenti aspetti: ripetuti croup per cui è stato necessario accesso in ospedale, storia di intubazione neonatale, età < 1 anno o > 3 anni, sospetto di inalazione di corpo estraneo, anomalie congenite dell'albero respiratorio, presenza di emangioma cutaneo (e probabile emangioma laringeo concomitante), sintomi persistenti che non rispondono alla terapia standard del croup.

Per quanto riguarda il management terapeutico del croup è necessario in corso di laringospasmo rassicurare i genitori sul quadro benigno e transitorio e se possibile rimuovere causa scatenante. Non ci sono farmaci che riducono o eliminano ricorrenze di laringospasmo o che riducono l'incidenza della frequenza di attacchi. Gli unici mezzi efficaci per ridurre l'incidenza di laringospasmo sono: evitare fattori inquinanti ed utilizzare norme igieniche per ridurre il rischio di infezioni.

I genitori devono tenere il bambino in braccio, di modo che sia il più tranquillo possibile. Nelle forme gravi è utile il monitoraggio della saturazione per valutare eventuale O₂-terapia. La terapia cardine è con farmaci steroidei: il desametasone per os o la budesonide per via aerosolica riducono i ricoveri, la permanenza in ospedale ed i nuovi accessi. Essi hanno una rapida azione sull'edema soprattutto se usati per via topica. Gli steroidi inalatori possono essere ad azione più rapida rispetto alla via orale per l'effetto non genomico. Non sembrano esserci differenze tra budesonide (2 mg) e desametasone (0.6 mg/kg) per os, tra budesonide + desametasone per os ed il solo desametasone per os o tra budesonide + desametasone i.m (0.3-0.5 mg/kg) e desametasone i.m. Il numero di somministrazioni ed il costo possono essere maggiori per la via inalatoria rispetto a quella sistemica. Non vi è differenza di efficacia tra desametasone assunto per os o per i.m. Nessuna differenza, inoltre, è stata dimostrata in base al dosaggio di desametasone assunto per os (alle diverse dosi di 0.15-0.3-0.6 mg/kg) nel ridurre il numero di nuove visite. La dose di 0.6 mg/kg sembra essere più efficace nel ridurre i sintomi a 2 e 6 ore, ma non vi è nessuna differenza a 24 ore. Tra diverse molecole (desametasone e prednisolone) non vi è alcuna differenza nel controllo dei sintomi a 6 ore dall'inizio del trattamento. Infine, tra desametasone i.m. e betametasone orale, il desametasone i.m. riduce significativamente più del betametasone orale lo score clinico a 6 e 12 ore dall'inizio del trattamento.

Per quanto riguarda l'adrenalina assunta per nebulizzazione (dose 0.1 mg/kg), l'azione comincia dopo 10-30 min ma a circa 2 e 6 ore l'effetto termina e si ha la ricomparsa sintomi clinici. Sembra che l'utilizzo di adrenalina nebulizzata nel croup sia associato ad una ridotta permanenza in ospedale rispetto al placebo ed inoltre ad una minore necessità di intubazione e tracheostomia.

Riguardo l'utilizzo di altri trattamenti non vi sono evidenze comprovate di efficacia. Per quanto concerne l'inalazione di aria umidificata, non vi sono studi che ne supportino l'efficacia. Diversi lavori indicano che tale strategia terapeutica può peggiorare il quadro clinico inducendo insorgenza di broncospasmo, ipotermia nei lattanti ed inoltre le cappe possono limitare l'osservazione del paziente. La terapia con antibiotici si è dimostrata inutile poiché l'eziologia è virale. I farmaci anti-tosse, come la codeina, non hanno provata efficacia sul decorso e sulla gravità, possono causare depressione respiratoria ed aumentare la sedazione. La valutazione di gravità del croup si basa sul "croup severity score" che valuta stridore, letargia, livello coscienza, cianosi. In base all'entità di tali sintomi si distingue un croup lieve, moderato o grave.

Nelle forme di croup lieve si somministrano cortisonici inalatori (2mg) o per os (0.6 mg/kg). Nelle forme moderate si somministrano cortisonici inalatori in abbinamento a cortisonici per os. Nelle forme gravi si somministrano cortisonici per via sistemica e inalatoria e adrenalina in nebulizzazione (0.25 mg/kg).

11. Test alla metacolina-mannitolo (Dott.ssa S. Di Pillo, relazione di Marianna Petrosino)

L'iperreattività bronchiale è un sistema complesso di diverse interazioni tra infiammazione delle vie aeree, funzione della muscolatura liscia delle vie aeree e meccanismi delle vie aeree. Consiste in una risposta esagerata delle vie aeree agli stimoli broncocostrittori. Poiché l'iperreattività bronchiale è ancora considerata una caratteristica chiave dell'asma, la sua valutazione è ampiamente utilizzata per la diagnosi e il monitoraggio dell'asma nella pratica clinica e per la ricerca. Le indicazioni ai test di provocazione bronchiale sono escludere o confermare la diagnosi di asma e valutarne la gravità, valutare l'efficacia del trattamento, monitorizzare l'asma, determinare e confrontare la durata di azione dei farmaci, aiutare a comprendere i meccanismi di diverse malattie delle vie aeree e determinare la prevalenza di asma in indagini epidemiologiche. I test di provocazione bronchiale si dividono in test con stimoli diretti ed indiretti. I primi comprendono gli agenti farmacologici istamina e metacolina (un analogo dell'acetilcolina) e sono stati utilizzati per la prima volta più di 50 anni fa. Questi agonisti causano il restringimento delle vie aeree agendo direttamente sui rispettivi recettori sulla muscolatura liscia bronchiale per causare la contrazione. Questi test sono sensibili ma non specifici per la diagnosi di asma. Mentre gli stimoli indiretti, quali esercizio fisico, aria secca, soluzione salina ipertonica, mannitolo, adenosina monofosfato, sono più specifici per identificare l'asma, ma meno sensibili.

Vi sono alcune attività che andrebbero evitate prima di eseguire i test di funzionalità polmonare, quali: fumare almeno entro 6 ore, consumare alcol entro 24 ore, attività fisica intensa entro 30 minuti, indossare abbigliamento che riduce l'espansione toracica e addominale, pasto abbondante entro 2 ore, Beta2-short e anti-Ach entro 4 ore, LABA entro 12 ore, Metilxantine orali entro 12 ore. Controindicazioni assolute ai test di provocazione bronchiale nei bambini sono grave limitazione al flusso d'aria ($FEV_1 < 50\%$ del predetto o < 1 litro), ipertensione non controllata, aneurisma aortico, ischemia cardiaca instabile o aritmie maligne; le controindicazioni relative sono moderata limitazione al flusso d'aria ($FEV_1 < 60\%$ del predetto o < 1.5 litri), incapacità di effettuare spirometrie di qualità accettabile, infezione virale acuta delle vie aeree superiori e inferiori, uso dei farmaci anti asmatici o farmaci inibitori della colinesterasi (Miastenia Gravis).

I test discussi sono i test al mannitolo e alla metacolina.

Nel test al mannitolo si utilizza una molecola naturale, il mannitolo, che non è assorbita dal tratto gastrointestinale. È molto più facile e veloce da eseguire, meglio tollerato e più economico rispetto al test alla metacolina o istamina. Il tempo mediano per completare un test è compreso tra 10 e 15 min. Il mannitolo, uno stimolo osmotico, non agisce su un recettore specifico, ma provoca indirettamente il restringimento delle vie aeree negli asmatici aumentando l'osmolarità del liquido di superficie delle vie aeree. Ciò porta al rilascio di mediatori infiammatori che causano la contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree. Pertanto, si ritiene che la risposta delle vie aeree agli stimoli osmotici dipenda dalla presenza e dalla gravità dell'infiammazione delle vie aeree. Il mannitolo sembra quindi particolarmente promettente come stimolo per valutare l'iperreattività bronchiale. Se somministrato come polvere secca, il mannitolo per via inalatoria provoca dunque un aumento dell'osmolarità della superficie epiteliale respiratoria, con conseguente rilascio di una varietà di mediatori infiammatori e ciò provoca un successivo restringimento delle vie aeree. Il test si esegue somministrando, con inalatore a polvere secca, mannitolo in dosi di 0,5,10,20,40,80 (2x40),160 (4x40),160 (4x40),160 (4x40) mg e misurando il FEV₁ fra ciascuna inalazione. Il test viene definito positivo se vi è una riduzione del FEV₁ pari al 15% rispetto al valore ottenuto nella spirometria basale o del 10% fra due dosi consecutive. La risposta è espressa come PD15. Il grado di iperreattività viene classificato, in base alla gravità, in lieve, moderato e grave. Una diminuzione del FEV₁ del 15% con una dose cumulativa di 35 mg di MDP è considerata grave, una diminuzione del FEV₁ del 15% con una dose di 35 mg-155 mg di MDP è considerata moderata e una diminuzione del FEV₁ del 15% con una dose di 155 mg-635 mg di MDP è considerata lieve.

La reattività al mannitolo identifica i soggetti con asma indotta da esercizio e i pazienti che rispondono a corticosteroidi per via inalatoria, si riduce dopo il trattamento con corticosteroidi per via inalatoria e alcuni soggetti diventano "*non responders*" entro 6-8 settimane, può essere utilizzata per prevedere il rischio di riacutizzazione durante lo *step-down* dei corticosteroidi per via inalatoria. Secondo uno studio sembrerebbe che l'iperreattività bronchiale al mannitolo fornisca inoltre un'accurata valutazione del grado di atopia nei bambini con asma. Il Test al mannitolo è anche uno strumento diagnostico più utile del *exercise challenge* per identificare l'iperreattività bronchiale in una popolazione pediatrica con asma allergico intermittente o rinite allergica. Recentemente è stato inoltre studiato come il mannitolo inalato possa essere usato sia come test di provocazione bronchiale che laringea. La diagnosi tempestiva della disfunzione delle corde vocali (VCD), più recentemente definita "ostruzione laringea inducibile", è importante perché la VCD è spesso diagnosticata erroneamente come asma, con conseguente diagnosi ritardata e trattamento inappropriato. La visualizzazione del movimento delle corde vocali sulla laringoscopia è lo standard di riferimento per la diagnosi, ma è limitata dalla scarsa sensibilità del test. I test di provocazione possono migliorare la diagnosi di VCD. Lo studio pilota di Tay TR *et al.*, pubblicato nel 2017 su *J Voice*, dimostra la fattibilità dell'uso del mannitolo per via inalatoria per lo studio simultaneo dell'iperresponsività laringea e bronchiale, concludendo che il mannitolo inalato può essere utilizzato per indurre VCD, è ben tollerato e può valutare l'iperresponsività laringea e bronchiale nello stesso contesto.

La dottoressa Di Pillo ha inoltre presentato uno studio effettuato presso il proprio centro che aveva lo scopo di valutare l'efficacia del test al mannitolo nell'escludere la diagnosi di Broncocostrizione Indotta dall'Esercizio fisico (EIB). Sono stati arruolati in un anno 20 bambini di età compresa tra i 7 e i 17 anni con anamnesi positiva per dispnea da sforzo e prova da sforzo con step test di 4 minuti negativa. I pazienti arruolati sono stati sottoposti a test al mannitolo entro 4 settimane dall'esecuzione del TRB, in assenza di fattori confondenti quali eventuale sospensione della terapia di mantenimento o infezione respiratoria intercorrente. 7 bambini su 20 hanno presentato positività del test al mannitolo (35%), concludendo che il test al mannitolo è uno strumento valido, sicuro ed efficace per escludere

la presenza di EIB nei bambini. La sua sensibilità potrebbe inoltre essere maggiore nel sottogruppo di pazienti atopici.

Il test alla metacolina è una metodica di valutazione dell'iperreattività bronchiale che utilizza un agonista muscarinico sintetico dell'acetilcolina in grado di indurre broncospasmo nel soggetto asmatico. Il paziente deve essere sottoposto ad una spirometria basale con riscontro di $FEV_1 > 70-80\%$ e presentare $SatO_2 > 95\%$ e obiettività toracica negativa. Il test si effettua mediante inalazione di dosi crescenti di metacolina. Le spirometrie per valutare gli effetti sulla funzionalità respiratoria vengono eseguite al termine di ogni inalazione a dose crescente. Il test viene definito positivo se vi è una caduta del FEV_1 del 20% ($PD_{20}FEV_1$) rispetto al valore basale. Il test alla metacolina è più utile nell'escludere la diagnosi di asma perché il suo valore predittivo negativo è maggiore del suo potere predittivo positivo. Nei bambini con storia di dispnea durante o dopo l'esercizio fisico la diagnosi di asma indotta da esercizio non può essere esclusa da una risposta negativa alla metacolina. In uno lavoro pubblicato su *J Allergy Clin Immunol* nel 2010, Sverrild A et al. hanno studiato la correlazione di mannitolo e metacolina con eNo (*exhaled nitric oxide*) come marker di infiammazione delle vie aeree nei soggetti asmatici e non asmatici concludendo che il mannitolo era meno sensibile ma più specifico della metacolina nella diagnosi di asma e che il mannitolo, inoltre, si associa all' aumento dei livelli di eNO e quindi la reattività al mannitolo riflette l'infiammazione delle vie aeree.

12. Le insidie dell'asma: le comorbidità” (Valeria Caldarelli, relazione di Simone Fontijn)

Apprendo la sua relazione la Dott.ssa Caldarelli ricorda come l'*obiettivo* a lungo termine nella gestione del paziente asmatico sia quello di ottenere il **controllo dell'asma**, inteso come controllo dei sintomi e riduzione dei fattori di rischio per uno scarso outcome futuro. La valutazione del controllo dell'asma comprende diversi aspetti: la presenza di sintomi giornalieri, la limitazione delle attività quotidiane, la presenza di sintomi (o risvegli) notturni, la necessità di utilizzare il farmaco al bisogno, la funzionalità polmonare e la presenza o meno di riacutizzazioni. La maggior parte dei bambini con asma ha sintomi da lievi a moderati che possono essere controllati con ICS e/o LABA/LTRA, mentre solo alcuni hanno sintomi cronici e/o riacutizzazioni ricorrenti nonostante il massimo utilizzo delle terapie di fondo convenzionali.

Per comprendere le definizioni di “asma difficile da trattare” e “asma severo” occorre capire cosa si intende per **asma non controllato**, ovvero una condizione che preveda uno scarso controllo dei sintomi o la presenza di frequenti riacutizzazioni con necessità di terapia corticosteroidica orale o di almeno una riacutizzazione severa con necessità di ospedalizzazione. Secondo quanto riportato nelle linee guida GINA i bambini con **asma difficile da trattare** sono quelli con asma non controllato nonostante terapia con medie/alte dosi di ICS + LABA/LTRA (step 4-5 GINA) o quelli per i quali queste terapie sono necessarie per ridurre il rischio di riacutizzazione (o di episodi isolati ma gravi) e raggiungere il controllo dei sintomi. Il bambino con un'asma difficile da trattare dovrebbe essere inviato presso un centro pneumologico specialistico dove, oltre alla conferma della diagnosi di asma (tramite l'esclusione di patologie differenti da quella asmatica) ed alla valutazione dell'aderenza terapeutica, verrà ricercata la presenza di eventuali comorbidità e/o di fattori che peggiorino il controllo dell'asma.

Le *comorbidità* discusse singolarmente nel corso della relazione comprendono: la rinosinusite (e la sua associazione con l'ipertrofia adenoidea), la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS), l'obesità, il reflusso gastroesofageo e la presenza di fattori psicologici.

La **rinosinusite** e l'asma sono entità patologiche strettamente collegate, basti pensare che il 76% dei pazienti asmatici ha la rinite e più del 15% dei pazienti con rinite allergica ha l'asma. Inoltre la rinosinusite allergica non trattata rende più difficile il controllo dell'asma. A

questo punto ci si chiede se sia nato prima l'uovo o la gallina: è la rinosinusite che peggiora l'asma o sono entrambe la stessa manifestazione del medesimo processo patologico? (A. Togias, *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003). A sua volta la rinosinusite cronica è strettamente correlata con l'ipertrofia adenoidea il cui trattamento, medico o chirurgico che sia, porta ad un beneficio anche sulla patologia rinosinusale. Parlando del bambino con ipertrofia adenoidea si punta l'attenzione sulla necessità di un'indicazione chirurgica individualizzata per età e per comorbidità (es: asma).

L'**OSAS** rappresenta un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni asmatiche ed i pazienti asmatici sviluppano i sintomi delle OSAS più frequentemente della popolazione generale. La relazione tra OSAS e asma, la cui natura ha ancora dei punti oscuri, rappresenta un punto cruciale che riveste implicazioni terapeutiche importanti (M. Alkhalil et al, *J Clin Sleep Med* 2009).

Altra comorbidità da non trascurare è l'**obesità**: gli italiani detengono il primato in Europa per obesità (il 14% delle femmine e il 21% dei maschi italiani sono obesi, con picchi in alcune regioni, come la Campania, dove raggiungono il 40%). Recentemente sono stati descritti due principali fenotipi di asma associato all'obesità: un fenotipo "allergico ad esordio precoce" che è aggravato dall'obesità ed un secondo fenotipo "non allergico ad esordio tardivo" (P. Haldar et al, *AM J Resp Crit Care Med* 2008). L'infiammazione sistemica e l'effetto meccanico dovuti all'aumento del tessuto grasso sono entrambi ritenuti fattori chiave alla base dell'associazione tra asma ed obesità. In una review spagnola (M. A. Gomez-Llrente et al, *Int. J. Mol. Sci.* 2017) viene riportata l'ipotesi secondo cui il microbiota intestinale possa contribuire allo sviluppo di uno stato infiammatorio mediante la produzione di acidi grassi a catena corta, acidi biliari e lipopolisaccaridi batterici.

Reflusso gastroesofageo (RGE): il rapporto di causalità tra RGE ed asma è stato ridimensionato negli ultimi tempi. Circa il 60-80% dei pazienti con asma ha RGE che se trattato non porta ad un miglioramento del controllo dell'asma. Diverso è il discorso per i casi di asma grave non controllato: in questi pazienti la presenza di RGE va sempre esclusa e se presente va tentato un trial con inibitori di pompa protonica (PPI). I pazienti non responder al trial con PPI e con sintomi compatibili con RGE extraesofageo andrebbero sottoposti ad una pH-impedenziometria e indirizzati dal gastroenterologo pediatra per eventuale funduplicatio (De Benedictis et al, *Child* 2018).

Anche i **fattori psicologici** rivestono un ruolo determinante nel controllo della sintomatologia asmatica. L'insonnia, l'ansia e la depressione hanno un forte impatto sulla qualità di vita dei pazienti asmatici, soprattutto in quelli con asma non controllato. Un articolo pubblicato sul *Journal of Asthma* (A. Pereira-Vega, *J of Asthma* 2010) riporta che nel 30% delle donne asmatiche durante la sindrome premestruale si verificano delle riacutizzazioni asmatiche e/o una riduzione del FEV1; questa condizione nota come "asma premestruale" si associa ad altri disturbi quali ansia e depressione e vede un ruolo chiave degli estrogeni. Tra i fattori psicologici vi è il capitolo del respiro disfunzionale (dysfunctional breathing, DB) che viene definito come un cambiamento cronico o ricorrente nel pattern respiratorio che causa disturbi respiratori e non respiratori. Il DB riguarda il 10% della popolazione generale ed è 3 volte più comune nei soggetti asmatici di sesso femminile (il 5,3% dei bambini asmatici hanno DB e generalmente hanno un'asma non controllato). Tra i DB vengono citati la disfunzione delle corde vocali (differenziata dall'asma per sintomi e pattern spirometrico) e la sindrome da iperventilazione.

Una volta discusse le comorbidità la Dott.ssa Caldarelli sottolinea l'importanza dei **fattori che peggiorano il controllo dell'asma**, in particolare gli inquinanti outdoor, i triggers allergenici e infettivi (virali, soprattutto Rhinovirus e Pneumovirus, e batterici, soprattutto Mycoplasma Pn.) ed il fumo di sigaretta.

Concludendo, così come raccomandato dalle linee guida internazionali ERS/ATS, si ribadisce che nella valutazione del bambino asmatico, soprattutto nei casi di asma severo,

occorre sempre ricercare ed individuare la presenza di eventuali comorbidità il cui trattamento specifico può apportare un beneficio per il controllo dell'asma.

13. “LA TERAPIA DEL WHEEZING PRESCOLARE: C'E' QUALCOSA DI NUOVO” (Dott. F. CARDINALE, relazione di Antonella Frassanito)

Durante il XXIII Congresso Nazionale della SIMRI svoltosi a Bari il 10-12 Ottobre 2019 il Dott. F. Cardinale ha tenuto una interessantissima lettura sulle novità circa la terapia del wheezing prescolare, argomento che continua ad avere una certa rilevanza per il pediatra. Circa un terzo dei bambini presenta almeno un episodio di respiro sibilante nei primi tre anni di vita mentre addirittura il 50% del totale ne sarebbe affetto entro i sei anni. La causa più comune di wheezing in questa fascia di età è rappresentata dalle infezioni respiratorie, anche se una recentissima task force della European Respiratory Society ha proposto due fenotipi identificati con criteri temporali (multi-trigger wheezing e wheezing episodico virale) che possono essere utili nella pratica clinica per impostare una terapia basata sul fenotipo. L'interesse sempre crescente su questo spicchio di popolazione è dettato dal fatto che in una piccola fascia di pazienti che manifestano episodi di wheezing in età precoce si ritrovano anche coloro che, negli anni a venire, svilupperanno asma persistente. Tuttavia, come detto più volte dal dott. Cardinale, i pazienti con wheezing ricorrente possono anche essere espressione di patologie congenite o acquisite a carico delle vie aeree, quali prematurità e tracheo-broncomalacia, che debbono essere poste in diagnosi differenziale.

In letteratura il dibattito sulla corretta terapia per il wheezing prescolare è sempre vivo e passa attraverso la discussione dell'utilizzo dei corticosteroidi orali durante l'attacco acuto e di quelli per via inalatoria come terapia cronica associati o meno all'utilizzo degli antileucotrieni.

Tra le nuove terapia del wheezing prescolare vi è la recente introduzione dell'azitromicina a scopo antinfiammatorio bronchiale con riduzione del wheezing e antibatterico con contenimento della colonizzazione batterica in corso di bronchite catarrale conseguente alla broncoostruzione indotta da virus.

Non sono attualmente disponibili farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia asmatica. È auspicabile che in un prossimo futuro nuovi biomarkers possano venire in aiuto al pediatra nel decidere come e quando iniziare un trattamento farmacologico personalizzato in questi bambini.

14. La fibrosi cistica: aspetti clinici ed innovazione terapeutica (relazione di Anna Folino)

Nel 1938 fu per la prima volta descritta come l'insufficienza pancreatica e la steatorrea fossero collegate con la fibrosi cistica polmonare, ponendo la base per una nuova descrizione della malattia e per il suo riconoscimento.

La fibrosi cistica (incidenza 1 su 5000) portava alla morte precoce in età infantile, comunemente per infezione alle vie respiratorie.

L'unico test in grado di diagnosticare più precocemente era il test del sudore che riconosceva i pazienti con un alto contenuto di cloro nel sudore come affetti da fibrosi cistica. Nell'89 fu scoperto il gene causante la malattia: il CFTR, canale del cloro e del bicarbonato espresso nella membrana apicale di cellule epiteliali di molti organi dove regola l'omeostasi di sali e fluidi.

Da quel momento sono stati fatti molti passi nello scoprire le diverse mutazioni e suddividerle secondo l'effetto biologico sul canale.

L'avvento dello screening neonatale ha permesso di anticipare la diagnosi di fibrosi cistica, ma al contempo ha fatto sì che emergessero delle condizioni intermedie denominate SPID (Screening Positive Indeterminate Diagnosis), dove pur non presentando i sintomi della Fibrosi Cistica, i pazienti vengono seguiti dai centri di riferimento.

L'aumento delle secrezioni polmonari e il loro mancato trasporto rimangono il principale effetto della malattia che causa continue infezioni con conseguente infiammazione e rimodellamento.

Negli ultimi anni si è proposto di utilizzare lo stato del pancreas (sufficiente o insufficiente) per suddividere in grandi classi i pazienti. L'apparato gastrointestinale assume così più importanza nel panorama della malattia.

Dagli anni '70 ad oggi il panorama delle terapie disponibili è cambiato enormemente grazie alla ricerca: dal trattamento delle infezioni respiratorie fino allo sviluppo di farmaci biologici. I nuovi farmaci biologici si dividono in potenziatori o correttori, ancora in fase di studio gli amplificatori; i primi permettono un'apertura del canale più a lungo, mentre i secondi aiutano il corretto folding della proteina. L'utilizzo di questi farmaci è ristretto solo ad alcune mutazioni.

Gli ultimi studi si stanno indirizzando nella combinazione di più farmaci biologici per poter curare anche quelle mutazioni che o perché troppo rare o per il difetto che causano al canale. L'indicazione quindi è quella di dirigersi verso una terapia personalizzata utilizzando i metodi che le biotecnologie hanno messo a disposizione come l'utilizzo di organoidi prodotti a partire da biopsie prelevate direttamente dai pazienti. Con questa tecnologia si stanno sviluppando nuovi farmaci.

Quello che ha portato ad allungare l'aspettativa di vita di questi pazienti è la presa in carico multidisciplinare, gli standard di cura elevati e un continuo avanzamento della ricerca.

15. "Asthma, Atopy and respiratory infection: who come first?" (Peter Openshaw, relazione di Laura Petrarca)

Il prof. Openshaw ha messo in evidenza come le infezioni virali delle vie aeree che avvengono precocemente nel corso della vita siano in grado di indurre nell'ospite dei cambiamenti che lo possono portare ad avere episodi di wheezing ricorrente o anche asma. In particolare è stato dimostrato che i bambini che hanno presentato una forma grave di bronchiolite da rinovirus, soprattutto se ad essere implicati erano i tipi A e C, iniziavano precocemente una terapia con steroidi inalatori. Il rischio era specialmente elevato se i bambini presentavano infezione da rinovirus C, dermatite atopica e febbre. Pertanto fattori di rischio per avere un wheezing indotto dal rinovirus sono: una ridotta capacità polmonare, predisposizione genetica e atopia (familiarità positiva per patologie allergiche).

Sono altresì ad alto rischio di sviluppare successivamente asma (che può rispondere al trattamento con gli steroidi inalatori) i bambini atopici che presentano wheezing in corso di infezione da rinovirus.

Mentre l'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) colpisce maggiormente bambini con fattori genetici predisponenti, ridotta capacità polmonare ed età inferiore, ma non sembra essere associata all'atopia.

Aver avuto un episodio grave di bronchiolite da VRS aumenta il rischio di successivo wheezing ricorrente, e la prevenzione con l'immunoprofilassi passiva probabilmente potrebbe ridurre questo rischio.

L'infezione da VRS è stata anche associata con un declino della funzionalità respiratoria in età adulta e broncopneumopatia cronica ostruttiva. Da alcuni studi è emerso però che il VRS viene rapidamente eliminato e non è presente quando le complicanze sopraggiungono.

Nei soggetti che hanno già una diagnosi di asma, le infezioni causate dai virus respiratori (ed in particolare dal rinovirus) sembrano essere responsabili delle forme più acute di esacerbazione, tuttavia l'allergia, i cambiamenti nel microbiota respiratorio, i fattori genetici, l'aderenza alla terapia e l'esposizione agli inquinanti ambientali sono tutti fattori che contribuiscono alla gravità della presentazione clinica.

16. Primary Ciliary Dyskinesia (PCD): an update (S. Davis, relazione di Michela Maretti)

Con la sua relazione la Prof.ssa Davis ha trattato i seguenti punti: esplorare le presentazioni cliniche della discinesia ciliare primitiva (PCD), descrivere gli attuali test diagnostici per la diagnosi di PCD, identificare la correlazione tra genotipo e fenotipo e rivedere l'approccio corrente nel trattamento di questi pazienti.

La disfunzione ciliare presente nella PCD porta clinicamente a malattia polmonare cronica e bronchiectasie, rinosinusite cronica, patologia cronica dell'orecchio medio (che è più grave nella prima infanzia), distress respiratorio neonatale (in circa 85% dei casi), c'è associazione con situs viscerum inversus o altri difetti di lateralità (in circa il 50% con eterotassia nel 12%), infertilità maschile (per deficit della motilità spermatica), scoliosi e pectus excavatum.

Le manifestazioni cliniche appaiono spesso molto precocemente. Prendendo in considerazione i pazienti in età pediatrica affetti da PCD (<18 anni) si riscontrano difetti di lateralità nel 55% dei casi, distress neonatale nell'82% dei casi con necessità di supplementazione di ossigeno e ospedalizzazione prolungata, il 99% dei pazienti presenta tosse cronica esordita nei primi mesi di vita, l'81% ha presentato almeno un'infezione delle basse vie respiratorie, il 97% ha congestione nasale cronica e il 92% presenta otiti medie ricorrenti. Nell'ambito dei neonati a termine con distress respiratorio è forte l'associazione con il riscontro di collasso di tutto un lobo polmonare. È quindi da considerare la diagnosi di PCD se ci si trova di fronte a un neonato a termine con distress respiratorio, prolungato bisogno di ossigeno e riscontro di atelettasia lobare. Se è presente anche situs inversus la probabilità di PCD aumenta.

La funzionalità polmonare dei soggetti con PCD appare invece molto eterogenea anche se viene riportato un declino dei valori spirometrici di FEV1 e FVC che progredisce con l'età.

Lo sviluppo di bronchiectasie riguarda la quasi totalità dei pazienti con oltre il 50% dei pazienti che presenta bronchiectasie già in età pediatrica. I lobi polmonari maggiormente interessati sono il lobo medio, la lingula ed entrambi i lobi inferiori. Alterazioni dei lobi superiori sono invece presenti solo in circa il 20% dei pazienti e preferenzialmente in età adulta.

Anche la presenza di colonizzazione microbica appare variabile in correlazione all'età dei pazienti. Con l'aumentare degli anni di vita diminuiscono le positività colturali per *S. Pneumoniae*, per *M. Catarrhalis* e per *H. Influenzae* mentre aumenta la prevalenza di infezioni da *S. Aureus* e da *P. Aeruginosa*.

I test diagnostici per la DCP si basano su: presentazione fenotipica, determinazione dell'ossido nitrico nasale, biopsia ciliare analizzata mediante microscopia elettronica, test genetici, High-speed videomicroscopia per il battito ciliare e immunofluorescenza.

L'ossido nitrico nasale (nNO) è sempre basso nei soggetti affetti da PCD (con un cut off che si assesta attorno a 77 nl/min, eccetto che per i portatori di deficit di RSPH1 in cui i valori possono essere più elevati). La misurazione deve avvenire preferibilmente attraverso un analizzatore a chemioluminescenza e si effettua con la misurazione diretta del nNO presente nell'aria espirata. La manovra espiratoria deve avvenire trattenendo il respiro, "chiudendo" il palato o respirando contro resistenza per eliminare la contaminazione derivante dai gas alveolare.

Con la microscopia elettronica (TEM) vengono visualizzati direttamente i difetti ultrastrutturali delle ciglia nei pazienti affetti. Si evidenziano quindi difetti delle braccia di dineina: assenza/accorciamento delle braccia di dineina esterni (ODA), assenza/accorciamento delle braccia di dineina interne ed esterne (IDA ODA), assenza/accorciamento delle braccia di dineina interne (IDA), assenza delle braccia di dineina interna (IDA) con disorganizzazione dei microtubuli (MTD), e difetti del complesso centrale. Tra i difetti del corpo centrale ci sono l'assenza dei radial spoke o di una porzione di essi o anche l'assenza della coppia centrale con trasposizione al centro di una delle

coppie periferiche. Con questi difetti centrali c'è associazione dei geni RSPH9, RSPH4A, RSPH1 e RSPH3.

Attualmente sono stati identificati 43 geni riconosciuti come associati a PCD. Questi diversi difetti genetici si associano a peculiari fenotipi di microscopia elettronica dividendosi in difetti dell'ODA, dell'IDA+MTD, ODA+IDA, difetti dei radial spoke o presentazioni con normale microscopia elettronica.

Tra questi vengono riportati in letteratura anche associazioni con il fenotipo clinico presentato: l'anomalia del gene RSPH1 (radial spoke) determina patologia dei seni e dell'orecchio medio paragonabile alle altre PCD mentre presenta un coinvolgimento respiratorio più lieve con ridotta presenza di distress neonatale e sviluppo di bronchiectasie e declino della funzionalità polmonare più tardivo. I difetti coinvolgenti i geni CCDC39 e CCDC40 (IDA+MTD), invece, si presentano più precocemente e in maniera più severa con più rapido declino della funzionalità respiratoria.

Anche i pattern di battito ciliare, che possono essere visualizzati mediante videomicroscopia High-Speed, si correlano con specifici difetti: cilia immobili si associano a difetti di ODA+IDA, l'assenza della coppia centrale si associa a movimenti anomali circolari mentre i difetti dell'ODA si associano a rigidità e a movimenti discinetici.

Per quanto riguarda il follow-up dei pazienti con PCD viene consigliato di effettuare uno stretto follow-up pneumologico con 2-4 visite annuali, 1-2 visite annuali otorinolaringoiatriche e valutazioni audiologiche alla diagnosi e poi al bisogno. Per quanto riguarda il follow-up strumentale e laboratoristico si consiglia di eseguire la spirometria e le colture microbiologiche dell'espettorato 2-4 volte l'anno, di eseguire un RX torace ogni 2-4 anni e una TAC del torace almeno una volta nella vita sopra i 5-7 anni.

Le terapie di supporto e preventive sono costituite da lavaggi nasali e fisioterapia respiratoria favorente la clearance polmonare giornalieri. Vengono raccomandate inoltre le vaccinazioni da calendario locale con aggiunta di antiinfluenzale stagionale e anti-pneumococcica 13 o 23 valente. Nei neonati con comorbidità è da considerare anche l'immunoprofilassi per RSV nel primo anno di vita.

In caso di riacutizzazioni respiratorie acute è indicata una terapia antibiotica ad ampio spettro da proseguire per 2-3 settimane, in caso di infezioni severe è invece indicata una terapia antibiotica parenterale mirata in base all'esito delle colture microbiologiche. Nel caso di presenza d'infezione cronica da *Pseudomonas Aeruginosa* va inoltre considerata l'opportunità di eseguire ciclo di terapia inalatoria con aminoglicoside.

Va inoltre valutata caso per caso l'opportunità di eseguire una terapia antibiotica profilattica orale con trimetoprim-sulfametazolo o macrolidi e in caso di iperreattività bronchiale anche una terapia con broncodilatatore. Per la profilassi antibiotica la prima scelta ricade sull'azitromicina il cui utilizzo profilattico si associa ad un minor numero di riacutizzazioni respiratorie.

Non sono invece raccomandati di routine cortisonici inalatori (da eseguire solo in presenza di asma concomitante), somministrazione di immunoglobuline (da eseguirsi solo in presenza di deficit immunitari conclamati) e lobectomia (da eseguire solo in presenza di bronchiectasie severe e localizzate).

La prof.ssa Davis ha quindi concluso ricordando che la diagnosi della DCP è attualmente una sfida e che l'interpretazione dei test diagnostici è spesso complicata. Attualmente svolge quindi un ruolo critico la fenotipizzazione del paziente che spesso necessita di un'insieme di valutazioni diagnostiche per giungere ad una corretta diagnosi. Con i futuri studi in ambito genetico ci aspettiamo di incrementare la sensibilità dei test, di diminuire la necessità di ricorrere alla microscopia elettronica, di identificare precocemente anche le forme più lievi e di categorizzare i pazienti in base al fenotipo.

17. Tosse Cornica e Ipersensibilità dei recettori della tosse nei bambini (Michael D. Shields, relazione di Carlo De Pieri)

La tosse è una manovra espulsiva forzata, di solito contro una glottide chiusa ed è associata ad un caratteristico suono facilmente riconoscibile. Nei bambini la tosse è estremamente comune e quando prolungata è spesso motivo di preoccupazione per i genitori, il che si traduce in un'elevata percentuale di presenze alle cure primarie e secondarie.

In generale, la tosse ha due scopi principali:

- 1) eliminare le secrezioni eccessive e mucose dalle vie respiratorie principali.
- 2) evitare l'ingresso di materiale estraneo nelle vie aeree inferiori.

È stata dimostrata l'esistenza dell'ipersensibilità del recettore della tosse (*Cough receptor hypersensitivity* CHR) in adulti e bambini dopo un'infezione delle vie respiratorie superiori o l'esposizione al fumo di tabacco nell'ambiente. È stato inoltre teorizzato che la CHR provoca e spiega la tosse virale post tosse che può durare per settimane. La tosse cronica è associata ad una maggiore frequenza di visite mediche. Uno studio ha evidenziato che l'80% dei bambini con tosse cronica ha avuto cinque o più visite mediche in un periodo di 12 mesi. Le parti importanti della valutazione clinica sono la scoperta di quando e come e quando è iniziata la tosse. I seguenti punti sono molto importanti e devono essere valorizzati nella raccolta anamnestica:

- Età di insorgenza e durata?
- Inizio improvviso (corpo estraneo inalazione) o associati
- malattia intercorrente?
- La tosse è secca o grassa?
- Si verifica ogni giorno?
- È progressivo?
- È presente durante il sonno?
- Ci sono sintomi associati? (dispnea, vomito)
- Ci sono fattori aggravanti?
- Fattori di sollievo, compresa una prova di broncodilatatori?
- Esposizione ad aero-irritanti
- Condizioni di base (ad es. malattie neuromuscolari, GORD, asma, ecc.)?
- Storia dei farmaci (ACE-inibitori)
- Storia familiare di atopia e malattie respiratorie

Per quanto riguarda la tosse secca, quando si decide che la tosse è prolungata e necessita di indagini, è importante capire per quanto tempo la tosse acuta può durare in un bambino altrimenti sano. La tosse secca suggerisce che c'è nelle vie respiratorie irritazione e / o infiammazione (senza eccessiva extra formazione di secrezione). La risoluzione della tosse a seguito di un'infezione respiratoria acuta è stata studiata. In generale, la risoluzione è più rapida nei bambini dove si pensa che l'infezione colpisca solo le vie respiratorie superiori. Una vera tosse parte di una semplice infezione delle vie aeree superiori (*upper respiratory tract infection* URTI) si pensa sia provocata da una flogosi localizzata a livello dei bronchi superiori, dove si trovano i recettori della tosse. Per esempio, i sintomi di *croup* si risolvono per 80% in due giorni, ma in quelle dove c'è un URTI che coinvolge la trachea la risoluzione della tosse bronchiale è tipicamente più lenta.

Le cause più frequenti di tosse secca cronica sono:

1. Sindrome tosse post virale, infezioni atipiche e pertosse
2. Presentazione di asma come tosse: un sottoinsieme di bambini con tosse secca persistente (in particolare i bambini con tosse notturna secca) beneficiano di un trattamento con corticosteroidi inalatori (*inhaled corticosteroids* ICS). Questo approccio deve essere tuttavia adottato con cautela, specialmente per il bambino < 5 anni che non esegue la spirometria, per il rischio di un sovra-trattamento.

3. La tosse secca non specifica isolata: è una diagnosi di esclusione e dovrebbe essere fatta solo in un bambino altrimenti sano senza caratteristiche di malattie respiratorie sottostanti.
4. Rinite allergica o sindrome da tosse delle vie aeree superiori: bambini con rinite allergica possono avere periodi di tosse secca specialmente all'inizio della stagione pollinica.
5. Malattia da reflusso gastroesofageo (GORD)
6. Tosse psicogena
7. Esposizione ambientale (in particolare fumo passivo di tabacco)
8. Malattie interstiziali pediatriche
9. Tubercolosi
10. Terapia con ACE-I
11. Cerume (via riflesso del nervo di Arnold)