

Congresso ERS 2022: il resoconto dei giovani della SIMRI



Un gruppo di Junior Members della SIMRI ha partecipato al congresso internazionale dell'ERS (European Respiratory Society), tenutosi a Barcellona dal 4 al 6 settembre 2022, il primo nuovamente in presenza. In questo documento, hanno raccolto i loro resoconti sulle principali sessioni, relazioni ed eventi di questa importante iniziativa dedicata alle malattie respiratorie.

INDICE

1. Clinical cases: Lungs on fire: Paediatric respiratory diseases
2. New respiratory physiological tests and home assessment of sleep disturbed breathing in children
3. New insights into diagnostic and experimental pediatric pulmonology
4. Lung infections in children: from COVID-19 to postinfectious bronchiolitis obliterans
5. Pediatric Respiratory Diseases
6. Diagnosis, prevention and management of infectious respiratory diseases
7. Lung function testing from preschool age to adolescence: are we done with spirometry? From technical recommendations to real-life use

Clinical cases: Lungs on fire: Paediatric respiratory diseases

Michele Ghezzi; micheleghezzi83@yahoo.it - UO Pediatria, Ospedale Buzzi di Milano

Tra le sessioni più interessanti e seguite, sia dai presenti al Congresso, che da coloro collegati in diretta grazie alla modalità ibrida, c'è sicuramente la sessione dedicata ai casi clinici "Clinical cases: Lungs on fire: Paediatric respiratory diseases"

Come moderatori di questa sessione hanno partecipato la Professoressa Marielle W.H. Pijnenburg (Rotterdam), il Prof. Alexander Möller (Zürigo) e la Prof.ssa Cristina Ardura-Garcia (Berna) mentre i 4 casi clinici, proposti da colleghi provenienti dall'Inghilterra, Australia, Spagna, sono stati presentati in veste di "Discussant" dalla Professoressa Monika Gappa (Düsseldorf) e dal Prof. Andrew Bush (Londra).

Durante la presentazione viene descritto il percorso diagnostico e terapeutico, coinvolgendo l'audience attraverso domande a risposta multipla sulle possibili diagnosi differenziali e le possibili scelte diagnostiche e terapeutiche.

Il primo caso presentato riportava una presentazione atipica di "malattia granulomatosa cronica" (CGD), una rara forma di immunodeficienza primitiva.

Nel secondo caso un bambino di 3 anni con riscontro accidentale di una lesione cistica al lobo superiore del polmone sinistro veniva seguito in follow up in considerazione del decorso clinico caratterizzato dall'assenza di sintomi e di infezioni respiratorie. Il riscontro di positività per il gene DICER1 prima nella madre e poi confermata anche nel bambino, ha indotto un diverso approccio, nel sospetto di un possibile caso di Pleuroblastoma polmonare e il paziente è stato sottoposto a lobectomia con successiva diagnosi anatomopatologica di CPAM.

Nel terzo caso il paziente di 4 anni presentava emottisi. La broncoscopia e la TAC del torace hanno permesso la diagnosi di emosiderosi polmonare idiopatica, con iniziale risposta clinica al trattamento steroideo; ma con ricomparsa dei sintomi dopo 7 anni e necessità di un differente approccio terapeutico (idrossiclorochina, rituximab).

Infine nell'ultimo caso il paziente che in precedenza era stato trattato con efficacia per Tubercolosi, è stato sottoposto a circa 1 anno di distanza a lobectomia per il riscontro di cavitazioni alla TC del torace che si sono confermate all'esame anatomo-patologico dovute a infezione da *Aspergillus*.

" New respiratory physiological tests and home assessment of sleep disturbed breathing in children"

Michele Arigliani; michelearigliani@gmail.com; Great Ormond Street Hospital, London, UK

M. Grimm et al (Zurigo, Svizzera) hanno confrontato la frequenza di sleep disordered breathing (SDB) in bambini in età scolare che vivono ad alta quota (2500-3500 m) e a bassa quota (800 m) in Kirghizistan che sono stati sottoposti, prospetticamente, a cardiorespiratory sleep study. 37 bambini residenti ad alta quota avevano SpO₂ media durante il sonno significativamente inferiore rispetto a coloro residenti a più bassa quota (90% vs 97%, $p < 0.05$) e Apnoea Hypopnea Index (AHI) medio più alto (1 vs 0.1), suggerendo una frequenza più alta di SDB in questo gruppo

Riley et al (Londra, UK), hanno valutato l'utilità di una versione modificata del hypoxic challenge test (HCT) per il "fit to fly" in 20 bambini con malattie neuromuscolari o ipoventilazione centrale (e.g. CCHS) di 1.6-18 anni di età che erano in NIV notturna.

I partecipanti sono stati sottoposti a HCT in due fasi; una fase convenzionale, in cui è stato somministrato solo O₂ (come nel protocollo tradizionale) e una fase sperimentale, in cui i partecipanti hanno utilizzato il loro supporto ventilatorio di routine con uso di O₂, se necessario. Quando esposti a una FiO₂ del 15% per 10 minuti, tredici partecipanti hanno avuto bisogno di O₂ supplementare durante la fase convenzionale, ma solo due lo continuavano ad avere bisogno di O₂ nella seconda parte del test quando hanno ricevuto NIV tramite il loro ventilatore. La CO₂ transcutanea è rimasta nel range di normalità per tutti i partecipanti, con o senza supporto ventilatorio. Lo studio dimostra quindi per alcuni pazienti con malattia neuromuscolare o ipoventilazione centrale, l'uso di NIV durante il volo (se tollerato mentre svegli) può ridurre o evitare la necessità di supplementazione di O₂.

Arigliani et al hanno valutato l'impatto del nuovo software per Exhalyzer D N₂ Multiple Breath Washout (MBW) (v3.3.1) vs la vecchia versione (v3.1.6) sull'interpretazione di dati cross-sectional di MBW in 35 bambini e adolescenti con anemia falciforme e 31 controlli sani. Questi soggetti sono stati sottoposti a MBW inizialmente usando il vecchio software v3.1.6. I dati sono stati successivamente ri-analizzati con il nuovo software v3.3.1. La rianalisi dei dati con il nuovo software è risultata in una riduzione del Lung Clearance Index (LCI) del 13% nei pazienti e dell'11% nei controlli. La proporzione di pazienti con anemia falciforme e LCI anormale (>95° percentile dei controlli) è passata dal 43% (15/35) con il software 3.1.6 a 29% (10/35) con il software 3.3.1, mentre non ci sono state variazioni significative in Sacin e Scond con il passaggio dal vecchio al nuovo software. Questi dati sono comparabili a ciò che è stato visto in precedenza nei soggetti con fibrosi cistica.

S. Natarajan et al (Nottingham, United Kingdom) hanno valutato la fattibilità di home cardiorespiratory sleep studies attraverso un'analisi retrospettiva dei dati del loro centro. Sono stati identificati 50 studi effettuati tra luglio 2020 e agosto 2021. L'adeguatezza di ciascuna componente dello studio è stata valutata soggettivamente dai fisiologi respiratori che hanno fatto i report degli studi come: 1=inadeguata; 2=variabile; 3=eccellente. Per ogni studio è stato calcolato un punteggio di adeguatezza totale (TAS). Il 36% degli studi aveva un AHI anormale il tasso di successo degli

home sleep studies è stato molto alto, al 96%. Questo studio supporta l'implementazione degli home sleep studies.

New insights into diagnostic and experimental pediatric pulmonology; Oral Presentation Section

Marina Attanasi; marina.attanasi@unich.it - Clinica Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata, Università Chieti-Pescara

Laura Petrarca: laura.petrarca@uniroma1.it, Dipartimento di medicina traslazionale e di precisione, “Sapienza” Università di Roma

Tuğba Sismanlar Eyüboğlu da Ankara ci parlava del ruolo della caspase-1 e interleuchina(IL)-18 nel processo di fibrosi polmonare che caratterizza la bronchiolite obliterante post-infettiva (PIBO), rara, ma grave, patologia polmonare soprattutto nei bambini. Negli ultimi anni è stato osservato che l'inflammosoma e l'IL-18 possono giocare un ruolo importante nel processo di fibrosi in molte malattie polmonare. Per tale motivo si conduceva uno studio multicentrico (3 centri di Pneumologia Pediatrica) che reclutava 3 gruppi di bambini: 1 con PIBO (n=21), 1 con pregressa sintomatologia influenzale senza PIBO (n=16), e 1 gruppo di bambini sani (n=39). I livelli di caspase-1, IL-18, IL-18 binding protein (BP), IL-18 receptor (R) e INF- γ erano misurati attraverso ELISA. Si osservavano più bassi livelli di IL-18 e IL-18BP in PIBO e nel gruppo dei bambini con storia di influenza. La spiegazione poteva essere che l'IL-18 doveva essere ridotta al termine dell'infezione virale e che più attivazione di un modello anti-infiammatorio si mostrava in questi pazienti. L'incremento, invece di IL-18R in PIBO suggeriva che i regolatori dell'IL-18 erano attivati in questi pazienti. Nessuna differenza nei livelli di INF- γ era osservata tra i tre gruppi. L'INF- γ può non essere aumentato perché l'infezione virale era passata e l'IL-18 era diminuita nei bambini con PIBO. In conclusione, la caspasi-1 era incrementata nei pazienti con PIBO, suggerendo un ruolo dell'inflammosoma nella fibrosi, nonostante i livelli di IL-18 risultassero bassi. Mediatori, differenti dalla IL-18, possono essere coinvolti nel pathway infiammatorio della PIBO. Inoltre, l'attivazione dell'inflammosoma persiste anche dopo anni da una infezione acuta. Perciò studi immunologici sono necessari per investigare l'azione dell'inflammosoma nei bambini con PIBO e infiammazione cronica per guidare strategie future di trattamento.

Jobst Röhmel da Berlino descriveva i risultati di uno studio prospettico cross-sectional multicentrico, il cui scopo era quello di confrontare la misurazione del Lung Clearance Index (LCI) 2.5, misurato con il multiple breath washout (MBO), tra i bambini in età prescolare con discinesia ciliare primitiva (PCD)(n=27), quelli con fibrosi cistica (CF)(n=34), e bambini sani (n=30). Si osservava un incremento di LCI 2.5 nei bambini con PID (mediana, 9.1; CI 95%, 8.6-10.3) rispetto al gruppo dei sani (mediana, 7.0; CI95%, 6.7-7.1), ($p<0.0001$), ma nessuna differenza con i bambini in età prescolare con CF (mediana, 8.6; CI95%, 8.4-9.7), ($p=0.71$). Inoltre, si osservavano variazioni di LCI in pazienti con PCD sia in relazione all'età che all'ultrastruttura ciliare. Questo studio dimostrava un precoce esordio della malattia polmonare in bambini in età prescolare con PCD. La gravità di malattia della PCD risultava simile a quella della CF in età prescolare. In conclusione, ci sono, quindi dati che supportano l'utilizzo di LCI, come strumento diagnostico non invasivo e come potenziale endpoint in studi clinici, per investigare precocemente i bambini con PCD.

Anne Schlegkendal da Bochum riportava i risultati ottenuto da uno studio che analizzava il pathway L-arginina/ossido nitrico (NO) tra i bambini con PCD (n=24), bambini con CF (n=25) e bambini sani (n=14), discutendo l'eventuale ipotesi che poteva spiegare la riduzione di NO nasale nei bambini con PCD. Livelli di NO nasale <200 ppb/77 ml/min sono caratteristici di PCD. I meccanismi patogenetici in grado di spiegare la riduzione di NO nasale non sono, però, ancora noti. Si valutavano

nell'espettorato, nel plasma e nelle urine, i livelli di differenti metaboliti (L-arginina, metaboliti a valle dell'arginasi, dimetilarginina asimmetrica (ADMA), omoarginina e i metaboliti dell'NO (nitrati e nitriti)), e si confrontavano tra i 3 gruppi. I dati suggerivano un incremento nell'espettorato dell'attività dell'arginasi e dell'ADMA in entrambe le malattie caratterizzate da un'inflammatione di tipo neutrofilica. I ridotti livelli dei metaboliti dell'NO nell'espettorato solo nei pazienti con PCD indicavano un effetto malattia-specifico. I bassi livelli di NO potevano essere spiegati da una alterata attività dell'ossido nitrico sintasi (NOS). Un modello specifico per PCD con alterata attività di NOS si basa sulla ipotesi di un disaccoppiamento meccanico-chimico di NOS1 localizzato nella porzione apicale del citoscheletro delle cellule respiratorie epiteliali. Ulteriori studi sono comunque necessari per validare questa ipotesi.

Astrid Ring da Copenaghen conduceva uno studio cross-sectional retrospettivo che confrontava i risultati ottenuti dall'uso della capacità di diffusione mediante ossido nitrico (DLNO) e il rapporto DLNO/DLCO (capacità di diffusione mediante monossido di carbonio) in bambini, 5-28 anni di età, con una delle seguenti patologie: malattia interstiziale polmonare, CF, PCD, ex-prematuri con displasia broncopolmonare, e malattia cardiaca di Fontan. L'ipotesi di studio era quella di analizzare se i valori di DLNO e DLNO/DLCO potevano meglio riflettere differenti entità di patologie cardio-polmonari, caratterizzate da un'alterazione o dello spessore della membrana alveolo-capillare o del volume polmonare-capillare. In particolare, molto utilizzato nelle patologie polmonari è la misurazione della DLCO. Lo studio della capacità polmonare con l'utilizzo dell'ossido nitrico ha diversi vantaggi: più alta affinità per l'emoglobina; intervallo di tempo di mantenimento del respiro breve. La combinazione di NO e CO potrebbe fornire informazioni separate su membrana alveolo-capillare e volume polmonare-capillare. Si osservavano: valori significativamente più bassi di volume capillare in pazienti con malattia cardiaca di Fontan; "overlap" dei valori di DLNO/DLCO, della permeabilità alveolo-capillare e del volume polmonare-capillare tra le patologie polmonari (chILD, CF, and PCD). La misurazione della DLNO è un metodo utilizzabile nei bambini in età scolare per una complementare e supplementare valutazione delle patologie polmonari.

Nagehan Emiralioglu da Ankara conduceva uno studio per analizzare la relazione tra uno score radiologico, ottenuto mediante TC del torace, e i dati clinico-laboratoristici (PICADAR score) in 117 bambini di età <18 anni con PCD, e valutare il ruolo predittivo dello score radiologico sul declino della funzionalità polmonare. Nessuna correlazione era trovata tra l'età del paziente alla diagnosi, il sesso, il PICADAR score e lo score ottenuto dalla TC del torace. Inoltre, in accordo con la distribuzione lobare, il più alto score era ottenuto nel lobo inferiore di sinistra, seguito dal lobo medio di destra, lobo inferiore di destra, lingua, e lobi superiori. Nella mutazione CCNO, gli scores per bronchiectasie, tappi di muco e ispessimento peribronchiale, e iperinflazione erano più alti rispetto alle altre mutazioni. Correlazioni negative erano trovate tra lo score totale delle bronchiectasie e il FEV₁ (r=-0.47), FVC (r=-0.35), FEF₂₅₋₇₅ (r=-0.42), e FEV₁/FVC (r=-0.29) z scores; così come tra gli scores per i tappi di muco e l'ispessimento peribronchiale, e il FEV₁ z score (r=-0.39). L'aumento dello score per l'infrazione influenzava il declino del FEV₁ di circa 1.1 volte (95% CI: 1.02-1.39; p=0.01), così come alti scores per il lobo destro inferiore influenzava il declino del FEV₁ di circa 1.1 volte (95% CI:1.01-1.2; p=0.04). In conclusione, la valutazione dei risultati radiologici con i parametri di funzionalità respiratoria è importante per determinare la gravità di malattia nella PCD. In questo studio si osservava che nei bambini con PCD era più frequente il coinvolgimento rispettivamente del lobo inferiore sinistro, del lobo medio e inferiore di destra. Gli scores totali per bronchiectasie e ispessimento peribronchiale erano trovati essere più alti in questi pazienti.

Wicharn Boonjindasup dall'Australia valutava, nei bambini che presentavano un "knee pattern" alla spirometria, la presenza di tracheomalacia (TM). Il knee pattern si caratterizza per la presenza di un

plateau durante l'espiazione seguito da una inflessione convessa. Tale forma sembra essere dovuta ad un eccessivo collasso delle vie aeree durante l'espiazione forzata. L'obiettivo dello studio era quello di valutare la prevalenza di TM nei bambini con "knee pattern" alla spirometria, e determinare se i parametri spirometrici e le caratteristiche visive del knee pattern potevano identificare la presenza di TM e la gravità di TM. Dei 1950 bambini, 115 (5.9%) presentavano il knee pattern alla spirometria, 37 erano esclusi o per non aver completato (n=5) o per non aver fatto la broncoscopia flessibile (n=32). Infine, 78 bambini erano inclusi nell'analisi. Di questi, 51 (65.4%) bambini presentavano il knee pattern e TM. Il 35.45% dei bambini presentava TM lieve, il 15.19% TM moderata e l'1.1% TM grave. In conclusione, il knee pattern si riscontra non comunemente nei bambini e non dovrebbe essere considerato una variante normale. Nei bambini con knee pattern, la TM era riscontrata più frequentemente. La presenza di una concavità prima del plateau era la caratteristica con maggior predittività di TM. La spirometria è un utile strumento per investigare la presenza di TM; sebbene ulteriori studi longitudinali prospettici siano necessari.

Annefleur Langedijk da Utrecht valutava nel suo studio l'applicabilità della rilevazione di Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) nella saliva dei bambini con sintomatologia suggestiva di infezione confrontando l'efficacia con l'utilizzo del tampone nasofaringeo. La rilevazione del VRS nella saliva è una metodica non invasiva e meno costosa rispetto al tampone nasofaringeo, ed è stata validata per SARS-CoV2. Con tale metodica è stato possibile rilevare la presenza di VRS in tutti i campioni, mostrando simile carica virale e minore disagio rispetto alla metodica del tampone nasofaringeo.

Lung infections in children: from COVID-19 to postinfectious bronchiolitis obliterans

Luigi Matera; luigi.matera91@gmail.com – “Sapienza” Università di Roma

In questa interessante sessione, si sono avvicendati giovani medici da tutto il mondo a presentare i propri lavori. Argomento principale sono state le infezioni respiratorie, affrontate da diversi punti di vista e studiate in diversi setting di pazienti. Si è discusso di auscultazione digitale, empowerment dei familiari dei bambini affetti da bronchiolite, di microbiota nelle bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica, con particolare riferimento alla discinesia ciliare primitiva e alla terapia antibiotica in caso di infezione da *Pseudomonas Aeruginosa*. Sono stati affrontati inoltre temi come la bronchiolite obliterante post-infettiva, l'epidemiologia del virus respiratorio sinciziale nei pazienti affetti da patologie neuromuscolari, il ruolo clinico della trombocitosi nei pazienti con infezioni delle vie aeree a eziologia virale, il ruolo prognostico della vitamina D nei bambini con wheezing e i markers che permettono di differenziare le infezioni delle vie aeree batteriche da quelle virali. L'argomento centrale della sessione è stato il COVID-19, investigato sia dal punto di vista dell'infezione acuta, sia dal punto di vista delle sue sequele (MIS-C e Long-COVID). È stato inoltre evidenziato come la pandemia da COVID-19 abbia influenzato l'epidemiologia degli altri virus respiratori. Particolarmente interessanti 2 lavori, che hanno valutato le sequele dell'infezione acuta da COVID-19. Il primo studio (Dr. Antoniadi) ha evidenziato che tutti i 77 bambini arruolati a 6 mesi dall'infezione acuta sono guariti senza sequele e senza alterazioni delle prove di funzionalità respiratoria, concludendo che la valutazione pneumologica non è strettamente necessaria nei pazienti asintomatici senza pneumopatie pregresse. Il secondo studio (Dr. Akyan Soydaş) ha valutato la spirometria, la pletismografia e la DLCO a 3 e 6 mesi dall'infezione acuta, dimostrando che i bambini che presentano comorbidità respiratorie e reperti obiettivi e radiologici patologici durante la fase acuta, possono presentare a lungo termine alterazioni della funzionalità respiratoria e necessitano, pertanto, del follow-up pneumologico.

Pediatric Respiratory Diseases

Sergio Ghirardo, ghirardo.sergio@gmail.com - Università di Trieste, IRCCS Burlo Garofolo

La sessione è iniziata con una toccante video testimonianza di una madre che riportava come estremamente positivo l'impatto della NIV sulla vita di suo figlio che ha molta più energia, non si addormenta più in classe, è più attento e riposato.

La prof.ssa Marijke Proesmans dell'Università di Leuven ha parlato della diagnosi di infezioni respiratorie nei bambini e giovani adulti con patologie neurologiche. Tali problematiche costituiscono la prima causa di ospedalizzazione in questi pazienti, riducono la qualità di vita e sono la causa della morte di più del 50% di questi pazienti. Essi possono presentare tosse cronica produttiva, bronchiti croniche, polmoniti ricorrenti, disturbi respiratori del sonno, insufficienza respiratoria cronica e patologia restrittiva. Nel 91% dei casi l'ospedalizzazione è dovuta a polmoniti e i disturbi della deglutizione sono presenti nella quasi totalità dei casi (Kurtul Cakar Cinel G. Ped Pulmonol 2021). Le cause di questa predisposizione sono molteplici: aspirazione, malnutrizione, alterazioni del sonno e della salivazione; inoltre possono associarsi tracheomalacia e immunodeficienze. Il rischio maggiore lo hanno i soggetti che hanno un impairment motorio più accentuato (GMFCS V: non controlla il capo), i disfagici, in particolare se hanno sintomi ai pasti, chi è già stato ospedalizzato per questo problema e/o ha frequentemente sintomi respiratori e/o ha ricevuto più antibiotici e/o è epilettico. In una review sistematica su 37 papers (Blackmore AM et al Child Care Health Dec 2019) le cure dentarie risultavano essere l'unico intervento protettivo per il rischio di polmonite (RR 0.64), mentre il posizionamento di gastrostomia e la fisioterapia si associavano ad un RR maggiore di 2 di sviluppare polmoniti; anche la terapia antibiotica domiciliare o le visite preospedalizzazione si associavano ad un aumento del rischio. La terapia antiacida non impattava sul RR. Ovviamente la relatrice ha sottolineato come i pazienti che necessitano di gastrostomia e FKT respiratoria siano intrinsecamente più a rischio di andare incontro ad una polmonite e come con ogni probabilità non siano questi interventi a determinare l'aumento di rischio anzi. La fluoroscopia deglutitoria può favorire la comprensione della dinamica del paziente e migliorare la gestione della disfagia tramite il posizionamento neutro del capo e l'impiego di consistenze omogenee. La cattiva gestione della saliva può aumentare il rischio di infezioni e di danno polmonare cronico. Inoltre veniva rimarcato come il 62% di questi pazienti presenti dei batteri Gram negativi alle colture respiratorie (Gerdung et al, Lung 2016); *P. aeruginosa* e *S. aureus* sono i più frequenti. Non vi sono evidenze che indichino se opportuno eradicare o meno lo *Pseudomonas* in questi pazienti salvo in caso di associato declino clinico. A seguito degli interventi chirurgici correttivi per scoliosi non vi è evidenza di una riduzione di polmoniti così come rispetto ai benefici dal punto di vista respiratorio di tali interventi vi è poca evidenza (Lehovsky, Arch Dis Child 2021).

Il secondo intervento è stato effettuato dalla prof.ssa Fauroux del Necker Hospital di Parigi che ha parlato dei risultati della Task-force europea sulla ventilazione non invasiva (NIV) a lungo termine nei bambini. Hanno fatto parte della Task-force 18 specialisti da 12 nazioni che si sono basati sulla review Castro-Codesal et al, Sleep medicine review 2016. Gli argomenti trattati nella Task-force sono stati: patologie che potrebbero beneficiare da CPAP/NIV, criteri e location di avvio, equipaggiamento necessario, follow-up, weaning, CPAP/NIV failure, ruolo della CPAP/NIV nelle cure palliative, qualità di vita, educazione dei pazienti alla CPAP/NIV, transizione e aspetti economici e di gestione di risorse relativi all'impiego di CPAP/NIV. Le indicazioni più comuni ad avviare CPAP/NIV sono i problemi delle alte vie aeree, le malattie neuromuscolari, le patologie del sistema nervoso centrale e le patologie cardiorespiratorie. La CPAP è indicata per OSAS tipo II e III; la NIV per

l'ipoventilazione alveolare. L'ipoventilazione non ha una definizione condivisa ma più frequentemente viene definita come una $P_{tCO_2} > 50$ mmHg per $\geq 2\%$ del tempo di sonno o per ≥ 5 minuti consecutivi. L'ideale sarebbe avviare la CPAP/NIV in elezione individuando i pazienti tramite screening e così è fattibile l'avvio ambulatoriale di NIV/CPAP (Fauroux et al, Resp Med 2021). Per la CPAP la pressione di partenza è media è di 4 cmH₂O o l'autoCPAP con pressione terapeutica media di 8 ± 3 cmH₂O; per la NIV la IPAP media è di 8 cmH₂O e l'EPAP di 4 cmH₂O, con pressioni terapeutiche di IPAP 10-14 cmH₂O e EPAP 4-6 cmH₂O, con una frequenza di back-up pari a 2-3 apm in meno rispetto alla respirazione spontanea o a quanto fisiologico. Viene confermato come nei pazienti in CPAP/NIV sia indicata l'analisi del report del ventilatore tramite il built-in software più saturimetria e capnometria e che la poligrafia o polisonnografia è da riservarsi ai casi con controllo subottimale. Viene suggerito di effettuare come minimo una valutazione ad 1 mese, 3 mesi e 6 mesi dall'avvio della CPAP/NIV. Il telemonitoraggio tramite built-in software sembra essere fattibile ma non è ancora validato. Lo svezzamento (weaning) dalla ventilazione avviene nel 6-40%, con probabilità maggiore per pazienti con avvio della CPAP/NIV nel primo anno di vita o sottoposti a interventi chirurgici. Nel paziente terminale l'insufficienza respiratoria è spesso negletta mentre la NIV potrebbe consentire un sollievo dalla dispnea e migliorare la qualità di vita per i pazienti e per le loro famiglie senza l'invasività di una tracheostomia. Alcuni esempi di impiego di NIV come palliazione sono: mucopolisaccaridosi, osteogenesi imperfetta, fibrodisplasia ossificante. Durante l'educazione è mandatorio fornire informazioni sulla patologia e sul razionale della CPAP/NIV nel contesto, spiegare gli obiettivi del trattamento, spiegare l'impiego del device e degli accessori inclusa la pulizia dell'interfaccia, fornire dei consigli anticipatori relativi ai possibili malfunzionamenti del macchinario e informazioni sul follow-up e sulla prognosi. L'efficacia dei libretti illustrativi per i familiari è dimostrata in termini di migliore aderenza al trattamento con CPAP/NIV.

Il Dr Dirk Schramm di Dusseldorf ha parlato della broncoscopia interventistica in età pediatrica. Dal 2017 vi sono state 22 nuove pubblicazioni sulla biopsia transbronchiale, le indicazioni più comuni sono la diagnostica istologica di CLAD e chILD. Tali pubblicazioni non definiscono l'efficacia di tale tecnica biotica per il parenchima o i noduli ma si focalizzano sul riportare la fattibilità e la sicurezza delle nuove tecniche. Tra le nuove tecniche troviamo l'EBUS (Endo-Bronchial UltraSound), il diametro minimo è di 6.6 mm adatto solo ai bambini più grandi. L'EBUS ha dimostrato in 18 pubblicazioni di essere sicuro ed è efficace per la diagnostica di noduli mediastinici (linfomi/leucemie e patologie granulomatoze). Solo 6 di questi 18 studi sono prevalentemente pediatrici e includono ciascuno meno di 60 pazienti. Complessivamente nei pazienti pediatrici la diagnosi è stata raggiunta nel 37-100% dei casi con un'adequazione del tessuto prelevato nel 92-100% dei casi. Complicanze maggiori sono avvenute nello 0.6% dei casi, principalmente desaturazioni. La dilatazione tramite pallone, ha evitato la necessità di intervento nel 65% dei casi, è meno efficiente per stenosi gravi secondo Cotton-Meyer e per stenosi croniche (100% efficacia nelle acute vs 39% nelle croniche). Le complicanze sono rare (atelettasie, tracheiti, pneumomediastino e rare lacerazioni tracheali). Dal 2017 sono stati pubblicati 47 articoli sugli stent endobronchiali di cui 9 su quelli riassorbibili la cui indicazione principale è stata la tracheomalacia (83%) e le anomalie cardiovascolari (56%); ben il 91% è migliorato a breve termine (<3 mesi) ma solo il 35% mantiene tale beneficio nel tempo. Complicanze avvengono nel 21% dei casi (frammentazione dello stent, granulomi, dislocazione, stenosi). Le crioprobe raggiungono i meno 80 gradi istantaneamente e la più piccola ha un diametro di 1.1 mm con un canale di lavoro di 1.2 mm. Il Dr Schramm ha presentato uno studio multicentrico internazionale con 69 procedure pediatriche condotte nel 2021. Di queste, 30 erano per biopsie, 23 per risoluzione di ostruzioni delle vie aeree e 16 per rimozione di corpi estranei. Dei 30 pazienti sottoposti a criobiopsie il 40% era per CLAD, il 40% per chILD e il 10%

carcinoidi. L'8% ha presentato uno pneumotorace e il 4% un sanguinamento. Per le criobiopsie consiglia di mettere in sicurezza le vie aeree ad esempio con un broncoscopio rigido attraverso cui far passare il flessibile con la crioprobe, raccomandata la disponibilità della fluoroscopia e di un ecografo endobronchiale radiale per individuare i vasi; mantenere un tempo di congelamento massimo di 3-4 secondi riduce il rischio di sanguinamento e di pneumotorace. Delle 69 procedure 23 sono state per ripristinare la pervietà delle vie aeree, 45% per granulomi, 25% per tappi mucosi in pazienti con fibrosi cistica, 20% per tumori endotracheali, 10% per bronchiti plastiche. Nel 50% dei casi è stato necessario impiegare ulteriore strumentario (es. palloni dilatatori); la complicanza più frequente è stato il sanguinamento superficiale che è avvenuto nel 44% dei casi; i tessuti sono guariti meglio dopo l'ustione da freddo rispetto a quelle da caldo. In 16 casi la crioprobe è stata impiegata per rimuovere corpi estranei (principalmente frutta a guscio e carote) ed è stata efficace in 11/16 casi (in 1/3 dei casi è stato necessario ulteriore equipaggiamento). L'esperienza è fondamentale per le criobiopsie: il successo viene raggiunto nel 74% dei casi nelle prime 50 broncoscopie e nel 90% nelle successive 50; concomitantemente il rischio di pneumotorace si dimezza passando dal 24% al 12%.

Il quarto intervento è stato condotto dal prof Tingay di Melbourne che si è focalizzato sul monitoraggio della funzione respiratoria nella terapia intensiva. Monitorare la funzione respiratoria è necessario per ottimizzare il trattamento ventilatorio, favorire la diagnosi di malattie, aiutare e guidare il processo clinico-decisionale, descrivere la fisiologia, identificare eventi avversi, prevenire i rischi e ridurre i danni a lungo termine. Va sottolineato come la broncopneumodisplasia (BPD) sia in aumento e come nelle spirometrie effettuate a 8 anni sia diminuito dal 1991 al 2005 il rapporto FEV_1/FVC dei bambini nati pretermine (Doyle et al, NEJM 2017). La dinamica meccanica dell'apparato respiratorio può essere monitorata globalmente tramite le curve ventilatorie consentendone l'ottimizzazione e evitare asincronie. La ventilazione protettiva si basa su PEEP elevate, basso V_T /driving pressure, l'evitare gli estremi della curva di stato (isteresi); la driving pressure è predittiva dell'outcome nell'ARDS. Pertanto nel PALI consensus del 2015 è stata definita l'indicazione a misurare la pressione V_{Te} e il flusso in tutti i bambini intubati. Il monitorare la dinamica respiratoria dei pazienti ventilati diminuisce la FiO_2 necessaria e le asincronie. Impiegare una ventilazione con target volumetrico rende più facile il decision making sui target ventilatori e nel pretermine determina meno BPD, emorragie intraventricolari e pneumotoraci. Per quanto riguarda il monitoraggio della saturazione il prof Tingay riporta come i controlli automatici della SpO_2 aumentano il tempo in cui il paziente rimane nel range ossimetrico rispetto al controllo umano; non vi sono evidenze che ciò sia superiore a lungo termine. L'interpretazione dei monitoraggi ventilatori e delle curve richiede un riconoscimento di un pattern piuttosto che di valori, pertanto necessita di formazione per il personale. I monitoraggi sono prone ad artefatti: perdite dal tubo endotracheale, errori nei bambini più piccoli e problematiche legate al crescente impiego della NIV. Tutti i monitoraggi classici valutano il polmone nella sua globalità ma spesso l'effetto della ventilazione è regionale. Infatti in alcuni casi in corso di ventilazione vi sono contemporaneamente aree polmonari sottoposte a barotrauma ed aree sottoposte ad atelectrauma; tali problematiche se avvengono contemporaneamente si mascherano a vicenda nella valutazione globale del polmone. Una metodica per migliorare la valutazione della ventilazione in termini regionali è l'ecografia del torace in corso di ventilazione. L'ecografia è facile da usare, funziona bene ed ha una forte letteratura di supporto in questo ambito; essa può distinguere se vi sia o meno bisogno di surfattante, aiutare a stabilire la best PEEP ed è molto sensibile nel predire il fallimento della CPAP (88% di sensibilità) e sarebbe più efficace rispetto al clinico nello stabilire il rischio di BPD; l'ecografia è però intermittente e localizzata. Un'altra metodica è l'impedenzometria elettrica tomografia che consente l'individuazione regionale dell'aerazione, del V_T e di definire la meccanica. Tale metodica è continua, non invasiva, semplice da usare e non interferisce con la cura del paziente; può guidare la scelta della PEEP,

identificare eventi avversi ed identificare l'eterogeneità nella ventilazione che è predittiva del rischio di BPD. Da ultimo ha evidenziato come le resistenze oscillatorie possano essere utili nell'identificare bisogno di surfattante, predire l'outcome del pretermine e guidare la scelta della PEEP.

Diagnosis, prevention and management of infectious respiratory diseases - Thematic Poster Session

Enrica Mancino; enricamancino@gmail.com - Dipartimento di medicina traslazionale e di precisione, "Sapienza" Università di Roma

O. Munteanu dalla Moldavia ha indagato le manifestazioni polmonari nei bambini con infezione da SARS-CoV-2 dal punto di vista radiologico. Il quadro radiografico dei bambini con COVID-19 mostra prevalentemente un coinvolgimento dell'interstizio con riscontro di alterazioni a "vetro smerigliato" nel 52.8% (CI 47-58.5) dei casi. L'autore conclude affermando che, a livello polmonare, nei bambini, l'infezione da SARS-CoV-2 si presenta generalmente con un interessamento dell'interstizio polmonare, quadro confermato anche dalla radiografia del torace.

A. Vila-Córcoles dalla Spagna ha presentato un interessante lavoro in cui ha analizzato l'andamento delle polmoniti negli adulti in seguito all'implementazione del vaccino pneumococcico 13-valente (PCV 13) nei bambini. Le polmoniti da pneumococco e quelle causate da altri microrganismi sono aumentate rispettivamente dell'8.5% e dell'11.2% mentre quelle da causa sconosciuta sono diminuite del 6.8%. Questi dati non supportano l'ipotesi che l'aumento della copertura vaccinale in età pediatrica abbia un impatto positivo sull'incidenza delle polmoniti in età adulta.

A. Breslavsky da Israele ha valutato la risposta umorale dopo 3 dosi di vaccino anti SARS-CoV-2 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech); in particolare, il titolo anticorpale delle IgG anti-S (spike) è stato misurato nel corso di un anno: 0-5 giorni prima della seconda dose di vaccino e 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dopo la seconda dose (che corrisponde a 5-6 mesi dopo la terza dose). I risultati hanno mostrato che la terza dose di BNT162b2 è associata a un aumento significativo dei livelli di anticorpi anti-S che, nonostante si riducano nel tempo, rimangono significativamente più alti (fino a 5 mesi dopo) rispetto ai valori riscontrati dopo la seconda dose.

B. Verbruggen dal Belgio ha sviluppato e proposto un metodo non invasivo in grado di diagnosticare la presenza di RNA virale analizzando campioni dell'aria espirata. Questa metodica è stata utilizzata su 29 pazienti con tampone nasofaringeo positivo per SARS-Cov-2 e la percentuale di concordanza positiva tra tampone e la nuova metodica va dal 75% al 92%, senza nessun falso positivo. Verbruggen conclude che, nonostante siano necessari ulteriori studi, questa metodica potrebbe diventare un test utile nell'identificare l'RNA virale e quindi nel diagnosticare infezioni respiratorie di origine virale.

S. Selberg dalla Svezia ha condotto uno studio per cercare di identificare i fattori associati alle forme severe di COVID-19 nei pazienti con asma non controllato. L'autore afferma che i pazienti con forme gravi di COVID-19 hanno un'età maggiore (63.3 vs 50.4 anni, $p<0.001$), un più alto BMI (32.9 vs 28.6, $p<0.001$) e un più basso FEV1 rispetto al predetto (76.8 vs. 83.1, $p<0.001$) rispetto a quelli con forme non gravi di COVID-19.

Lung function testing from preschool age to adolescence: are we done with spirometry? From technical recommendations to real-life use

Valentina Agnese Ferraro; valentinaagnese.ferraro@unipd.it - UOSD Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università degli studi di Padova

La sessione ha visto il succedersi di quattro relazioni sullo studio della funzionalità respiratoria dall'età prescolare all'adolescenza.

La prima relazione, tenuta dalla Prof.ssa Nicole Beydon (Parigi, Francia) riguardava la tecnica dell'interruzione (Rint) che permette facilmente di studiare la respirazione a volume corrente attraverso la misurazione della resistenza respiratoria. Ad oggi, sono disponibili valori di riferimento affidabili nei bambini di età compresa tra i 3 e i 13 anni (altezza tra 90 e 160 cm). Nonostante l'ampia variabilità dei valori basali tra i diversi soggetti, è fondamentale sottolineare che Rint può studiare gli effetti dell'esposizione ad agenti ambientali e di diverse condizioni (tra le quali l'obesità). Inoltre, Rint è un marker sensibile di risposta alla broncodilatazione, identificando come positiva una riduzione del 35% o più di Rint-exp dopo l'inalazione di 400 mcg di Salbutamolo. Rint può infine essere utilizzato durante un test di provocazione bronchiale associato ad un indice di ossigenazione (positivo MTC Rint-insp è + 35% del basale +20% riduzione in tcPO₂ o riduzione di 3 punti in SpO₂; positivo MTC Rint-exp è + 40% baseline + 20% riduzione in tcPO₂ o riduzione di 3 punti in SpO₂).

La seconda relazione, tenuta dal Prof. Enrico Lombardi (Firenze, Italia), riguardava l'utilizzo dell'oscillometria in pediatria. In un primo momento sono state affrontate le questioni tecniche, sottolineando la sua fattibilità ($\geq 80\%$) sia nel lattante che nel bambino in età prescolare (dove l'oscillometria ha una più alta fattibilità rispetto alla spirometria, 79% vs 61%) e la buona disponibilità di attrezzature commerciali (con procedure operative standardizzate e attrezzature specifiche). Quindi il Prof. Lombardi ha affrontato la tematica dei valori di riferimento mostrando come i lavori pubblicati da *King GG et al* (ERJ 2020; 55:1900753) e da *Kaminsky DA et al* (Eur Respir Rev 2022 Feb 9;31:210208) presentino valori di riferimento simili tra loro ma non sovrapponibili. A tal proposito è attualmente attivo un network facente parte del "Global Lung Initiative network" per raccogliere i dati e produrre dei valori di riferimento riconosciuti a livello internazionale. Infine, il Prof. Lombardi ha puntualizzato le applicazioni cliniche dell'oscillometria in pediatria sia per discriminare popolazioni di pazienti con una specifica patologia dai controlli sani sia, come riportato sempre più frequentemente, per il follow-up a lungo termine. A tal proposito sono stati riportati studi pubblicati sull'utilizzo di tale tecnica in bambini asmatici (analisi degli effetti della terapia di mantenimento, predizione della perdita di controllo, studio della variabilità quotidiana), in bambini nati pretermine, nello studio dell'ostruzione delle vie aeree nel bambino, nello studio del rischio di sviluppare pneumopatie in lattanti sani di origine africana.

La terza relazione, tenuta dal Prof. Paul Robinson (Sydney, Australia), si è focalizzata sul "Multiple-Breath Wash Out" (MBW) descrivendone il ruolo dalle raccomandazioni tecniche all'utilizzo nella clinica. Innanzitutto sono stati elencati i vantaggi del MBW rispetto alla spirometria, la quale non è in grado di descrivere in maniera appropriata la funzionalità respiratoria delle vie aeree periferiche. Il MBW è stato inizialmente utilizzato per lo studio del paziente con Fibrosi Cistica (Robinson PD et

al. Consensus statement for inert gas washout measurement using multiple- and single- breath tests. Eur Respir J. 2013 Mar;41(3):507-22) e attualmente è facilmente accessibile, anche grazie ai numerosi sforzi per validare i diversi dispositivi utilizzati, e si sta avviando verso la sua integrazione nell'attività clinica di routine. In particolare, per i bambini in età prescolare sono state pubblicate delle raccomandazioni nel 2018 per l'esecuzione del test e per l'analisi dei dati (Robinson PD et al., ATS Assembly on Pediatrics. Preschool Multiple-Breath Washout Testing. An Official American Thoracic Society Technical Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Mar 1;197(5):e1-e19). In questo momento la sfida per la comunità scientifica è capire quale gas tracciante utilizzare (azoto oppure SF₆) e a quali pazienti prescrivere tale indagine (ad esempio il MBW non è necessario a tutti i pazienti con FC). Il Prof. Robinson ha poi concluso la sua relazione descrivendo l'esperienza del *Children's Hospital at Westmead* a Sydney.

La quarta relazione, tenuta dal Prof. Graham Hall (Sydney, Australia), ha analizzato la spirometria dalle implicazioni delle nuove raccomandazioni alla spirometria eseguita a domicilio durante la pandemia. Recentemente sono stati pubblicati degli standard tecnici sull'interpretazione delle prove di funzionalità respiratoria (Stanojevic S, et al. ERS/ATS technical standard on interpretive strategies for routine lung function tests. Eur Respir J. 2022 Jul 13;60(1):2101499). I valori di riferimento riconosciuti a livello internazionale sono quelli della *Global Lung Function Initiative* (GLI) e devono essere valutati tramite il valore di Z-score, che permette di identificare i seguenti tre livelli di gravità della riduzione della funzionalità respiratoria: Z-scores >-1.645 sono valori normali; Z-scores tra -1.65 e -2.5 sono indicativi di riduzione lieve; Z-scores tra -2.51 e -4 sono indicativi di una riduzione moderata; Z-scores <-4 sono indicativi di riduzione severa. Per quanto riguarda il test di broncodilatazione (BD), il Prof. Hall ha sottolineato che il cambiamento di FEV1 e FVC (considerato positivo se >10%) deve essere espresso come percentuale rispetto al valore predetto: $[(\text{valore post-BD} - \text{valore pre-BD}) * 100] / \text{valore predetto}$. Questa formula permette infatti di minimizzare il bias dovuto al sesso e all'altezza del paziente. E' importante ricordare che le prove di funzionalità respiratoria sono soggette ad incertezza, perché i valori misurati possono variare nello stesso individuo se eseguiti in due momenti diversi, perché è variabile la probabilità pre-test di avere la malattia e perché i valori di riferimento possono non essere del tutto appropriati alla popolazione che si sta analizzando. Il Prof. Hall ha quindi descritto pro e contro dell'esecuzione della spirometria a domicilio: PRO sono principalmente la sua esecuzione nel reale setting in cui il paziente vive, la maggior frequenza con cui può essere eseguita, la possibilità di associare una valutazione in via telematica; CONTRO sono principalmente la difficile valutazione dell'accuratezza nell'esecuzione della manovra, la necessità di training del paziente e la necessità di avere un paziente che sia confidente nell'utilizzo dei dispositivi digitali. Sono stati quindi citati diversi studi pubblicati recentemente sull'utilizzo della spirometria a domicilio, sottolineando che la spirometria a domicilio non può sostituire le visite ambulatoriali, necessita di adeguato training per migliorarne l'accuratezza e rimane non ben definita la frequenza con cui eseguirla.