

INDICE

Editoriale

La bronchite batterica protratta nel 2019

Federica Zalocco, Vittorio Romagnoli, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

Nuove frontiere nel trattamento con biologici nell'asma grave pediatrico

Maria De Filippo, Francesca Olivero, Amelia Licari, Gianluigi Marseglia

Atresia esofagea e fistole: terapia e follow-up

Federica Porcaro, Francesca Petreschi, Renato Cutrera

Polmonite acquisita in comunità: quali novità?

Maria Elisa Di Cicco, Pasquale Comberiatì, Massimo Pifferi, Diego Peroni

ASPETTI EDUCAZIONALI DELLE MALATTIE RESPIRATORIE CRONICHE PEDIATRICHE

La complessità di andare a scuola con il ventilatore: quali e quanti interventi

Caterina Agosto, Francesca Benedetti, Eleonora Salamon, Valentina De Tommasi, Monica Mantegazza, Anna Santini, Nicoletta Moro, Monica Pellizzon, Enrica Grigolon, Antuan Divisic, Francesca Rusalen, Irene Maghini, Pierina Lazzarin, Franca Benini

Associazione tra controllo dell'asma e fattori di rischio ambientali: uno studio longitudinale su una coorte di pazienti asmatici

Giovanna Cilluffo, Salvatore Fasola, Laura Montalbano, Giuliana Ferrante, Velia Malizia, Andrea Ranzi, Chiara Badaloni, Stefania La Grutta

Bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale A ON1: aumento della gravità nelle ultime sei stagioni epidemiche

Greta Di Mattia, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Raffaella Nenna, Carolina Scagnolari, Alessandra Pierangeli, Fabio Midulla

Forced oscillation technique ed impulse oscillometry marcano la maggior durata di malattia nei bambini con drepanocitosi, mentre n2-multiple breath washout (n2mbw) consente una nuova misura dell'efficacia ventilatoria

Francesca Lucca, Michele Piazza, Laura Tenero, Elisa Bonetti, Simone Cesaro, Giorgio Piacentini

Pneumologia Pediatrica

Volume 19, n. 76 - dicembre 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.giannineditore.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 gennaio 2020

Risposta delle cellule T regolatorie a basse o alte dosi di immunoterapia specifica sublinguale con o senza supplementazione di vitamina D nei bambini sensibilizzati all'acaro della polvere

49

Marianna I. Petrosino, Cosimo Giannini, Paola Di Filippo, Alessandra Scaparrotta, Marina Attanasi, Angelika Mohn, Francesco Chiarelli, Sabrina Di Pillo

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

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

NORME EDITORIALI GENERALI

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

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

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

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

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

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

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

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

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

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

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

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

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

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

LIBRI

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

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

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

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

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

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

ABBONAMENTI

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

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

Editoriale

Carissimi amici e colleghi,
ecco il tanto atteso numero della nostra Rivista dedicata ad alcuni contributi del congresso nazionale, svoltosi a Pisa dal 10 al 12 ottobre 2019.

Il XXIII congresso nazionale è stato organizzato dal presidente Prof. Giorgio Piacentini e come coordinamento scientifico il Prof. F. Cardinale, oltre al comitato scientifico rappresentato da tutto il Consiglio Direttivo della SIMRI. Il programma scientifico è stato caratterizzato da contributi di grande qualità che hanno arricchito tutti i partecipanti. Inoltre, la bellissima città di Bari è stata un'ottima cornice che ha ulteriormente impreziosito l'evento.

Anche quest'anno abbiamo dovuto selezionare solo i contributi di alcuni relatori che vorrei ringraziare per la grande disponibilità dimostrata.

In particolare è stata affrontata la tematica della "bronchite batterica protratta" che risulta essere ancoradiestremaattualitàedinteresse comune. Illettoretroveràinoltretrattatoiltemadelle "nuovefrontiere nel trattamento con biologici dell'asma grave pediatrico". Abbiamo trovato questo argomento particolarmente utile proprio alla luce che i farmaci biologici rappresenteranno le novità del futuro. In questo numero inoltre sono contenuti due contributi di ampio interesse sia in ambito ambulatoriale che in quello ospedaliero, ovvero: "le novità sulla polmonite acquisita in comunità" e "la terapia ed il follow up nell'atresia esofagea e le fistole tracheo-esofagee".

Oltre agli argomenti sopra riportati, completano questo numero, gli articoli dei giovani medici ricercatori che sono risultati vincitori dei 5 premi per le migliori comunicazioni. Questa decisione, conferma quanto la nostra Società continui a puntare molto sui giovani che anche questo anno hanno saputo distinguersi presentando lavori di elevata fattura scientifica.

Buona lettura a tutti ed arrivederci al prossimo congresso SIMRI che si terrà a Verona nel 2020.

Nicola Ullmann

La bronchite batterica protratta nel 2019

The protracted bacterial bronchitis in 2019

Federica Zallocco, Vittorio Romagnoli, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

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

Corrispondenza: Salvatore Cazzato **e-mail:** salvatore.cazzato@ospedaliriuniti.marche.it

Riassunto: La bronchite batterica protratta (BBP) è stata descritta come una delle principali cause di tosse cronica del bambino, particolarmente in età prescolare. I bambini affetti da BBP appaiono tipicamente sani e proprio questo apparente benessere potrebbe ritardare la diagnosi e il trattamento. La diagnosi clinica di BBP si fonda sulla presenza di tosse catarrale da almeno quattro settimane, in assenza di segni e sintomi correlabili ad una causa specifica sottostante, che si risolve dopo un adeguato trattamento antibiotico. L'introduzione delle tecniche broncoscopiche ha permesso negli ultimi anni una migliore definizione diagnostica e caratterizzazione biologica. Gli agenti microbiologici più comunemente isolati sono l'*Haemophilus influenzae* e lo *Streptococcus pneumoniae*, sebbene una crescita polimicrobica sia di frequente riscontro. Nonostante non esistano attualmente evidenze certe sulla tipologia e sulla durata ottimale del trattamento, è raccomandabile effettuare una terapia adeguata per almeno due settimane, anche al fine di ridurre il rischio di sviluppo di antibiotico-resistenze. La BBP ricorrente appare correlata allo sviluppo di un possibile danno polmonare, come le bronchiectasie, con le quali, peraltro, sembra esserci una continuità clinica e patogenetica. Pertanto, il ritardo diagnostico e/o terapeutico potrebbe condurre ad una prognosi sfavorevole ed in caso di ricorrenza o persistenza della sintomatologia dovrebbe essere considerata una presa in carico di tipo specialistico.

Parole chiave: Bronchite batterica protratta, bronchiectasie, tosse cronica, bambino.

Summary: Protracted bacterial bronchitis (PBB) is one of the leading causes of chronic cough in children, especially in the preschool age. Patients with PBB present cough, but otherwise generally look well in themselves. This could account for the gap between disease onset and diagnosis. The diagnosis of PBB is based on the presence of cough lasting for at least 4 weeks, the absence of symptoms or signs of other causes and the resolution after an appropriate oral antibiotic therapy. The introduction of bronchoscopy techniques has led to a better understanding of diagnostic definition and biological characteristics. *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae* are the commonest organisms isolated, but polymicrobial growth is common. There is a lack of evidence regarding the optimal type and duration of antibiotic therapy. Nevertheless, it is recommended that children with PBB receive at least two weeks of an appropriate oral antibiotic therapy to avoid the growth of bacterial biofilm. Recurrent PBB episodes seem to represent a risk factor for the development of lung and airways irreversible lesions, as bronchiectasis. Therefore, the misdiagnosis and therapeutical delay could lead to a poor prognosis, and, in case of failure of treatment or recurrent episodes, referral to a specialist should be considered.

Keywords: Protracted bacterial bronchitis, bronchiectasis, chronic cough, child.

CENNI STORICI E DEFINIZIONE

Il concetto di bronchite batterica protratta (BBP) non è nuovo, sebbene negli anni abbia assunto diverse definizioni e terminologie. Negli anni '40 già alcuni medici consideravano la “bronchite cronica” del bambino come una possibile causa predisponente a danni polmonari irreversibili, quali le bronchiectasie (1). Negli anni successivi varie definizioni si sono succedute: da una tosse catarrale della durata maggiore di 3 mesi all'anno a episodi ricorrenti di tosse della durata di almeno 2 settimane, associata o meno a *wheezing* (2). Negli anni '80, nonostante ci fosse la percezione del problema, non erano ancora stati condotti studi clinici di qualità, tanto che la maggior parte dei testi scientifici pediatrici non menzionavano o accennavano minimamente all'esistenza della “bronchite cronica”. Una *survey* condotta in Arizona su un centinaio di medici di famiglia e pediatri mostra come non vi fosse uniformità nel diagnosticare la “bronchite cronica” nei bambini (2). Spesso la diagnosi si sovrapponeva a quella di asma, non si riteneva utile l'analisi dell'espettorato per la diagnosi e nella maggior parte dei casi il trattamento era inadeguato, pri-

vilegiando l'utilizzo di broncodilatatori e limitando l'uso di antibiotici (2). Successivamente, l'introduzione della tecnica broncoscopica ha agevolato una migliore definizione diagnostica. Nel 1985 il gruppo di Atlanta pubblicò i dati retrospettivi di 20 bambini presunti asmatici sottoposti ad esame fibrobroncoscopico per scarso controllo dei sintomi respiratori nonostante terapia anti-asmatica (3). In tutti i bambini furono constatati presenza di infiltrato infiammatorio cronico alla biopsia bronchiale, secrezioni bronchiali purulente, colture positive nella maggior parte dei casi per *Haemophilus Influenzae* e miglioramento significativo dopo terapia antibiotica (3). Tuttavia, solo nel 2006 la BBP è stata identificata per la prima volta come la principale causa di tosse catarrale cronica in uno studio prospettico condotto su 108 bambini con tosse catarrale di durata maggiore di 3 settimane ad eziologia non nota (4). Lo studio ha mostrato che le tre cosiddette "grandi cause" di tosse nell'adulto (reflusso gastroesofageo, sindrome da sgocciolamento post-nasale e asma) erano scarsamente rappresentate nei bambini, mentre la BBP, definita dal riscontro di batteri nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) e dalla risposta favorevole alla terapia antibiotica, era presente in circa il 40% della coorte studiata, essendo quattro volte più frequente rispetto alle "tre grandi cause" (4). Da allora la BBP è stata inclusa come entità nosologica in diverse linee guida e consensi internazionali riguardanti la tosse cronica del bambino (5, 6). Sono stati definiti i criteri diagnostici, con identificazione di quattro categorie: BBP-micro, BBP-clinica, BBP-estesa e BBP ricorrente (7) (Tabelle 1 e 2).

Tab.1: Criteri diagnostici per la bronchite batterica protratta (BBP) (7).

BBP – micro	
1)	Presenza di tosse cronica catarrale della durata di più di 4 settimane
2)	Infezione delle basse vie aeree definita dall'identificazione di patogeni batterici nell'escreato o nel BAL con carica batterica $\geq 10^4$ CFU/ml
3)	Tosse che si risolve dopo un ciclo di 2 settimane di appropriata terapia antibiotica orale (solitamente amoxicillina-clavulanato)
BBP-clinica	
1)	Presenza di tosse cronica catarrale della durata di più di 4 settimane
2)	Assenza di segni o sintomi relativi ad altre possibili cause di tosse secca o catarrale (Tabella 2)
3)	Tosse che si risolve dopo un ciclo di 2 settimane di appropriata terapia antibiotica orale
BBP – estesa	
BBP clinica o BBP micro, ma la tosse si risolve solo dopo 4 settimane di antibiotico terapia	
BBP – ricorrente	
Episodi ricorrenti di BBP (>3 episodi anno)	

Tab.2: Segni e sintomi associati alla tosse indicativi per causa alternativa alla BBP. Modificata da Gilchrist (23).

Segni e sintomi di allarme	Possibile diagnosi
Clubbing digitale, deformità della parete toracica, repertorio ascoltorio patologico	Malattia suppurativa cronica polmonare di qualsiasi causa
Deficit di crescita staturo-ponderale, steatorrea	Fibrosi cistica
Destrocardia, sinusiti, otiti ricorrenti, infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie	Discinesia ciliare primitiva
Infezioni ricorrenti delle basse vie respiratorie, ipossia, rantoli, dispnea	Bronchiolite obliterante post-infettiva
Infezioni ricorrenti, atipiche o severe	Immunodeficienza
Ritardo neuropsicomotorio, infezioni ricorrenti basse vie respiratorie, episodi di apnee	Aspirazioni
Vomiti ricorrenti, dispepsia, bruciore epigastrico	Malattia da reflusso gastroesofageo
Tosse abbaiante	Tracheomalacia, broncomalacia
Storia di episodio acuto di soffocamento	Inalazione di corpo estraneo
Malattia autoimmune, uso di medicinali specifici	Interstiziopatie/connettiviti
Rischio epidemiologico di esposizione a casi di TBC bacillifera, calo ponderale, sudorazione notturna	TBC

FENOTIPO CLINICO

La BBP tipicamente coinvolge bambini in età prescolare, anche se sono stati segnalati casi in epoca adolescenziale (> 12 anni). I soggetti affetti non manifestano altri sintomi o segni oltre la tosse, ad eccezione, in alcuni casi, di una storia di *wheezing*, presentano regolare crescita staturale e non mostrano alterazioni di laboratorio o radiografiche significative, se non a volte un ispessimento peribronchiale (7,8). In uno studio condotto nel Regno Unito su una popolazione di 81 bambini con BBP, la sintomatologia è esordita prima dei 2 anni nel 60% dei casi (9). L'evento iniziale più frequentemente riscontrato era stata un'infezione acuta delle basse vie aeree (42% dei soggetti), nella maggior parte dei casi non documentata radiologicamente. Le motivazioni principali di invio presso il centro di riferimento erano tosse umida persistente (47%) e asma non rispondente alla terapia (45%). Nel 30% dei casi la radiografia del torace è stata refertata come negativa, mentre nei restanti casi è stato segnalato un ispessimento della parete bronchiale (9).

La tosse cronica peggiora la qualità della vita sia dei bambini, sia dei genitori, ed è associata a un elevato tasso di ansietà e preoccupazione genitoriale, causa di visite mediche ricorrenti (10). Nel 2016 uno studio ha indagato la qualità di vita in 130 bambini di età compresa tra gli 8 e i 12 anni con tosse cronica, di cui il 32% con BBP (11). L'indagine ha mostrato come i bambini si sentissero infastiditi, a disagio e imbarazzati a causa della propria tosse, con disturbi della qualità del sonno e limitazioni alla socializzazione.

PREVALENZA

La reale prevalenza della tosse cronica nei bambini è sconosciuta. L'uso in letteratura di definizioni differenti rende ulteriormente difficile valutare la reale prevalenza della BBP. Studi epidemiologici riportano una prevalenza generica della tosse cronica che varia dall'1% in India, al 10% circa nell'Europa dell'est e al 5-12% in Cina (12). Una recente revisione sistematica ha mostrato come le eziologie della tosse cronica variassero in base al *setting* (13); nei paesi maggiormente sviluppati dal punto di vista socio-economico le eziologie più frequenti erano l'asma e la BBP, mentre nei restanti paesi la tubercolosi era prevalente. Uno studio prospettico condotto in un centro pneumo-allergologico pediatrico di Istanbul su 563 bambini di età compresa tra 2 mesi e 17 anni con tosse cronica di durata > 4 settimane ha mostrato che nei bambini di età <6 anni la BBP era la causa principale della sintomatologia, dopo asma e atopia (14). In uno studio prospettico australiano del 2006 circa il 50% dei bambini arruolati per tosse persistente da almeno 3 settimane erano stati inviati al centro di riferimento con una diagnosi di asma (4); in seguito agli accertamenti diagnostici eseguiti, tra i quali era inclusa la broncoscopia, la BBP era tra le principali diagnosi (40% dei casi) e mostrava risoluzione spontanea dei sintomi nel corso dello studio nel 22% dei casi (4). I bambini con malacia delle vie aeree sembrerebbero maggiormente predisposti alla BBP. In uno studio nord-americano retrospettivo condotto su 70 bambini di età minore di 5 anni la malacia delle vie aeree (tracheomalacia, broncomalacia o entrambe) è stata riscontrata complessivamente nel 74% dei pazienti (8). Il disegno retrospettivo dello studio tuttavia permette solo di concludere che esiste un'associazione tra alterata struttura delle vie aeree e presenza di BBP, non consentendo di definire meglio la natura del nesso di causalità tra le due condizioni (8).

EZIOLOGIA

Nonostante la BBP sia una delle cause più importanti di tosse cronica nei bambini, i dati riguardanti i meccanismi eziopatogenetici sono scarsi. Studi su BAL di bambini con BBP hanno rilevato la presenza di neutrofilia e livelli elevati di mediatori dell'infiammazione, come l'interleuchina-8 e la metalloproteasi 9 (15). Gli organismi batterici maggiormente coinvolti sono l'*Haemophilus influenzae*, lo *Streptococcus pneumoniae* e meno frequentemente la *Moraxella*

la *catarrhalis* (9, 15). Studi recenti suggeriscono una possibile eziologia polimicrobica ed una variabilità e disomogeneità inter-lobare. Infatti, uno studio retrospettivo su 50 bambini con sospetta BBP (età mediana, 2.9 anni) ha ottenuto un isolamento culturale su BAL nell'82% dei casi campionando tutti e 6 i lobi polmonari e nel 39% di questi pazienti sono stati isolati più di due microrganismi (16). La diagnosi microbiologica sarebbe stata raggiunta solo nel 70% dei soggetti nel caso in cui fosse stato prelevato il fluido da due lobi e nel 66% da un unico lobo. Nel 30% dei casi non si sarebbe ottenuta un'evidenza microbiologica se fosse stato campionato solo il lobo polmonare medio. Inoltre, nel 34% dei casi la terapia antibiotica è stata modificata dopo l'esito dell'esame colturale (16). Pertanto, limitare il campionamento del BAL a uno o due lobi polmonari, come attualmente suggerito dalle linee guida internazionali, potrebbe comportare una sottostima diagnostica e fornire risultati microbiologici incompleti. Attualmente, non vi sono evidenze su un possibile ruolo dei virus nell'indurre la BBP. In un recente studio retrospettivo caso-controllo in Cina, che ha incluso 68 bambini di età compresa tra 3 mesi e 5 anni con BBP e 35 con sintomi respiratori cronici senza BBP, tutti sottoposti a broncoscopia, meno del 25% dei casi affetti da BBP aveva evidenza di infezione virale al BAL, dato del tutto sovrapponibile al gruppo di controllo (24% versus 29%, $p = 0.577$) (15).

TRATTAMENTO

Il trattamento della BBP prevede una cura antibiotica prolungata, nonostante non vi siano evidenze certe su tipologia e durata ottimale della terapia. La *British Thoracic Society* raccomanda l'uso di antibiotici "appropriati" per una durata di 4-6 settimane (6), mentre le linee guida della *European Respiratory Society* propongono 2-4 settimane di antibioticoteraia orale diretta contro i più comuni patogeni associati alla BBP (amoxicillina-clavulanato o in alternativa cefalosporina di 2° o 3° generazione, trimetoprim-sulfametossazolo o macrolide) (5,12). Un *trial* clinico randomizzato condotto in Australia su 50 bambini con BBP ha mostrato come l'amoxicillina-clavulanato (22.5 mg/kg/dose per 2 volte al giorno per 2 settimane) fosse significativamente più efficace nella risoluzione della tosse rispetto al placebo (48% versus 16%) (17). Una recente revisione Cochrane ha concluso che la terapia antibiotica nei bambini con BBP era efficace in termini di risoluzione clinica della sintomatologia (18). Tuttavia, la suddetta analisi rilevava anche l'assenza di evidenze solide in letteratura. Infatti, la revisione sistematica ha incluso solo 3 studi randomizzati, condotti con strategie terapeutiche differenti sia per scelta del principio attivo, sia per dosaggio e durata della terapia (7-14 giorni). In uno dei *trials* clinici è stato valutato l'uso di eritromicina (50mg/Kg/die), negli altri due di amoxicillina-clavulanato a dosaggio differente (20 mg/Kg/die e 45 mg/Kg/die, rispettivamente). Inoltre, nessuno degli studi ha incluso un *follow-up* a lungo termine e pertanto non è stato possibile valutare il tasso di ricorrenza della BBP (18).

L'esposizione a concentrazioni subottimali di beta lattamici è in grado di promuovere la produzione di *biofilm*, favorendo l'antibiotico-resistenza e la maggior suscettibilità alle recidive post-trattamento. I batteri produttori di *biofilm* tendono ad avere un ridotto tasso di crescita ed una resistenza maggiore agli antibiotici che hanno come *target* la parete cellulare batterica. Pertanto, attualmente è consigliabile avviare un trattamento antibiotico orale, possibilmente dopo campionamento dell'espettorato per esame colturale, ad un dosaggio adeguato, della durata di due settimane, prolungabili a 4 settimane in caso di mancata risposta (5) (Figura 1).

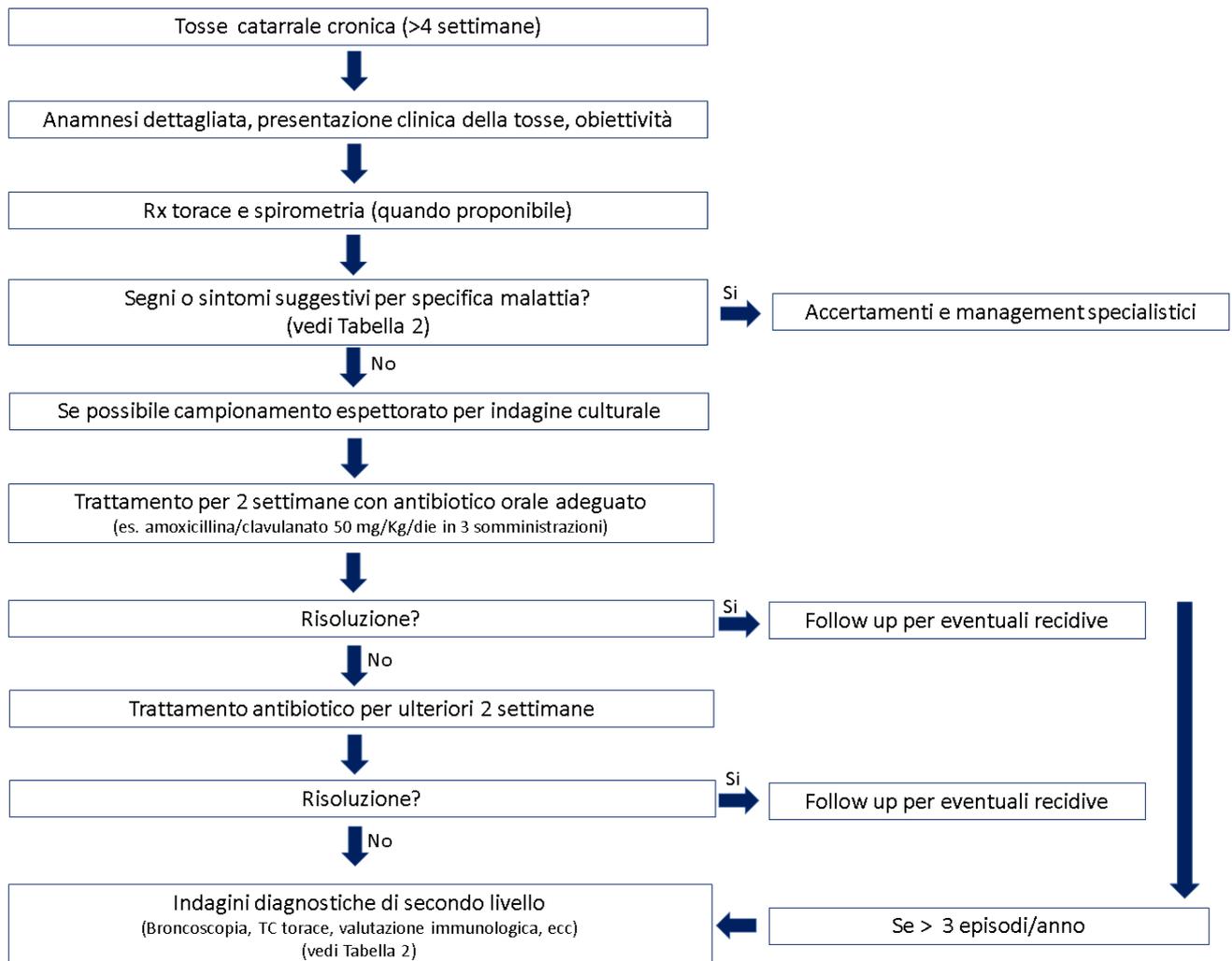


Fig. 1: Flow chart con proposta di gestione del bambino con BBP [(modificata da Morice et al (12)].

PROGNOSI

L'outcome dei bambini con BBP trattati con "adeguata" terapia antibiotica è generalmente favorevole. Uno studio retrospettivo su 81 bambini con diagnosi clinica di BBP (di cui solo una minoranza sottoposta a broncoscopia) ha documentato una risoluzione clinica dopo due cicli di antibiotico-terapia in circa la metà dei soggetti (51%) e soltanto una minoranza dei casi (13%) ha necessitato più di 6 cicli di terapia antibiotica o di una profilassi antibiotica nel periodo invernale (9). Fin dagli anni '40 è stato ipotizzato che la bronchite cronica potrebbe condurre allo sviluppo di bronchiectasie (1) e ciò ha una comprensibile plausibilità biologica. Il modello patogenetico alla base delle bronchiectasie, cioè l'ipotesi del "circolo vizioso" di Cole, prevede un insulto infettivo ricorrente o persistente con infiammazione neutrofila e danno strutturale delle vie aeree, che a sua volta compromette ulteriormente la detersione mucociliare, con conseguente danno polmonare progressivo (19). La BBP e le bronchiectasie condividono lo stesso spettro microbiologico, con *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae* tra i batteri maggiormente isolati, e citologia sovrapponibile, con prevalenza di infiammazione neutrofila documentata al BAL (20). Il fenotipo clinico della BBP e delle bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica è pressoché sovrapponibile, per lo meno nelle fasi precoci; il sintomo cardine è la tosse produttiva persistente, associata a volte a respiro sibilante ricorrente, ed in entrambe le condizioni sono spesso assenti sintomi e segni sistemici, come lo scarso accrescimento ponderale (20). La BBP e le bronchiectasie condividono anche il "core" iniziale del microbiota (21). L'ipotesi di un unico spettro clinico che collega la BBP alle bronchiectasie, oltre che dalle suddette argomentazioni, è avvalorata anche da uno studio prospettico condotto su 161 bambini

con BBP confrontati, in un *follow-up* di 2 anni, con 25 controlli, di cui 15 senza tosse cronica ma con altra sintomatologia respiratoria e 10 sani (22). Tutti i bambini, ad eccezione dei controlli sani, sono stati sottoposti a broncoscopia. Il *follow-up* e la valutazione clinica al termine dei 2 anni sono stati completati in 106 dei 161 bambini con BBP e, nell'analisi dei risultati, i 55 bambini che non hanno completato il *follow-up* sono stati considerati nel gruppo dei pazienti senza bronchiectasie. Nell'8% dei casi con BBP sottoposti a tomografia computerizzata (TC) polmonare (25 dei 161) è stata evidenziata la presenza di bronchiectasie. La ricorrenza degli episodi di BBP (> 3 episodi anno) ed il riscontro di infezione da *Haemophilus influenzae* sono risultati essere associati ad un rischio più elevato di bronchiectasie al termine dei 2 anni di follow-up [odds ratio (OR), 11.48 (intervallo di confidenza al 95%, 2.33-56.50), $p = 0.003$; OR, 7.60 (1.53-37.79), $p = 0.013$, rispettivamente]. Tuttavia, tale studio non è scevro da importanti limitazioni; ad esempio, la TC polmonare non è stata effettuata in tutti i pazienti, soprattutto all'inizio dello studio (22). Nonostante ciò, la natura prospettica ed i risultati ottenuti evidenziano la necessità di un attento approccio diagnostico e di *follow-up*, soprattutto nelle forme ricorrenti di BBP.

CONCLUSIONI

La BBP è una delle principali cause di tosse cronica nel bambino, specialmente in età pre-scolare. Nonostante ciò, vi sono evidenze di come essa in molti casi sia misconosciuta e non adeguatamente trattata, con possibile rischio di un progressivo danno polmonare irreversibile. Pertanto, specialmente in caso di fallimento terapeutico o recidiva della sintomatologia, sarebbe opportuno un approccio specialistico. Inoltre, sono necessari ulteriori studi di natura prospettica che possano consolidare le poche e qualitativamente insoddisfacenti evidenze disponibili, per supportare e migliorare la gestione diagnostico-terapeutica della malattia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Field CE. *Bronchiectasis in childhood; aetiology and pathogenesis, including a survey of 272 cases of doubtful irreversible bronchiectasis*. Pediatrics 1949; 4: 231-248.
- (2) Taussig LM, Smith SM, Blumenfeld R. *Chronic bronchitis in childhood: what is it?* Pediatrics 1981; 67: 1-5.
- (3) Smith TF, Ireland TA, Zaatari GS, et al. *Characteristics of children with endoscopically proved chronic bronchitis*. Am J Dis Child 1985; 139: 1039-1044.
- (4) Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006; 129: 1132-1141.
- (5) Kantar A, Chang AB, Shields MD, et al. *ERS statement on protracted bacterial bronchitis in children*. Eur Respir J 2017; 50 pii: 1602139. doi: 10.1183/13993003.02139-2016.
- (6) Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. *Recommendations for the assessment and management of cough in children*. Thorax 2008; 63: iii1-iii15.
- (7) Chang AB, Upham JW, Masters IB, et al. *Protracted bacterial bronchitis: The last decade and the road ahead*. Pediatr pulmonol 2016; 51: 225-242.
- (8) Kompare M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. J Pediatr 2012; 160: 88-92.
- (9) Donnelly D, Critchlow A, Everard ML. *Outcomes in children treated for persistent bacterial bronchitis*. Thorax 2007; 62: 80-84.
- (10) Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, et al. *What is the burden of chronic cough for families?* Chest 2008; 134: 303-309.

- (11) Newcombe PA, Sheffield JK, Petsky HL, et al. *A child chronic cough-specific quality of life measure: development and validation*. Thorax 2016; 71: 695-700.
- (12) Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, et al. *ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children*. Eur Resp J 2019; doi.org/10.1183/13993003.01136-2019.
- (13) Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, et al. *Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report*. Chest 2017; 152: 607-617.
- (14) Gedik AH, Cakir E, Torun E, et al. *Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm*. Ital J Pediatr 2015; 41: 73.
- (15) Wang Y, Hao C, Ji W, et al. *Detecting respiratory viruses in children with protracted bacterial bronchitis*. Respir Med 2019; 151: 55-58.
- (16) Narang R, Bakewell K, Peach J, et al. *Bacterial distribution in the lungs of children with protracted bacterial bronchitis*. PloS One 2014; 9: e108523.
- (17) Marchant J, Masters IB, Champion A, et al. *Randomised controlled trial of amoxycillin clavulanate in children with chronic wet cough*. Thorax 2012; 67: 689-693.
- (18) Marchant JM, Petsky HL, Morris PS, et al. *Antibiotics for prolonged wet cough in children*. Cochrane Database Syst Rev 2018; 7: CD004822.
- (19) Kapur N, Masters IB, Morris PS, et al. *Defining pulmonary exacerbation in children with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 68-75.
- (20) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. *Pediatric bronchiectasis: No longer an orphan disease*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 450-469.
- (21) Van der Gast CJ, Cuthbertson L, Rogers GB, et al. *Three clinically distinct chronic pediatric airway infections share a common core microbiota*. Ann Am Thorac Soc 2014; 11: 1039-1048.
- (22) Wurzel DF, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. *Protracted Bacterial Bronchitis in Children: Natural History and Risk Factors for Bronchiectasis*. Chest 2016; 150: 1101-1108.
- (23) Gilchrist FJ. *Protracted bacterial bronchitis*. Paediatr Child Health 2019; 29: 158-160.

Nuove frontiere nel trattamento con biologici nell'asma grave pediatrico

New frontiers in pediatric severe asthma treatment with biological drugs

Maria De Filippo, Francesca Olivero, Amelia Licari, Gianluigi Marseglia

Dipartimento di Scienze Clinico-chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia, Pavia, Italia

Corrispondenza: Gianluigi Marseglia **e-mail:** gl.marseglia@smatteo.pv.it

Riassunto: In età pediatrica, l'asma grave rappresenta una condizione clinica molto eterogenea, il cui impatto socio-economico assume proporzioni sempre più rilevanti. L'approccio terapeutico al paziente pediatrico con asma grave è tutt'oggi basato sull'ottimizzazione delle terapie disponibili in associazione con la recente disponibilità di farmaci biologici per l'asma, secondo le indicazioni delle più recenti linee guida internazionali. I farmaci biologici utilizzati in pneumo-allergologia pediatrica hanno come *target* le IgE ed alcune citochine pro-infiammatorie, come interleuchina (IL)-5, IL-4 e IL-13. Tra questi, descriviamo di seguito l'anticorpo monoclonale anti-IgE (Omalizumab), l'anticorpo monoclonale anti-IL-5 (Mepolizumab) utilizzato nei pazienti con asma eosinofilo grave e l'anticorpo monoclonale anti-recettore *alfa* dell'IL-4 (Dupilumab).

Parole chiave: asma severo, farmaci biologici, IL-5, IL-4, IL-13, IgE.

Summary: Severe asthma is a very heterogeneous clinical condition in pediatric age, whose socio-economic impact is becoming increasingly relevant. The therapeutic approach to the children with severe asthma is still based on the optimization of the therapies available in association with the recent availability of biological drugs for asthma, according to the indications of the most recent international guidelines. Biologic therapies in asthma are designed to block key immune regulators, such as IgE, or certain pro-inflammatory cytokines, e.g. interleukin (IL)-5, IL-4, IL-13. Among these, we describe below the anti-IgE monoclonal antibody (Omalizumab), the anti-IL-5 monoclonal antibody (Mepolizumab) used in patients with severe eosinophilic asthma and the anti-alpha IL-4 receptor monoclonal antibody (Dupilumab).

Keywords: severe asthma, biologic drugs, IL-5, IL-4, IL-13, IgE.

INTRODUZIONE

L'asma grave ha una prevalenza <5% nei bambini affetti da asma bronchiale e dello 0.5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale (1). Il suo impatto socio-economico assume dimensioni rilevanti, se si considera che all'asma grave viene attribuito il consumo del 30-50% delle risorse sanitarie destinate alla gestione dell'asma in generale, pari allo 0.5-1% della spesa sanitaria nazionale, e che i costi indiretti (ad es., giorni di assenza scolastica e lavorativa) sono pari al 50% della spesa totale (1). Da considerare anche l'impatto negativo che la malattia ha sulla qualità di vita dei pazienti e dei *caregivers*. Numerosi studi infatti dimostrano come le famiglie di pazienti con asma grave abbiano un rischio maggiore di manifestare debolezza emotiva, ansia e depressione, che risulta essere più frequente nella figura materna (2-3). Secondo le ultime linee guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA), l'asma bronchiale è classificata come "grave" nei bambini di età superiore a 6 anni che necessitano di trattamento con alte dosi di ICS/LABA, hanno scarso controllo della malattia e hanno frequenti riacutizzazioni asmatiche (1). Insita nella definizione di asma grave è l'esclusione di pazienti con asma "difficile da trattare" (*difficult to treat*), in cui l'identificazione e l'adeguata gestione di fattori confondenti (comorbidità, scarsa aderenza alla terapia, esposizione ad allergeni e fattori psicologici) migliorano notevolmente il controllo della malattia. È stato stimato infatti che il 39-55% dei bambini con asma non controllato e classificato come "grave" ha di fatto un'asma "difficile da trattare". Per tale ragione è di fondamentale importanza che ogni bambino con asma "grave" sia valutato e seguito da uno specialista per un periodo adeguato (almeno 3 mesi), dopo aver criticamente confermato la diagnosi di asma, individuato e trattato eventuali fattori confondenti e valutato ogni possibilità terapeutica.

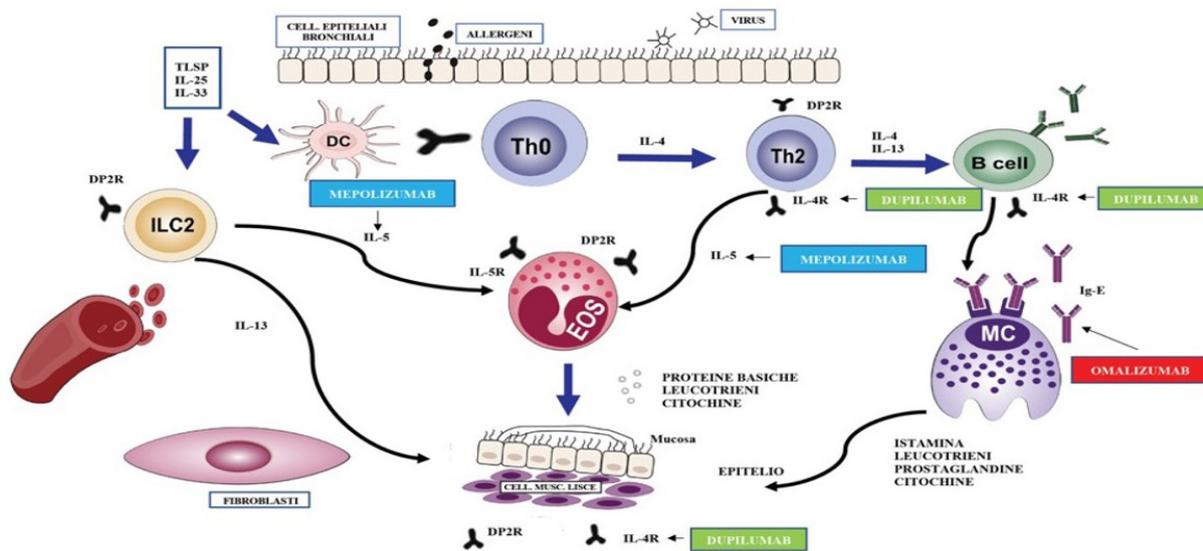
FISIOPATOLOGIA

I meccanismi fisiopatologici primitivi dell'asma grave in età pediatrica restano ancora largamente incompresi e non esistono ad oggi definizioni universalmente accettate degli specifici fenotipi asmatici. L'eterogeneità clinica di questa patologia necessita tuttavia una precisa caratterizzazione dei differenti *pattern* infiammatori sottostanti (o endotipi), con l'obiettivo di prevedere la naturale evoluzione clinica e orientare scelte terapeutiche sempre più mirate e personalizzate, individuando i potenziali soggetti *responders* alle terapie biologiche innovative. Numerosi studi clinici, genetici e statistici in pazienti di tutte le età affetti da asma grave concordano nell'identificare un fenotipo allergico ad esordio precoce (*early-onset*), un fenotipo a esordio tardivo (*late-onset*) associato ad obesità (prevalentemente femminile) e un fenotipo *late-onset* associato a eosinofilia. In particolare, il fenotipo "pediatrico" di asma grave sembrerebbe essere caratterizzato da esordio precoce, atopia, eosinofilia (evidenziabile nell'espettorato indotto), riduzione del FEV₁ con ritorno a valori vicini alla normalità dopo adeguata broncodilatazione, elevata frequenza di sintomi acuti con necessità di utilizzo frequente di broncodilatatori e variabile di corticosteroidi orali e importante utilizzo di risorse sanitarie (4-5).

Nei pazienti asmatici, determinare i livelli di infiammazione eosinofila o di infiammazione Th₂-mediata ha il beneficio potenziale di valutare la *compliance* terapeutica, il rischio di esacerbazioni, la risposta a terapie corticosteroidi e la risposta a terapie biologiche mirate. Diverse tecniche possono essere utilizzate per studiare il fenotipo infiammatorio delle vie aeree nei bambini asmatici: analisi dell'escreato, valutazione dell'ossido nitrico espirato, analisi del condensato dell'aria espirata, broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL) e biopsia bronchiale. Alcuni biomarcatori, oltre che identificare diversi fenotipi clinici, possono essere utilizzati per determinare il rischio di morbilità e monitorare l'attività di malattia, così come la risposta al trattamento e gli effetti biologici del trattamento stesso. Lo studio dell'espettorato indotto può identificare diversi *pattern* infiammatori bronchiali (eosinofilo, neutrofilico, misto e paucicellulare), ma la loro reale utilità clinica in età pediatrica rimane ancora da stabilire. Tale metodica semi-invasiva è sicura nei bambini, ma richiede uno *staff* qualificato per la sua esecuzione. La raccolta dell'espettorato indotto è fortemente limitata dalla collaborazione dei pazienti (proporzionalmente all'età), risultando impossibile nel 20-30% dei casi (7). In ogni caso, a differenza di quanto avviene per l'adulto, le linee guida congiunte della European Respiratory Society e dell'American Thoracic Society raccomandano che la gestione terapeutica dei bambini con asma grave sia basata su criteri clinici più che sulla valutazione della quota eosinofila nell'espettorato (23). La frazione di ossido nitrico espirato (FeNO) è ormai ampiamente dimostrata essere un biomarcatore di facile utilizzo, essendo valutabile con metodiche non invasive e di basso costo. Essa correla con la conta degli eosinofili e con le concentrazioni di proteina cationica eosinofila nell'espettorato indotto. Per questi motivi, ormai da molti anni è assunta come un affidabile biomarcatore di infiammazione eosinofila (valori normali, <20 ppb). Può essere utilizzata, insieme ad altri biomarcatori quali la conta degli eosinofili nell'espettorato indotto, come indicatore del non completo controllo dell'infiammazione in pazienti asmatici solo apparentemente controllati. Alti valori di FeNO sono associati ad aumentato utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione e maggior necessità di steroidi per via orale (8); i valori di FeNO inoltre si riducono dopo trattamento steroideo. La broncoscopia con BAL e biopsia bronchiale può trovare indicazione come supporto diagnostico in fase di diagnosi differenziale o per accertare anomalie strutturali, rimodellamenti e *pattern* infiammatori. L'invasività delle metodiche ne limita tuttavia l'utilizzo nei bambini; inoltre diversi studi hanno evidenziato un'estrema variabilità del BAL in bambini con asma grave resistente alla terapia, apparentemente non correlato all'infiltrazione eosinofila su biopsie bronchiali (6-8).

NUOVE FRONTIERE

In ambito pneumo-allergologico, i farmaci biologici hanno sostanzialmente trasformato l'approccio terapeutico nel bambino e nell'adolescente con allergia grave. Nello specifico, infatti, attraverso l'inibizione di precisi *target* molecolari, è stato possibile modificare la storia naturale dell'asma grave in soggetti *non responders* ai trattamenti convenzionali. In tal senso, un ruolo centrale è giocato senza dubbio dagli anticorpi monoclonali anti-IgE, commercializzati in Italia da circa 10 anni e divenuti oramai un cardine nel trattamento dell'asma allergico grave, con risultati significativi sia sull'andamento clinico della patologia, sia sulla qualità di vita dei pazienti trattati. Una seconda tipologia di farmaci biologici recentemente autorizzati per l'utilizzo umano nel paziente adulto e adolescente è quella rappresentata dai farmaci diretti contro le interleuchine IL (IL-5, IL-4 ed IL-13), costituendo una nuova e promettente frontiera terapeutica. I farmaci biologici sperimentati possono essere schematicamente classificati in due grandi categorie, sulla base del *target* terapeutico verso cui sono indirizzati: farmaci che interferiscono con i mediatori dell'infiammazione di tipo Th₂ (IgE, IL-5, IL-4 ed IL-13) e farmaci diretti contro le citochine prodotte dalle cellule pro-infiammatorie del sistema immunitario innato (le cosiddette "allarmine"), come l'IL-33 e la linfopoietina timica stromale, caratteristiche invece dell'infiammazione di tipo non-Th₂ (9). Nella Figura 1 sono illustrati i farmaci biologici ad oggi disponibili ed in sperimentazione con i rispettivi *target* d'azione.



DP2R: recettore delle prostaglandine₂, TLSP: linfopoietina timica stromale

Fig. 1: Farmaci biologici ad oggi disponibili ed in sperimentazione con i rispettivi *target* d'azione.

ANTICORPO ANTI-IGE

Il primo e, a oggi, unico farmaco biologico disponibile in commercio che abbia come *target* terapeutico le IgE sieriche è l'anticorpo monoclonale umanizzato omalizumab. Nello specifico, si tratta di un'immunoglobulina della sottoclasse IgG₁, caratterizzata nella sua struttura da <5% di residui amminoacidici non umani, prodotta mediante tecniche di DNA ricombinante ed in grado di legare, e quindi neutralizzare, le IgE libere circolanti attraverso il dominio C-epsilon 3. Il meccanismo d'azione del farmaco prevede il legame con le IgE libere circolanti, che impedisce quindi il legame con i recettori presenti sulla superficie di mastociti, basofili, cellule dendritiche e altre cellule del sistema immunitario; tale legame ne previene l'attivazione e il conseguente rilascio di citochine, principali mediatrici dell'infiammazione allergica. La riduzione delle IgE circolanti determina, tramite un meccanismo di *down-regulation*, anche la ridotta espressione dei recettori ad alta affinità per le IgE, diminuendo quindi la differenziazione delle cellule T linfocitarie in Th₂ e bloccando di fatto tutte le vie di amplificazione della risposta immune di tipo allergico. Appro-

vato per la prima volta nel 2003 negli Stati Uniti d'America dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave persistente in soggetti di età superiore ai 12 anni, l'omalizumab ha visto successivamente l'estensione della sua indicazione anche all'interno dell'Unione Europea, dove, dal 2009, si è reso disponibile a partire dai 6 anni di età. Dal 2014 è registrato e approvato anche per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea, con o senza angioedema, per tutti i pazienti di età superiore ai 12 anni che presentino uno scarso controllo della sintomatologia cutanea nonostante la terapia convenzionale cronica con antistaminici (10-11). L'omalizumab esiste in commercio in siringhe preformate di 75 e 150 mg e viene somministrato per via sottocutanea, con una dose e una frequenza di somministrazione che dipendono dal livello di IgE sieriche totali (30-1500 kU/l) e dal peso corporeo del singolo paziente. In età pediatrica, le evidenze di efficacia e sicurezza dell'omalizumab sono state ampiamente dimostrate grazie a numerosi studi eseguiti in bambini di età superiore ai 6 anni e ragazzi affetti da asma allergico moderato-grave. In questi pazienti, l'efficacia dell'omalizumab si è resa evidente non solo nel ridurre il numero di esacerbazioni asmatiche e delle relative ospedalizzazioni, ma anche nel limitare l'utilizzo di corticosteroidi in fase acuta; questi effetti hanno determinato, di fatto, un netto miglioramento nel controllo globale della malattia, con ripercussioni positive sulla qualità di vita sia dei pazienti asmatici, sia dei *caregivers* (12). Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente osservate negli studi registrativi in pazienti di età superiore ai 12 anni sono state cefalea e reazioni nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito), mentre cefalea e febbre ricorrono con più frequenza (1:10 circa) in bambini con età compresa tra 6 e 12 anni; sempre nella popolazione pediatrica, il rischio di reazione anafilattica si attesta, invece, allo 0.14%, valore sovrapponibile a quello di farmaci di comune utilizzo, come FANS e beta -lattamici (10). Infine, l'analisi della sicurezza a lungo termine, revisionata dopo più di 10 anni di studi sperimentali e confermata dall'esperienza clinica *real life*, non ha dimostrato alcun aumento di incidenza di patologie maligne, quali neoplasie solide o leucemie, tra i soggetti in trattamento. L'ottimo profilo di sicurezza e l'efficacia dell'omalizumab nel ridurre le riacutizzazioni asmatiche in soggetti *responders* sono stati avvalorati, per la realtà italiana, da uno studio policentrico condotto in tutto il territorio nazionale in bambini con età superiore ai 6 anni di vita (13). Da questo punto di vista, nei bambini e negli adolescenti in terapia con il biologico ha destato grande interesse anche l'evidenza di una netta riduzione del numero di riacutizzazioni stagionali dell'asma (in particolare nel periodo autunnale), scatenate per lo più da virus respiratori; il farmaco, infatti, attraverso la riduzione delle IgE libere circolanti, avrebbe la capacità di ripristinare le difese antivirali innate e, in particolare, la produzione di interferone α da parte delle cellule dendritiche plasmocitoidi (14). Nonostante la vasta esperienza clinica nell'utilizzo dell'omalizumab, rimangono ancora non definiti alcuni aspetti. Uno di questi è la durata ottimale della terapia, per la quale al momento non esistono indicazioni precise in letteratura. Gli esperti francesi propongono una terapia continuativa di almeno 2 anni, dopo la quale è possibile la sospensione se il paziente ha una malattia «non attiva» con bassi livelli di eosinofili periferici, riduzione dei livelli di FeNO, asma controllato e nessun attacco acuto grave da almeno un anno (15). Le strategie di ottimizzazione del trattamento non possono prescindere comunque dall'identificazione e dalla validazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, utili per il monitoraggio della terapia. Dagli studi disponibili in letteratura, i pazienti pediatrici «*responders*» all'omalizumab sarebbero quelli con co-morbidità (dermatite atopica e/o allergia alimentare), con eosinofili sierici maggiori di 300/ μ L e alti livelli di FeNO (>20 ppb) (24). Nonostante siano disponibili diverse evidenze scientifiche in pazienti adulti affetti da asma grave, un'eventuale azione di interferenza da parte dell'omalizumab sui processi di rimodellamento bronchiale non è ancora stata dimostrata in età pediatrica. Infine è attualmente in corso negli USA il *trial* «Preventing Asthma in high Risk Kids (PARK)», uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, progettato per verificare se due anni di trattamento preventivo con omalizumab in bambini in età prescolare di età compresa tra 2 e 3 anni ad alto rischio di asma possano impedire la progressione verso l'asma infantile.

ANTICORPO ANTI-IL-5

L'IL-5 è una citochina che svolge un ruolo chiave nel reclutamento dei granulociti eosinofili dal midollo osseo, di cui stimola la sopravvivenza, la proliferazione e l'attivazione a livello dei tessuti periferici. L'infiammazione eosinofila delle vie aeree è mediata dalla degranolazione di questi particolari tipi di granulociti, con successivo rilascio di mediatori pro-infiammatori che contribuiscono alla patogenesi dell'asma, ovvero al danno epiteliale, al rimodellamento, all'ipersecrezione mucosa e all'iperreattività delle vie aeree. Il reclutamento midollare e l'attivazione degli eosinofili hanno luogo attraverso il legame tra IL-5 e il suo complesso recettoriale (IL-5R) a livello della superficie cellulare dei granulociti eosinofili. Il mepolizumab è un anticorpo monoclonale anti-IL-5 completamente umanizzato, che si lega selettivamente all'IL-5 circolante, impedendone l'interazione con la catena α del suo recettore (IL-5R α) (16). Nelle attuali linee guida, i nuovi farmaci anti-IL-5 sono indicati come possibile trattamento aggiuntivo in tutti quei pazienti con asma eosinofilo grave allergico e non allergico. Il mepolizumab è stato approvato dalla FDA nel Novembre 2015 come terapia di mantenimento in pazienti di età pari o superiore a 12 anni affetti da asma eosinofilo grave (> 150 cellule/ μ L). In Europa è stato approvato dalla Commissione Europea del farmaco per il trattamento dell'asma eosinofilo negli adulti e nei bambini con almeno 6 anni di età e l'estensione a questi ultimi per la FDA risale al mese di Settembre u.s. In un recente studio *open-label* multicentrico europeo, 36 bambini di età compresa tra i 6 e gli 11 anni con asma eosinofilo grave sono stati trattati con mepolizumab per via sottocutanea (40 mg se peso corporeo < 40 kg o 100 mg se peso corporeo ≥ 40 kg) ogni 4 settimane per 12 settimane (17). Questo studio ha dimostrato un profilo di farmacocinetica, farmacodinamica e sicurezza del mepolizumab nei bambini sovrapponibile a quello dei pazienti adulti. Di questi 36 bambini, 29 hanno proseguito lo studio con somministrazione di mepolizumab per 52 settimane, per meglio caratterizzare la fase di sicurezza e farmacodinamica a lungo termine. La riduzione della conta ematica degli eosinofili è risultata essere di uguale entità sia nei soggetti trattati con la dose di 40 mg, sia in quelli trattati con 100 mg. In tutti i pazienti è stato inoltre descritto un notevole miglioramento dell'*asthma control questionnaire* 7 durante tutta la durata del trattamento (17-18). Per quanto riguarda la possibile insorgenza di eventi avversi, invece, mepolizumab si è dimostrato, complessivamente, ben tollerato. Gli eventi avversi più comunemente riportati comprendono reazioni locali al sito d'inoculo (dolore, arrossamento, edema, prurito o sensazione di bruciore), cefalea, mal di schiena, astenia, infezioni delle alte vie respiratorie e da Herpes Varicella Zoster (HVZ).

Ad oggi non sono state riportate segnalazioni di reazioni anafilattiche legate a mepolizumab o eventi avversi gravi fatali. Infine, in pazienti con asma e fenotipo eosinofilo e allergico che non sono controllati in modo soddisfacente dalla terapia con omalizumab, lo *switch* diretto da omalizumab a mepolizumab determina un miglioramento clinico rilevante nel controllo delle riacutizzazioni asmatiche (19).

FARMACO ANTI IL-4 E IL-13

Il farmaco biologico anti-IL-4 e IL-13, dupilumab, ha raggiunto evidenze cliniche soddisfacenti in termini di efficacia e sicurezza. Il dupilumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato diretto contro la subunità alfa del recettore per l'IL-4 (IL-4R α), capace di bloccare, con il suo meccanismo d'azione, la trasduzione sia del segnale mediato dall'IL-4, sia quello mediato dall'IL-13. Queste due IL giocano un ruolo chiave nell'infiammazione di tipo 2, inclusa l'infiammazione allergica mediata dalle IgE nell'asma. L'IL-4 è infatti deputata alla regolazione della produzione di IgE da parte delle cellule B e stimola la differenziazione delle cellule *naïve T helper* (Th) da Th0 a Th2; l'IL-13 invece stimola la produzione di muco da parte delle cellule caliciformi bronchiali e la fibrosi subepiteliale ed è coinvolta nella produzione dell'eotassina-3, importante chemochina responsabile del reclutamento degli eosinofili. L'effetto biologico più caratteristico di questo anticorpo monoclonale riguarda la sua capacità di

legarsi al recettore dell'IL-4 a livello di una subunità condivisa con il recettore per l'IL-13: in questo modo il dupilumab blocca la cascata infiammatoria mediata da queste due IL e quindi lo sviluppo e la progressione delle patologie Th2 mediate. È possibile affermare che il dupilumab presenta un effetto "sistemico", dal momento che la cascata infiammatoria rappresenta il denominatore comune di differenti patologie allergiche quali la dermatite atopica, l'asma, la rinite allergica, la rinosinusite cronica con o senza poliposi nasale, l'esofagite eosinofila e le allergie alimentari. Attualmente in Europa il dupilumab è stato approvato per il trattamento di pazienti adulti e di adolescenti con età superiore ai 12 anni affetti da asma grave con infiammazione di tipo 2, caratterizzata da eosinofili circolanti e/o ossido nitrico esalato frazionario elevati, come terapia di mantenimento aggiuntiva agli schemi tradizionali e in adulti e adolescenti con età superiore ai 12 anni con dermatite atopica moderato-grave che necessitano terapia sistemica. Ad Ottobre u.s. l'FDA ha inoltre approvato l'utilizzo del dupilumab in pazienti adulti con rinosinusite cronica grave con poliposi nasale (20-22). Il farmaco è disponibile in siringhe preformate contenenti 300 mg di principio attivo disciolto in 2 ml di soluzione e deve essere somministrato per via sottocutanea. Il trattamento è in genere ben tollerato dai pazienti e tra gli effetti collaterali più comuni vi sono reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, congiuntivite, blefarite, prurito oculare ed herpes orale. Attualmente sono in corso due *trials* internazionali multicentrici che hanno come obiettivo la valutazione dell'efficacia e della sicurezza del dupilumab in bambini con asma grave.

PROBLEMATICHE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

L'effettiva mancanza di *trials* clinici estesi che vadano a delineare il profilo di efficacia e sicurezza per l'utilizzo dei farmaci biologici nella popolazione pediatrica rappresenta, ad oggi, un problema di cruciale importanza. Considerando in particolar modo il campo della pneumo-allergologia pediatrica, risulta evidente come in futuro, per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici, sarà necessario identificare e validare eventuali biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento ed eseguire studi di farmaco-economia per ogni molecola, al fine di renderne l'utilizzo sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Global Initiative for Asthma. *GINA guidelines. Global strategy for Asthma Management and Prevention*. 2019 Accessed on July 2019. Available from: <https://www.ginasthma.org>.
- (2) Licari A, Ciprandi R, Marseglia G, et al. *Anxiety and depression in adolescents with asthma and in their parents: a study in clinical practice*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2019; 89, doi: 10.4081/monaldi.2019.1063.
- (3) Montalbano L, Cilluffo G, Montella S, et al., et al. *Neuropsychological and Quality of life (QoL) assessment in children with severe asthma (SA) and moderate persistent asthma (MPA): a case-control study*. *Eur Resp J* 2018; 52: PA4674.
- (4) Woodruff PG. *T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 388-395.
- (5) Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. *Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1001-1008.
- (6) Bush A, Saglani S. *Management of severe asthma in children*. *Lancet* 2010; 376: 814-825. 29
- (7) Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, et al. *Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 318-324.
- (8) Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. *Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids*. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 412-414.

- (9) Abrams EM, Becker AB, Szeffler SJ. *Current state and future of biologic therapies in the treatment of asthma in children*. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2018; 31: 119-131.
- (10) Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. *Omalizumab in children*. *Paediatr Drugs* 2014; 16: 491-502.
- (11) Ben-Shoshan M, Grattan CE. *Management of pediatric urticaria with review of the literature on chronic spontaneous urticaria in children*. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6: 1152-1161.
- (12) Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. *Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience*. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1431-1444.
- (13) Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. *Omalizumab in children with severe allergic asthma: The Italian real-life experience*. *Curr Respir Med Rev* 2017; 13: 36-42.
- (14) Esquivel A, Busse WW, Calatroni A, et al. *Effects of omalizumab on rhinovirus infections, illnesses, and exacerbations of asthma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 985-992.
- (15) Deschildre A, Roussel J, Drumez E, et al. *Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: An observational real-life study*. *Allergy* 2019; 74: 999-1003.
- (16) Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. *Biologics in Children with Allergic Diseases*. *Curr Pediatr Rev* 2019, doi: 10.2174/1573396315666191029123822.
- (17) Gupta A, Pouliquen I, Austin D, et al. *Subcutaneous mepolizumab in children aged 6 to 11 years with severe eosinophilic asthma*. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Dec; 54: 1957-1967.
- (18) Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. *Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype*. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144: 1336-1342.e7.
- (19) Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. *The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma*. *Allergy* 2019; 74: 1716-1726.
- (20) Lanz MJ, Gilbert I, Szeffler SJ, et al. *Can early intervention in pediatric asthma improve long-term outcomes? A question that needs an answer*. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 348-357.
- (21) Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, et al. *Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis: a randomized clinical trial*. *JAMA* 2016; 315: 469-479.
- (22) Licari A, Manti S, Castagnoli R, et al. *Targeted Therapy for Severe Asthma in Children and Adolescents: Current and Future Perspectives*. *Paediatr Drugs* 2019; 21: 215-237.
- (23) Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. *International ERS/ ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *Eur Respir J* 2014; 43: 343-73.
- (24) Tabatabaian F, Ledford DK. *Omalizumab for severe asthma: toward personalized treatment based on biomarker profile and clinical history*. *J Asthma Allergy*. 2018;11: 53-61.

Atresia esofagea e fistole: terapia e follow-up

Esophageal atresia and fistulas: treatment and follow-up

Federica Porcaro, Francesca Petreschi, Renato Cutrera

UOC Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Piazza di S. Onofrio 4 - 00165 Roma – Italia

Corrispondenza: Federica Porcaro **e-mail:** federica.porcaro@opbg.net

Riassunto: L'atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea è una malformazione congenita del tratto gastrointestinale spesso complicata da disturbi respiratori. Questi ultimi sono verosimilmente secondari ad anomalie anatomiche associate delle vie aeree e/o ad alterazioni funzionali residue delle stesse. La tracheomalacia è l'alterazione più frequentemente descritta quale causa di disturbi respiratori nei primi anni di vita in questo gruppo di pazienti. Quale conseguenza delle frequenti esacerbazioni respiratorie, alcuni bambini presentano un quadro di iperreattività bronchiale per la quale risulta necessaria la prescrizione di un'adeguata profilassi. In ragione della complessità e comorbidità rilevata nei casi di atresia esofagea con e senza fistola, la gestione multidisciplinare di questo gruppo di pazienti risulta mandatoria.

Parole chiave: atresia esofagea, fistola tracheo-esofagea, tosse, asma, età pediatrica.

Summary: Esophageal atresia with or without tracheo-esophageal fistula is a congenital anomaly often complicated by respiratory symptoms. These are due to associated airway anomalies, both anatomic and functional. In affected patients, tracheomalacia is the most frequent cause of respiratory problems in the first years of life. Children with recurrent respiratory infections have bronchial hyperreactivity for which a prophylactic treatment is often necessary. Due to the presence of comorbidity, a multidisciplinary evaluation is mandatory in order to improve long term respiratory outcomes.

Keywords: esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula, cough, asthma, children.

INTRODUZIONE

L'atresia esofagea (AE) con o senza fistola tracheo-esofagea (FTE) è una malformazione congenita caratterizzata dall'interruzione della continuità dell'esofago e dall'anomala comunicazione delle vie digestive con le vie aeree. Il fisiologico processo di compartimentalizzazione dell'intestino primitivo durante il periodo embriogenetico comporta l'origine della trachea e dell'esofago rispettivamente dalla porzione ventrale e dorsale dell'intestino primitivo (1). Alterazioni a carico di tale processo risultano alla base di differenti anomalie dell'albero tracheo-bronchiale e/o dell'apparato digestivo, quali il *cleft* laringo-tracheo-esofageo, l'atresia della trachea, la stenosi esofagea isolata e la FTE isolata (1). Tuttavia, l'AE risulta essere il difetto più comune, presentandosi in circa 1:3500 nati vivi (2).

In meno del 10% dei casi, la diagnosi prenatale risulta possibile in ragione del riscontro ecografico di *polidramnios* e mancata visualizzazione dello stomaco (3). Il riscontro di scialorrea, rigurgito o vomito e della mancata pervietà del lume esofageo rilevata tramite la mancata progressione del sondino nasogastrico lungo l'esofago permettono di confermare la diagnosi post-natale.

La classificazione anatomica di Gross – più comunemente usata – definisce cinque tipologie di AE (3):

- tipo A (AE senza FTE);
- tipo B (AE con FTE prossimale);
- tipo C (AE con FTE distale);
- tipo D (AE con FTE prossimale e distale);
- tipo E (FTE isolata).

Il tipo C rappresenta circa l'87% di tutte le forme di AE, seguito dai tipi A (8%), E (4%) ed infine B e D (1%) (5).

Il trattamento chirurgico viene routinariamente eseguito nei primi giorni di vita. Tuttavia, in relazione alla tipologia della malformazione oltre che alla distanza dei monconi esofagei, l'intervento correttivo può richiedere multiple sedute.

Nel 50% dei casi, tale malformazione si associa ad altre anomalie, quali quelle cardiache, renali, scheletriche e dell'apparato digerente, potendo configurare specifici quadri (sindromi o associazioni) variabilmente sostenuti da mutazioni genetiche (6, 7). La sopravvivenza dipende dalla presenza di altre anomalie associate, potendo raggiungere circa il 95% nei pazienti affetti da AE ± FTE isolate (8). Lo sviluppo di complicanze a breve e lungo termine e di co-morbidità gastrointestinali e/o respiratorie può influire sulla qualità di vita durante l'infanzia e l'adolescenza.

Di seguito verranno affrontate le complicanze respiratorie a breve e lungo termine nei pazienti affetti da AE con e senza FTE.

CAUSE DEI DISTURBI RESPIRATORI

L'insorgenza dei disturbi respiratori nei pazienti affetti da AE con e senza FTE presenta una eziologia multifattoriale (Figura 1). L'anomalo processo di compartimentalizzazione verosimilmente sostenuto da alcuni fattori di crescita, quali il VGF (*Vascular Growth Factor*) e il FGF (*Fibroblast Growth Factor*), si associa talvolta ad un anomalo sviluppo dell'intero albero tracheo-bronchiale (*cleft* laringeo, agenesia degli anelli tracheali, atresia o stenosi bronchiale), che contribuisce al peggioramento dei sintomi respiratori (1). A ciò si aggiunge la malacia tracheale residua nel punto d'insorgenza della FTE, talvolta associata a broncomalacia nei casi in cui i bronchi principali siano compressi *ab estrinseco* da strutture vascolari aberranti. I tratti malacici delle vie aeree – sede di frequenti fenomeni ostruttivi in ragione della facile collassabilità delle pareti delle vie aeree – presentano un *deficit* della *clearance* muco-ciliare. Quest'ultimo, sostenuto altresì dall'alterazione del riflesso della tosse spesso secondario al danno iatrogeno dell'innervazione esofagea e tracheale, contribuisce al ristagno delle secrezioni respiratorie all'interno delle vie aeree, con conseguente tendenza alla sovra-infezione delle stesse, nonché all'attivazione di un processo infiammatorio locale spesso sottostante la sintomatologia respiratoria persistente e ricorrente (9).

Infine, la possibile presenza di paralisi cordale (primitiva o secondaria), di dismotilità esofagea favorente il reflusso gastro-esofageo (RGE), e di stenosi dell'esofago in corrispondenza del tratto anastomotico favoriscono la comparsa di disturbi della deglutizione, cui talvolta conseguono fenomeni di micro-inalazione di materiale gastrico all'interno delle vie aeree (9, 11).

TIPOLOGIA DEI DISTURBI RESPIRATORI A BREVE E LUNGO TERMINE

I disturbi respiratori a breve termine sono frequentemente correlati alle complicanze insorte nel periodo post-chirurgico, quali la ricorrenza della FTE e la deiscenza o la stenosi dell'anastomosi (12). Lo sviluppo di polmonite, atelettasia polmonare, versamento pleurico e pneumotorace si associa spesso alla comparsa di deiscenza dell'anastomosi. Diversamente, la ricorrenza della FTE – che si verifica nel 5-10% dei casi, presentandosi tanto nell'immediato periodo post-operatorio, quanto a distanza dal tempo chirurgico – si caratterizza per la comparsa di sintomi quali tosse cronica, tosse e cianosi in occasione dei pasti, broncospasmo e polmonite ricorrente.

In ragione della tracheomalacia residua, della eventuale presenza di alterazioni associate dell'albero tracheobronchiale e dell'iper-reattività delle vie aeree, i pazienti con pregressa AE con e senza FTE possono presentare una sintomatologia respiratoria ricorrente durante l'infanzia, l'adolescenza e l'età adulta. Tale sintomatologia, caratterizzata da apnea, stridore, *wheezing* ricorrente, tosse metallica persistente, polmonite ricorrente, asma bronchiale, asma da sforzo e ridotta tolleranza allo sforzo fisico, richiede un'attenta valutazione specialistica pneumologica, finalizzata a migliorare l'*outcome* polmonare (12).

Sebbene il quadro ventilatorio ostruttivo sia quello maggiormente frequente, il quadro ventilatorio restrittivo, talvolta descritto in questo gruppo di pazienti, è strettamente dipendente dall'entità della malformazione della gabbia toracica e della scoliosi secondari all'intervento e alla tipologia di approccio chirurgico (13, 14).

A differenza della sintomatologia gastrointestinale (RGE) che migliora con la crescita, l'iperreattività bronchiale e l'asma bronchiale tendono a persistere anche in età adulta (15). La persistenza dei disturbi respiratori potrebbe essere correlata alla presenza di anomalie associate delle vie aeree, alterazioni anatomiche secondarie al trattamento chirurgico, comorbidità (RGE e bronchiectasie), diatesi atopica o esposizione al fumo di tabacco.

ANOMALIE ASSOCIATE DELLE VIE AEREE

La prevalenza di anomalie laringo-tracheali nei pazienti con AE con o senza FTE si aggira intorno al 40% (16). La tracheomalacia è l'alterazione più frequentemente descritta in questo gruppo di pazienti (17). Sebbene la malacia sia spesso secondaria all'anomalo sviluppo delle pareti tracheali nel punto di origine della FTE, talvolta può dipendere dalla presenza di anomalie dei grossi vasi che circondano la trachea. In questi casi, la compressione della trachea è più frequentemente determinata dall'arteria innominata, dall'arco aortico bovino, dalla succlavia sinistra aberrante e dall'arco aortico destro-posto (18).

La paralisi cordale mono o bilaterale, la stenosi sottoglottica, l'ipoplasia tracheale o il *cleft* laringeo rientrano anch'essi tra le cause di morbidità respiratoria. La presenza della tasca tracheale residua nel punto di origine della FTE favorisce il ristagno delle secrezioni respiratorie, nonché la loro sovra-infezione, con conseguente comparsa e persistenza di infezioni respiratorie delle basse vie aeree. Il rischio di confezionamento di tracheotomia e/o di decesso per insufficienza respiratoria è descritto come superiore nei pazienti con AE e FTE associata ad anomalie laringo-tracheali piuttosto che nei pazienti con AE e FTE isolata (16).

SINDROMI, ASSOCIAZIONI ED ANOMALIE CROMOSOMICHE ASSOCIATE

La grande maggioranza dei pazienti con AE e/o FTE (90%) presenta un fenotipo clinico non ascrivibile all'interno di specifici quadri sindromici. Tuttavia, esistono diverse entità cliniche geneticamente determinate in cui la prevalenza di AE e/o di FTE risulta variabile (Tabella 1). Le anomalie cardiache descritte nel contesto di tali quadri (pervietà del dotto di Botallo, atresia dell'arteria polmonare, difetto del setto interatriale, difetto del setto interventricolare, tetralogia di Fallot, *truncus arteriosus*, canale atrioventricolare unico, ventricolo destro a doppia uscita e vena cava superiore persistente) sono spesso associate ad alterazione dell'emodinamica polmonare e dunque della funzione polmonare. Di fatti, l'inalazione di istamina in pazienti cardiopatici determina una maggiore caduta della saturazione transcutanea di O₂ in confronto con quanto osservato in pazienti affetti esclusivamente da asma bronchiale (19). Ciò chiarisce la maggiore iperreattività bronchiale nei pazienti cardiopatici e per di più affetti da AE con e senza FTE.

IL FOLLOW-UP BRONCOPNEUMOLOGICO

Poiché ad oggi non sono riportate linee guida che standardizzino la gestione delle complicanze respiratorie in questo gruppo di pazienti (20), si ritiene necessaria la valutazione da parte dello pneumologo pediatra dei pazienti che presentino una sintomatologia respiratoria ricorrente (apnea, stridore, tosse cronica, bronchite asmatica, polmonite o ridotta tolleranza allo sforzo fisico). La raccolta dei dati anamnestici ed una valutazione clinica che includa la rilevazione dei parametri auxologici e l'andamento dell'accrescimento staturale-ponderale rappresentano fasi necessarie nell'ambito del processo decisionale medico. La scelta dell'avvio di una terapia preventiva potrebbe risultare ragionevole in presenza di un dato anamnestico (diatesi atopica,

storia di bronchiolite, bronchiti asmatiche ricorrenti e/o polmonite ricorrente monolaterale) e clinico suggestivi di iperreattività bronchiale. Qualora tale scelta terapeutica non dovesse sortire effetti benefici sulla sintomatologia riferita, la decisione di sottoporre il bambino ad ulteriori accertamenti (laboratoristici e strumentali) dovrebbe essere presa in considerazione (Tabella 2).

In relazione a quanto rilevato nel corso degli accertamenti, il clinico dovrà in seguito personalizzare il trattamento (Tabella 3) e prevedere una valutazione periodica e multidisciplinare al fine di monitorare l'andamento clinico della problematica respiratoria ed ottimizzare l'*outcome* polmonare.

Tab. 1: Sindromi, associazioni e alterazioni cromosomiche associate ad atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea e anomalie cardiache.

Sindromi/associazioni/ cromosomopatie	Loci genetici	Malformazioni cardiache
Sindrome di Feingold	MYCN	PDA, CAV, T4F
Sindrome CHARGE	CHD7	PDA, CAV, T4F
Sindrome AEG	SOX2	PDA, CAV, T4F
Sindrome di Opitz	MID1 (X-linked) TBX1	PDA, DIA, DIV, VCS persistente
Associazione VACTERL	FOX GENE CLUSTER HOXD13 ZIC3 PTEN	CAV, VDDU, T4F
Delezione 17q22q23.3	NOG	PDA, AP, DIA, DIV, TA
Trisomia 13	--	DIV, DIA, TF4
Trisomia 18	--	DIV, DIA, VDDU, T4F
Trisomia 21	--	DIV, DIA, CAV, T4F

PDA, pervietà del dotto di Botallo; CAV, canale atrioventricolare; T4F, tetralogia di Fallot; DIA, difetto del setto interatriale; DIV, difetto del setto interventricolare; VCS, vena cava superiore; VDDU, ventricolo destro a doppia uscita; AP, atresia della valvola polmonare; TA, truncus arteriosus.

Tab. 2: Accertamenti laboratoristici e strumentali richiesti in caso di sintomi respiratori ricorrenti nonostante l'avvio di terapia preventiva.

Sospetto clinico	Indagini laboratoristiche/strumentali
Atopia	Dosaggio IgE totali e IgE specifiche, SPT
Deficit immunitario	Dosaggio Ig e sottoclassi, sottopopolazioni linfocitarie
Asma	Spirometria pre- e post-salbutamolo, test da sforzo
Tracheo-broncomalacia	LTBS (broncoscopio flessibile)
Cleft laringeo	LTBS (broncoscopio rigido)
Ricorrenza della FTE	LTBS con BAL + EGDS
Polmonite da inalazione	Radiografia torace, salivogramma, VFS, ricerca di macrofagi lipidizzati su BAL
Reflusso gastro-esofageo	pH-impedenzometria
Bronchiectasie	TC torace senza mdc
Anomalie cardiache/vascolari	Ecocardiogramma/TC torace con mdc

SPT, *skin prick tests*; LTBS, laringo-tracheo-broncoscopia; BAL, lavaggio broncoalveolare; EGDS, esofago-gastro-duodenoscopia; VFS, videofluoroscopia; TC, tomografia computerizzata.

Tab. 3: Interventi terapeutici mirati da considerare nei pazienti con pregressa atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea.

Problematica respiratoria	Trattamento preventivo	
Iperreattività bronchiale	Broncodilatatore inalatorio Steroide inalatorio	Profilassi con palivizumab* Vaccinazione antinfluenzale annuale Trial con terapia anti-RGE§
Bronchite/polmonite ricorrente	Antibiototerapia precoce, ad ampio spettro Fisioterapia respiratoria	
Tracheo-broncomalacia severa	Supporto ventilatorio non invasivo Aortopessi/tracheopessi Confezionamento di tracheotomia	
Bronchiectasie	Profilassi con azitromicina Fisioterapia respiratoria	
Patologia polmonare da inalazione	Riabilitazione deglutitoria Sospensione dell'alimentazione per os Confezionamento di gastrostomia	

* In caso di età inferiore ad un anno (legge 648/96, Determina 1234/2016 del 15.9.2016).

§ Qualora si ritenga che il reflusso gastro-esofageo possa avere un ruolo nel peggioramento della sintomatologia respiratoria.

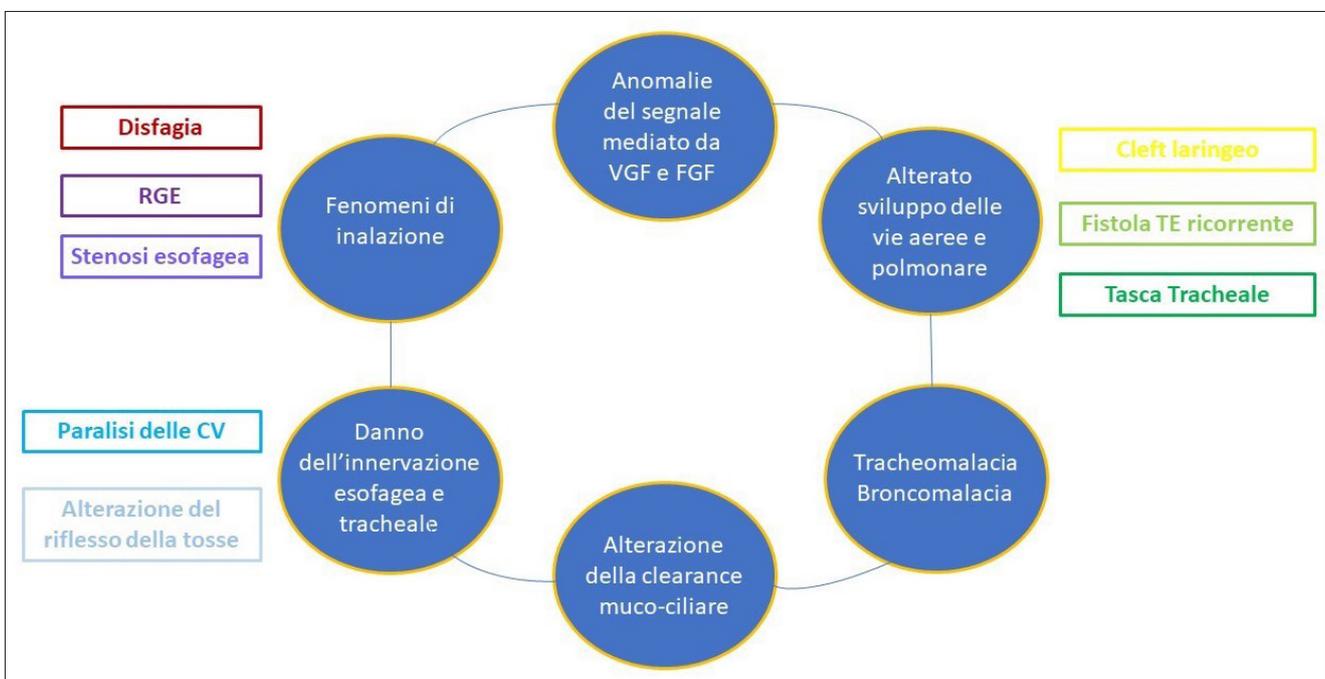


Fig. 1: Eziologia multifattoriale dei disturbi respiratori nei pazienti affetti da atresia esofagea con e senza fistola tracheo-esofagea.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Fausett SR, Klingensmith J. *Compartmentalization of the foregut tube: developmental origins of the trachea and esophagus*. WIREs Dev Biol 2012; 1: 184-202.
- (2) Garabedian C, Vaast P, Bigot J, et al. *Esophageal atresia: prevalence, prenatal diagnosis and prognosis*. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2014; 43: 424-430.
- (3) Shulman A, Mazkereth R, Zalel Y, et al. *Prenatal identification of esophageal atresia: the role of ultrasonography for evaluation of functional anatomy*. Prenat Diagn 2002; 22: 669-674.
- (4) Gross RE. *The surgery of infancy and childhood*. Philadelphia: WB Saunders, 1957.
- (5) Harmon CM, Coran AG. *Congenital anomalies of the esophagus*. In: O'Neill JA Jr, Rowe MI, Grosfeld JL, eds. Pediatric surgery. St. Louis, MO: Mosby; 1998; 941-967.
- (6) Shaw-Smith C. *Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology*. J Med Genet 2006; 43: 545-554.

- (7) de Jong ME, Felix JF, de Klein A, et al. *Etiology of Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: "Mind the Gap"*. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 215-222.
- (8) Lopes PJ, Keys C, Pierro A, et al. *Oesophageal atresia: improved outcome in high risk groups?* *J Pediatr Surg* 2006; 41: 331-334.
- (9) Wallis C, Alexopoulou E, Antón-Pacheco JL, et al. *ERS Statement on Tracheomalacia and Bronchomalacia in Children*. *Eur Respir J* 2019; 54. pii: 1900382.
- (10) Kovesi T, Porcaro F, Petreschi F, et al. *Vocal cord paralysis appears to be an acquired lesion in children with repaired esophageal atresia/tracheoesophageal fistula*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018; 112: 45-47.
- (11) Krishnan U, Mousa H, Dall'Oglio L, et al. *ESPGHAN-NASPGHAN Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Esophageal Atresia-Tracheoesophageal Fistula*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 63: 550-570.
- (12) Patria MF, Ghislanzoni S, Macchini F, et al. *Respiratory Morbidity in Children with Repaired Congenital Esophageal Atresia with or without Tracheoesophageal Fistula*. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14: 1136-1149.
- (13) Malmström K, Lohi J, Lindahl H, et al. *Longitudinal follow-up of bronchial inflammation, respiratory symptoms, and pulmonary function in adolescents after repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula*. *J Pediatr* 2008; 153: 396-401.
- (14) Sistonen S, Malmberg P, Malmström K, et al. *Repaired oesophageal atresia: respiratory morbidity and pulmonary function in adults*. *Eur Respir J* 2010; 36: 1106-1112.
- (15) Leibovitch L, Zohar I, Maayan-Mazger A, et al. *Infants Born with Esophageal Atresia with or without Tracheo-Esophageal Fistula: Short- and Long-Term Outcomes*. *Isr Med Assoc J* 2018; 20: 161-166.
- (16) Conforti A, Valfrè L, Scuglia M, et al. *Laryngotracheal Abnormalities in Esophageal Atresia Patients: A Hidden Entity*. *Front Pediatr* 2018; 6: 401-406.
- (17) Porcaro F, Valfrè L, Aufiero LR, et al. *Respiratory problems in children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula*. *Ital J Pediatr* 2017; 43: 77-85.
- (18) Svetanoff WJ, Zendejas B, Smithers CJ, et al. *Great vessel anomalies and their impact on the surgical treatment of tracheobronchomalacia*. *J Pediatr Surg* 2019; pii: S0022-3468 30501-9.
- (19) Delacourt C, Hadchouel A, Toelen J, et al. *Long-term respiratory outcomes of congenital diaphragmatic hernia, esophageal atresia, and cardiovascular anomalies*. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17: 105-111.
- (20) Mirra V, Maglione M, Di Micco LL, et al. *Longitudinal Follow-up of Chronic Pulmonary Manifestations in Esophageal Atresia: A Clinical Algorithm and Review of the Literature*. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58: 8-15.

Polmonite acquisita in comunità: quali novità?

Community-acquired pneumonia: is there any news?

Maria Elisa Di Cicco^{1,2}, Pasquale Comberiatì^{1,2}, Massimo Pifferi¹, Diego Peroni^{1,2}

1 U.O. di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

2 Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa

Corrispondenza: Maria Elisa Di Cicco **e-mail:** maria.dicicco@unipi.it

Riassunto: La polmonite acquisita in comunità (CAP) rappresenta ancora oggi la principale causa di morte nei bambini di età <5 anni nei paesi in via di sviluppo e una delle cause più comuni di ricovero nei bambini nei paesi industrializzati. Nonostante la frequenza di questa patologia, ad oggi molti bambini continuano a non ricevere una diagnosi precoce e/o trattamenti adeguati. Per quanto riguarda la diagnosi, la radiografia del torace dovrebbe essere utilizzata solo nei casi più gravi per escludere eventuali complicanze. Anche l'ecografia del torace può essere di supporto in fase diagnostica e, nonostante molti limiti, è un valido strumento per il *follow-up*, oltre che per ottenere degli indici prognostici. Tra i *biomarker*, la procalcitonina rimane l'unico parametro che può orientare il clinico sull'eziologia della CAP, ma negli ultimi vent'anni le metodiche molecolari applicate a campioni delle vie aeree superiori hanno rivoluzionato la diagnosi eziologica, permettendo di comprendere che la principale causa delle CAP sono i virus, contrariamente a quanto si riteneva in passato. Tuttavia, tali metodiche non consentono di distinguere le infezioni acute dalle colonizzazioni delle alte vie aeree, ma la trascrittomiche permetterà, nel prossimo futuro, di chiarire questi aspetti. Ad oggi, in considerazione della prevalenza ridotta dei serotipi di pneumococco resistenti alle penicilline, le linee guida internazionali, sebbene basate su evidenze di scarsa qualità, restano l'opzione migliore per il trattamento della CAP in età pediatrica.

Parole chiave: CAP, polmonite acquisita in comunità, multiplex PCR, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, VRS, rinovirus.

Summary: Community-acquired pneumonia (CAP) is still the leading cause of death in children aged <5 in developing countries and one of the most common causes of hospitalization in children in industrialized countries. Despite the frequency of this pathology, many children do not receive early diagnosis and/or adequate treatments. As for the diagnosis, chest radiography should only be used in the most severe cases to rule out complications. Lung ultrasound can help confirming the diagnosis and, despite many limitations, is a useful tool during the follow-up as well as in identifying prognostic indexes. Among the biomarkers, procalcitonin remains the only parameter that can guide the clinician on the etiology of CAP. In the last twenty years molecular techniques applied to upper airway samples have showed us that viruses are the main cause of CAP, as opposed to what was believed in the past. However, these methods do not allow to distinguish acute infections from colonization of the upper airways, but in the near future transcriptomics will clarify these aspects. To date, considering the reduced prevalence of penicillin-resistant pneumococcal serotypes, international guidelines, although based on poor quality evidence, remain the best option for the treatment of CAP in childhood.

Keywords: CAP, community-acquired pneumonia, multiplex PCR, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, RSV, rhinovirus.

LA POLMONITE ACQUISITA IN COMUNITÀ, UN ARGOMENTO SEMPRE ATTUALE

Con “polmonite acquisita in comunità” (CAP) si intende la presenza di segni e sintomi di polmonite in un soggetto precedentemente sano, riferibili ad una infezione acquisita al di fuori dell'ambito ospedaliero. La CAP rappresenta ancora oggi la principale causa di morte nei bambini di età <5 anni nei paesi in via di sviluppo e una delle cause più comuni di ricovero nei bambini nei paesi industrializzati, ma è necessario sottolineare che negli ultimi dieci anni si è assistito a una progressiva riduzione della sua incidenza fino a circa il 25% in meno dei casi a livello mondiale, principalmente per la diffusione dei vaccini anti-*Haemophilus influenzae* tipo B e anti-pneumococcico (1-2). Nonostante la frequenza di questa patologia, le raccomandazioni internazionali sono basate su evidenze di scarsa qualità (3-5) e molti bambini continuano a non essere sottoposti alle procedure diagnostiche e ai trattamenti appropriati. In particolare,

la disomogeneità dei trattamenti antibiotici impiegati nella gestione di questi bambini li pone a rischio di sviluppo di effetti avversi da farmaci, senza contare le ricadute in termini di costi e, ancor più importante, il rischio di sviluppo di antibioticoresistenza (6).

LA DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE

La diagnosi della polmonite è sostanzialmente clinica (3-4). Tuttavia, l'esame obiettivo non consente sempre di riconoscere precocemente la CAP, dal momento che le manifestazioni cliniche sono aspecifiche e possono non essere sempre evidenti. I sintomi più frequenti della CAP all'esordio sono, infatti, la tosse e la febbre, seguite dall'inappetenza e dalla dispnea (2). Nonostante ciò, le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) attribuiscono un valore diagnostico alla tachipnea in età prescolare (FR ≥ 60 atti/min sotto ai 2 mesi di vita, ≥ 50 tra i 2 e i 12 mesi e ≥ 40 tra 1 anno e 5 anni d'età), sottolineandone la sensibilità, allo scopo di non mancare la diagnosi di una patologia potenzialmente mortale se diagnosticata tardivamente in un contesto sfavorevole, come quello dei paesi in via di sviluppo (5-6). Le indicazioni dell'OMS devono essere, invece, interpretate con cautela nel mondo occidentale, dove la bronchiolite e il *wheezing* prescolare, di quasi esclusiva origine virale, sono le cause più comuni della tachipnea in questa fascia di età. Se nessun segno o sintomo è strettamente associato alla CAP, la desaturazione e la dispnea hanno un valore diagnostico superiore rispetto alla tachipnea e allo stesso esame obiettivo del torace. Secondo gli autori di una recente revisione, nei contesti in cui la radiografia del torace (Rx) non è disponibile di routine, desaturazione e dispnea possono essere utilizzati per identificare i bambini affetti da CAP, mentre nei contesti in cui la Rx è d'uso comune tali segni possono supportare l'operatore nella scelta di eseguire o meno l'esame radiografico (7).

L'Rx è considerato il *gold standard* per la conferma diagnostica della CAP, ma anche tale indagine ha dei limiti. Infatti, le immagini radiografiche non correlano sempre con i segni clinici, in particolare nei pazienti ambulatoriali e nelle fasi precoci della CAP, in cui possono risultare negative. Inoltre, la refertazione dell'Rx risente della variabilità interoperatore e l'abitudine di non eseguire la proiezione latero-laterale porta a non valutare correttamente alcune aree polmonari a causa della sovrapposizione delle strutture mediastiniche e del diaframma. In considerazione di tutto ciò, le linee guida suggeriscono di limitarne l'esecuzione ai pazienti ospedalizzati o con quadri clinici particolarmente gravi, tali da far supporre la presenza di altre diagnosi o di eventuali complicanze, quali il versamento pleurico, l'empiema o la polmonite necrotizzante (8). Nell'ambito della diagnostica strumentale della CAP, da diversi anni è ormai diventata d'uso comune l'ecografia del torace. Si tratta di una metodica di semplice esecuzione, che non espone il paziente a radiazioni e la cui tecnica si può apprendere in poco tempo (8). Una metanalisi che ha incluso 8 studi per un totale di 795 bambini affetti da CAP ha messo in evidenza come, nonostante l'eterogeneità degli studi analizzati, l'ecografia del torace abbia una sensibilità del 96% e una specificità del 93% nella rilevazione degli addensamenti polmonari (9). L'esame si è confermato quale valido supporto anche e soprattutto per il *follow-up* delle complicanze, come i versamenti e l'empiema (Figura 1), e non solo. Secondo un recente studio italiano, in cui l'ecografia del torace è stata eseguita al momento della diagnosi e 48 ore dopo l'inizio del trattamento in 101 bambini di età compresa tra 1 mese e 17 anni affetti da CAP (13 con CAP complicata), i reperti ecografici rilevati alla diagnosi permettono di individuare le CAP che avranno un decorso complicato (10). Nonostante le sue grandi potenzialità, questa metodica è gravata da molti limiti: oltre alla ben nota operatore-dipendenza e alla mancanza di standardizzazione, l'addensamento deve raggiungere la superficie pleurica e trovarsi a livello di una finestra intercostale perché possa essere rilevato. Non esiste inoltre consenso sulle caratteristiche ecografiche della polmonite interstiziale, né è chiaro il significato di addensamenti e versamenti di piccole dimensioni. Inoltre, le ricadute pratiche non sono chiare, in particolare nei casi in cui l'esame risulti negativo in un quadro clinico suggestivo di CAP (6).

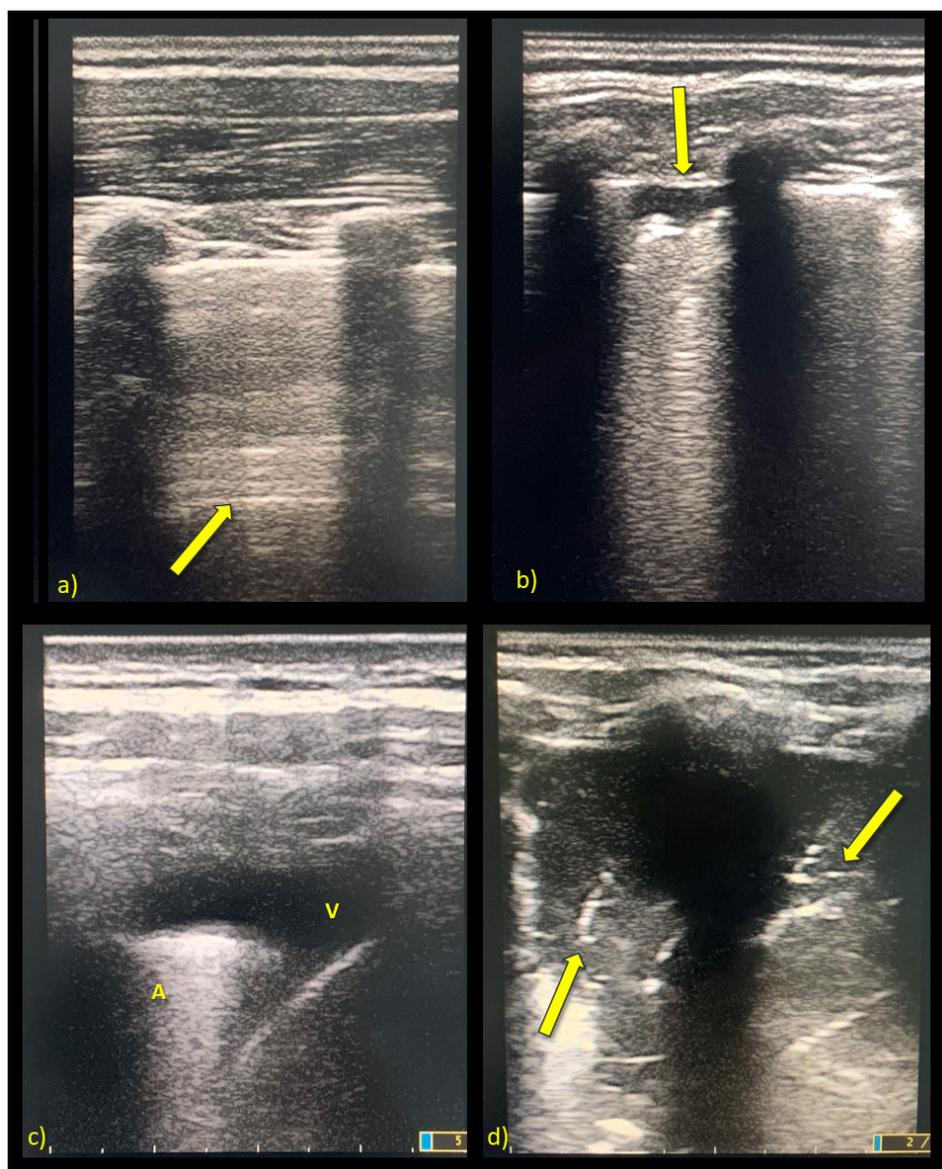


Fig. 1: Esempi di immagini ecografiche del polmone. A) Parenchima polmonare normale con linee A (indicate dalla freccia) e due coni d'ombra proiettati dalle coste. B) Piccolo addensamento ipoecogeno subpleurico. C) Addensamento polmonare iperecogeno (A) con versamento pleurico consensuale, tipicamente anecogeno (V). D) Le frecce indicano i broncogrammi aerei nel contesto di un addensamento polmonare.

THE NEVERENDING STORY: POLMONITE VIRALE O BATTERICA?

Ottenere un'identificazione rapida e precisa dell'agente eziologico della CAP allo scopo di ottimizzare il trattamento, limitando il ricorso agli antibiotici esclusivamente alle forme batteriche e alle coinfezioni virus-batteri, è una sfida ancora aperta per i clinici (8). Gli esami ematici, l'esame obiettivo e le caratteristiche radiografiche, infatti, non permettono di distinguere le forme pneumococciche, atipiche e virali (11). Per poter giungere a una diagnosi di certezza sarebbe necessario analizzare campioni prelevati a livello polmonare, ad esempio mediante biopsia o lavaggio broncoalveolare, che sono però metodiche invasive che non possono essere utilizzate di *routine*. L'espettorato, difficile da ottenere in età pediatrica e gravato da tosse e broncostruzione quando indotto farmacologicamente, non è un valido sostituto, a causa della contaminazione legata al passaggio del muco attraverso le vie aeree superiori (12). Pertanto, le linee guida suggeriscono di eseguire, esclusivamente nei bambini ospedalizzati, l'emocol-

tura, la ricerca dei virus tramite PCR (*Polymerase Chain Reaction*) o immunofluorescenza su campioni prelevati nel nasofaringe e il dosaggio delle IgM e delle IgG per *Mycoplasma* e *Chlamydomphila pneumoniae* in fase acuta e in fase di convalescenza. Per quanto riguarda l'emocoltura, però, negli ultimi anni si è assistito a una riduzione delle batteriemie nei bambini ricoverati per CAP, con una prevalenza del 2.5% (78% dei casi risultano positivi per *Streptococcus pneumoniae*) (13) e, in ogni caso, in considerazione della ridotta resistenza dello pneumococco alle penicilline, l'emocoltura dovrebbe essere limitata ai casi di CAP complicata, allo scopo di identificare le forme non pneumococciche (12).

Per quanto riguarda il ruolo dei *biomarkers* nell'identificazione delle forme batteriche, qualche dato è oggi disponibile per quanto riguarda l'interleuchina (IL)-6. Uno studio appena pubblicato, in cui sono stati valutati i livelli sierici in fase acuta e in fase di convalescenza di IL-6, IL-10, IL-8, chemochina ligando 2 (CCL2) e chemochina 10 con motivo CXC (CXCL10), ha evidenziato che solo nel caso della IL-6 sono rilevabili differenze tra le due fasi in 227 bambini di età <5 anni ricoverati per CAP (14). In particolare, l'IL-6 è risultata marcatamente aumentata al momento del ricovero nei bambini con polmonite pneumococcica. In attesa di ulteriori studi sull'IL-6, ad oggi l'unico *marker* che trova applicazione nella pratica clinica è la procalcitonina (PCT), che nel soggetto sano è indosabile nel siero o presente in concentrazioni estremamente ridotte (<0.1 ng/ml). Sebbene non esista ancora un consenso sui *cut-off*, generalmente si ritiene che valori superiori a 0.5-2 ng/ml permettano di distinguere efficacemente la polmonite batterica dalle altre forme (15). Nello studio di Stockmann et al, che ha coinvolto 532 bambini ricoverati con CAP confermata all'Rx torace (età mediana, 2.4 anni; range interquartile, 1.0-6.3), nei bambini con polmonite tipica i livelli di PCT sono risultati significativamente superiori rispetto alle polmoniti virali o da batteri atipici (16). In particolare, in nessuno dei 120 bambini con PCT <0.1 ng/ml è stato identificato un batterio patogeno, mentre il *cut off* di <0.25 ng/ml è risultato avere un valore predittivo negativo del 96%, una sensibilità dell'85% e una specificità del 45% nell'identificazione dei bambini a rischio ridotto di infezione batterica, in cui si può quindi ragionevolmente evitare di iniziare la terapia antibiotica. Nel 2011 questo approccio è stato utilizzato in 319 bambini con CAP non complicata, non somministrando antibiotici per valori di PCT <0.25 ng/ml, e, laddove il trattamento fosse stato iniziato, gli antibiotici venivano interrotti non appena i valori di PCT fossero scesi sotto a tale soglia (17). In effetti, un numero significativamente inferiore di bambini nel gruppo gestito sulla base della PCT ha iniziato la terapia antibiotica (85.5% *versus* 100%, $p < 0.05$) e la durata del trattamento è risultata significativamente inferiore (5.37 *versus* 10.9 giorni, $p < 0.05$), in assenza di differenze in termini di *outcomes* rispetto al gruppo trattato secondo le linee guida. Uno studio analogo, denominato ProPAED (*Procalcitonin Guidance to Reduce Antibiotic Treatment of Lower Respiratory Tract Infection in Children and Adolescents*), realizzato su 337 bambini di età compresa tra 1 mese e 18 anni con diagnosi di infezione delle basse vie aeree o CAP in due pronto soccorso, ha confermato che questo *cut-off* permette di ridurre significativamente la durata del trattamento antibiotico (da 6.3 a 4.5 giorni nelle infezioni delle vie aeree inferiori e da 9.1 a 5.7 giorni nella polmonite) (18). Per quanto riguarda le indagini microbiologiche in senso stretto, nelle ultime due decadi le metodiche molecolari hanno segnato l'inizio di una rivoluzione. Fino a quando i virus sono stati identificati solo tramite esame colturale, ricerca degli antigeni e metodi sierologici, si è ritenuto che i batteri fossero la principale causa della CAP in età pediatrica, relegando i virus al 20% dei casi. Oggi, la PCR eseguita su campioni prelevati a livello delle vie aeree superiori ha quasi completamente rimpiazzato queste metodiche per la maggiore sensibilità, rapidità e abilità di riconoscere virus difficili da far crescere in coltura, dimostrando che i principali responsabili delle CAP sono proprio i virus, che vengono rilevati nel 70% dei casi, da soli o in associazione con altri virus o batteri (8). Inoltre, con la diffusione dei *multiplex assays*, che, utilizzando dei *microarray*, sono in grado di amplificare e riconoscere molti virus respiratori simultaneamente fornendo la risposta nel giro di alcune ore (8), la resa diagnostica è ulteriormente aumentata. Tali metodiche, che oggi vengono utilizzate routinariamente anche per l'identificazione dei batteri, sono state impiegate nello stu-

dio prospettico multicentrico dei Centers for Disease Control and Prevention denominato *EPIC (Etiology of Pneumonia in the Community)*, in cui è stata indagata l'eziologia della CAP in 2222 soggetti di età <18 anni ricoverati per CAP confermata radiologicamente, dimostrando la presenza di uno o più virus nel 66% dei pazienti, di batteri nell'8% e di una coinfezione tra virus e batteri nel 7% (2). Il virus più comune è risultato essere il virus respiratorio sinciziale (VRS; 27%), seguito dal rinovirus (28%) e dal metapneumovirus (13%), mentre il virus dell'influenza è stato riscontrato in circa il 10% dei bambini (2). Per quanto riguarda i batteri, lo *Streptococcus pneumoniae* rimane una delle principali cause di CAP in età pediatrica (sierotipi diversi da quelli inclusi negli attuali vaccini in commercio), ma il *Mycoplasma pneumoniae*, in precedenza sottostimato per i limiti delle metodiche in uso, è attualmente considerato la causa principale di CAP batterica, almeno nei paesi in cui il vaccino antipneumococcico è ampiamente utilizzato da anni (8). Tuttavia, sebbene la diagnostica molecolare abbia reso più facile identificare i patogeni coinvolti nelle infezioni delle vie aeree, è lecito chiedersi se sia corretto attribuire la causa di una malattia delle vie aeree inferiori a un patogeno rilevato nelle vie aeree superiori, dove potrebbe trovarsi a prescindere, come nel caso di un paziente portatore o colonizzato (19). Per poter interpretare i risultati delle indagini molecolari è necessario tenere presente l'epidemiologia. Infatti, virus quali il virus influenzale, il VRS ed il metapneumovirus sono rilevati raramente nei soggetti sani di tutte le età rispetto ai pazienti con CAP, suggerendo che, quando rilevati, essi rappresentano plausibilmente la vera causa della CAP. Il rinovirus, invece, è risultato associato alla CAP negli adulti, nei quali in benessere si rileva di rado, a differenza dei bambini (20). Per quanto riguarda i batteri, fino a circa i 2/3 dei bambini di età <5 anni presentano una colonizzazione batterica a livello delle vie aeree superiori, proprio da parte degli stessi germi che possono causare la CAP, compreso il *Mycoplasma pneumoniae*, contrariamente a quanto ritenuto in passato (Tabella 1). In uno studio in cui sono stati valutati 405 bambini sani e 321 con infezione a carico delle vie aeree di età compresa tra 3 mesi e 16 anni, il 21.2% dei bambini sani aveva infatti una PCR positiva per *Mycoplasma* rispetto al 16.2% dei soggetti sintomatici (21). Per la diagnosi di infezione acuta da *Mycoplasma*, la sierologia è ancora oggi considerata il *gold standard*, ma spesso la terapia viene iniziata empiricamente prima di aver ottenuto la risposta dei test. Per chiarire il ruolo di questo patogeno, in un recentissimo studio eseguito su 152 bambini affetti da CAP e 156 controlli è stata valutata la presenza delle cellule circolanti secernenti gli anticorpi specifici per *Mycoplasma* (Mp-IgM-ASCs) all'esordio della CAP (22). Tali cellule sono rilevabili precocemente nel sangue in corso di CAP e restano tali per un tempo inferiore rispetto agli anticorpi, circolando nel sangue periferico per alcuni giorni o fino a 6 settimane dopo l'infezione, mentre il DNA del batterio è rilevabile nelle vie aeree superiori per mesi. Sebbene il 19% dei controlli avesse anticorpi oppure la PCR positiva su tampone faringeo fino anche a 2 mesi dopo la prima valutazione, nessuno aveva una positività delle Mp-IgM-ASC nel corso dei 6 mesi di *follow-up*. Questo tipo di test, quindi, permette di discriminare con accuratezza la colonizzazione dall'infezione acuta (22). In futuro sarà probabilmente la trascrittomica a porre la parola fine sull'eterna questione dell'eziologia della polmonite. Questa scienza omica si occupa di analizzare i profili di espressione di migliaia di geni contemporaneamente, fornendo un profilo di espressione genica associato a questa o quella malattia, rappresentando anche un *marker* di severità e di prognosi. Per quanto riguarda la CAP, la trascrittomica permette di valutare le differenze nei *pattern* di espressione genica a livello delle cellule immunitarie del sangue indotta da vari tipi di agenti infettivi. Negli adulti è stato dimostrato che questa metodica permette di distinguere le forme virali dalle batteriche meglio della PCT nelle infezioni delle vie aeree inferiori (12, 23-24). Nei soggetti con infezione batterica si osserva, infatti, un significativo incremento dell'espressione dei geni della flogosi neutrofilica, mentre in quelli con infezione virale dei geni codificanti l'interferone. I livelli di espressione genica risultano intermedi nelle forme di coinfezione virus-batteri (23). Sempre in ambito di trascrittomica, di recente è stato introdotto il concetto di *Molecular Distance to Health* (MDTH). Si tratta di uno *score* che valuta la perturbazione del profilo trascrittomico di ciascun paziente rispetto a un soggetto sano. In uno studio prelimina-

re su bambini affetti da CAP è stato dimostrato che lo score MDTH misurato entro 24 ore dal ricovero permette di classificare correttamente la gravità del quadro rispetto ai comuni *marker* di laboratorio (24). Inoltre, nei soggetti con infezione da piogeni sono stati osservati valori di MDTH, proteina C reattiva e PCT superiori rispetto alle forme virali o da batteri atipici.

Tab.1: Principali agenti eziologici causa di CAP in età pediatrica.

	Comuni	Meno comuni	Rari
1-3 mesi	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Chlamydia pneumoniae</i> - Virus respiratori - Enterovirus	- Streptococco di gruppo A - Streptococco di gruppo B - <i>Haemophilus influenzae</i>	- Varicella zoster virus
4 mesi - <5 anni	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - Virus respiratori	- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - Streptococco di gruppo A - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i>	- <i>Moraxella catharralis</i>
≥5 anni	- <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - Virus respiratori	- <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Chlamydia pneumoniae</i>	- Streptococco di gruppo A
Soggetto immunocompromesso (tutte le età)	Stessi germi per fasce d'età + funghi, <i>Burkholderia</i> , <i>Pseudomonas</i>		

TERAPIA E PREVENZIONE DELLA CAP IN ETÀ PEDIATRICA

Per quanto riguarda il trattamento della CAP è noto che le raccomandazioni internazionali non vengono seguite pedissequamente. L'amoxicillina, infatti, viene molto spesso sostituita da altri antibiotici (in particolare dai macrolidi) e anche la terapia combinata viene utilizzata molto più spesso dell'atteso, anche nei casi trattati a domicilio, spesso indipendentemente dall'età del soggetto (6, 25). Nonostante il largo impiego, i macrolidi hanno diversi limiti; in particolare, la loro reale efficacia nella polmonite da batteri atipici è ben lungi dall'essere chiarita, dal momento che gli *outcome* negativi in queste forme sono rari, anche quando trattati con la sola amoxicillina, a dimostrazione del fatto che molti di questi casi vanno incontro a risoluzione spontanea. Al contrario, la resistenza dello pneumococco ai macrolidi, sebbene variabile a seconda delle zone, può arrivare al 90% degli isolati. In considerazione di tutto ciò, le indicazioni fornite dalle linee guida del 2011 possono continuare ad essere ritenute la scelta migliore per il trattamento della CAP in età pediatrica nei paesi industrializzati (6, 25) (Tabella 2). Per quanto riguarda la durata del trattamento antibiotico, invece, le linee guida consigliano di trattare la CAP non complicata per almeno 7-10 giorni, ma sono attualmente in corso due grossi studi randomizzati controllati volti a valutare la sicurezza e l'efficacia di trattamenti antibiotici più brevi (5 giorni) (SCOUT-CAP e CAP-IT) (19). Per quanto riguarda la prevenzione della CAP, l'introduzione del vaccino antipneumococcico eptavalente ha modificato l'impatto delle malattie pneumococciche nei bambini vaccinati e nei loro contatti non vaccinati, ma ha anche fatto emergere alcuni sierotipi (1, 3 e 19A) che provocano più frequentemente forme di CAP grave e/o complicata da empiema. Tale problematica è stata temporaneamente risolta con la commercializzazione del vaccino 13-valente, che a sua volta potrebbe favorire l'emergenza di ulteriori sottotipi non presenti nel vaccino (1). Per la prevenzione della CAP è di fondamentale importanza anche la vaccinazione antinfluenzale, che è in grado di ridurre l'incidenza sia della CAP causata dal virus, sia di quella pneumococcica.

Tab. 2: Trattamento antibiotico della CAP in età pediatrica nei paesi industrializzati (modificata da 24).

	Trattamento raccomandato	Trattamento alternativo
1-3 mesi	<p>Amoxicillina po o ampicillina ev (50-90 mg/Kg/die in 2-3 dosi) per 7-10 giorni.</p> <p>In caso di infezione da <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i> o <i>Bordetella pertussis</i>, eritromicina (40 mg/Kg/die in 3-4 dosi) o claritromicina (4-8 mg/Kg/die ev in 2 dosi o 15 mg/Kg po in 2 dosi) per 10-14 giorni o azitromicina po (10 mg/Kg/die 1 volta al giorno per 3 giorni o 1 dose da 10 mg/Kg/die e poi 5 mg/Kg/die per 4 giorni). <i>Preferire claritromicina e azitromicina all'eritromicina nei bambini <6 settimane per il rischio di torsione di punta e stenosi ipertrofica del piloro.</i></p>	<p>Amoxicillina + acido clavulanico (50-90 mg/Kg/die riferito all'amoxicillina in 2 dosi) per 7-10 giorni (5-7 giorni potrebbero essere sufficienti).</p> <p>Benzilpenicillina ev (200.000 Unità/Kg/die in 4-6 dosi) o ceftriaxone ev (50 mg/Kg/die 1 volta al giorno) o cefotaxime ev (100-150 mg/Kg/die in 3 dosi).</p>
4 mesi - <5 anni	<p>Amoxicillina po o ampicillina ev (50-90 mg/Kg/die in 2-3 dosi) per 7-10 giorni (potrebbero essere sufficienti 5-7 giorni).</p>	<p>Amoxicillina + acido clavulanico (50-90 mg/Kg/die riferito all'amoxicillina in 2 dosi) per 7-10 giorni (5-7 giorni potrebbero essere sufficienti).</p> <p>Cefuroxima axetile (30 mg/Kg/die in 2 dosi) o benzilpenicillina ev (200.000 Unità/Kg/die in 4-6 dosi) o ceftriaxone ev (50 mg/Kg/die 1 volta al giorno) o cefotaxime ev (100-150 mg/Kg/die in 3 dosi).</p> <p>Cefalexina po o cloxacillina, cefazolina o vancomicina ev. <i>In caso di emocoltura o coltura del versamento pleurico positive per Staphylococcus aureus, considerare l'oxacillina oppure la vancomicina in aree dove è diffuso lo stafilococco meticillino-resistente.</i></p> <p>Eritromicina po o parenterale (40 mg/Kg/die in 3-4 dosi) o claritromicina (4-8 mg/Kg/die ev in 2 dosi o 15 mg/Kg po in 2 dosi) per 10-14 giorni o azitromicina po (10 mg/Kg/die 1 volta al giorno per 3 giorni o 1 dose da 10mg/Kg/die e poi 5 mg/Kg/die per 4 giorni).</p>
5 - 18 anni	<p>Amoxicillina po o ampicillina ev (50-90 mg/Kg/die in 2-3 dosi) per 7-10 giorni (potrebbero essere sufficienti 5-7 giorni).</p> <p>In caso di infezione da <i>Mycoplasma</i>, <i>Chlamydia</i>, <i>Bordetella pertussis</i>, eritromicina po o ev (40 mg/Kg/die in 3-4 dosi) o claritromicina (4-8 mg/Kg/die ev in 2 dosi o 15 mg/Kg po in 2 dosi) per 10-14 giorni o azitromicina po (10 mg/Kg/die 1 volta al giorno per 3 giorni o 1 dose da 10mg/Kg/die e poi 5 mg/Kg/die per 4 giorni).</p>	<p>Benzilpenicillina ev (200.000 Unità/Kg/die in 4-6 dosi) o ceftriaxone ev (50 mg/Kg/die 1 volta al giorno) o cefotaxime ev (100-150 mg/Kg/die in 3 dosi).</p> <p>Cefalexina po o cloxacillina, cefazolina o vancomicina ev. <i>In caso di emocoltura o coltura del versamento pleurico positive per Staphylococcus aureus, considerare l'oxacillina oppure la vancomicina in aree dove è diffuso lo stafilococco meticillino-resistente.</i></p>

CONCLUSIONI

La CAP è ancora oggi una patologia gravata da elevata morbilità e mortalità in età pediatrica. Sebbene siano stati fatti passi da gigante nella prevenzione tramite la diffusione dei vaccini antipneumococcico, anti-*Haemophilus influenzae* e antinfluenzale, c'è ancora molto da fare per quanto riguarda la diagnostica strumentale ed eziologica. Per quanto riguarda quest'ultima, le metodiche molecolari stanno rivoluzionando la pratica clinica, permettendo una rapida identificazione di virus e batteri su campioni delle vie aeree superiori, senza però distinguere le infezioni acute dalla condizione di portatore. In attesa che la trascrittomiche ponga fine all'eterno dilemma tra forme virali o batteriche e/o che vengano individuati nuovi *biomarker*, le linee guida internazionali continuano a rappresentare il punto di riferimento per il trattamento della CAP in età pediatrica.

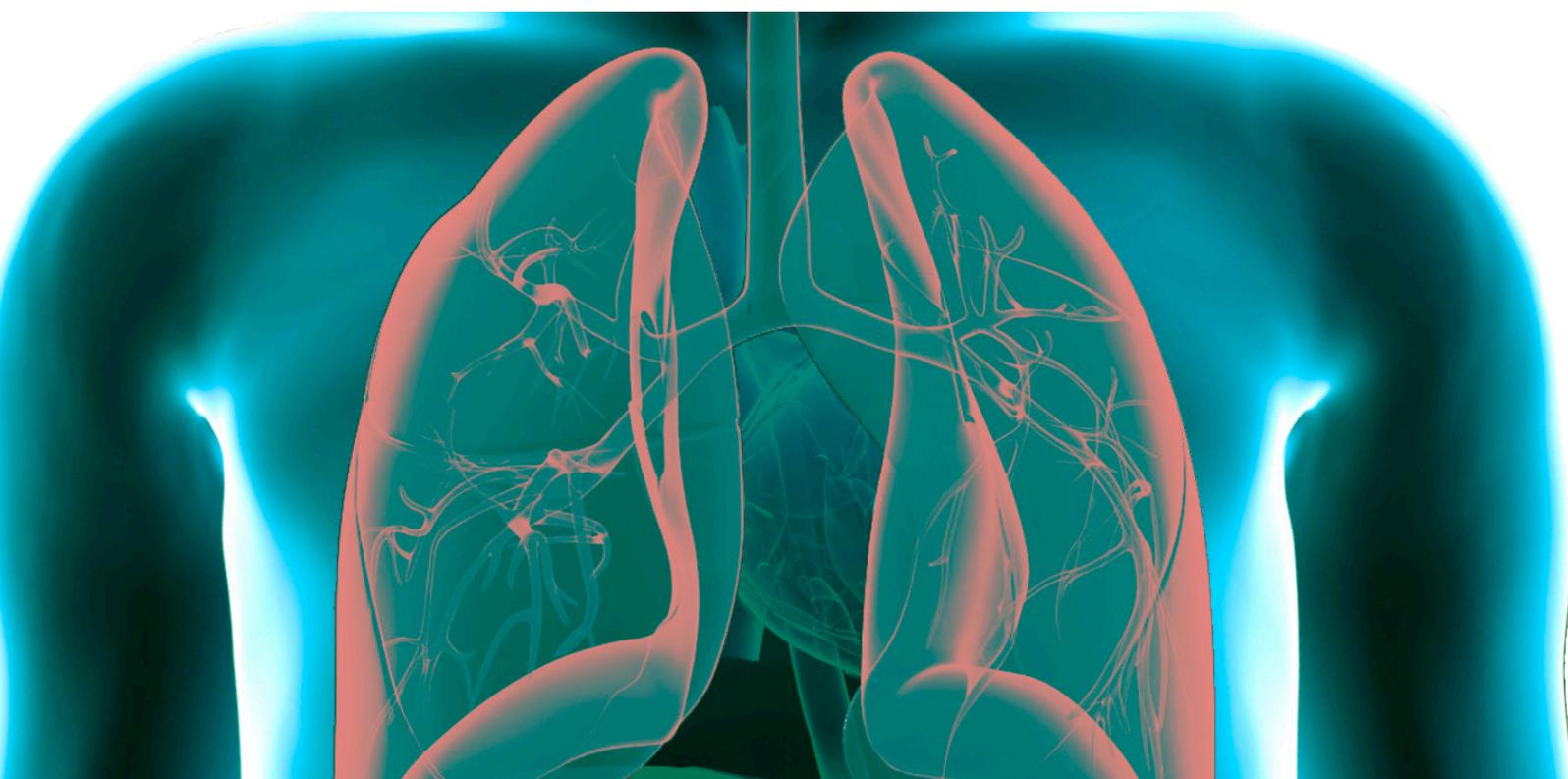
BIBLIOGRAFIA

- (1) Alicino C, Paganino C, Orsi A, et al. *The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis*. *Vaccine* 2017; 35: 5776-5785.
- (2) Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children*. *N Engl J Med* 2015; 372: 835-845.
- (3) Harris M, Clark J, Coote N, et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. *Thorax* 2011; 66: S1-23.
- (4) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2011; 53: e25-76.
- (5) World Health Organization. *Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities*. 2014; available at www.who.int.
- (6) Principi N, Esposito S. *Emerging problems in the treatment of pediatric community-acquired pneumonia*. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12: 595-603.
- (7) Shah SN, Bachur RG, Simel DL, et al. *Does this child have pneumonia? The rational clinical examination systematic review*. *JAMA* 2017; 318: 462-471.
- (8) Esposito S, Principi N. *Defining the aetiology of paediatric community-acquired pneumonia: an unsolved problem*. *Expert Rev Respir Med* 2019; 13: 153-161.
- (9) Pereda MA, Chavez MA, Hooper-Miele CC, et al. *Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in children: a meta-analysis*. *Pediatrics* 2015; 135: 714-722.
- (10) Musolino AM, Tomà P, Supino MC, et al. *Lung ultrasound features of children with complicated and noncomplicated community acquired pneumonia: A prospective study*. *Pediatr Pulmonol* 2019; 54: 1479-1486.
- (11) Korppi M, Don M, Valent F, et al. *The value of clinical features in differentiating between viral, pneumococcal and atypical bacterial pneumonia in children*. *Acta Paediatr* 2008; 97: 943-947.
- (12) Yun KW, Wallihan R, Juergensen A, et al. *Community-Acquired Pneumonia in Children: Myths and Facts*. *Am J Perinatol* 2019; 36: S54-57.
- (13) Neuman MI, Hall M, Lipsett SC, et al. *Utility of blood culture among children hospitalized with CAP*. *Pediatrics* 2017; 140: e20171013.
- (14) Nascimento-Carvalho EC, Vasconcellos ÂG, Clarêncio J, et al. *Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies*. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55: 169-176.
- (15) Principi N, Esposito S. *Biomarkers in Pediatric Community-Acquired Pneumonia*. *Int J Mol Sci*. 2017; 18: E447.

- (16) Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, et al. *Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia*. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: 46-53.
- (17) Esposito S, Tagliabue C, Picciolli I, et al. *Procalcitonin measurements for guiding antibiotic treatment in pediatric pneumonia*. *Respir Med* 2011; 105: 1939-1945.
- (18) Baer G, Baumann P, Buettcher M, et al. *Procalcitonin guidance to reduce antibiotic treatment of lower respiratory tract infection in children and adolescents (ProPAED): a randomized controlled trial*. *PLoS One* 2013; 8: e68419.
- (19) Katz SE, Williams DJ. *Pediatric Community-Acquired Pneumonia in the United States: Changing Epidemiology, Diagnostic and Therapeutic Challenges, and Areas for Future Research*. *Infect Dis Clin North Am* 2018; 32: 47-63.
- (20) Self WH, Williams DJ, Zhu Y, et al. *Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia*. *J Infect Dis* 2016; 213: 584-591.
- (21) Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, et al. *Carriage of Mycoplasma pneumoniae in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study*. *PLoS Med* 2013; 10: e1001444.
- (22) Meyer Sauter PM, Seiler M, Trück J, et al. *Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae Pneumonia with Measurement of Specific Antibody-Secreting Cells*. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1066-1069.
- (23) Suarez NM, Bunsow E, Falsey AR, et al. *Superiority of transcriptional profiling over procalcitonin for distinguishing bacterial from viral lower respiratory tract infections in hospitalized adults*. *J Infect Dis* 2015; 212: 213-222.
- (24) Wallihan RG, Suárez NM, Cohen DM, et al. *Molecular Distance to Health Transcriptional Score and Disease Severity in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia*. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 382.
- (25) Esposito S, Cohen R, Domingo JD, et al. *Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat?* *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e78-85.

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

ASPETTI EDUCAZIONALI
DELLE MALATTIE RESPIRATORIE
CRONICHE PEDIATRICHE



La complessità di andare a scuola con il ventilatore: quali e quanti interventi

Caterina Agosto¹, Francesca Benedetti², Eleonora Salamon¹, Valentina De Tommasi¹,
Monica Mantegazza¹, Anna Santini¹, Nicoletta Moro¹, Monica Pellizzon¹, Enrica Grigolon¹,
Antuan Divisic¹, Francesca Rusalen¹, Irene Maghini¹, Pierina Lazzarin¹, Franca Benini¹

¹ Centro Regionale di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche – Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università degli Studi di Padova

² Scuola di Specializzazione in Pediatria – Università degli Studi di Padova

Corrispondenza: Francesca Benedetti **e-mail:** francesca.benedetti@aopd.veneto.it

INTRODUZIONE

Il termine “inclusione scolastica” si riferisce al processo attraverso il quale la scuola, come istituzione, diventa un ambiente che risponde ai bisogni educativi anche di bambini con bisogni assistenziali complessi. Questo è uno stato di diritto sancito dalla Legge 517 del 1977, che, abolendo le classi speciali, inseriva nelle classi comuni gli alunni disabili (1).

Nel 2001 la Nota MIUR n. 3390 ha fornito dettagliate istruzioni operative per garantire l’assistenza di base ai bambini con disabilità, stabilendo le competenze dell’istituzione scolastica, dell’ente locale e di altre figure con competenze specialistiche (2). Dalla Nota emerge come premessa la collaborazione delle istituzioni dedicate all’assistenza e di quelle dedicate all’istruzione: “L’assistenza di base gestita dalle scuole è attività interconnessa con quella educativa e didattica: queste tre tipologie di azioni devono concorrere tutte insieme alla integrazione della persona disabile secondo un progetto unitario che vede coinvolti tutti gli operatori (dirigenti scolastici, docenti, collaboratori scolastici, genitori, tecnici della riabilitazione ecc.) in un unico disegno formativo che la norma definisce come Piano Educativo Individualizzato.”.

A livello universale tale principio è stato sancito dall’Unesco nel 1994 (3). Il concetto di educazione inclusiva comprende non soltanto il diritto all’educazione ma anche il diritto degli insegnanti al poter educare e ad essere formati in tal senso.

Le Cure Palliative Pediatriche (CPP) si fanno carico in modo globale dei bisogni di bambini inguaribili con alta complessità assistenziale, con l’obiettivo di portare queste cure nel luogo del bambino: casa, scuola, ambiente ludico-ricreativo (4).

L’obiettivo del nostro studio è consistito in un’analisi degli interventi realizzati presso le scuole per facilitare l’inclusione di bambini con complessità assistenziale, evidenziando la tipologia ed il numero di interventi e confrontando poi gli stessi interventi tra il gruppo di bambini in ventilazione domiciliare a lungo termine (VDLT) e il gruppo senza VLDT.

MATERIALI E METODI

È stata eseguita un’analisi retrospettiva degli interventi di facilitazione scolastica in bambini di età compresa fra i 3 e i 19 anni che non avessero una compromissione cognitiva grave e che fossero in carico alla Rete di CPP della Regione Veneto. I dati sono stati analizzati a partire dalla presa in carico del bambino nella Rete di CPP. Gli interventi nelle scuole per insegnanti e bambini sono stati distinti in azioni medico-infermieristiche e attività di sostegno psicologico. Fra le prime rientrano l’introduzione alla patologia e ai bisogni assistenziali del bambino e l’insegnamento di manovre di primo soccorso. Gli interventi psicologici si focalizzavano sulla gestione dell’impatto emotivo della malattia sugli insegnanti, sui coetanei e sul bambino stesso. Sono stati inoltre considerati l’età e la presenza o assenza di assistente alla persona a scuola. Le patologie dei bambini in studio sono state codificate in base al tipo di deficit respiratorio come segue: *deficit* di pompa muscolare (patologie neuromuscolari, distrofie, miopatie,

mucopolisaccaridosi e lesioni congenite o acquisite del midollo spinale), *deficit* di *drive* centrale (sindrome da ipoventilazione centrale congenita o acquisita e danni neurologici centrali), patologie che causano un aumento del carico respiratorio (tetraparesi spastica, malattie da accumulo, cardiopatie congenite ed anomalie ostruttive delle vie aeree superiori o inferiori) e patologie che non causano insufficienza respiratoria cronica.

RISULTATI

Dei 167 bambini in carico presso la Rete, 94 risultavano eleggibili (Fig.1); l'età media era di 8.9 anni (*range*, 3.1–18.5 anni). Erano in VDLT 57 bambini (60%; età media, 9 anni; *range*, 3–17 anni), di cui 7 (12%) necessitavano di ventilazione per più di 12 ore al giorno. Cinquanta (87%) frequentavano la scuola ed ognuno di essi aveva un'assistente alla persona a scuola. Considerando questo gruppo di 50 bambini, sono stati necessari 37 interventi psicologici (74%; mediana, 2; *range*, 1-7), mentre per 29 bambini (58%) sono stati necessari interventi medico-infermieristici (mediana, 1; *range*, 1-6) (Fig. 2). La mediana del periodo di presa in carico era di 2.5 anni (*range*, 1 mese – 16.8 anni). Il 63% dei bambini in VDLT) era affetto da una patologia che provoca *deficit* di pompa muscolare, il 23% da un *deficit* di *drive* centrale e il 14% da una patologia che provoca aumento del carico respiratorio (Fig. 3).

Dei 94 bambini inclusi, 37 non erano in VDLT; la loro età media era di 3.7 anni (*range*, 3.1–18.5 anni), tutti frequentavano la scuola e 30 (81%) aveva un assistente alla persona. Per 11 bambini (29%) sono stati necessari interventi psicologici (mediana, 1; *range*, 1-2) e per 8 (21%) interventi infermieristici (mediana, 1; *range*, 1-2) (Fig. 2). La mediana del periodo di presa in carico è di 2.6 anni (*range*, 1 mese - 16.8 anni). Il 43% dei bambini non in VDLT era affetto da una patologia che provoca *deficit* di pompa muscolare, l'8% da un *deficit* di *drive* centrale e il 35% da una patologia che provoca aumento del carico respiratorio. Il 13% di questi bambini non presentava patologie che provocano insufficienza respiratoria cronica (Fig. 3).

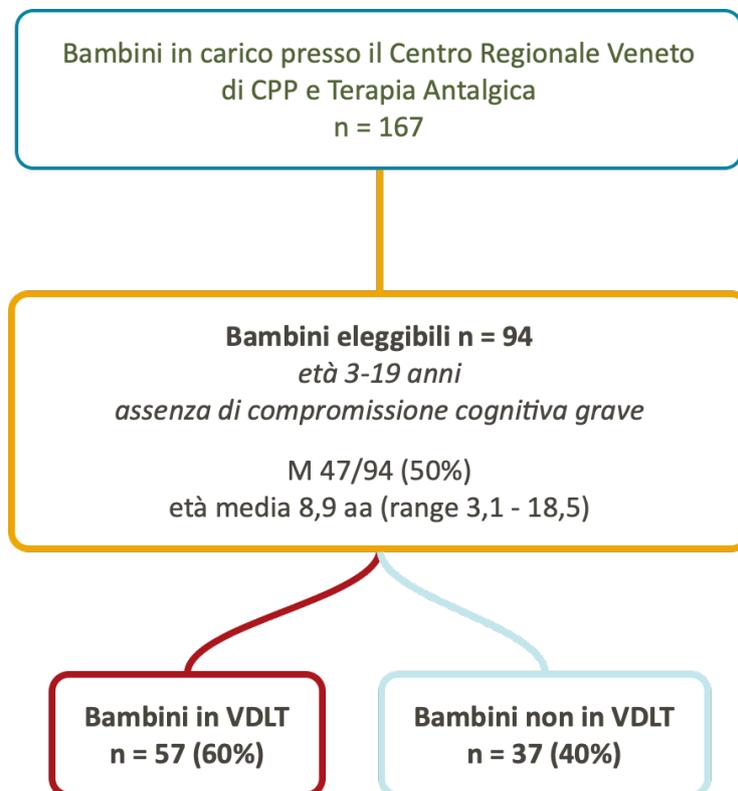


Fig. 1: Bambini in carico presso il Centro Regionale Veneto di Cure Palliative Pediatriche e Terapia Antalgica.



Fig. 2: Interventi di facilitazione scolastica.

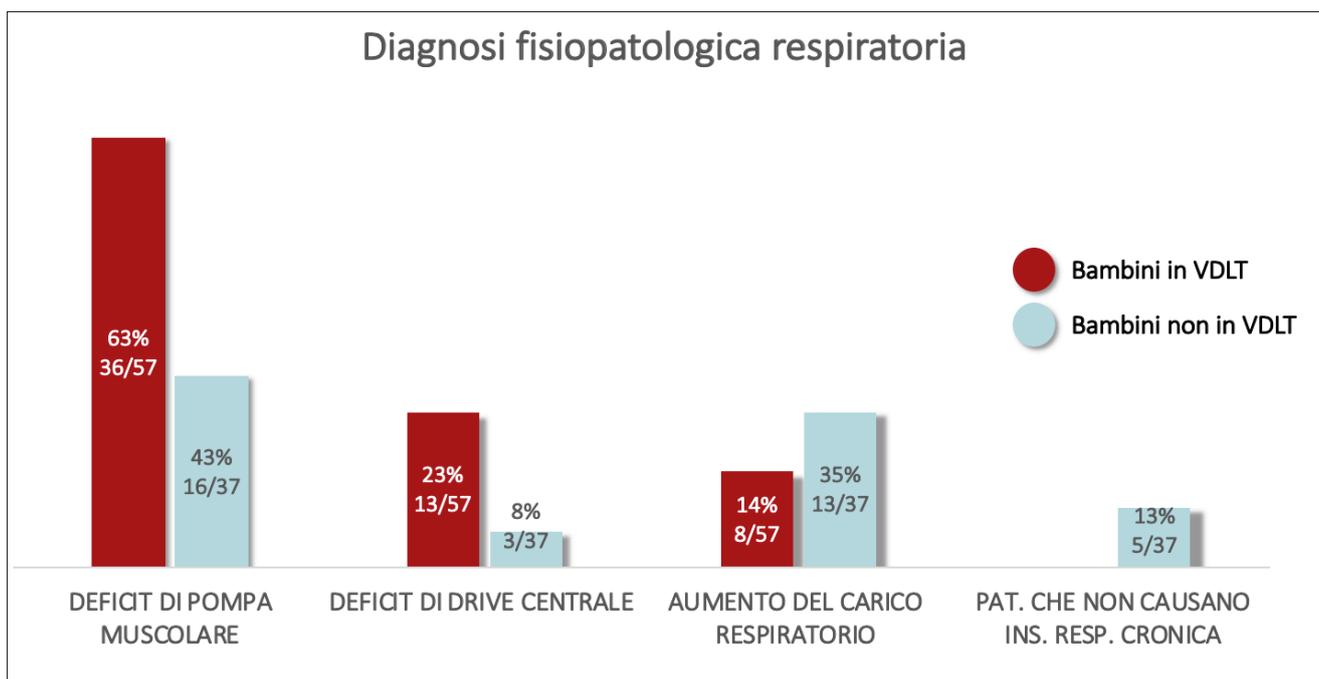


Fig. 3: Diagnosi fisiopatologica respiratoria.

DISCUSSIONE

La prevalenza di bambini con patologie *life-limiting* è in netto aumento e per essi si prevede una sopravvivenza a lungo termine e numerosi bisogni. I bambini in VDLT rappresentano un modello di questa realtà poiché, oltre a necessità assistenziali, hanno bisogni sociali e d'istruzione (5). Per realizzare il diritto all'istruzione ogni scuola deve mettere in campo le proprie risorse ma deve essere supportata da specialisti.

I risultati del nostro studio mostrano che più della metà dei bambini con patologie inguaribili

ad alto bisogno assistenziale necessitano di VDLT. La maggior parte di essi è affetta da malattie neuromuscolari caratterizzate da grave compromissione motoria, ma con consensuale sviluppo cognitivo adeguato all'età (6). L'inserimento scolastico permette di poter realizzare percorsi di compiuta formazione e di avviare progetti di vita indipendente. I nostri dati mostrano che tale diritto, per essere realizzato, richiede numerosi interventi di natura sia medico-infermieristica, sia psicologica, che risultano essere in numero maggiore nei bambini con dipendenza dalla ventilazione. Tale dato potrebbe essere interpretato come correlato alla paura degli educatori di fronte a bambini con condizioni cliniche suscettibili di instabilità, come l'insufficienza respiratoria cronica, e dipendenti dall'utilizzo di presidi (ventilatore, aspiratore, macchina della tosse, ecc.). La nostra esperienza ha dimostrato che, se adeguatamente sostenuti, le classi dei pari e gli insegnanti sono in grado di realizzare l'inclusione di questi bambini. Nel nostro studio le CPP hanno organizzato una rete personalizzata attorno a bambino e famiglia, coordinando tutte le risorse disponibili e perseguendo il dialogo inter-istituzionale socio-sanitario.

I limiti del nostro studio sono la natura retrospettiva ed il contesto limitato alla macro-area della Regione Veneto (7).

CONCLUSIONI

L'inserimento scolastico di bambini con disabilità è uno stato di diritto che richiede investimento di interventi. I risultati del nostro studio mostrano che bambini in VDLT richiedono un maggiore dialogo inter-istituzionale perché il diritto si realizzi. La nostra esperienza dimostra come, supportando adeguatamente gli operatori alla persona e gli educatori all'interno del contesto scolastico, il percepito ostacolante all'inclusione possa essere superato. Tale dialogo è reso possibile dalla presa in carico del bambino e della famiglia in una Rete Regionale di CPP, che coordina gli interventi a vari livelli istituzionali. Ulteriori studi sono necessari per misurare con strumenti validati il livello cognitivo di questi bambini, per poter successivamente adeguare i piani educativi ed individualizzarli.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Legge 4 agosto 1977 n. 517. *Norme sulla valutazione degli alunni e sull'abolizione degli esami di riparazione nonché altre norme di modifica dell'ordinamento scolastico.*
- (2) MIUR D per i servizi nel territorio. Nota Prot. n. 3390. *Assistenza di base agli alunni in situazioni di handicap.* MIUR - News 2001: 1-2.
- (3) UNESCO. *The Salamanca Statement and Framework for Action on Special Needs Education* [Online]. Paris 2004.
- (4) Rusalen F, Agosto C, Brugnaro L, et al. *Long-Term Ventilation at Home and Pediatric Palliative Care: Patients' Characterization in an Italian Regional Survey.* J Palliat Care Med 2015; 5. doi:10.4172/2165-7386.1000237.
- (5) Carnevale FA, Alexander E, Davis M, et al. *Daily Living With Distress and Enrichment: The Moral Experience of Families With Ventilator-Assisted Children at Home.* Pediatrics 2006; 117: e48-60. doi:10.1542/peds.2005-0789.
- (6) Gontard A Von, Zerres K, Backes M, et al. *Intelligence and cognitive function in children and adolescents with spinal muscular atrophy.* Neuromuscul Disord 2002; 12: 130-136.
- (7) DGR n. 4029 del 19/12/2003. *Attivazione della Rete Regionale di assistenza ai minori con patologia in guarigibile-terminale e istituzione del Centro di Riferimento Regionale di cure palliative e terapia antalgica pediatrica presso l'Azienda Ospedaliera di P.*

Associazione tra controllo dell'asma e fattori di rischio ambientali: uno studio longitudinale su una coorte di pazienti asmatici

Giovanna Cilluffo¹, Salvatore Fasola¹, Laura Montalbano¹, Giuliana Ferrante², Velia Malizia¹, Andrea Ranzi³, Chiara Badaloni⁴, Stefania La Grutta¹

¹Istituto per la Ricerca e l'Innovazione Biomedica (IRIB), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

²Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli studi di Palermo, Palermo

³Unità di Epidemiologia Ambientale, Arpa Emilia Romagna, Bologna

⁴Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale, Regione Lazio, Roma

Corrispondenza: Giovanna Cilluffo **e-mail:** giovanna.cilluffo@irib.cnr.it

INTRODUZIONE

I fattori ambientali giocano un ruolo importante nell'incidenza e nella prevalenza delle malattie respiratorie e allergiche in età pediatrica (1). Recentemente è stato suggerito di considerare l'effetto di indicatori *indoor* sugli *outcome* di asma (controllo, riacutizzazioni, funzione respiratoria, ecc) (2-3). Alcuni studi hanno riportato associazioni tra indicatori *indoor*, valutati singolarmente, e riacutizzazioni asmatiche (4-5). Nessuno studio ad oggi ha investigato l'effetto simultaneo di molteplici fattori ambientali sul controllo dell'asma in bambini asmatici residenti in un'area del Mediterraneo.

L'obiettivo del presente studio longitudinale era quello di valutare simultaneamente l'associazione tra indicatori di esposizione ambientale *indoor* e controllo dell'asma in un gruppo di bambini asmatici seguiti presso un centro di terzo livello della città di Palermo.

MATERIALI E METODI

Il gruppo studiato era costituito di 229 pazienti asmatici ambulatoriali di età compresa tra 4 e 17 anni, *steroid-naïve* al *baseline* (48.5% con asma intermittente e 51.5% con asma persistente), arruolati consecutivamente da settembre 2011 a dicembre 2017 presso l'ambulatorio di ricerca di Epidemiologia Clinica e Ambientale delle malattie Polmonari e Allergiche Pediatriche ECAMPAP- IRIB CNR Palermo. Ai genitori o tutori legali è stato somministrato un questionario standardizzato clinico-anamnestico. Tutti i bambini hanno compilato il *Childhood-Asthma Control Test* (C-ACT) o l'*Asthma Control Test* (ACT) per la valutazione del controllo dell'asma nel bambino di età compresa tra i 4 e gli 11 anni e dai 12 in poi, rispettivamente. Il punteggio totale ottenuto dalla somma di tutte le risposte varia da 5 (controllo dell'asma assente) a 25 (ottimo controllo dell'asma). Per entrambi i questionari uno *score* ≤ 19 indica lo stato di non controllo.

INDICATORI AMBIENTALI

Per ciascun bambino, gli indicatori ambientali considerati sono stati: esposizione *self-reported* a fumo negli ultimi 12 mesi e durante la gravidanza; esposizione *self-reported* a muffa negli ultimi 12 mesi; esposizione *self-reported* a cane/gatto negli ultimi 12 mesi; *crowding index*, ossia indice di affollamento abitativo (numero di coabitanti/numero di vani).

ANALISI STATISTICHE

I confronti tra variabili categoriali sono stati effettuati tramite test X^2 , mentre quelli tra variabili continue sono stati eseguiti tramite test non parametrico di Kruskal Wallis. Data la natura longitudinale del dato, è stato applicato un modello di regressione logistica ad effetti misti per

tenere conto della correlazione interna delle misure ripetute nello stesso soggetto. Le analisi statistiche sono state condotte con software statistico R (3.5.2). Un valore di $p < 0.05$ è stato ritenuto statisticamente significativo.

RISULTATI

Al termine del periodo di osservazione 179 pazienti avevano completato lo studio. La tabella 1 riporta le caratteristiche demografiche per livello di controllo dei bambini che hanno completato lo studio. I bambini non controllati riportano più frequentemente un'asma persistente, sono stati più esposti al fumo durante la gravidanza e mostrano un *crowding index* più alto.

Tab.1: Caratteristiche demografiche per livello di controllo.			
	Controllo (n = 129)	Non controllo (n = 50)	<i>p-value</i>
Età in anni, media (SD)	8.52 (2.52)	9.16 (2.90)	0.161
Sesso femminile, n (%)	47 (36.43)	25 (50.00)	0.136
BMI in kg/m ² , media (SD)	19.15 (4.31)	19.90 (3.51)	0.099
Asma persistente, n (%)	62 (48.06)	37 (74.00)	0.003
Esposizioni ambientali			
Fumo della madre in gravidanza, n (%)	7 (5.51)	9 (18.00)	0.020
<i>Crowding index</i> , media (SD)	1.05 (0.44)	1.25 (0.50)	0.020

Controllo: ACT o C-ACT >19.

Non controllo: ACT o C-ACT ≤19.

Il modello di regressione logistica ad effetti misti per il controllo dell'asma ha evidenziato tra i fattori di rischio per mancato controllo l'esposizione al fumo in gravidanza e l'indice di affollamento.

CONCLUSIONI

I risultati dello studio evidenziano che l'indice di affollamento abitativo risulta essere un fattore di rischio per mancato controllo dell'asma. Tra i fattori di rischio modificabili emerge l'esposizione al fumo durante la gravidanza.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sly PD, Carpenter DO, Van den Berg M, et al. *Health consequences of environmental exposures: causal thinking in global environmental epidemiology*. Ann Glob Health 2016; 82: 3-9.
- (2) Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, et al. *Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence?* J Allergy Clin Immunol Pract 2016; 4: 1111-1122.
- (3) Caillaud D, Leynaert B, Keirsbulck M, et al. *Mould ANSES working group. Indoor mould exposure, asthma and rhinitis: findings from systematic reviews and recent longitudinal studies*. Eur Respir Rev 2018; 15: 27.
- (4) Kanchongkittiphon W, Mendell MJ, Gaffin JM, et al. *Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine*. Environ Health Perspect 2015; 123: 6-20.
- (5) Gold DR. *Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma*. Environ Health Perspect 2000; 108: S643-651.

Bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale A ON1: aumento della gravità nelle ultime sei stagioni epidemiche

Greta Di Mattia¹, Antonella Frassanito¹, Laura Petrarca¹, Raffaella Nenna¹, Carolina Scagnolari², Alessandra Pierangeli², Fabio Midulla¹

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Roma "La Sapienza"

²Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Roma "La Sapienza"

Corrispondenza: Greta Di Mattia **e-mail:** greta.di.mattia@gmail.com

INTRODUZIONE

La bronchiolite è la prima infezione virale delle basse vie respiratorie che colpisce i bambini di età inferiore ai 12 mesi. È la principale causa di ospedalizzazione in questa fascia d'età ed ogni anno vengono diagnosticati circa 150 milioni di casi, di cui il 2-3% richiede ricovero in ospedale (1-3). Il principale agente eziologico è il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), che circola prevalentemente nel periodo compreso tra novembre e maggio, quando si registra infatti il maggior numero di casi di bronchiolite.

Il VRS è un virus capsulato a RNA a singolo filamento, il cui genoma codifica per 11 proteine, di cui la proteina G (di attacco) e la proteina F (di fusione) rappresentano i principali determinanti antigenici (4-5). Il VRS è diviso, in base alla reazione di anticorpi monoclonali contro la proteina G, nei sottotipi A e B e, in base al sequenziamento della seconda metà della regione ipervariabile della proteina G, in diversi genotipi: 13 per il VRS A e 20 per il VRS B (5-7). Il VRS A ON1, isolato per la prima volta nel 2010 in Ontario, Canada, è caratterizzato dalla duplicazione di 72 nucleotidi nella regione C-terminale della proteina G. Possiede un'alta variabilità antigenica e un alto tasso di sostituzioni amminoacidiche, che ne hanno permesso la rapida diffusione a livello mondiale, con la progressiva scomparsa del precedente sottotipo circolante, il VRS A NA1 (6-7). Se questa spiccata capacità evolutiva si associ ad un'aumentata virulenza è tuttora oggetto di dibattito. In un precedente lavoro, il nostro gruppo ha dimostrato che il VRS A ON1, nei primi anni dopo la sua comparsa, causava forme di bronchiolite più lievi rispetto al VRS A NA1 (8). Tuttavia, la sua capacità di sostituire completamente il VRS A NA1 ci fa chiedere se nel corso degli anni la sua virulenza sia aumentata.

L'obiettivo del nostro studio è stato pertanto valutare se, a partire dalla stagione epidemica 2012/2013, in seguito alla comparsa del VRS A ON1 nella nostra casistica ci sia stato un aumento del tasso di ospedalizzazione per bronchiolite e un aumento della severità clinica nelle bronchioliti ricoverate.

MATERIALI E METODI

Durante le stagioni epidemiche 2012/2013 - 2017/2018 abbiamo reclutato 146 bambini ricoverati per bronchiolite da VRS A ON1. La bronchiolite è stata definita come la prima infezione delle basse vie aeree in bambini con età inferiore ai 12 mesi, caratterizzata all'auscultazione del torace da rantoli crepitanti diffusi. Per ogni paziente, i dati clinici e demografici sono stati raccolti dalle cartelle cliniche ed è stato calcolato uno *score* di gravità (*range*, 0-8) basato su frequenza respiratoria, saturazione periferica di ossigeno, presenza di rientramenti e capacità di alimentazione. Sono stati esclusi dallo studio bambini prematuri e con patologie sottostanti (immunodeficienze, fibrosi cistica, cardiopatie congenite, ecc.). Infine, attraverso il "Sistema Informativo di Pronto Soccorso GIPSE" abbiamo analizzato retrospettivamente il numero di bambini con bronchiolite visitati presso il pronto soccorso pediatrico e il numero di casi di bronchiolite ricoverati durante le stesse stagioni epidemiche.

RISULTATI

Dalla stagione epidemica 2012/2013, quando nella nostra casistica è comparso per la prima volta il VRS A ON1, la percentuale di bambini ricoverati per bronchiolite rispetto a quella dei casi visitati presso il pronto soccorso pediatrico è progressivamente aumentata dal 48.4% nella stagione 2012/2013 al 66.9% nel 2017/2018 (fig 1). La gravità clinica dei bambini ricoverati ha mostrato lo stesso andamento crescente; lo score di gravità (media \pm deviazione standard) era 3.5 ± 1.58 nel 2012/2013 e 5.03 ± 1.72 nel 2017/2018, con un coefficiente β pari a 0.34 (intervallo di confidenza al 95%, 0.18-0.50) ed un valore di $p < 0.007$, calcolato tramite regressione logistica corretta per età, sesso, etnia, età gestazionale, allattamento materno, fumo e familiarità per atopia (fig 2). Durante il periodo analizzato, non ci sono stati cambiamenti statisticamente significativi nelle caratteristiche demografiche della popolazione (tab 1).

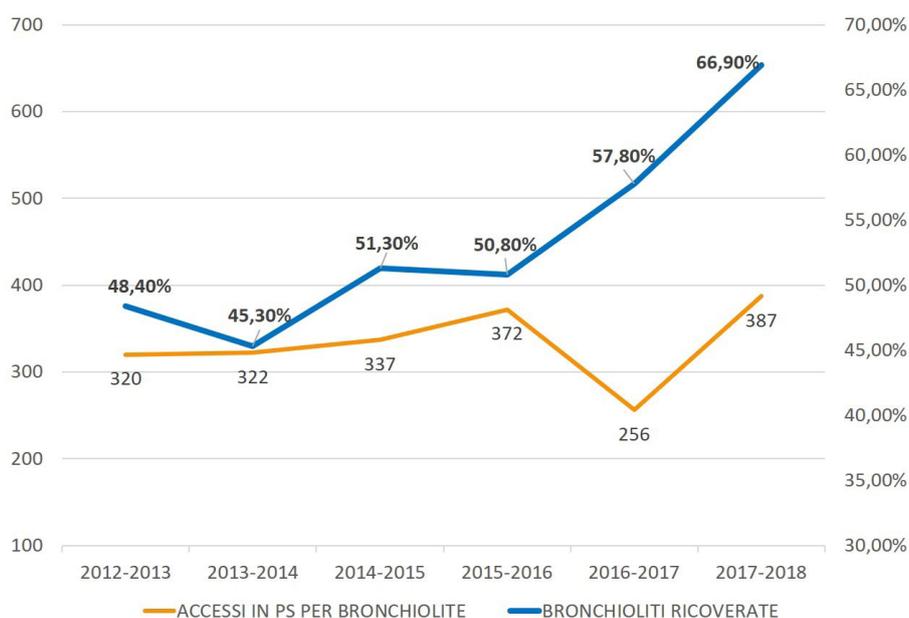


Fig. 1: Numero di accessi in pronto soccorso per bronchiolite e percentuale di bambini ricoverati per bronchioliti nelle stagioni epidemiche 2012/2013 – 2017/2018.

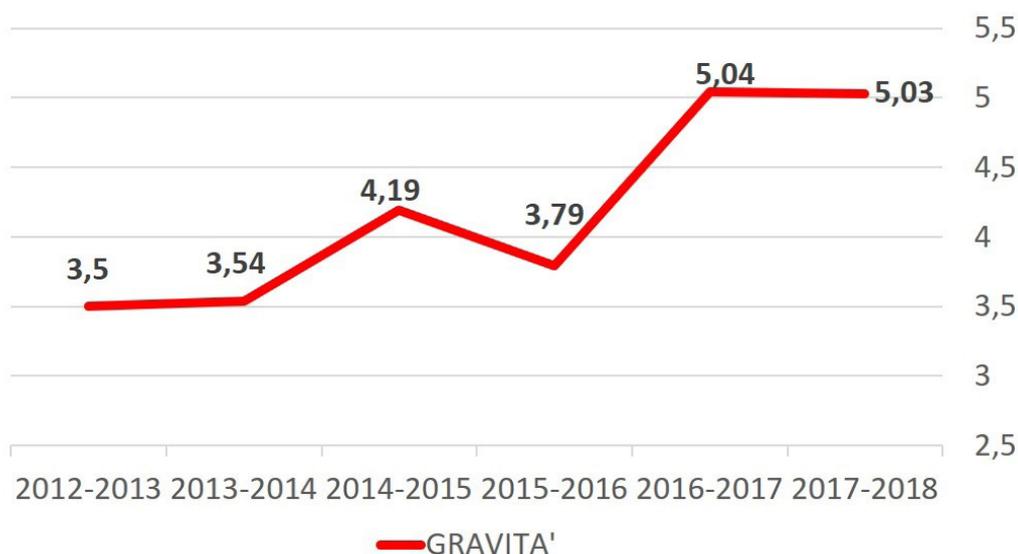


Fig. 2: Score di gravità (media) della bronchiolite nei pazienti ricoverati nelle stagioni epidemiche 2012/2013 - 2017/2018.

Tab. 1: Caratteristiche demografiche dei bambini ricoverati per bronchiolite da VRS A ON1 durante le stagioni epidemiche 2012/2013 - 2017/2018.

	2012-2013 (n=24)	2013-2014 (n=13)	2014-2015 (n=17)	2015-2016 (n=31)	2016-2017 (n=28)	2017-2018 (n=33)	p
Età in mesi (mediana)	2,08 (0,83-7,5)	1,53 (0,53-5,03)	2,33 (0,53-3,76)	2,33 (0,83-4,2)	2,4 (1,13-9,2)	2,43 (0,56-6,87)	ns
Sesso maschile (N)	16 (66,7%)	8 (61,5%)	4 (23,5%)	17 (54,8%)	11 (42,3%)	19 (57,6%)	ns
Etnia caucasica (N)	22 (91,7%)	11 (84,6%)	15 (88,2%)	26 (83,9%)	22 (84,6%)	26 (78,8%)	ns
Parto cesareo (N)	7 (29,2%)	7 (53,8%)	8 (47%)	18 (58,1%)	15 (53,6%)	14 (46,7%)	ns
Peso alla nascita (mediana)	3,2 (2,45-4,2)	3,36 (2,68-3,9)	3,29 (2,8-4,08)	3,3 (2,17-4,19)	3,1 (1,98-4,5)	3,25 (2,17-4,11)	ns
Familiarità per atopìa (N)	13 (54,2%)	5 (38,5%)	9 (52,9%)	16 (55,2%)	23 (82,1%)	23 (71,9%)	ns
Fumo (N)	12 (50%)	8 (61,5%)	8 (47%)	18 (64,3%)	13 (50%)	9 (28,1%)	ns
Latte materno al ricovero (N)	9 (37,5%)	5 (38,5%)	7 (41,2%)	20 (64,5%)	16 (57,1%)	22 (73,3%)	ns

CONCLUSIONI

Nelle ultime sei stagioni epidemiche si è assistito ad un progressivo aumento del tasso di ospedalizzazione per bronchiolite e della gravità delle bronchioliti da VRS A ON1 nei pazienti ricoverati. Nel periodo di tempo analizzato non c'è stato alcun cambiamento nelle caratteristiche della popolazione studiata che potrebbe giustificare la maggiore severità clinica. È quindi verosimile che l'aumentata gravità sia dovuta a cambiamenti del VRS A ON1 che gli hanno conferito una maggiore virulenza. È ben noto infatti che il VRS A ON1 ha un alto tasso di variabilità antigenica, in particolare a livello di specifici siti di glicosilazione della proteina G, fondamentali per il riconoscimento del virus da parte del sistema immunitario (4-6, 9). In Olanda è stato recentemente identificato un nuovo ceppo di VRS A ON1 con mutazioni a livello dei siti di glicosilazione della proteina G associato a infezioni più severe (10). Ulteriori studi e l'analisi filogenetica dei ceppi di VRS A ON1 da noi isolati nelle sei stagioni epidemiche sono necessari per verificare se nuove varianti circolanti siano responsabili dell'aumentata gravità della bronchiolite da noi registrata.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. *Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants*. Arch Dis Child 2010; 95: 35-41.
- (2) Cangiano G, Nenna R, Frassanito A, et al. *Bronchiolitis: analysis of 10 consecutive epidemic seasons*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 1330-1335.
- (3) Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study*. Lancet 2017; 390: 946-958.
- (4) Pangesti KNA, Abd El Ghany M, Walsh MG, et al. *Molecular epidemiology of respiratory syncytial virus*. Rev Med Virol 2018; 28: e1968.
- (5) Eshaghi A, Duvvuri VR, Lai R, et al. *Genetic variability of human respiratory syncytial virus A strains circulating in Ontario: a novel genotype with a 72 nucleotide G gene duplication*. PLoS One 2012; 7: e32807.

- (6) Pierangeli A, Trotta D, Scagnolari C, et al. *Rapid spread of the novel respiratory syncytial virus A NO1 genotype, central Italy, 2011 to 2013*. Euro Surveill 2014; 19: pii20843.
- (7) Otieno JR, Kamau EM, Oketch JW, et al. *Whole genome analysis of local Kenyan and global sequences unravels the epidemiological and molecular evolutionary dynamics of RSV genotype ON1 strains*. Virus Evol 2018; 4: vey036.
- (8) Midulla F, Nenna R, Scagnolari C, et al. *How respiratory syncytial virus genotypes influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis*. J Infect Dis 2019; 219: 526-534.
- (9) Hirano E, Kobayashi M, Tsukagoshi H, et al. *Molecular evolution of human respiratory syncytial virus attachment glycoprotein (G) gene of new genotype ON1 and ancestor NA1*. Infect Genet Evol 2014; 28: 183-191.
- (10) Vos LM, Oosterheert JJ, Kuil SD, et al. *High epidemic burden of RSV disease coinciding with genetic alterations causing amino acid substitutions in the RSV G-protein during the 2016/2017 season in the Netherlands*. J Clin Virol 2019; 112: 20-6.

Forced oscillation technique ed impulse oscillometry marcano la maggior durata di malattia nei bambini con drepanocitosi, mentre N_2 -multiple breath washout (N_2 MBW) consente una nuova misura dell'efficacia ventilatoria

Francesca Lucca¹, Michele Piazza², Laura Tenero², Elisa Bonetti³, Simone Cesaro³, Giorgio Piacentini²

¹Scuola di specializzazione in Pediatria, Università di Verona - Verona

²Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona. ³Oncoematologia pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Corrispondenza: Francesca Lucca **e-mail:** francescaluccaped@gmail.com

INTRODUZIONE

La drepanocitosi è una malattia ereditaria autosomica recessiva legata alla mutazione del gene della beta-globina, che conduce a un'emoglobinopatia strutturale con formazione di emoglobina S (HbS). In condizioni di deossigenazione l'HbS polimerizza formando catene rigide, responsabili della deformazione a falce dei globuli rossi, che tendono più facilmente a rimanere intrappolati nel microcircolo (1). Questi meccanismi sono alla base delle principali manifestazioni cliniche acute e croniche. Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento della sopravvivenza. Tuttavia rimane un problema la morbilità correlata a disfunzione d'organo, che, a livello polmonare, può condurre fino ad ipossia ed ipertensione polmonare (2). Nei pazienti con drepanocitosi è incostantemente descritto un *pattern* ostruttivo con broncoreversibilità ed un *pattern* restrittivo che emerge all'aumentare dell'età. È descritto un declino cronico della funzione respiratoria, seppur non completamente caratterizzato nei pazienti pediatrici (3-5). Lo scopo di questo studio era esplorare la funzione respiratoria nei bambini con drepanocitosi, determinando le misure di resistenza ed efficacia ventilatoria ed evidenziando eventuali specificità legate alla durata di malattia.

METODI

I pazienti pediatrici con drepanocitosi sono stati reclutati in ambulatorio pneumologico pediatrico in occasione della visita ematologica di controllo. Sono stati raccolti i dati anamnestici (terapia in corso, esecuzione di eritroexchange, ultima HbS disponibile). I pazienti sono stati sottoposti a spirometria forzata con test di broncodilatazione (JAEGER®, Carefusion) (6), *forced oscillation technique* (FOT; Resmon pro full®, Restech), *impulse oscillometry* (IOS; JAEGER® MasterScreen, Carefusion) (7,8) e N_2 -multiple breath washout (N_2 MBW; EXHALYZER-D®, ECOMEDICS), da cui è stato estrapolato il *lung clearance index* (LCI) (9). Le variabili quantitative sono state presentate come media e deviazione standard (DS) per i dati normalmente distribuiti e come mediana e *range* interquartile (IQR) per i dati non normalmente distribuiti. Sono stati applicati il t-test per dati appaiati e per dati non appaiati per le variabili con distribuzione normale ed il test di Mann Whitney per dati non appaiati e di Wilcoxon per dati appaiati per le variabili con distribuzione non normale. Le correlazioni sono state studiate con il test di Pearson. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi è stata condotta con il *software* MedCalc Statistical Software, versione 18.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; 2018).

RISULTATI

Sono stati reclutati 15 pazienti con drepanocitosi, le cui caratteristiche sono riportate in Tabella 1.

La spirometria forzata ha evidenziato un *pattern* lievemente restrittivo (FEV_1 , $86.96 \pm 15.91\%$ del predetto; FVC, $75.47 \pm 26.62\%$ del predetto; indice di Tiffenau, $101.94 \pm 20.95\%$; $MMEF_{75-25}$, $86.76 \pm 21\%$ del predetto; PEF, $88.60 \pm 14.67\%$ del predetto). L'LCI 2.5% è risultato aumentato ($7.91 \pm 2.26\%$ del predetto, pari a $120.8 \pm 34.5\%$ del predetto). L'IOS ha mostrato un aumento nella resistenza (R) a 5 Hz [119.37% del predetto ($101.68-137.79$)], mentre la FOT ha evidenziato aumento di R a 8 Hz [124% del predetto ($108.55-142.24$)]. Le R espiratorie hanno mostrato correlazione inversa con $MMEF_{75-25}$ ($r, -0.6; p = 0.03$) e PEF ($r, -0.56; p = 0.03$), mentre l' N_2 MBW non ha mostrato alcuna correlazione con i parametri di IOS, FOT o spirometrici. La risposta al broncodilatatore è stata statisticamente significativa per la maggior parte dei parametri riportati in tabella 2. Dal punto di vista clinico un aumento del $FEV_1 \geq 12\%$ dopo salbutamolo si è verificato solo in un paziente, mentre la riduzione delle resistenze a 5 e 8 Hz $>20\%$ è stata osservata rispettivamente in 5 e 8 pazienti.

Tab. 1: Caratteristiche demografiche della popolazione inclusa.

Età media (DS)	12 (3.8) anni
F:M	1:1.5
Etnia africana	86.67%
Ultima HbS media (DS)	66.36% (17.44)
Terapia con ICS	13.33%
ICS/LABA	20%
Eritroexchange progressa	20%
Idrossiurea	86.67%
Profilassi con amoxicillina	100%

DS: Deviazione standard; HbS: Emoglobina S; ICS: Cortisonico inalatorio a lunga durata d'azione; LABA: β_2 agonisti a lunga durata d'azione.

Tab. 2: Confronto dei test di funzionalità respiratoria eseguiti prima (pre) e dopo (post) broncodilatazione.

	Pre	Post	p
FEV₁, % del predetto	83.45 (72.64-96.83)	89.13 (74.47-107.96)	0.004
MMEF₇₅₋₂₅, % del predetto	86 (74.55-95.68)	102.78 (83.54-113.43)	0.001
R 5 Hz, % del predetto	119.37 (101.47-139.65)	107.12 (83.26-114.87)	0.012
X 8 Hz	-0.91 (-1.04 - -0.42)	-0.70 (-0.89 - -0.22)	>0.05
R 8 Hz, % del predetto	124 (106.32-142.77)	107.73 (85.78-132.09)	0.033
R totale	5.53 (3.87-6.95)	5.23 (2.87-6.76)	00-02-01

I valori sono espressi come mediana (IQR).

FEV: volume espiratorio forzato; MMEF: massimo (a metà) flusso espiratorio.

La popolazione è stata poi suddivisa in base all'età in 2 gruppi [età <12 anni ($n=9$) e ≥ 12 anni ($n=6$)]. I pazienti con età maggiore presentavano livelli più elevati di HbS ($79 \pm 5.93\%$ versus $56.87 \pm 17.31\%$, $p = 0.02$) e di R a 5 Hz [137.79% del predetto ($119.37-152.25$) versus 102.12% del predetto ($86.55-122.98$), $p = 0.03$]. I restanti parametri non differivano nei due sottogruppi (Fig 1).

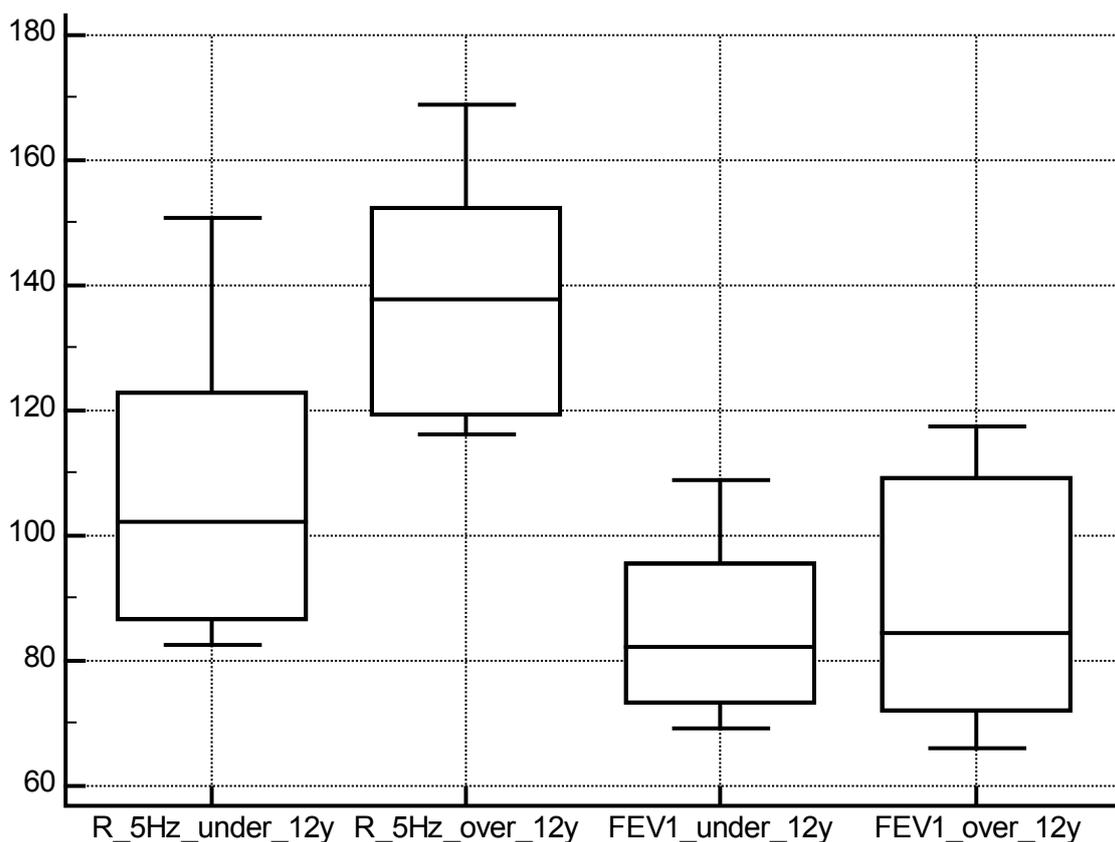


Fig. 1: FEV1 e resistenze a 5 Hz nei bambini con drepanocitosi di età inferiore e superiore a 12 anni.

DISCUSSIONE

Il nostro studio offre per la prima volta una panoramica estesa e dettagliata sulla funzionalità respiratoria nei soggetti con drepanocitosi in età pediatrica. Nella nostra casistica la spirometria forzata evidenzia un *pattern* restrittivo lieve, che in letteratura viene descritto peggiorare con l'età del paziente (3,4). La risposta al broncodilatatore raggiunge la significatività statistica in molte delle tecniche utilizzate, anche se ciò non ha una chiara corrispondenza con la risposta clinica, che si è verificata solo in alcuni pazienti. I parametri spirometrici hanno mostrato correlazione con le principali misure di resistenza. FOT e IOS non hanno mostrato significative correlazioni reciproche, mentre le R totali alla FOT sono risultate inversamente correlate con i flussi della spirometria. L'LCI risulta lievemente allungato, in assenza di correlazione con gli indici spirometrici o di resistenza.

La spirometria e le resistenze non sembrano quindi direttamente comparabili, come già evidenziato in precedenza (5,10). Le misure di resistenza possono aiutare a definire e monitorare i cambiamenti precoci nella funzionalità respiratoria dei bambini con drepanocitosi e si può ipotizzare una maggior sensibilità nell'identificazione della broncoreversibilità. L'aumento delle resistenze è risultato più evidente nella popolazione con età più avanzata e con malattia di più lunga durata; come riportato in letteratura, con il perdurare della malattia si sviluppa un *pattern* restrittivo (3,4).

L' N_2 MBW, non correlando con spirometria, FOT e IOS, potrebbe rappresentare una misura complementare dello stato funzionale dei bambini con drepanocitosi, attraverso la rappresentazione della disomogeneità ventilatoria.

I limiti di questo studio sono rappresentati dalla scarsa numerosità del campione, che non consente una stratificazione dei pazienti, e dal carattere *cross-sectional* dei dati raccolti. Inoltre, il quadro funzionale potrebbe essere meglio definito dall'impiego della diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), non utilizzata in questo studio.

CONCLUSIONI

IOS e FOT possono definire e monitorare i cambiamenti precoci nella funzionalità respiratoria dei bambini con drepanocitosi. L'N₂MBW mostra una disomogeneità ventilatoria già nel paziente pediatrico. Ciò potrebbe indicare la necessità di integrare la spirometria forzata con cui abitualmente vengono studiati i pazienti con drepanocitosi, creando un protocollo di funzionalità respiratoria che includa anche altre tecniche. È necessario un campione più ampio per consentire una stratificazione relativa ai trattamenti ematologici eseguiti. La raccolta dei dati nel *follow-up* consentirà una migliore comprensione della relazione tra i diversi parametri studiati.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Azar S, Wong TE. *Sickle Cell Disease: A Brief Update*. Med Clin North Am 2017; 101: 375-393.
- (2) Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, et al. *Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease*. Blood 2010; 115: 3447-3452.
- (3) MacLean J, Atenafu E, Kirby-Allen M, et al. *Longitudinal decline in lung volume in a population of children with sickle cell disease*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1055-1059.
- (4) Lunt A, McGhee E, Sylvester K, et al. *Longitudinal assessment of lung function in children with sickle cell disease*. Pediatr Pulmonol 2015; 51: 717-723.
- (5) Lunt A, Mortimer L, Rees D, et al. *Heterogeneity of respiratory disease in children and young adults with sickle cell disease*. Thorax 2018; 73: 575-577.
- (6) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *Standardisation of spirometry*. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.
- (7) Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-45.
- (8) Ducharme FM, Davis GM, Ducharme GR. *Pediatric reference values for respiratory resistance measured by forced oscillation*. Chest 1998; 113:1322-1328.
- (9) Robinson PD, Latzin P, Verbanck S, et al. *Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests*. Eur Respir J 2013; 41: 507-522.
- (10) Mondal P, Yirinec A, Midya V, et al. *Diagnostic value of spirometry vs impulse oscillometry: A comparative study in children with sickle cell disease*. Pediatr Pulmonol 2019; 54: 1422-1430.

Risposta delle cellule T regolatorie a basse o alte dosi di immunoterapia specifica sublinguale con o senza supplementazione di vitamina D nei bambini sensibilizzati all'acaro della polvere

Marianna I. Petrosino¹, Cosimo Giannini¹, Paola Di Filippo¹, Alessandra Scaparrotta², Marina Atanasi¹, Angelika Mohn¹, Francesco Chiarelli¹, Sabrina Di Pillo¹

¹Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Università di Chieti, Chieti, Italia

²UOSD Pediatria, Vasto, Italia

Corrispondenza: Marianna I. Petrosino **e-mail:** marianna.petrosino@yahoo.it

INTRODUZIONE

Gli acari della polvere (*house dust mites*, HDM) giocano un ruolo causale ben consolidato nei pazienti con patologie respiratorie allergiche persistenti, come l'asma e la rinite allergica, il cui trattamento richiede un ampio *range* di terapie sintomatiche o l'immunoterapia allergene specifica (*allergen immunotherapy*, AIT). L'efficacia dell'AIT è stata a lungo riconosciuta dalle linee guida nazionali e internazionali (1). L'AIT è una forma unica di terapia in grado di modificare il decorso naturale delle patologie allergiche, contrastando i meccanismi patogenici sottostanti e determinando soppressione immunitaria, deviazione immunitaria e tolleranza (2, 3). Tuttavia, i meccanismi immunologici alla base dell'immunoterapia sono ancora da chiarire; in particolare, il ruolo centrale svolto dalle cellule T regolatorie (Treg) non è completamente definito (4). Recentemente sono state individuate 3 sottoclassi di Treg (*resting*, *activating* e *secreting*) (5), che sono ad oggi ancora oggetto di studio. Probabilmente la suddivisione in queste 3 sottoclassi potrà aiutare a chiarire ulteriormente la funzione delle cellule Treg. Nel corso degli anni, diversi sforzi scientifici hanno cercato di individuare gli adiuvanti in grado di aumentare l'efficacia e la sicurezza dell'AIT. In tale contesto recentemente la vitamina D (Vit D) è stata descritta come un potente induttore delle cellule Treg e un buon adiuvante nell'ambito dell'AIT (6). Inoltre, sebbene l'immunoterapia specifica sublinguale (SLIT) sia ormai utilizzata già da molti anni, il suo dosaggio ottimale è ancora oggetto di dibattito (7). Lo scopo del presente studio era di valutare la sicurezza e l'efficacia di diverse dosi di SLIT (2000 AU *versus* 4000 AU) in bambini con asma e rinite sensibilizzati agli acari (*endpoint* primario) e valutare se l'aggiunta di Vit D a queste due diverse dosi di SLIT poteva aumentare l'efficacia clinica della terapia e influenzare in particolare le risposte delle cellule Treg nei bambini sensibilizzati agli acari (*endpoint* secondario).

MATERIALI E METODI

Nel nostro studio sono stati reclutati, presso il Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Pediatrica di Chieti, 70 bambini [54 maschi; età media \pm deviazione standard (SD), 10.6 ± 3.3 anni] che presentavano diagnosi di asma, rinite e allergia agli acari documentata dalla positività di skin prick test e IgE specifiche per *Dermatophagoides farinae* (Df) e *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp). Sono stati esclusi i bambini che presentavano ridotta funzionalità polmonare ($FEV_1 < 70\%$ del predetto), avevano effettuato un'AIT per via sottocutanea contro gli acari, presentavano patologie sistemiche o assumevano farmaci sistemici in grado di interferire con l'azione della SLIT. Dopo 4 giorni di fase di induzione, i pazienti reclutati sono stati randomizzati in 2 gruppi a seconda della dose di mantenimento di SLIT in compresse che ricevevano: gruppo a basso dosaggio (*low* SLIT), che includeva 35 bambini che assumevano 2000 AU di SLIT a settimana, e gruppo ad alto dosaggio (*high* SLIT), che

includeva 35 bambini che assumevano 4000 AU di SLIT a settimana. Per valutare inoltre gli effetti della supplementazione con Vit D in questi due gruppi, i pazienti di ogni braccio sono stati ulteriormente suddivisi in 2 sottogruppi:

- gruppo a basso dosaggio di SLIT più supplementazione con Vit D (*low SLIT + Vit D*), che includeva 18 bambini che assumevano 2000 AU di SLIT a settimana più una supplementazione con 400 U di Vit D;
- gruppo a basso dosaggio di SLIT senza supplementazione di Vit D (*low SLIT no Vit D*), che includeva 17 bambini che assumevano esclusivamente 2000 AU di SLIT a settimana;
- gruppo ad alto dosaggio di SLIT più supplementazione con Vit D (*high SLIT + Vit D*), che includeva 19 bambini che assumevano 4000 AU di SLIT a settimana più una supplementazione con 400 U di Vit D;
- gruppo ad alto dosaggio di SLIT senza supplementazione di Vit D (*high SLIT no Vit D*), che includeva 16 bambini che assumevano esclusivamente 4000 AU di SLIT a settimana.

Tutti i pazienti sono stati studiati al *baseline*, a 6 ed a 12 mesi mediante la valutazione di *score* clinici, VAS (*Visual Analogic Scale*) per valutare la gravità della rinite, classificazione ARIA (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*) per valutare il tipo di rinite (intermittente o persistente e lieve o moderata/grave), ACT (*asthma control test*) per valutare il controllo dell'asma, utilizzo di farmaci sintomatici (antistaminici, corticosteroidi nasali e inalatori e antagonisti del recettore dei leucotrieni), studio della funzionalità respiratoria (FEV₁ basale e dopo test di broncodilatazione) e registrazione degli eventi avversi per valutare la sicurezza. I pazienti sono stati valutati al *baseline* e dopo 12 mesi di SLIT anche mediante l'esecuzione di esami di laboratorio (IgE totali, IgE specifiche per *Df* e *Dp* e Vit D). Inoltre, nel gruppo high SLIT con o senza supplementazione con Vit D è stata anche effettuata la valutazione delle cellule Treg e delle sottopopolazioni (*resting*, *activating* e *secreting*) al *baseline* e dopo 12 mesi di SLIT.

RISULTATI

Le caratteristiche al *baseline* della popolazione reclutata e suddivisa in base all'alto e basso dosaggio erano comparabili per quanto riguarda dati antropometrici, anamnestici, clinici, laboratoristici, di funzionalità respiratoria e di utilizzo di farmaci sintomatici. In nessuno dei pazienti di entrambi i gruppi (*low* e *high* SLIT) si sono verificati eventi avversi tali da indurre la sospensione della SLIT. I livelli sierici di IgE totali e specifiche per *Df* e *Dp* non mostravano differenze statisticamente significative in nessuno dei 2 gruppi di studio (Tabella 1). Sono stati documentati dei lievi incrementi del FEV₁ sia basale sia dopo test di broncodilatazione nel corso del trattamento, ma solo il FEV₁ basale raggiungeva la significatività statistica ed esclusivamente nel gruppo *high* SLIT dopo 6 mesi di trattamento ($p = 0.02$). Inoltre abbiamo documentato una riduzione statisticamente significativa nell'utilizzo dei farmaci esclusivamente nel gruppo *high* SLIT dopo 6 e/o 12 mesi di trattamento ($p < 0.05$). Per quanto concerne gli *score* clinici, abbiamo riscontrato un miglioramento statisticamente significativo di tutti e 3 i punteggi valutati (VAS, ARIA ed ACT) dopo 6 e 12 mesi di trattamento, sia nel gruppo *high* SLIT, sia nel gruppo *low* SLIT ($p < 0.01$), ma tali variazioni sono risultate più ampie nel gruppo *high* SLIT, dimostrando quindi una maggiore efficacia dell'alto dosaggio rispetto al basso dosaggio. Per valutare gli effetti della supplementazione con Vit D nei 2 gruppi, i pazienti di ogni braccio sono stati ulteriormente suddivisi in 2 sottogruppi (Tabella 2). Com'era prevedibile, abbiamo riscontrato un aumento statisticamente significativo dei livelli di Vit D esclusivamente nei gruppi nei quali era stata effettuata la sua supplementazione. Inoltre abbiamo documentato una riduzione significativa delle IgE totali nel gruppo *high* SLIT + Vit D dopo 12 mesi di trattamento ($p = 0.02$), ma non negli altri 3 gruppi. Nessuna differenza significativa è stata documentata per i livelli sierici di IgE specifiche per *Df* e *Dp*. Lo studio della funzionalità respiratoria non presentava variazioni significative in alcuno dei gruppi in studio ($p > 0.05$). Abbiamo riscontrato un miglioramento degli *score* clinici (VAS, ARIA ed ACT) in tutti e 4 i sottogruppi analizzati dopo 6 e 12 mesi di trattamento ($p < 0.01$). Tuttavia, tali variazioni erano

differenti tra i 4 gruppi. Infatti, dopo 6 mesi, i *delta changes* risultavano essere significativamente maggiori nel gruppo *high* SLIT + Vit D e si riducevano progressivamente nei restanti 3 gruppi, raggiungendo effetti minimi nel gruppo *low* SLIT no Vit D (Figura 1). Tali effetti persistevano e si accentuavano dopo 12 mesi di trattamento (Figura 1). Analoghi risultati sono stati riscontrati anche nell'utilizzo degli antistaminici. Le riduzioni maggiori, infatti, erano riscontrate nel gruppo *high* SLIT + Vit D, mentre vi erano effetti minimi nel gruppo *low* SLIT no Vit D. Analoghi andamenti sono stati osservati anche nell'utilizzo dei corticosteroidi nasali e inalatori, mentre in tutti i sottogruppi nessuna significatività statistica era raggiunta nella riduzione dell'utilizzo degli antileucotrieni. Il dato nuovo di questo studio è stato la caratterizzazione delle cellule Treg e dei loro sottotipi (*activated*, *resting* e *secreting*) nei gruppi *high* SLIT + Vit D e *high* SLIT no Vit D (Figura 2 A e B). Non abbiamo documentato variazioni statisticamente significative né delle cellule Treg totali, né della sottopopolazione *activated* Treg dopo 12 mesi di SLIT in alcuno dei 2 gruppi, mentre abbiamo dimostrato una riduzione delle *resting* Treg in entrambe le popolazioni (*high* SLIT + Vit D, $p < 0.001$; *high* SLIT no Vit D, $p = 0.001$) (Figura 2 A). Come dato ancora più interessante, abbiamo riscontrato un aumento della sottopopolazione di cellule Treg *secreting* esclusivamente nel gruppo *high* SLIT + Vit D dopo 12 mesi di trattamento ($p = 0.001$) (Figura 2 A). Tali risultati erano ancora più evidenti andando a valutare i *delta changes* tra le 2 popolazioni. In particolare, non vi erano differenze significative nei *delta changes* delle cellule Treg totali e della sottopopolazione *activated* tra i 2 gruppi, mentre i *delta changes* risultavano essere maggiori nelle restanti sottopopolazioni nel gruppo *high* SLIT + Vit D (Treg *resting*, $p = 0.01$; Treg *secreting*, $p = 0.006$) (Figura 2 B). Questi risultati nel complesso dimostrano che la supplementazione con Vit D nel gruppo ad alto dosaggio di SLIT induce l'attivazione della sottopopolazione di cellule Treg secernenti, che potrebbe svolgere un ruolo fondamentale nell'attivazione delle risposte immunologiche che sono alla base dell'immunoterapia.

Tab. 1: Andamento longitudinale dei dati clinici e laboratoristici nei 2 gruppi studiati.

	Low SLIT				High SLIT			
	Baseline	6 mesi	12 mesi	P	Baseline	6 mesi	12 mesi	P
Eventi avversi		1 (2.85)	0			2 (6.4)	0	
Esami laboratoristici								
IgE totali (KU/L)	605.6±416.7		891.1±1487.6		618.5±650.3		423.9±358.0	
IgE per Df (kUA/L)	49.3±36.3		38.8±13.5		47.6±31.3		45.9±33.5	
IgE per Dp (kUA/L)	64.2±35.9		65.7±34.5		53.3±31.3		56.2±34.2	
Funzionalità respiratoria								
FEV1 (%pred)	103.4±12.5	107.3±17.8	109.0±12.1		102.7±14.3	108.2±14.8	104.5±12.8	*
FEV1 (%pred post bd)	107.8±11.2	107.5±20.6	110.8±12.0		109.1±14.1	110.8±13.7	109.2±12.7	
Farmaci sintomatici								
Antistaminici (n. %)	35 (50)	19 (55.8)	24 (68.5)		35 (50)	6 (17.6)	3 (11.1)	* #
Corticosteroidi nasali (n. %)	13 (18.5)	16 (47)	11 (31.4)		12 (17.1)	1 (3)	1 (3)	* #
Corticosteroidi inalatori (n. %)	25 (35.7)	15 (44.1)	18 (51.4)		22 (31.4)	8 (30.7)	2 (7.1)	#
Antileucotrieni (n. %)	11 (15.7)	7 (21.2)	3 (9)		7 (10)	1 (3)	0 (0)	*

* baseline vs 6 mesi, $p < 0.05$.

baseline vs 12 mesi, $p < 0.05$.

Tab. 2: Andamento longitudinale dei dati clinici e laboratoristici nei 4 sottogruppi studiati.

	Low SLIT + Vit D				Low SLIT no Vit D			
	Baseline	6 mesi	12 mesi	P	Baseline	6 mesi	12 mesi	P
Esami laboratoristici								
Vitamina D (ng/ml)	20.1±2.2		35±2.2	#	22.4±4.8		23.4±2.8	
IgE totali (KU/L)	707.7±435.9		850.2±135.5		527.1±400.6		261.8±243.4	
IgE per Df (kU/L)	65.7±37.7		88.0±17.3		62.4±34.9		37.9±30.2	
IgE per Dp (kU/L)	68.0±35.9		42.2±23.9		30.6±36.9		36.5±7.8	
Funzionalità respiratoria								
FEV1 (%pred)	103.9±11.9	102.2±13.1	110.1±13.0		102.9±13.7	110.3±21.0	107.9±11.8	
FEV1 (%pred post bd)	110.9±9.8	101.2±10.8	113.2±13.5		100.8±11.5	115.2±27.1	108.3±9.9	
Score clinici								
ARIA	3.6±0.6	1.6±0.9	1.1±0.7	* #	3.5±0.7	2.5±0.8	2.1±1.1	* #
ACT	18.5±2.0	21.7±2.9	23.0±3.1	* #	20.8±2.6	21.5±5.3	21.8±5.1	* #
VAS	7.3±1.6	4.7±1.8	3.5±2.0	* #	7.3±1.7	5.2±1.8	4.8±1.9	* #
	High SLIT + Vit D				High SLIT no Vit D			
	Baseline	6 mesi	12 mesi	P	Baseline	6 mesi	12 mesi	P
Esami laboratoristici								
Vitamina D (ng/ml)	20.1±4.2		36.1±2.8	#	23.8±5.7		25.2±2.4	
IgE totali (KU/L)	692.3±723.2		444.9±366.8	#	492.0±529.4	110.0±17.2	385.0±366.2	
IgE per Df (kUA/L)	60.0±32.1		56.9±36.4		44.7±29.0		55.3±32.6	
IgE per Dp (kUA/L)	61.1±32.9		40.9±36.0		35.4±25.4		52.4±31.6	
Funzionalità respiratoria								
FEV1 (%pred)	101.6±11.6	106.7±12.2	104.6±12.4		104.0±17.2	110.1±17.8	104.3±13.9	
FEV1 (%pred. post bd)	108.1±10.7	111.3±10.7	109.9±12.4		110.4±17.5	113.4±15.5	108.3±13.6	
Score clinici								
ARIA	3.5±0.6	1.4±0.9	0.9±0.4	* #	3.5±0.6	1.4±0.7	1.5±1.0	* #
ACT	20.7±3.8	24.1±1.6	25.1±0.7	* #	21.1±4.6	24.8±2.0	25.2±1.1	* #
VAS	8.2±1.1	3.7±2.7	1.7±1.2	* #	7.5±1.7	4.1±2.4	3.2±2.2	* #

* baseline vs 6 mesi, $p < 0.05$.

baseline vs 12 mesi, $p < 0.05$.

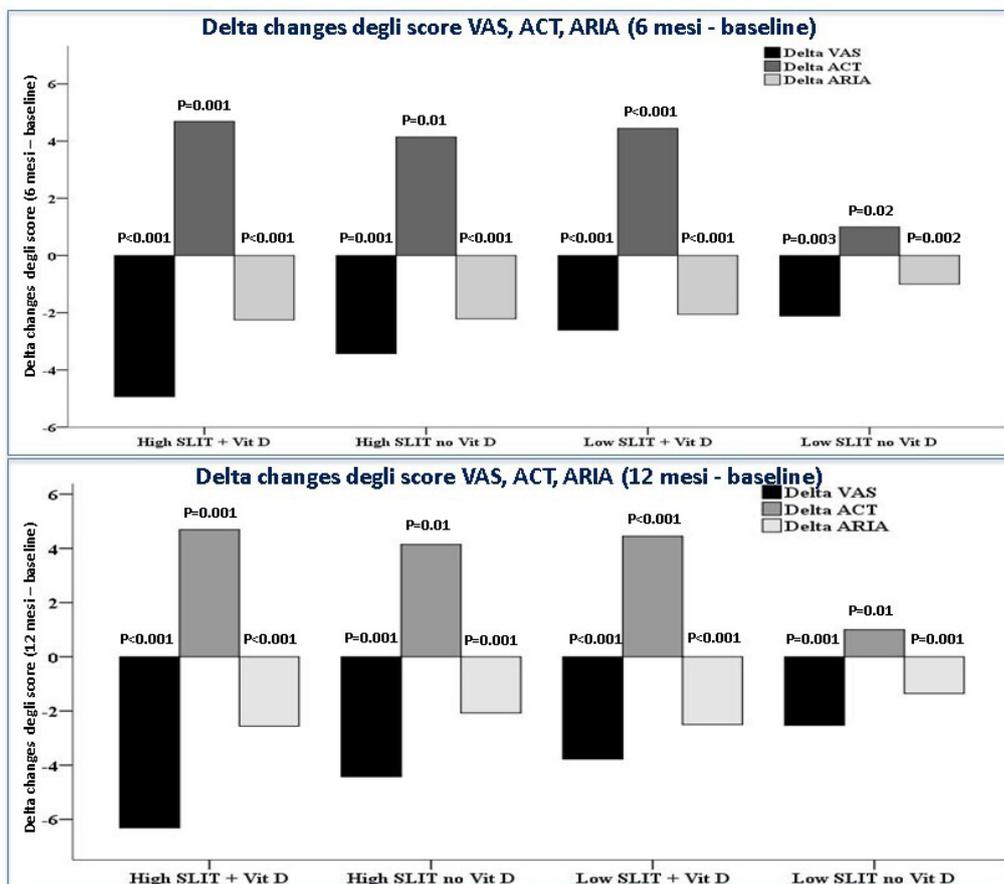


Fig. 1: Delta changes degli score VAS, ACT, ARIA.

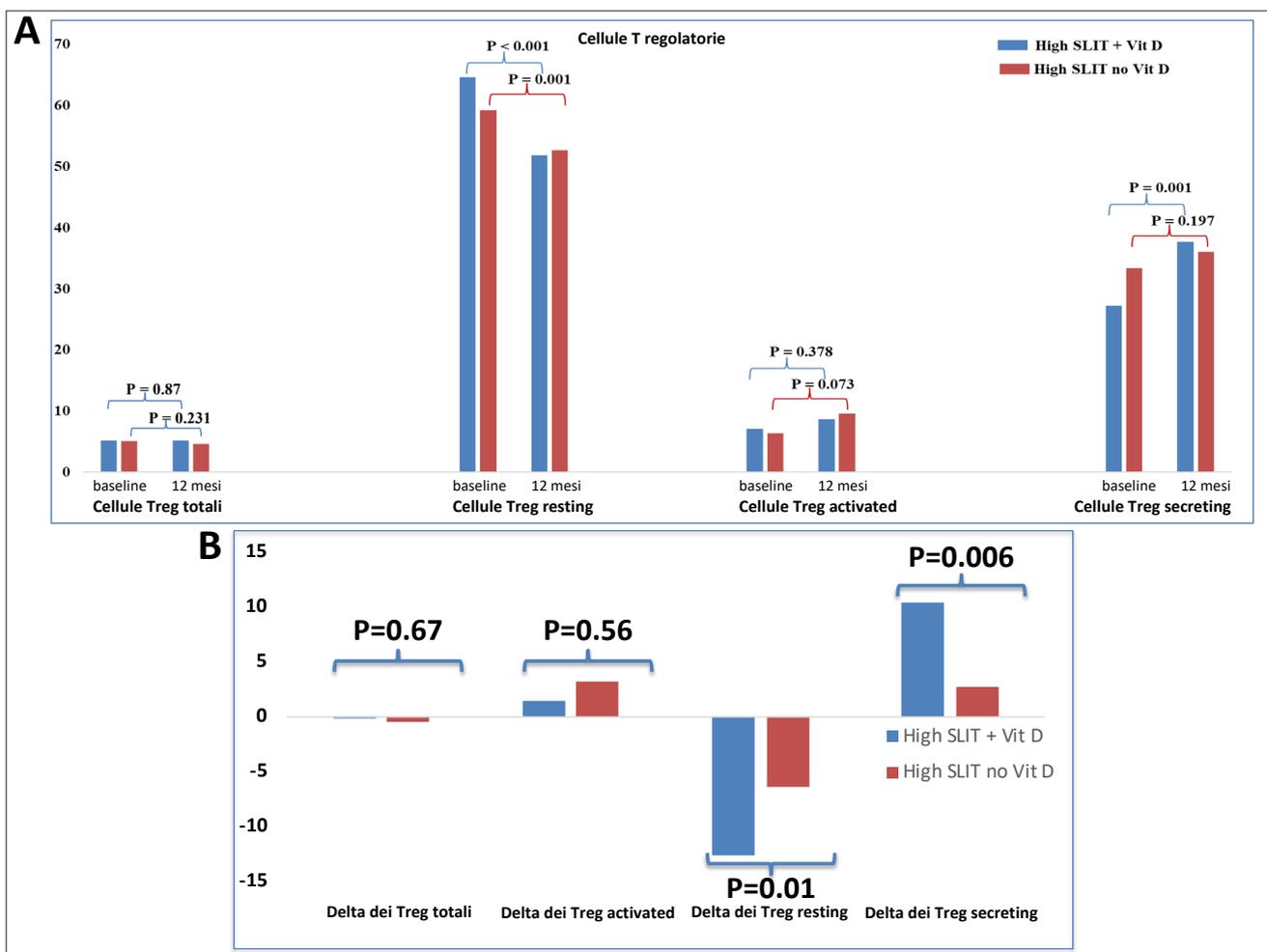


Fig. 2: A: Cellule T regolatorie e sottopopolazioni, confronto tra high SLIT + Vit D e high SLIT no Vit D; B: Delta changes delle cellule T regolatorie e sottopopolazioni.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Nel nostro studio vi sono diversi punti di forza e limiti. I punti di forza sono rappresentati dal fatto che è stata reclutata una popolazione numerosa e altamente selezionata, che includeva solo bambini. La valutazione dell'eventuale effetto additivo indipendente della supplementazione di Vit D è stata inclusa nel disegno dello studio. Infine, questo è il primo studio che valuta le risposte delle sottopopolazioni di cellule Treg alla SLIT nei bambini sensibilizzati agli acari. I limiti dello studio sono rappresentati dal piccolo campione di soggetti inclusi in ciascuno dei 4 sottogruppi e dal fatto che non sono stati valutati i livelli di citochine nella popolazione studiata, né sono state monitorate le cellule Treg nel gruppo a basso dosaggio di SLIT. Concludendo, questo studio ha documentato che la SLIT ad alto dosaggio (4000 AU) presenta un profilo di sicurezza comparabile al basso dosaggio (2000 AU). La SLIT ad alto dosaggio, inoltre, è più efficace nel migliorare gli *score* clinici (VAS, ARIA e ACT) e nel ridurre l'uso di farmaci rispetto al basso dosaggio. La supplementazione con Vit D ha un effetto aggiuntivo su questo regime di trattamento, migliorando gli *score* sia dell'asma, sia della rinite, e riducendo l'uso di farmaci; inoltre, migliora l'efficacia clinica della risposta delle cellule Treg alla SLIT attraverso la ridistribuzione delle sue sottopopolazioni e successivamente aumentando le cellule *secreting*, che potrebbero svolgere un ruolo chiave nell'attivazione delle risposte immunologiche che sostengono l'immunoterapia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Calderon MA, Casale TB, Nelson HS, et al. *An evidence-based analysis of house dust mite allergen immunotherapy: A call for more rigorous clinical studies.* J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 1322-1336.
- (2) Akdis CA, Akdis M. *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens.* World Allergy Organ J 2015; 8: 17.
- (3) Głobińska A, Boonpiyathad T, Satitsuksanoa P, et al. *Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: Diverse mechanisms of immune tolerance to allergens.* Ann Allergy Asthma Immunol 2018; 121: 306-312.
- (4) Bohle B, Kinaciyan T, Gerstmayr M, et al. *Sublingual immunotherapy induces IL-10-producing T regulatory cells, allergen-specific T-cell tolerance, and immune deviation.* J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 707-713.
- (5) Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, et al. *Functional Delineation and Differentiation Dynamics of Human CD4+T Cells Expressing the FoxP3 Transcription Factor.* Immunity 2009; 30: 899-911.
- (6) Urry ZL, Richards DF, Black C, et al. *Depigmented-polymerised allergoids favour regulatory over effector T cells: enhancement by 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃.* BMC Immunol 2014; 15: 21.
- (7) Leonardi S, Castro A, Lanzafame A, et al. *Safety and efficacy of sublingual specific immunotherapy to house dust mite using a different dosage: A pilot study.* J Biol Regul Homeost Agents 2015; 29: 103-107.