

INDICE

Editoriale

View point

Luigi Terracciano

Il polmone nelle malattie sistemiche

Lung involvement in systemic diseases

Sacco Oliviero, Volpi Stefano, Panigada Serena

Il bambino con patologia respiratoria cronica: il ruolo dell'infermiera

Child with chronic respiratory disease: role of the Nurse

Marisa Sacco, Natascia Annaloro, Paola Barbierato, Emilia Rufini, N. Scavino, S. Soldini D. Tangolo, C. Tinari, Elisabetta Bignamini

Ventilazione Non Invasiva a lungo termine in Pediatria

Pediatric long term Non Invasive Ventilation

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Francesca Petreschi, M. Giovanna Paglietti, Serena Soldini Renato Cutrera

Apnee ostruttive del sonno

Obstructive sleep apnea

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti, Ottavio Vitelli

Un caso di apparente asma resistente alla terapia

A case of apparent treatment-resistant asthma

Nicola Ullmann, Monica Malamisura, Francesca Petreschi, Sergio Bottero, Paolo Tomà, Alessandro Inserra, Paola Francalanci, Anna Maria Zicari, Renato Cutrera

Premi SIMRI 2015

SIMRI awards 2015

Pneumologia Pediatria

Volume 15, n. 60 - dicembre 2015

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di febbraio 2016

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; le parole chiave, invece, in italiano e in inglese (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1.700 caratteri, 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, an-

che 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 A:

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 inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Cari colleghi,

Come è ormai tradizione ed impegno, vi proponiamo in questo numero della rivista alcuni tra i più interessanti contributi dal nostro congresso nazionale 2015, presieduto dal dott. Renato Cutrera, Presidente SIMRI ed organizzato dai consiglieri SIMRI dott.ssa Elisabetta Bignamini e dott Massimo Landi. Il convegno si è tenuto a Torino dal 22 al 24 ottobre, nella prestigiosa sede del Lingotto, sintesi di tradizione e progresso, nello spirito di solidità ed innovazione che anima la nostra società.

Il programma scientifico ha offerto innumerevoli argomenti di primario interesse e una nutrita serie di attività collaterali alle sessioni principali e come sempre la scelta degli argomenti è stata guidata soprattutto dal criterio di selezionare contributi che non fossero stati trattati negli ultimi numeri, senza far torto alla qualità delle tante relazioni meritevoli. Abbiamo quindi operato una dolorosa selezione, che non rappresenta la totalità la ricchezza del nostro Congresso, che per essere colta richiede la presenza fisica di tutti noi, come insostituibile occasione per l'arricchimento culturale e per rinsaldare legami tradizionali e stabilirne di nuovi.

Il primo articolo è una efficace *review* sul coinvolgimento del polmone nelle collagenopatie o connettiviti, gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie croniche coinvolgenti meccanismi di autoimmunità, redatta dal Prof. Oliviero Sacco, Responsabile dell'UOC pneumologia allergologia e fibrosi cistica istituto G. Gaslini Genova. Gli aspetti diagnostici, patogenetici e terapeutici sono chiaramente esposti e completati da un completo corredo di immagini.

A seguire, una novità per la nostra rivista: un contributo di alcuni membri delle equipe infermieristiche della struttura complessa di pneumologia, presidio "Regina Margherita" di Torino, della UO di pneumologia pediatrica di Padova, e della UOC pneumologia pediatrica, Ospedale Bambino Gesù, coordinate dalla Prof.ssa Bignamini, che fornisce un'utilissima puntualizzazione sul ruolo attivo di tutti gli attori che sono coinvolti (medici di diverse specialità, infermieri, fisioterapisti, assistenti sociali, psicologi, insegnanti, *caregiver* ed altri) nella *care* del bambino con pneumopatie croniche, offrendo spunti e consigli anche organizzativi oltre che culturali per un sistema basato sulle competenze.

Il lavoro del Prof. Pavone, dell'UOC pneumologia pediatrica, dell'ospedale Bambino Gesù, sulla ventilazione non invasiva a lungo termine in pediatria, fornisce una attenta ricognizione delle indicazioni alla terapia supportata da una accurata revisione della letteratura sull'argomento. Ancora nella sezione dedicata agli articoli, un'esaustiva *review* sulle apnee ostruttive del sonno della Prof.ssa Maria Pia Villa, che in una eccellente sintesi, passa in rassegna tutti gli aspetti di questa condizione, dalla diagnosi, alla terapia, alle comorbidità, delineando la necessità di un approccio multispecialistico. Completa questa sezione, un articolo del Dott. Ullmann, che riporta un interessante caso clinico in cui un quadro suggestivo di asma allergico mascherava una condizione decisamente differente, esempio della necessità di revisione diagnostica e di approfondimento nei casi di asma refrattario alla terapia.

Come negli anni scorsi un'ampia sezione è dedicata ai giovani ricercatori della SIMRI, vincitori dei premi per le migliori comunicazioni. I lavori premiati spaziano da argomenti di ricerca avanzata a report di esperienze cliniche, e testimoniano tutti la creatività, la dedizione e la profondità dei più giovani colleghi che rappresentano il futuro della nostra società. La metabolomica nelle infezioni respiratorie ricorrenti, l'eziologia delle polmoniti nei paesi a basse risorse, i fattori predittivi delle esacerbazioni asmatiche, i livelli di leptina nei pazienti asmatici obesi, e la valutazione dell'utilizzo di un Indice Composito nella severità dell'asma, sono gli argomenti oggetto delle comunicazioni ed efficacemente riassunti nei lavori pubblicati.

Buona lettura e a rivederci per il prossimo numero di cui potete trovare l'anteprima nelle ultime pagine di questo fascicolo.

Luigi Terracciano

Il polmone nelle malattie sistemiche

Lung involvement in systemic diseases

Oliviero Sacco¹, Stefano Volpi², Serena Panigada³

¹*UOC Pneumologia Allergologia e Fibrosi Cistica, Istituto G. Gaslini, Genova.*

²*UOC Pediatria II, Istituto G. Gaslini, Genova.*

³*UOC Pronto Soccorso e Medicina D'Urgenza Pediatrica, Istituto G. Gaslini, Genova.*

Corrispondenza: Oliviero Sacco **email:** olivierosacco@gaslini.org

Riassunto Il coinvolgimento polmonare nelle malattie sistemiche è molto comune nelle collagenopatie o connettiviti, gruppo eterogeneo di malattie infiammatorie croniche su base immunologica, coinvolgenti meccanismi di autoimmunità. Vi sono inoltre anche altre malattie, come le interferonopatie, descritte recentemente, e la proteinosi alveolare secondaria a malattie ematologiche, che presentano un coinvolgimento del parenchima polmonare.

Parole chiave: connettiviti, Scleroderma sistemica, Interferonopatie, Proteinosi polmonare alveolare, Fibrosi polmonare, Stimolatore del gene IFN di tipo I, vasculopatia ad esordio infantile associata a stimolatore del gene IFN di tipo I.

Key words: connective tissue disease, Systemic scleroderma, Interferonopathies, Pulmonary alveolar proteinosis, Pulmonary fibrosis, Stimulator of Type I IFN gene, STING-Associated Vasculopathy with onset in Infancy.

LE CONNETTIVITI

Le connettiviti, pur essendo malattie molto eterogenee, mostrano alcune caratteristiche cliniche comuni, in quanto facilmente inducono infiammazione immunomediata, anche con meccanismi autoimmunitari, del tessuto connettivo in genere, nonché delle membrane sierose e dei vasi sanguigni dei vari organi. Il coinvolgimento polmonare rispecchia i differenti meccanismi eziopatologici in atto nella collagenopatia di base: vasculite, reazioni granulomatosi, infiammazione e fibrosi interstiziale. Poiché il polmone presenta un'abbondante letto vascolare ed una grande quantità di tessuto connettivo, è un organo bersaglio facilmente coinvolto in queste malattie.

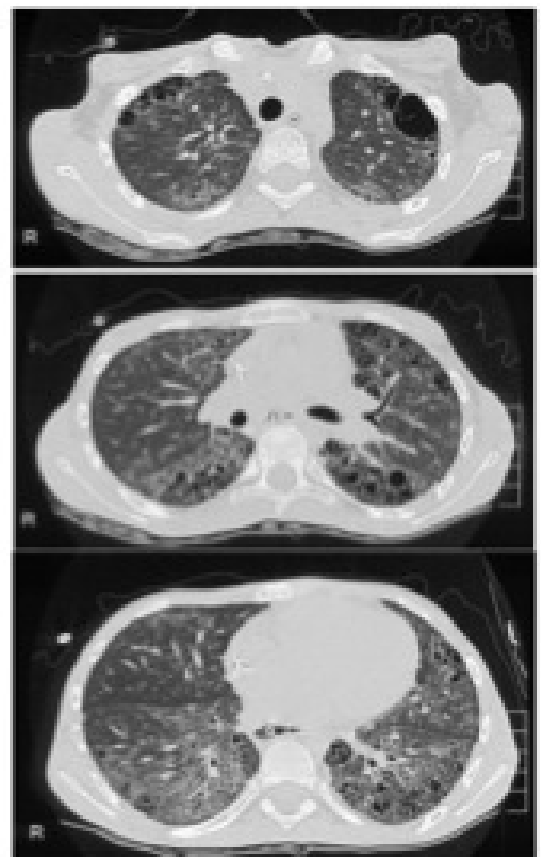
La frequenza del coinvolgimento polmonare varia in base a tipo di connettivite e criteri clinici, fisiopatologici o radiologici che vengono impiegati nel diagnosticare le alterazioni polmonari. I test di funzionalità polmonare sono molto sensibili nel determinare il coinvolgimento polmonare, che già nelle fasi precoci induce alterazioni di tipo restrittivo. La TC ad alta risoluzione è anche più sensibile della spirometria nel determinare il coinvolgimento del parenchima polmonare, anche se chiaramente non può essere eseguita con la stessa frequenza con cui si può eseguire una spirometria di controllo. Alla TC del torace, le alterazioni più comunemente riscontrate sono l'ispessimento dell'interstizio fino a bande dense parenchimali, la comparsa di opacità a vetro smerigliato (*groundglass*) o a favo d'ape (*honeycomb*), alterazioni bronchiectasiche da trazione da parte del parenchima limitrofo fibrotico ed aree di intrappolamento d'aria o "*air trapping*" (1,2). Le connettiviti che più facilmente sono accompagnate da coinvolgimento polmonare sono la scleroderma sistemica, il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la dermatomiosite e la granulomatosi di Wegener (3). I quadri anatomopatologici tipici del coinvolgimento polmonare nelle connettiviti dimostrano il simultaneo interessamento delle diverse strutture anatomiche del polmone, con la presenza nello stesso campione biotico di lesioni acute, subacute o croniche, il che dimostra come il danno tissutale sia un processo in divenire che istologicamente presenta caratteristiche senza una particolare specificità, indistinguibile dalla polmonite interstiziale idiopatica. Lo stato iniziale si pensa sia comunque rappresentato da una fase infiammatoria, che poi lentamente evolve in una fase più tardiva in cui l'infiammazione genera reazione fibrotizzante, che ne rappresenta l'evoluzione e la fase finale. Mentre la reazione infiammatoria può ancora essere abbastanza facilmente aggredita

con i farmaci antiinfiammatori ed immunosoppressori disponibili, quando poi la lesione evolve nella seguente reazione fibrotizzante, la gamma dei farmaci a nostra disposizione diventa molto ristretta e di efficacia molto minore e non abbiamo in realtà a disposizione alcun farmaco che riesca veramente a bloccare la progressione da infiammazione a fibrosi, fase che viene interpretata come un punto di non ritorno (4).

Queste considerazioni possono aiutare a capire come, tra le connettiviti, quella che dà maggior coinvolgimento polmonare sia la sclerodermia sistemica, che inizia generalmente con il fenomeno di *Raynaud* (atrofia della cute delle mani e del viso), ma la cui prognosi finale dipende essenzialmente dall'estensione e dalla gravità del coinvolgimento viscerale/polmonare, dove induce alterazioni essenzialmente fibrotiche (figura 1).

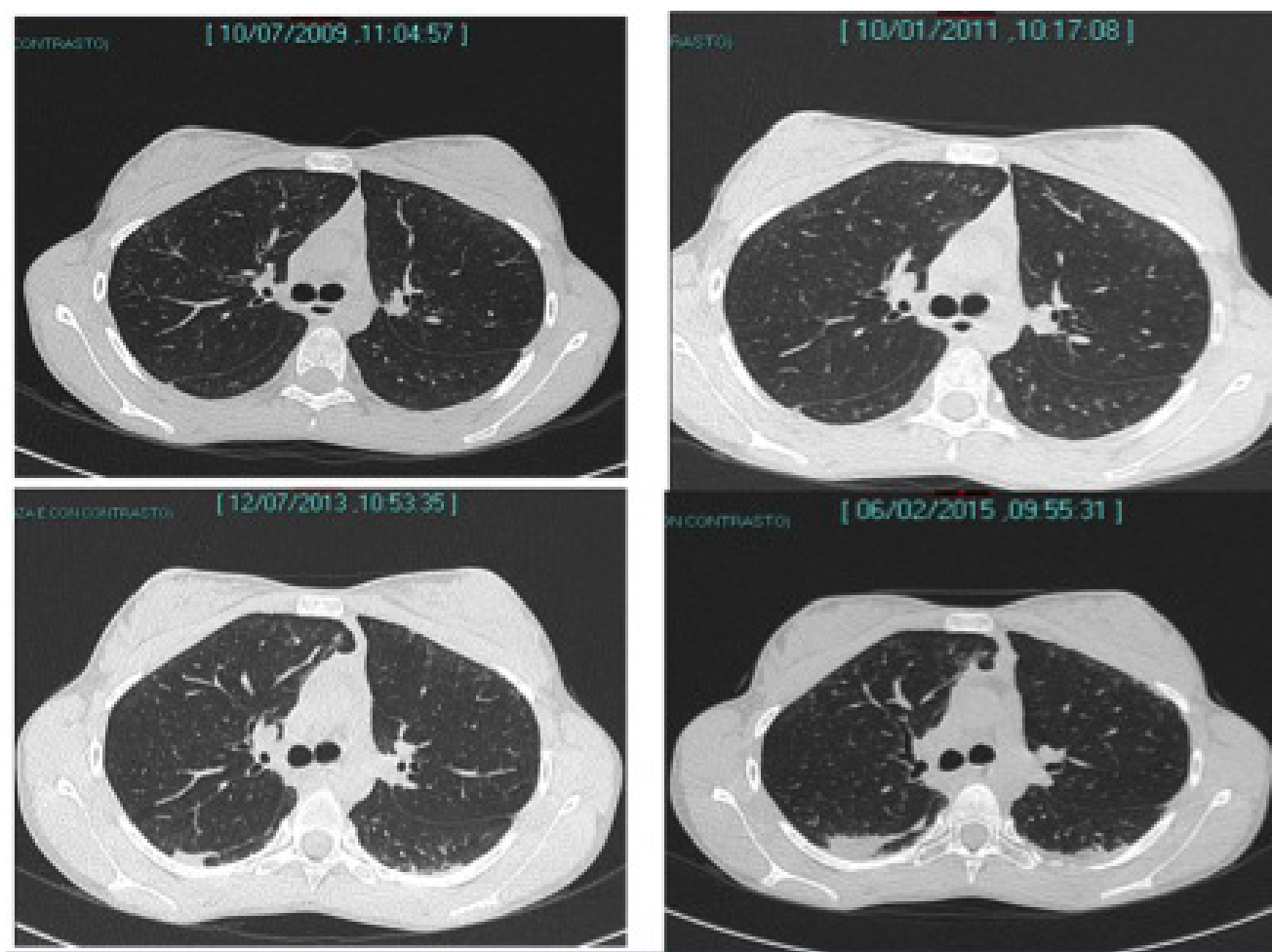
Il coinvolgimento polmonare è praticamente sempre presente nel decorso clinico della malattia e si pensa sia indotto da un iniziale danno all'endotelio del piccolo circolo ed all'epitelio

Fig. 1. Esteso coinvolgimento del parenchima polmonare in una paziente di 19 anni con sclerodermia sistemica e grave deficit funzionale di tipo restrittivo.



del parenchima, che progredisce in maniera subdola e conduce rapidamente alla fibrosi delle strutture coinvolte, senza quasi determinare uno stadio infiammatorio intermedio. La scarsa presenza di una fase infiammatoria intermedia rende quindi poco trattabile il coinvolgimento polmonare nella sclerodermia sistemica. Nel trattamento di questa malattia sono stati impiegati vari farmaci, con meccanismi d'azione molto diversi, come il Rituximab (anticorpo monoclonale anti-linfociti B, che si lega al recettore CD_{20}), il Bosentan (antagonista del recettore dell'endotelina-1), l'Imatinib (inibitore della tirosina chinasi) ed il perfenidione, con un effetto diretto antiinfiammatorio ed anti fibrotico (5). Nel complesso questi diversi farmaci o non hanno dimostrato efficacia significativa o riescono tutt'al più a rallentare il graduale peggioramento della funzione polmonare (figura 2).

Fig. 2. Scleroderma sistemica. Graduale coinvolgimento polmonare in una paziente di 20 anni pluritrattata con varie terapie antiinfiammatorie. Il risultato terapeutico è da considerarsi buono, anche se vi è una lenta progressione verso la fibrosi.

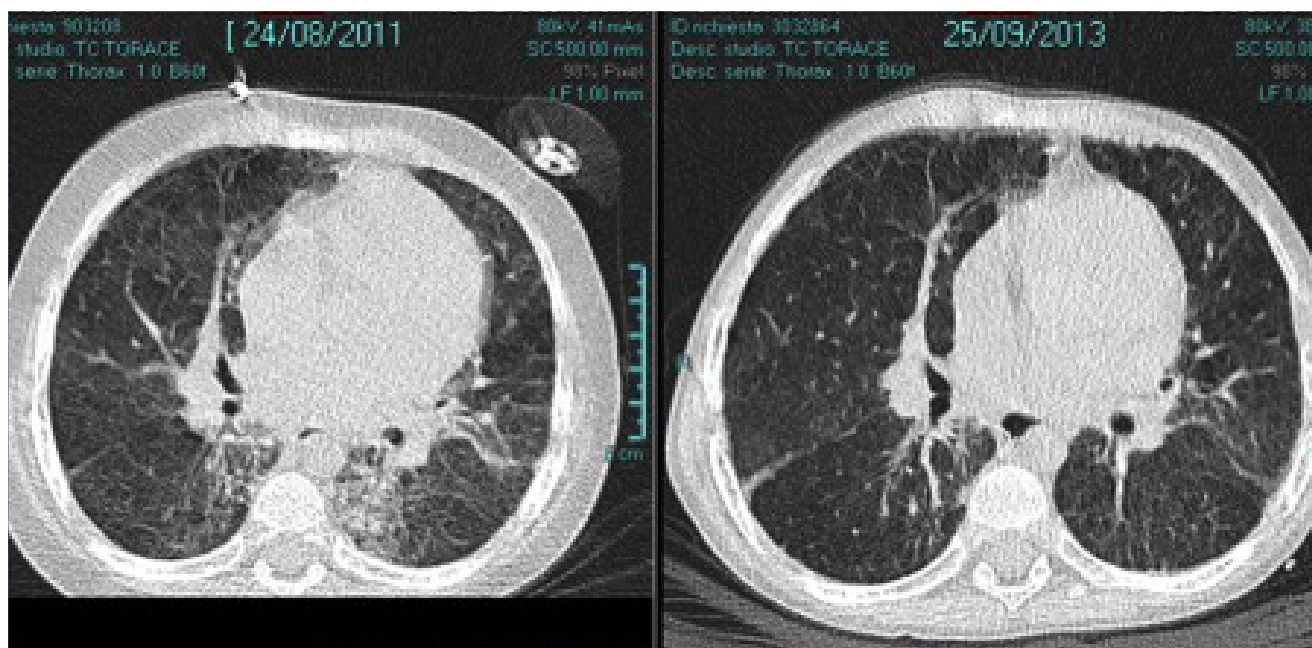


LE INTERFERONOPATIE

Gli interferoni sono molecole secretorie che rappresentano una delle prime difese cellulari contro i patogeni e che vengono suddivise in tre classi (I, II, e III), di cui la prima è particolarmente importante nella risposta difensiva contro le infezioni virali. Nel 2011 per la prima volta si è proposto che diverse malattie, tra cui la sindrome di Aicardi-Goutières, che presenta una grave e progressiva encefalopatia simile a quella che si può avere nelle infezioni congenite del SNC, nonché forme familiari di LES, avessero in comune una causa genetica unificante, ovvero la mancata regolazione della produzione degli IFN di classe I, con loro conseguente iperproduzione/*up regulation* (6). Negli anni seguenti si è poi scoperto come anche altre malattie genetiche siano correlate ad una *up regulation* della produzione degli IFN. Tra queste va citata, per le sue implicazioni a livello polmonare, la SAVI, acronimo che deriva da *Stimulator of Type I IFN Gene* (STING)-Associated Vasculopathy with onset in Infancy (7, 8). Mutazioni che attivano, in maniera diretta o indiretta, i geni STING, coinvolti nella cascata di attivazione dell'IFN, causano una iperproduzione di base di IFN-I beta anche in assenza di *triggers* infiammatori. Si instaura quindi una condizione clinica che simula uno stato di infiammazione cronica anche in assenza di ogni agente patogeno ed il paziente può presentare episodi febbrili, malessere generalizzato, anemia cronica, ritardo di crescita, lesioni necrotiche a livello cutaneo, nonché coinvolgimento polmonare caratterizzato da un'interstiziopatia diffusa fino alla comparsa di insufficienza respiratoria con O₂-dipendenza. Le lesioni cutanee, talvolta con coinvolgimento anche delle mucose, sono generalmente localizzate al viso ed alle estremità ed all'esame biotipico presentano diffusa infiltrazione infiammatoria, per lo più neutrofila, delle pareti capillari, che può condurre anche

alla formazione di microtrombi. Il coinvolgimento polmonare inizia in maniera subdola, con interessamento dell'interstizio che poi nel lungo periodo conduce ad evoluzione fibrotizzante. Le biopsie polmonari dimostrano infiltrati sparsi a prevalenza linfocitaria e clinicamente il paziente presenta tosse ricorrente, tachipnea ed anche comparsa di ossigeno-dipendenza. La radiografia standard del torace mostra un modico ispessimento dell'interstizio e spesso anche iperinsufflazione. La TC spesso mostra quadri che variano dall'ispessimento diffuso dell'interstizio alle lesioni a vetro smerigliato o alla presenza di bronchiectasie (figura 3).

Fig. 3. TC torace di una paziente di 6 anni affetta da *Stimulator of Type I IFN Gene (STING)-Associated Vasculopathy with onset in Infancy*, prima e dopo due anni di terapia steroidea giornaliera a basso dosaggio. L'interstiziopatia mostra netto miglioramento, cui si associa clinicamente la scomparsa di necessità di ossigenoterapia.



Da quanto finora esposto si evince che in ogni paziente che presenti una patologia interstiziale polmonare nel contesto di uno stato di infiammazione sistemica tipo LES bisogna porre in diagnosi differenziale anche le interferonopatie. Nelle interferonopatie di tipo I, ovvero che interessano l'iperproduzione dell'IFN I, la diagnosi si pone dimostrando, tramite l'esame *Blood Interferon Signature*, l'iperattivazione di una costellazione di geni la cui espressione è stimolata appunto dall'IFN I (9). Poiché la SAVI è una malattia di recente descrizione, al momento non vi sono schemi terapeutici consolidati. I pazienti finora descritti sono stati trattati o con alte dosi di metilprednisolone endovena o con prednisone per os, nonché mediante somministrazione endovena di immunoglobuline durante le fasi acute. Vi sono solo casi aneddotici in cui sono state impiegate altre terapie, come il metotrexate, il mycofenolato, farmaci antimalarici, nonché farmaci biologici come gli l'infliximab ed il rituximab. Alla luce dei meccanismi eziopatogenetici responsabili della SAVI e mutuando l'esperienza da altre interferonopatie in cui si sono avuti risultati incoraggianti con l'uso degli inibitori delle Janus Kinasi (JAK), sono in corso studi clinici che coinvolgono questi inibitori. Le JAK sono una famiglia di tirosin-kinasi coinvolte nella trasduzione dei segnali intracellulari mediati dalle citochine attraverso la via JAK-STAT. Alcuni pazienti trattati finora con i JAK1/2-inibitori hanno presentato una discreta risposta terapeutica, con miglioramento clinico e riduzione della dose di terapia steroidea (10).

LA PROTEINOSI POLMONARE ALVEOLARE (PAP)

La PAP è una malattia rara caratterizzata da accumulo di surfactante in eccesso negli spazi alveolari per deficitaria *clearance* da parte dei macrofagi, con conseguente dispnea ingravescente.

te ed insufficienza respiratoria. Pertanto, negli alveoli si accumulano proteine del surfactante in eccesso, con una conseguente diminuzione degli scambi alveolo-capillari. In questi pazienti la TC del torace dimostra diffuse lesioni tipo *ground-glass* ed ispessimento dei setti interlobulari. Le biopsie polmonari mostrano un'architettura alveolo-capillare conservata e gli spazi alveolari ripieni di materiale amorfo eosinofilo PAS-positivo.

Si riconoscono tre forme di PAP:

Congenita. Forma più rara, in cui la mutazione dei geni che codificano per il recettore del *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) determina la perdita di funzione regolatoria mediata da questa citochina sulla *clearance* macrofagica del surfactante.

Primaria. Forma più comune (90% dei casi), che riconosce un'eziologia autoimmune per la presenza di anticorpi anti GM-CSF, con conseguente degradazione della citochina e quindi assente attività modulatoria sui macrofagi alveolari.

Secondaria. Si associa generalmente a tumori, soprattutto di derivazione ematologica, o a massicce terapie immunosoppressive in pazienti sottoposti a trapianto di organi o di cellule staminali ematopoietiche.

Si ipotizza che la PAP secondaria, che si associa nella maggior parte dei casi alla sindrome mielodisplastica ed alla leucemia mieloide cronica, si verifichi per disfunzione dei macrofagi alveolari (11). Comunque, tale condizione spesso è transitoria e si risolve con la remissione della malattia ematologica di base ottenuta mediante trattamenti chemioterapici o trapianto di midollo, a seguito della ricostituzione di un normale e normofunzionante pool di macrofagi alveolari.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al. *Thoracic manifestations of collagen vascular diseases*. Radiographics 2012; 32: 33-50.
- (2) Jokerst C, Purdy H, Bhalla S. *An overview of collagen vascular disease-associated interstitial lung disease*. SeminRoentgenol 2015; 50: 31-39.
- (3) Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. *Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement*. EurRespir J 2009; 33: 882-96.
- (4) Chartrand S, Fischer A. *Management of connective tissue disease-associated interstitial lung disease*. Rheum Dis Clin North Am 2015; 41: 279-294.
- (5) Denton CP. *Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis*. Clin Med (Lond) 2015; 15: S58-S63.
- (6) Crow YJ. *Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity*. Ann NY Acad Sci 2011; 123: 91-8.
- (7) Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. *Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome*. N Engl J Med 2014; 371: 507-518.
- (8) Ahn J, Barber GN. *Self-DNA, STING-dependent signaling and the origins of autoinflammatory disease*. Curr Opin Immunol 2014; 31: 121-126.
- (9) Jeremiah N, Neven B, Gentili M, et al. *Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations*. J Clin Invest 2014; 124: 5516-55220.
- (10) Fremont ML, Bessis D, Jeziorski, et al. *Efficacy of JAK1/2 inhibition in two children with inherited STING-activating mutation*. Abstract at PREs YIM congress 2015.
- (11) Chaulagain CP, Pilichowska M, Brinckerhoff L, et al. *Secondary pulmonary alveolar proteinosis in hematologic malignancies*. Hematol Oncol Stem Cell Ther 2014; 7: 127-235.

Il bambino con patologia respiratoria cronica: il ruolo dell'infermiera

The child with chronic respiratory disease: role of the Nurse

Marisa Sacco¹, Natascia Annaloro², Paola Barbierato³, Emilia Rufini⁴, Natascia Scavino¹, Serena Soldini⁴, Domenico Tangolo¹, Cristina Tinari², Elisabetta Bignamini²

¹AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Regina Margherita Direzione.

²AOU Città della Salute e della Scienza di Torino Presidio Regina Margherita SC Pneumologia.

³Pronto Soccorso Pediatrico Dipartimento per la salute della Donna e del Bambino Azienda Ospedaliera di Padova.

⁴Roma Ospedale Bambino Gesù SC Pneumologia Pediatrica.

Corrispondenza: Elisabetta Bignamini **email:** ebignamini@cittadellasalute.to.it

Riassunto I cambiamenti intervenuti nei fattori determinanti la salute infantile hanno portato ad una riduzione dell'incidenza e della gravità delle patologie acute e ad un aumento delle patologie croniche. Il saper riconoscere il ruolo attivo di tutti gli attori che sono coinvolti (medici di diverse specialità, infermieri, fisioterapisti, assistenti sociali, psicologi, insegnanti, *caregiver* ed altri) porta a lavorare in modo coordinato, partecipante, cooperante, integrato e non competitivo, in un sistema basato sulle competenze piuttosto che sull'autoreferenzialità, favorendo un clima di crescita, condivisione e confronto. Questo è il senso delle esperienze descritte.

Parole chiave: malattie respiratorie croniche, infermiera *case manager*, piano di formazione strutturato, *caregiver*.

Key words: chronic respiratory disease, case manager nurse, structured education programme, caregiver.

INTRODUZIONE

Le patologie respiratorie croniche, in particolare quando presentano un quadro di insufficienza respiratoria cronica, hanno spesso causa multifattoriale e comprendono malattie rare di difficile diagnosi e gestione complessa, che richiedono il coinvolgimento di più professionalità e specialisti sanitari. È quindi indispensabile che i bambini affetti e le loro famiglie non siano lasciati soli, ma vi sia la costruzione di percorsi volti a garantire un'assistenza continuativa, spesso supportata da tecnologia tra ospedale e territorio.

L'organizzazione di una rete ospedale-territorio che tenga conto della necessità di provvedere sia ad un'assistenza a domicilio del minore sia ad una forma di assistenza ospedaliera mirata ed appropriata alle esigenze specifiche del malato e della sua famiglia è un passo fondamentale del percorso assistenziale e della presa in carico globale. L'approccio al bambino deve comunque tenere sempre conto delle sue peculiarità biologiche, evolutive, cliniche, psico-relazionali, sociali ed educative, con particolare attenzione ad un appropriato inserimento nella comunità sociale. Per tali motivi risulta fondamentale realizzare modelli organizzativi mirati, che puntino il più possibile a ridurre i ricoveri ospedalieri, spesso lunghi e inappropriati, e che potenzino le attività ambulatoriali, rendendole in grado di gestire la maggior parte delle fasi del percorso evolutivo e spesso degenerativo di ciascun paziente e che siano di sostegno attivo e concreto per la famiglia. Inoltre, la riduzione dei tempi di degenza e dei ricoveri migliora la qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie, favorendo l'inserimento dei piccoli nella vita sociale, nonché la diminuzione della spesa sanitaria, garantendo comunque prestazioni di qualità.

A livello infermieristico, il modello organizzativo assistenziale più indicato è quello del *case management*, o gestione del caso. L'infermiera *case manager* di riferimento svolge una funzione operativa, che si concretizza nel supportare l'integrazione delle risposte sanitarie intorno al paziente e alla sua famiglia, facendo specifica attenzione all'appropriatezza e ai costi degli

interventi; inoltre, fornisce supporto e incoraggiamento individuale, eseguendo interventi appropriati e mirati al raggiungimento della sicurezza e dell'autonomia personale dell'individuo e della sua famiglia. Le infermiere diffondono la cultura del *nursing* come disciplina assistenziale con competenze tecniche, relazionali ed educazionali specifiche. In particolare, la componente relazionale, nel garantire la continuità di cura, porta l'utente ed i suoi familiari ad instaurare un rapporto di fiducia con il gruppo infermieristico, con conseguente gratificazione di entrambe le parti.

Di seguito una panoramica di modelli organizzativi diffusi sul territorio nazionale, in cui la figura professionale dell'infermiera ha un ruolo centrale dal punto di vista della gestione, delle cure e dello sviluppo di strumenti e di competenze diagnostico-assistenziali.

PADOVA, L'ARRIVO IN OSPEDALE: TRIAGE INFERMIERISTICO E MONITORAGGIO DELLE CONDIZIONI CLINICHE

Il bambino con patologia cronica che accede al pronto soccorso rappresenta per il triagista una duplice sfida. Da un lato vi è la necessità di garantire un accesso rapido ed efficace alle cure mediche. Infatti, questi bambini giungono in pronto soccorso quando il supporto fornito dal servizio territoriale non riesce a gestire l'improvviso aggravarsi delle condizioni cliniche. Nella maggior parte dei casi si tratta, quindi, di situazioni d'urgenza. Dall'altro lato vi è la necessità di instaurare un rapporto di fiducia con il *caregiver*, che si trova a vivere una situazione di forte preoccupazione. Un bravo triagista deve essere in grado di stabilire in breve tempo una relazione efficace con il *caregiver*. Non bisogna dimenticare che il genitore conosce molto bene il proprio figlio, nessuno meglio di lui è in grado di fornire quelle informazioni utili a definire e approfondire il problema di salute che porta il bambino in pronto soccorso e queste informazioni sono fondamentali per permettere la corretta attribuzione del codice colore.

Per questi pazienti è fondamentale la rilevazione dei parametri vitali e la quantificazione del dolore. Se le condizioni del bambino non sono stabili, è necessario iniziare il monitoraggio continuo dei parametri vitali e allertare l'equipe d'emergenza. È importante che questi pazienti, anche se in buone condizioni cliniche, non vengano fatti sostare in sala d'attesa a contatto con altri bambini potenzialmente portatori di infezioni. Compito del triagista è, quindi, garantire un ambiente che, anche in condizioni di salute stabili, non metta la già precaria salute del bambino ulteriormente a rischio.

ROMA, OSPEDALE BAMBINO GESÙ, SC PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

L'assistenza erogata in regime di ricovero a pazienti pediatrici affetti da patologie gravi (neurologiche, metaboliche, cromosomiche e genetiche), dipendenti dalle tecnologie [*Children with Medical Complexity* (CMC)] ed accomunati da problematiche di tipo respiratorio (insufficienza respiratoria cronica o cronica riacutizzata) richiede un'attenta individuazione dei bisogni, una pianificazione delle attività necessarie a soddisfarli ed una valutazione degli *outcomes* assistenziali. I CMC sono pazienti frequentemente sottoposti a ventilazione meccanica non invasiva (NIV) o invasiva (VMI) e spesso quindi portatori di tracheostomia.

L'esperienza maturata nell'area semintensiva pediatrica dell'ospedale Bambino Gesù già da alcuni anni ha portato l'equipe infermieristica ad elaborare e mettere in atto un progetto assistenziale finalizzato alla corretta gestione del paziente tracheotomizzato. Il progetto *in primis* prevede necessariamente l'applicazione di un protocollo specifico per la gestione dello stoma, in modo da uniformare le attività del personale infermieristico.

L'area semintensiva, ove presente, è spesso il ponte tra il destabilizzante impatto del nucleo familiare con una "nuova" condizione del proprio bambino e la domiciliazione futura. Il *team* medico-infermieristico deve fornire al paziente ed alla famiglia tutto il supporto assistenziale per un'acquisizione delle competenze necessarie; a tal proposito, l'utilizzo di una scheda educativa specifica per il paziente tracheotomizzato garantisce e documenta l'apprendimento

degli *step* assistenziali specifici, mirati ad *outcome* adeguati per la gestione domiciliare autonoma (corretta valutazione dei parametri vitali, aspirazione delle secrezioni, medicazione e reincannulazione in emergenza). La creazione di una *brochure* informativa, con le risposte ai quesiti più frequenti, permette al genitore del bambino tracheotomizzato di avere un piccolo *vademecum*, utile e rassicurante.

L'elaborazione di un'ideale "strategia" assistenziale, oltre al sostegno dei familiari, prevede anche una collaborazione tra il *team* ospedaliero e l'équipe che seguirà il bambino sul territorio. La "formazione sul campo" in fase di predimissione diventa, quindi, il cardine di programmi specifici per gli operatori sanitari in campo pediatrico che si troveranno ad assistere a domicilio bambini con patologie gravi, difficilmente omologabili per sintomi, evoluzione e bisogni. La relazione d'aiuto che il professionista instaura con tutto il nucleo familiare sarà fondamentale per uno scambio reciproco di stima e fiducia. Questo legame significativo deve essere considerato come risorsa complementare, in un'ottica comune di crescita e non solo di risoluzione dei problemi.

LA GESTIONE DEL BAMBINO IN NIV

L'instaurarsi della fiducia è il punto cardine sul quale avverrà l'inserimento del genitore nel processo di cure, dapprima con semplici procedure, che diventeranno poi sempre più complesse e daranno al genitore la sicurezza necessaria per tornare a riprendersi cura del proprio figlio. La strutturazione di un piano infermieristico educativo ed assistenziale per il bambino in ventilazione a lungo termine è uno strumento atto a garantire la continuità delle cure (ospedale -> casa) ed a prevenire i rischi legati all'attuale stato di salute del bambino. Per arrivare alla risoluzione del bisogno di "respirare", l'infermiere deve adattare l'organizzazione assistenziale secondo le necessità del bambino, rispettando i principi generali di sicurezza; importante è quindi la scelta del *caregiver*, risorsa primaria per il malato e per la società.

Durante il processo di addestramento, l'infermiere dovrà valutare il grado di "riappropriazione" del genitore con il proprio figlio e dovrà essere pronto a ridefinire il proprio ruolo, demandando alcune attività al genitore. Attraverso materiale didattico, schede valutative e colloqui con personale qualificato, il *caregiver* imparerà a gestire tutte quelle procedure ordinarie e di urgenza/emergenza che si troverà ad affrontare a casa. Ovviamente tutto questo progetto andrà a buon fine quando il grado di comprensione e scelta dei genitori è idoneo a poter acquisire la completa autonomia gestionale della situazione legata al bisogno di cure.

Il ritorno a casa è comunque un passaggio difficile. Il genitore esce, infatti, da un ambiente protetto (l'ospedale) e si trova da solo, anche se con un gran bagaglio di informazioni. Qui entrano in gioco l'infermiere domiciliare insieme al resto dell'*équipe* formata da fisioterapista e medico, che gli dovranno fornire al genitore la stessa sicurezza che ha avuto fino a quel momento, aiutandolo nella riorganizzazione e fornendogli un appoggio da cui ripartire e riprendere la sicurezza che durante l'addestramento aveva raggiunto.

TORINO, SC PNEUMOLOGIA, OSPEDALE INFANTILE REGINA MARGHERITA

Da Settembre 2012, presso la struttura complessa di pneumologia del presidio ospedaliero "OIRM" è attivo l'ambulatorio infermieristico pediatrico di pneumologia "arcobaleno". Afferiscono al servizio bambini affetti da patologia cronica degenerativa con insufficienza respiratoria manifesta o anche solo a rischio di svilupparla per la patologia di base, alcuni dei quali dipendenti da tecnologia a diversi livelli. Obiettivo principale di tale servizio è facilitare la dimissione protetta, garantendo un percorso di continuità assistenziale ai bambini e agli adolescenti con disabilità complessa per patologia cronica. La famiglia, sia nucleare sia prossimale, ne è coinvolta, così come il complesso delle relazioni sociali, amicali, parentali e lavorative dei genitori.

La dimissione di bambini con tali disabilità esige l'identificazione e la presenza costante di almeno due *caregivers*, in genere individuati nell'ambito familiare (quasi sempre la madre,

il padre o i nonni). Tuttavia, nei casi più complessi (ad esempio, bambini dipendenti da tecnologia) è necessario individuare anche un terzo *caregiver*, che possa permettere alla famiglia nucleare la continuazione di una, seppur minima, vita relazionale e sociale.

La formazione del *caregiver* richiede tempo e deve tener conto della difficoltà per il genitore di accettare consapevolmente la malattia del proprio bambino e la responsabilità di calarsi nel ruolo di *partner* del percorso di cura. Il coinvolgimento emotivo rende, infatti, molti genitori inizialmente insicuri sulle proprie possibilità di successo e sulla capacità di sostenere serenamente la gestione della patologia a domicilio. L'addestramento alla corretta e sicura gestione delle tecniche assistenziali deve essere costantemente preparato, supportato e rinforzato da strumenti e competenze di tipo relazionale, sociale e psicologico, importanti per assicurare un'adeguata *compliance* e soprattutto una sufficiente "tenuta nel tempo" del *caregiver* e della famiglia nel suo insieme. Per questo motivo è fondamentale che l'équipe degli operatori preveda la presenza e il coinvolgimento di figure quali l'assistente sociale, lo psicologo, il mediatore culturale, l'antropologo, l'educatore ed il bioeticista. Gli operatori sono un punto di appoggio e di riferimento per il paziente e la sua famiglia, in quanto garantiscono la tutela del minore, anche certificando l'adeguatezza del *caregiver* nella gestione del bambino a domicilio. Pertanto, disporre di una struttura diurna in cui poter rivedere i bambini dimessi nel periodo immediatamente successivo può permettere di integrare, sostenere e perfezionare l'addestramento dei *caregivers* famigliari, verificandone anche a distanza l'adeguatezza e provvedendo a rinforzare i contenuti formativi, oppure di iniziare l'addestramento di un nuovo *caregiver* qualora se ne ravvisasse la necessità. Infatti nelle situazioni a più alto grado di dipendenza del bambino in cui si è reso necessario individuare il terzo *caregiver*, si assiste spesso alla "rotazione" del *caregiver* che non regge emotivamente la situazione o che semplicemente non è più disponibile. Il modello organizzativo assistenziale utilizzato è quello del *case management* o gestione del caso. L'infermiera *case manager*, operatore di riferimento, svolge una funzione operativa che si concretizza nel supportare l'integrazione delle risposte sanitarie intorno al paziente e alla sua famiglia, facendo specifica attenzione all'appropriatezza e ai costi degli interventi, fornendo supporto e incoraggiamento individuale ed eseguendo interventi appropriati e mirati al raggiungimento della sicurezza e dell'autonomia personale dell'individuo e delle sua famiglia; rappresenta, inoltre, la figura che fa da collante tra l'ospedale e il territorio, fondamentale per il corretto completamento del percorso diagnostico-terapeutico del paziente.

Un'infermiera pediatrica esperta sarà giornalmente dedicata all'attività assistenziale. L'orario di apertura del servizio garantisce l'accesso dalle ore otto alle ore venti in tutti i giorni della settimana. L'area diurna è utilizzata per i seguenti scopi:

ricovero diurno a scopo di addestramento del terzo *caregiver*;

ricovero diurno a scopo di *retraining* o di osservazione strutturata dei comportamenti assistenziali dei *caregivers* già formati;

consulenza telefonica alle famiglie ed agli infermieri delle cure domiciliari;

formazione di professionisti sanitari del territorio;

consulenza ed eventuale supporto a personale infermieristico di altre aree di degenza dell'O-IRM che ricoverano minori con disabilità complessa per patologia cronica e/o malattia rara complessa e/o dipendenti da tecnologia;

laboratorio formativo rispetto alle tecniche infermieristiche specifiche.

CONCLUSIONI

I modelli organizzativi presentati sono una risposta concreta ai cambiamenti intervenuti nei fattori determinanti della salute infantile, che hanno portato a una riduzione dell'incidenza e della gravità delle patologie acute e ad un aumento delle patologie croniche. In questo quadro si manifestano nuovi disagi e bisogni che sempre più frequentemente cadono fuori dall'area di intervento del *welfare*, mettendo in discussione una consolidata visione "riparativa" dello stato sociale.

Inoltre, la tendenza presente in tutti i Paesi occidentali alla deistituzionalizzazione e all'assistenza sul territorio pone un problema di garanzia della "protezione sociale" in un nuovo assetto istituzionale. È necessario essere orientati a percorrere politiche sanitarie che consentano di superare la logica della relazione individuo – domanda in emergenza – prestazione, spostandosi verso comunità – analisi dei bisogni – sviluppo della rete assistenziale. L'infermiera ha un ruolo attivo e fondamentale in questa nuova "visione" stimolata dai bambini con patologia cronica complessa e nello specifico respiratoria, riconoscendo il diritto del bambino a stare nella propria famiglia e ad essere integrato nel proprio territorio. Tra ospedale e territorio è necessario tessere una rete, che sembra essere l'organizzazione migliore per rispondere alla domanda di salute che è, nella maggioranza dei casi, una domanda complessa ed articolata, rivolta ad una pluralità di servizi. Le reti costituiscono il mezzo per rendere più equo l'accesso ai servizi ed al successivo percorso assistenziale e permettono il miglior utilizzo dei servizi preposti a livelli di complessità differenti. Il saper riconoscere il ruolo attivo di tutti gli attori che sono coinvolti (medici di diverse specialità, infermieri, fisioterapisti, assistenti sociali, psicologi, insegnanti e *caregiver*) porta a lavorare in modo coordinato, partecipante, cooperante, integrato e non competitivo, in un sistema basato sulle competenze piuttosto che sull'autoreferenzialità, favorendo un clima di crescita, condivisione e confronto. Questo è il senso delle esperienze descritte.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cohen E, Kuo DZ, Agrawal R, et al. *Children with Medical Complexity: an emerging population for clinical and research initiatives*. Pediatrics 2011; 127: 529-538.
- (2) Simon TD, Mahant S, Cohen E. *Pediatric Hospital Medicine and Children with Medical Complexity: Past, Present, and Future*. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2012; 42: 113-119.
- (3) Sherman JM, Davis S, Albamonte-Petrick S, et al. *ATS Board Care of the Child with a Chronic Tracheostomy*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 297-308.
- (4) Wilson PM, Brooks F, Procter S, et al. *The nursing contribution to chronic disease management: a case of public expectation? Qualitative findings from a multiple case study design in England and Wales*. Int J Nurs Stud 2012; 49: 2-14.
- (5) Agostiniani R, Nanni L, Langiano T. *Children with Medical Complexity: the change in the pediatric epidemiology*. Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine (JPNIM) 2014; 3: e030230.
- (6) 6. Deliberazione della Giunta Regionale (Piemonte) 10 gennaio 2005, n. 13-14538. Approvazione Linee Guida per la ventilazione meccanica domiciliare a pressione positiva e le dimissioni protette del paziente pediatrico con insufficienza respiratoria cronica.
- (7) Deliberazione della Giunta Regionale (Piemonte) Bollettino Ufficiale n. 06 del 12/02/2009. Linee guida per l'attivazione del servizio di Cure Domiciliari nelle Aziende Sanitarie Locali della Regione Piemonte relativamente ai soggetti in età evolutiva ad integrazione della D.G.R. n. 41-5952 del 7 maggio 2002.

Ventilazione Non Invasiva a lungo termine in pediatria

Pediatric long term Non Invasive Ventilation

Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Francesca Petreschi, MariaGiovanna Paglietti, Serena Soldini, Renato Cutrera

Unità Operativa Complessa Broncopneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù – IRCCS, Roma.

Corrispondenza: Martino Pavone **email:** martino.pavone@opbg.net

Riassunto L'insufficienza respiratoria cronica può essere causata da differenti condizioni, quali deficit di pompa muscolare, insufficienza d'organo polmonare e disordini del controllo centrale della respirazione. Questi fattori possono talvolta essere associati tra loro in proporzione variabile e il sonno, soprattutto REM, può essere un fattore peggiorativo. La ventilazione non invasiva (NIV) può essere istituita acutamente o in elezione. Esistono consolidate esperienze internazionali circa l'uso della NIV a lungo termine e i dati sono unanimi nel considerare le malattie neuromuscolari tra le principali indicazioni.

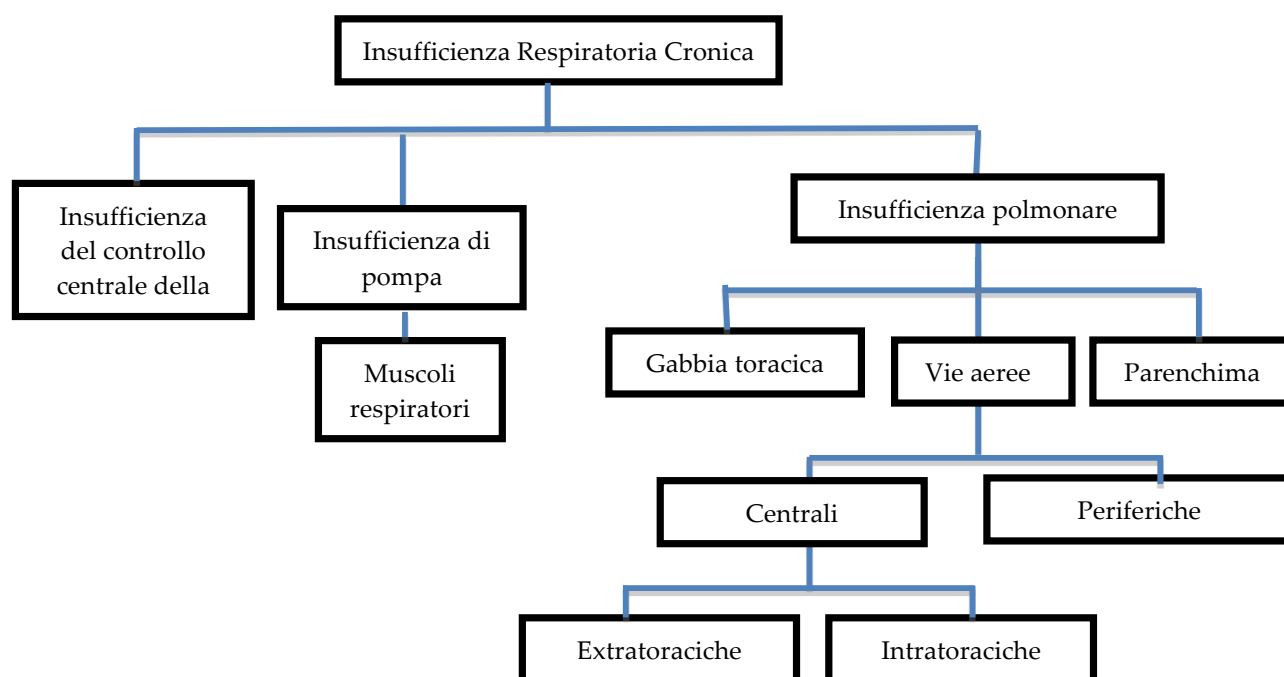
Parole chiave: ventilazione Non Invasiva, Apnee Ostruttive nel Sonno, Atrofia Muscolare Spinale, Distrofia Muscolare di Duchenne.

Key words: non Invasive Ventilation, Obstructive Sleep Apnea, Spinal Muscular Atrophy, Duchenne Muscular Dystrophy.

INTRODUZIONE

L'insufficienza respiratoria cronica (IRC) può essere causata da differenti condizioni, tra cui il deficit di pompa muscolare, l'insufficienza d'organo polmonare ed i disordini del controllo centrale della respirazione (figura 1). Tali fattori causali possono talvolta essere associati tra loro in proporzione variabile (1).

Fig. 1. Principali fattori causanti insufficienza respiratoria cronica.



In questo ambito, il sonno si inserisce come fattore peggiorativo. Infatti, durante il sonno si verificano una serie di modifiche fisiologiche della funzionalità e del controllo della respirazione, che possono slatentizzare o peggiorare problematiche respiratorie subcliniche o asintomatiche. Il sonno determina, infatti, una riduzione dell'attività dei centri di controllo della respirazione attraverso una riduzione di attività del *drive* ventilatorio e di sensibilità dei chemocettori (2,3). Contemporaneamente, si determina una riduzione della *performance* dei muscoli respiratori, con coinvolgimento soprattutto di quelli intercostali e di quelli che controllano il tono delle vie aeree superiori, conservando relativamente la funzione diaframmatica. Anche la meccanica respiratoria è coinvolta, con riduzione dei volumi polmonari, in particolare della capacità funzionale residua, aumento delle resistenze delle vie aeree ed alterazioni regionali del rapporto ventilazione-perfusione (2). Il sonno REM rappresenta un ulteriore *challenge* per la respirazione, in quanto caratterizzato da un'ulteriore riduzione, seppur ciclica e quindi intermittente, della funzione respiratoria in tutte le componenti già descritte. L'ipercapnia, nel caso dell'IRC associata a disordine della ventilazione, insorge in modo progressivo (3). Inizialmente, è esclusivamente notturna e presente solo nelle fasi di sonno REM (ipercapnia intermittente), mentre, con il progredire dell'IRC, tende ad estendersi anche alle fasi di sonno NREM (ipoventilazione notturna). Nello stadio successivo, l'IRC tende a coinvolgere anche le ore diurne (ipercapnia notturna e diurna) (3).

Le patologie che possono determinare primitivamente o secondariamente IRC con ipercapnia rappresentano tutte indicazione alla NIV. In queste condizioni infatti l'utilizzo della sola ossigenoterapia può essere addirittura pericolosa e, se necessaria, deve sempre essere associata alla NIV (1). Nella tabella 1 sono riportate le principali indicazioni alla NIV (4,5).

Tab. 1. Principali indicazioni alla ventilazione non invasiva in età pediatrica.
Malattie neuromuscolari Distrofia muscolare di Duchenne Atrofia muscolare spinale Miopatia nemalinica
Anomalie costali e della gabbia toracica Scoliosi giovanile idiopatica e progressiva Distrofia toracica asfissiante (lieve) Fibrosi cistica avanzata complicata da ipercapnia
Disordini della ventilazione obesità-correlati Sindrome di Prader-Willi Obesità patologica associata ad apnee ostruttive nel sonno
Sindromi da overlap (ostruzioni delle vie aeree superiori e disfunzioni polmonari restrittive) Spina bifida (complicazioni polmonari, malformazione di Arnold-Chiari, disfunzione polmonare restrittiva, ostruzione delle vie aeree superiori) Paralisi cerebrale (distonia laringea, disfunzione polmonare restrittiva)
Ostruzione cronica delle vie aeree superiori Apnee ostruttive nel sonno complicate da ipercapnia Sindrome di Down (ipoplasia mascellare, macroglossia) Sindromi craniofacciali con ipoplasia mediofacciale o mandibolare Laringotracheomalacia
Malattie croniche con ostruzione delle vie aeree Fibrosi cistica avanzata
Disordini con ipoventilazione alveolare centrale Sindrome da ipoventilazione alveolare centrale congenita (CCHS) Ipoventilazione alveolare centrale secondaria Sindrome obesità infantile a esordio rapido-disfunzione ipotalamica-ipoventilazione-disregolazione autonoma (ROHHAD)

NIV: QUALE CONTESTO?

La NIV può essere istituita per impossibilità allo svezzamento del bambino dalla ventilazione meccanica invasiva (VMI), per il trattamento di una forma di insufficienza respiratoria acuta (IRA) oppure in caso di riacutizzazione di una forma di IRC (4). La NIV può, tuttavia, essere iniziata anche elettivamente in caso di comparsa progressiva di differenti gradi di IRC o per la gestione di disturbi respiratori nel sonno (DRS) con ipercapnia (5). Gli obiettivi della NIV sono, pertanto, la correzione dell'ipoventilazione, il miglioramento della funzione dei muscoli respiratori e la riduzione del carico di lavoro del sistema respiratorio (6).

La presenza di disordini della deglutizione, la storia personale d'inalazione da reflusso gastro-esofageo o di paralisi delle corde vocali e l'assente tolleranza alla NIV ne controindicano l'uso e pongono, di conseguenza, l'indicazione all'utilizzo della VMI, come anche il fallimento della NIV o un elevato livello di dipendenza dalla ventilazione meccanica ($\geq 16-20$ ore) (1).

ESPERIENZE INTERNAZIONALI

In letteratura sono presenti numerosi dati circa l'utilizzo della NIV a lungo termine. Nello studio di Wallis et al, la sindrome da ipoventilazione alveolare centrale congenita (CCHS), tra le malattie del sistema nervoso centrale, e la distrofia muscolare di Duchenne (DMD), tra le patologie neuromuscolari, rappresentano due tra le patologie più trattate con NIV (7). La maggior parte dei pazienti erano trattati con ventilazione esclusivamente notturna e la maschera nasale rappresentava l'interfaccia più frequentemente utilizzata. Nello studio di Goodwin et al, la DMD, l'atrofia muscolare spinale (SMA) tipo 1 e 2 e la miopatia nemalinica rappresentano le patologie neuromuscolari più frequentemente sottoposte a NIV, mentre la tracheobroncomalacia e le apnee ostruttive nel sonno (OSA) sono le patologie respiratorie più frequentemente trattate con NIV (8). Nel corso del *follow-up*, 2 bambini hanno avuto necessità di tracheostomia (uno con OSA, l'altro con paralisi cerebrale infantile), mentre 4 bambini (3 con tracheobroncomalacia ed 1 con OSA) hanno successivamente sospeso la NIV per miglioramento clinico.

La sopravvivenza dei pazienti trattati con NIV è significativamente maggiore rispetto ai pazienti sottoposti a VMI (9). Inoltre, l'età mediana di inizio della ventilazione è significativamente più bassa nei pazienti in VMI rispetto ai soggetti in NIV (10). Per di più, l'uso della NIV favorisce la riduzione annuale del numero di visite in pronto soccorso, di giorni di degenza in ospedale e di giorni di degenza in terapia intensiva, nonché una minore mortalità rispetto alla VMI (10). Nella *survey* condotta in Italia nel 2007, Racca et al, hanno confermato l'età mediana inferiore all'inizio della VMI rispetto alla NIV (1.0 *versus* 8.0 anni), sottolineano che le malattie neuromuscolari seguite dalle patologie respiratorie croniche rappresentano le indicazioni più frequenti alla ventilazione meccanica e che i pazienti ventilati per 12 o più ore al giorno sono più frequentemente tracheostomizzati e ventilati in VMI (11).

RUOLO DEL COUNSELING

L'impiego della NIV o della VMI deve essere valutato da caso a caso. In una *survey* italiana sull'uso della NIV e della VMI, si evince chiaramente che la sopravvivenza è maggiore nei pazienti affetti da SMA tipo 1 complicata da IRC trattati con tracheostomia e VMI rispetto a quelli trattati con assistenza meccanica alla tosse e NIV o non trattati (12). Questi dati confermano l'importanza di scelte cliniche mirate, basate sulle caratteristiche specifiche della patologia, l'età del bambino e la realtà nella quale le scelte vengono effettuate. Un accenno merita la problematica riguardante i rapporti con l'*équipe* anestesilogica in caso di procedure che richiedano sedazione. In queste circostanze diventa fondamentale eseguire una valutazione da parte dello specialista pneumologo in fase preoperatoria, il ricovero in terapia intensiva in fase post-operatoria, la transizione verso il sistema di ventilazione domiciliare prima della dimis-

sione e la condivisione del programma di ventilazione domiciliare con lo specialista referente prima della dimissione (13).

LINEE GUIDA

Nel corso degli ultimi anni sono state pubblicate linee guida o *consensus* per le principali patologie respiratorie croniche. Di seguito riportiamo brevemente alcune delle più importanti raccomandazioni suggerite da questi documenti relativamente alla gestione della NIV per le OSA, la DMD e la SMA.

Linee guida sulle OSA

Di seguito sono riportate, in sintesi, le principali raccomandazioni del 2008 della *task force* dell'*American Academy of Sleep Medicine* sulla terapia con pressione positiva alle vie aeree (PAP) (14). Il campo di applicazione delle raccomandazioni sulla titolazione della PAP è limitato ai pazienti adulti (≥ 12 anni) e pediatrici (<12 anni) con OSA. Queste raccomandazioni non si applicano ai pazienti con malattie neuromuscolari o malattie polmonari intrinseche.

La titolazione della CPAP (Pressione Positiva Continua alle Vie Aeree) è il processo attraverso cui il graduale aumento della PAP consente di ottenere l'eliminazione degli eventi respiratori. È importante assicurare un adeguato supporto alle vie aeree, particolarmente durante il sonno REM. La collaborazione può essere una limitazione importante ad un utilizzo efficace della CPAP ed è per questo motivo che essa non è raccomandata come terapia di prima linea per l'OSA quando l'adenotonsillectomia è un'opzione terapeutica. Tutti i potenziali candidati per la titolazione della PAP devono ricevere una formazione adeguata attraverso dimostrazioni pratiche ed un approccio progressivo che preceda la titolazione. La pressione deve essere aumentata fino ad un livello tale da indurre la scomparsa degli eventi respiratori ostruttivi [apnee, ipopnee, *Respiratory Events Related Arousals* (RERAs) e russamento] o fino al raggiungimento del massimo valore consigliato di CPAP. La CPAP di partenza minima raccomandata deve essere di 4 cm H₂O sia nei pazienti adulti sia in quelli pediatrici, mentre la CPAP massima consigliata è di 15 cm H₂O per i pazienti <12 anni e 20 cm H₂O per pazienti di età ≥ 12 anni. Non è possibile *a priori* determinare un livello di CPAP efficace, anche se una CPAP di partenza più elevata può essere consigliabile per i pazienti con un indice di massa corporea elevato. Si consiglia di eseguire, di volta in volta, aumenti pressori di almeno 1 cmH₂O e di mantenerli invariati per periodi di tempo non inferiori a 5 minuti, con l'obiettivo di eliminare tutti gli eventi respiratori ostruttivi. Per i pazienti di età <12 anni, il valore della CPAP deve essere aumentato se si osserva almeno un'apnea ostruttiva, almeno un'ipopnea, almeno 3 RERAs o russamento intenso per almeno 1 minuto. Per i pazienti di età ≥ 12 anni, il valore della CPAP deve essere aumentato se si osservano almeno 2 apnee ostruttive; almeno 3 ipopnee, almeno 5 RERAs o russamento intenso per almeno 3 minuti. L'algoritmo di titolazione per gli studi CPAP *split-night* deve essere identico a quello degli studi CPAP eseguiti durante l'intera notte. Il passaggio dalla CPAP alla BPAP (Pressione Positiva a 2 livelli) è consigliato se: 1) il paziente percepisce disagio o si mostra intollerante alle alte pressioni in CPAP; 2) persistono continui eventi respiratori ostruttivi nonostante 15 cm H₂O di CPAP durante lo studio di titolazione. In modalità BPAP, l'IPAP (Pressione Positiva Inspiratoria) e/o l'EPAP (Pressione Positiva Espiratoria), a seconda del tipo di evento respiratorio ostruttivo, devono essere aumentate fino ad un livello tale da indurre la scomparsa degli eventi o fino al raggiungimento della massima IPAP consigliata. Il livello di pressione minimo iniziale raccomandato è di 8 cm H₂O per l'IPAP e di 4 cm H₂O per l'EPAP, sia per i pazienti adulti sia per quelli pediatrici. L'IPAP massima consigliata è di 20 cm H₂O per i pazienti di età <12 anni e di 30 cm H₂O per pazienti di età ≥ 12 anni. Non esiste un metodo efficace per determinare *a priori* il livello di IPAP o di EPAP, anche se un'IPAP o un'EPAP di partenza più elevate possono essere raccomandate per i pazienti con un indice di massa corporea elevato. La pressione differenziale (IPAP – EPAP) minima consigliata è di 4 cm H₂O, mentre la massima è di 10 cm H₂O. Analogamente a quanto descritto per la CPAP, l'IPAP e/o l'EPAP (a seconda del tipo di evento ostruttivo respiratorio), devono

essere aumentate di almeno 1 cm di H₂O e mantenute invariate per un periodo non inferiore a 5 minuti, con l'obiettivo di eliminare gli eventi respiratori ostruttivi. Per i pazienti di età <12 anni, l'IPAP e/o l'EPAP devono essere aumentate se si osservano almeno un'apnea ostruttiva e/o un'ipopnea e/o 3 RERAs e/o russamento intenso per almeno 1 minuto. Per i pazienti di età ≥ 12 anni, invece, l'IPAP e/o l'EPAP devono essere aumentate se si osservano almeno 2 apnee ostruttive e/o 3 ipopnee e/o 5 RERAs e/o russamento intenso per almeno 3 minuti. Se sono presenti apnee centrali, può essere utile inserire una frequenza respiratoria di *backup*. L'algoritmo di titolazione per studi PSG con BPAP *split-night* deve essere identico a quello degli studi BPAP eseguiti durante l'intera notte.

Linee guida sulla DMD

Nel 2010 sono state pubblicate su *Lancet Neurology* le raccomandazioni circa la diagnosi ed la gestione della DMD (15) e su *Pediatric Pulmonology* le raccomandazioni sulla gestione delle complicanze respiratorie (16). Tali raccomandazioni forniscono indicazioni in merito ai test di funzionalità respiratoria, suddivisi in esami opzionali e raccomandati, ed alla frequenza con cui eseguirli. Sono inoltre fornite le indicazioni ai vari interventi respiratori, suddivise per step. Nello step 2, in particolare, si fa riferimento all'uso delle tecniche di assistenza manuale e meccanica alla tosse, che vengono considerate necessarie quando è presente un'infezione respiratoria ed il picco di flusso della tosse è < 270 L/min, la pressione espiratoria massima è < 40 cm H₂O o la capacità vitale forzata (FVC) basale è < 40% del predetto o < 1.25 L negli adulti. Nello step 3 vengono elencati i criteri per il trattamento con NIV; nel dettaglio, la NIV notturna è **indicata** in un paziente che presenti una delle seguenti condizioni:

- segni o sintomi di ipoventilazione (pazienti con FVC < 30% del predetto sono a rischio particolarmente elevato);
- saturazione percutanea di O₂ (SpO₂) basale < 95% e/o pressione parziale di CO₂ ematica > 45 mmHg in veglia;
- un indice di apnea/ipopnea >10 per ora alla PSG o 4 o più episodi di SpO₂ < 92% o cadute della SpO₂ di almeno il 4% per ora di sonno.

In condizioni ottimali, l'uso del reclutamento dei volumi polmonari (step 1) e delle tecniche di assistenza alla tosse dovrebbe sempre precedere l'inizio della NIV. Nello step 4 vengono riportate le indicazioni ad associare la ventilazione nelle ore diurne alla NIV notturna. La ventilazione diurna è indicata per l'autoestensione della ventilazione notturna nelle ore diurne, in caso di anomalie della deglutizione secondarie alla dispnea (che è alleviata dall'assistenza ventilatoria) o se il paziente presenta impossibilità a finire una frase a causa di mancanza di respiro e/o sintomi da ipoventilazione, con SpO₂ basale < 95% e/o CO₂ ematica > 45 mmHg in veglia. La NIV continua associata a tecniche di assistenza meccanica alla tosse può facilitare l'estubazione endotracheale in pazienti che siano stati intubati durante una riacutizzazione o una procedura anestesiológica; essa dovrebbe essere sostituita quanto prima, se possibile, dalla NIV notturna. Lo step 5, infine, fornisce le indicazioni all'esecuzione della tracheostomia. Esse comprendono:

- preferenza di pazienti e familiari rispetto ad altre tecniche;
- impossibilità all'utilizzo della NIV per cause legate al paziente o alle strutture mediche locali;
- 3 fallimenti nel raggiungere l'estubazione durante una riacutizzazione, nonostante l'uso ottimale della NIV e dell'assistenza meccanica alla tosse;
- fallimento dei metodi non invasivi di assistenza alla tosse per prevenire inalazione di secrezioni a livello polmonare;
- SpO₂ <95% o inferiore al valore basale del paziente, con necessità di aspirazioni tracheali dirette frequenti attraverso tracheostomia.

Consensus SMA

Nel 2007 è stato pubblicato il “*Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy*”, che riporta l’algoritmo per la gestione dei problemi respiratori di questi pazienti (17). L’algoritmo considera ed associa la storia naturale, l’inquadramento del paziente e gli interventi consigliati in maniera graduale. Se il paziente presenta debolezza dei muscoli inspiratori ed espiratori e dei muscoli bulbari, è consigliata l’esecuzione di test di funzionalità respiratoria comprendenti la determinazione del picco di flusso durante la tosse ed il test di forza dei muscoli respiratori. In tali condizioni, è consigliato il drenaggio delle secrezioni a livello delle vie aeree con manovre di assistenza alla tosse. In caso di comparsa di DRS-REM correlati associati a presenza di tosse inefficace o picco di flusso durante la tosse ridotto, sono consigliati l’esecuzione di radiografia del torace, lo studio del sonno ed il trattamento con NIV. L’indicazione alla NIV viene rafforzata in presenza di DRS-REM e NREM correlati associati a disfunzione della deglutizione (in tal caso è indicata anche l’esecuzione dei test di valutazione della deglutizione) e/o ad infezioni respiratorie. Infine è consigliata la NIV notturna o continua in caso di insufficienza ventilatoria anche diurna, in considerazione dell’aumentato rischio di morte in questi casi.

Nel 2015 è stato pubblicato il documento “*1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I–III*” (18). In questa *consensus*, sono state formulate indicazioni specifiche e separate relativamente agli aspetti pediatrici (SMA tipo 1 e 2). Per la SMA tipo 1 vengono suggerite due opzioni terapeutiche:

- 1) trattamento con NIV *high-span* (a pressione differenziale elevata, cioè almeno 10 cmH₂O) in associazione ad assistenza meccanica alla tosse e VMI in caso di riacutizzazione;
- 2) tracheostomia e VMI.

Per i pazienti in cui la NIV *high-span* risulti inefficace, è prevista successivamente la possibilità di ricorrere alla tracheostomia con VMI.

Nei pazienti affetti da SMA tipo 2, è prevista l’esecuzione di test funzionali in accordo all’età del paziente ed è specificata la frequenza delle misurazioni in rapporto alle condizioni del paziente. Per quanto riguarda la NIV, sono fornite le seguenti indicazioni: ipercapnia diurna, DRS (con eventuale ipercania), respiro paradossale e deformità della gabbia toracica, infezioni respiratorie ricorrenti che richiedono ricoveri ospedalieri (> 3/anno) e crescita insufficiente. Nei pazienti che già utilizzano la NIV notturna, i criteri per associare anche la NIV diurna sono sovrapponibili a quelli elencati per la DMD.

CONCLUSIONI

Sempre più pazienti pediatrici presentano IRC ipossiémica e/o ipercapnica associata a malattie neuro-muscolari, anomalie a carico delle vie aeree, della gabbia toracica e/o del parenchima polmonare o a disordini congeniti o acquisiti del controllo della ventilazione. Le ragioni che meglio spiegano la crescente diffusione della NIV in età pediatrica sono essenzialmente due. Innanzitutto, molti disordini sono correlati con la presenza di ipoventilazione ed in tali circostanze la sola ossigenoterapia non è efficace, dimostrandosi al contrario potenzialmente pericolosa, potendo causare indirettamente aumento della ritenzione di CO₂. Inoltre, la NIV per definizione è una tecnica non invasiva, che può essere applicata a domanda e preferibilmente durante le ore notturne, causando minore morbilità e provocando minore disagio ed impatto sulla qualità di vita del paziente rispetto alla tracheostomia. La NIV può essere applicata in ambito domiciliare e ciò può avere utili risvolti sullo sviluppo psicosociale del paziente, sulle funzioni familiari e sui costi di applicazione, in questo caso più contenuti. L’uso della NIV domiciliare richiede appropriate procedure diagnostiche, appropriata titolazione del ventilatore, famiglie collaboranti e ben addestrate ed organizzazione di accurati programmi di *follow-up*.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Amin RS, Fitton CM. *Tracheostomy and Home Ventilation in Children. Seminars in Neonatology*. 2003; 8: 127-135.
- (2) Fauroux B. *Noninvasive ventilation in cystic fibrosis*. Expert Rev Resp Med 2010; 4: 39-46.
- (3) Khatwa UA, Dy FJ. *Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases*. Indian J Pediatr 2015; 82: 841-851.
- (4) Pavone M, Verrillo E, Caldarelli V, et al. *Non-invasive positive pressure ventilation in children*. Early Human Development 2013; 89: S25-31.
- (5) Teague WG. *Non invasive positive pressure ventilation: current status in paediatric patients*. Pediatric Respiratory Reviews 2005; 6: 52-60.
- (6) Mehta S, Hill NS. *Non Invasive Ventilation, State of Art*. Am J RespirCrit Care Med 2001; 163: 540-577.
- (7) Wallis C, Paton JY, Beaton S, et al. *Children on long-term ventilatory support: 10 years of progress*. Arch Dis Child 2011; 96: 998-1002.
- (8) Goodwin S, Smith H, Langoton Hower S, et al. *Increasing Prevalence of Domiciliary Ventilation: Changes in service demand and provision in South West of the UK*. Eur J Pediatr 2011; 170: 1187-1192.
- (9) McDougall CM, Adderley RJ, Wensley DF, et al. *Long-term ventilation in children: longitudinal trends*. Arch Dis Child 2013; 93: 660-665.
- (10) Amin R, Sayal P, Syed F, et al. *Pediatric Long-Term Home Mechanical Ventilation: Twenty Years of Follow-Up From One Canadian Center*. PediatrPulmonol 2014; 49: 816-824.
- (11) Racca F, Berta G, Segui M, et al. *Long-term home ventilation of children in Italy: a national survey*. PediatrPulmonol 2011; 46: 566-572.
- (12) Gregoret C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, et al. *Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1*. Pediatrics 2013; 1315: 1509-1514.
- (13) Brown KA, Bertolizio G, Leone M, et al. *Home Noninvasive Ventilation: What Does the Anesthesiologist Need to Know?* Anesthesiology 2012; 117: 657-668.
- (14) Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. *Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guidelines for the Manual Titration of Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea*. J ClinSleepMed 2008; 15: 157-171.
- (15) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*. Lancet Neurol 2010; 9: 177-189.
- (16) Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. *The Respiratory Management of Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: A DMD Care Considerations Working Group Specialty Article*. PediatrPulmonol 2010; 45: 739-748.
- (17) Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. *Participants of the International Conference on SMA Standard of Care. Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy*. J Child Neurol 2007; 22: 1027-1049.
- (18) Sansone VA, Racca F, Ottonello G, et al. *Italian SMA Family Association. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I–III*. Neuromuscul Disord 2015; 25: 979-989. Amin RS, Fitton CM. *Tracheostomy and Home Ventilation in Children. Seminars in Neonatology*. 2003; 8: 127-135.

Apnee ostruttive del sonno

Obstructive sleep apnea

Maria Pia Villa, Melania Evangelisti, Ottavio Vitelli

Facoltà di Medicina e Psicologia, Università “La Sapienza” di Roma, A.O. Sant’Andrea.

Corrispondenza: Maria Pia Villa **email:** mariapia.villa@uniroma1.it

Riassunto Il ruolo del pediatra è cruciale nella diagnosi e nella terapia del bambino con sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). L’OSAS è un disturbo respiratorio che si verifica nel sonno ed è caratterizzato da episodi prolungati di ostruzione parziale o completa delle alte vie respiratorie, che disturbano la ventilazione notturna e alterano l’architettura del sonno. Attualmente tale sindrome non è solo un insieme di sintomi, ma si conferma come una malattia infiammatoria sistemica con complicanze neurologiche, cardiovascolari e metaboliche. Per questo l’approccio diagnostico e terapeutico al bambino con disturbi respiratori nel sonno ha assunto un carattere multidisciplinare e vede coinvolte molte branche specialistiche della Pediatria.

L’OSAS è un capitolo importante nella salute del bambino che necessita quindi di presa in carico precoce in modo da intervenire tempestivamente, riducendo la durata dei sintomi ed evitando di conseguenza le complicanze più gravi.

Parole chiave: disordini respiratori nel sonno, sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.

Key words: sleep disordered breathing, obstructive sleep apnea.

INTRODUZIONE

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS, dall’acronimo inglese *obstructive sleep apnea syndrome*) è un disturbo respiratorio che si verifica durante il sonno ed è caratterizzato da episodi prolungati di parziale ostruzione (ipopnea) e/o di ostruzione completa e intermittente (apnea ostruttiva) delle alte vie aeree, che alterano la ventilazione notturna e la qualità del sonno (1).

L’OSAS interessa bambini di tutte le età, con un picco in età prescolare. La prevalenza varia dall’1,2% al 5,7% (2,3). Nonostante non siano stati ancora identificati geni specifici che possano predisporre allo sviluppo di OSAS, appare chiaro come essa sia una condizione poligenica. Alcuni geni specifici, responsabili dello sviluppo di fattori quali lo spessore della mucosa orale o la struttura stomatognatica, possono avere un ruolo importante nella patogenesi dell’OSAS (4). Il principale segno dell’OSAS pediatrica è rappresentato dall’abituale russare notturno più di 3 notti per settimana, che può associarsi ad altri segni e sintomi maggiori, sia notturni sia diurni (Tabella 1) (5). I segni tipici sono rappresentati da difficoltà respiratoria notturna, respirazione orale diurna e notturna e difficoltà all’addormentamento, fino all’assunzione di posizioni atipiche durante il sonno per cercare di ridurre l’ostruzione delle vie respiratorie. Durante le ore diurne questi bambini sono spesso iperattivi ed irritabili e possono presentare scarso rendimento scolastico.

Il fattore eziologico più frequentemente associato all’OSAS pediatrica è rappresentato dall’ipertrofia adenotonsillare, che contribuisce ad una maggiore possibilità di collasso delle vie aeree superiori durante il sonno (6). Oltre alla presenza di ipertrofia adenotonsillare, altri elementi eziopatogenetici sono implicati nell’OSAS, che rimane una patologia multifattoriale complessa che coinvolge componenti anatomiche e componenti neuromuscolari che regolano il tono delle alte vie aeree (7).

Tab. 1. Segni e sintomi maggiori e fattori predisponenti in pazienti con sindrome delle apnee ostruttive del sonno. (Marcus et al. 2012; Bhattacharjee et al. 2009)

Sintomi Impegno respiratorio nel sonno Episodi osservati di apnea Enuresi Dormire in posizione seduta o con iperestensione del capo Cianosi Sonnolenza diurna Deficit di attenzione e iperattività e/o disturbi dell'apprendimento Cefalea al risveglio	Segni Sovrappeso o sottopeso Respiro orale Ipertrofia tonsillare Facies adenoidea <i>Micrognatia</i> <i>Retrognatia</i> Palato ogivale Ritardo di crescita Ipertensione
Condizioni di rischio Etnia afroamericana Rinite allergica Asma Prematurità Condizioni neurologiche (paralisi cerebrale o disordini neuromuscolari) Sindromi craniofacciali Sindrome di Down Disturbi rari come acondroplasia e mucopolisaccaridosi	

Tra le componenti anatomiche che predispongono al collasso durante il sonno, bisogna considerare le dimensioni ridotte delle alte vie aeree e la presenza di alterazioni craniofacciali e ortodontiche. La contrazione del mascellare e/o un certo grado di *retrognatia* sono comuni nei bambini con OSAS. In molti casi i bambini si presentano con un viso allungato e stretto, palato ogivale e *retrognatia*. In questi casi l'associazione con l'ipertrofia tonsillare provoca la completa chiusura delle alte vie aeree (fenotipo classico del bambino con OSAS). Resta tuttavia ancora da stabilire se questa conformazione scheletrica sia geneticamente determinata o influenzata dall'instaurarsi precoce del russamento abituale con respirazione orale. Oltre al fenotipo classico, vanno ricordati il fenotipo congenito (tipico delle sindromi craniofacciali e caratteristico della sequenza di Pierre Robin) ed il fenotipo adulto, che si associa ad obesità, collo corto e *micorgnatia*.

Altre condizioni cliniche che possono essere associate all'OSAS, come patologie mediche generali, disturbi neurologici o anomalie craniofacciali acquisite o congenite, sono: rinite allergica, asma, obesità, deviazione del setto nasale, sindromi craniofacciali (*Treacher-Collins*, ipoplasia mediofacciale, sindrome di Crouzon, sindrome di Apert, sequenza di Pierre Robin, ecc.), acondroplasia, mucopolisaccaridosi, macroglossia e sindrome di Down (7)

DIAGNOSI

La polisonnografia standard notturna (PSG) soddisfa tutti gli obiettivi di diagnosi di OSAS. Per quello che riguarda i parametri respiratori utili alla diagnosi, l'*American Academy of Sleep Medicine* distingue gli eventi respiratori in apnee centrali, ostruttive o miste ed in ipopnee. Un indice di apnea ostruttiva pari o superiore ad 1 evento/ora è da considerarsi patologico (8). Il risultato polisonnografico, tuttavia, va sempre contestualizzato con i sintomi e i segni presentati dal paziente e riferito al quadro clinico generale. Se la PSG non è

disponibile, possono essere eseguite o la polisonnografia ridotta o quella abbreviata domiciliare.

La pulsossimetria notturna può essere un valido strumento diagnostico e permette di valutare la presenza di pattern suggestivi di OSAS e la severità di malattia secondo lo *score* di McGill (9). Quando la registrazione pulsossimetrica è positiva, si può porre diagnosi di OSAS e decidere il piano terapeutico in assenza di polisonnografia (10). In caso di esame negativo o inconcludente e persistenza dei sintomi, il paziente dovrà essere seguito nel tempo e, dove possibile, eseguire una polisonnografia. La diagnosi di OSAS deve essere precoce per evitare i danni sistemici e strutturali che seguono alla persistenza dei sintomi respiratori. Recentemente è stata sviluppata una scheda di valutazione diagnostica, validata tramite PSG, per effettuare un primo *screening* dei bambini da sottoporre ad approfondimento polisonnografico (11). Questo strumento racchiude sotto un unico punteggio i dati anamnestici ed i reperti obiettivi del paziente. Un punteggio positivo (con valore maggiore o uguale a 6,5) corrisponde ad una probabilità di avere OSAS pari all'89%.

Sebbene la PSG resti il *gold standard* per la diagnosi di OSAS, tutti i pediatri devono disporre di mezzi semplici ed efficaci che permettano un approccio diagnostico capace di orientare la terapia. A questo scopo una buona valutazione clinica guidata mediante *sleep clinical record* (SCR) e l'uso della pulsossimetria notturna possono essere molto utili.

COMORBIDITÀ

Il susseguirsi di episodi di apnea induce uno stato di ipossia e riossigenazione e di microrisvegli (*arousals*) durante tutta la notte. Si verifica dunque uno stato di infiammazione sistemica per la presenza di specie reattive dell'ossigeno e produzione di sostanze proinfiammatorie. Le complicanze comprendono deficit neuro-cognitivi, problemi comportamentali, crescita insufficiente, alterazioni dell'apparato cardiovascolare, ipertensione e disfunzioni cardiache già in età pediatrica (7).

Il ritardo di crescita è molto frequente nei bambini con OSAS e la causa non è ancora stata completamente identificata. S'ipotizza, infatti, una difficoltà di alimentazione secondaria all'ipertrofia adenotonsillare, un aumento dell'attività metabolica per lo sforzo respiratorio durante il sonno ed infine un'alterazione della regolazione ormonale con riduzione della secrezione notturna dell'ormone della crescita e del fattore di crescita insulino-simile (12).

Al contrario, in alcuni bambini l'obesità è sia un fattore di rischio per lo sviluppo di OSAS, sia una complicanza dell'OSAS, soprattutto a seguito dell'intervento di adenotonsillectomia.

La prevalenza di eccessiva sonnolenza diurna nella popolazione pediatrica con OSAS varia dal 13% al 20% e può anche essere influenzata dalla presenza di obesità (13). L'esatta prevalenza non è ben chiara, anche quando vengono utilizzati metodi oggettivi per valutarla, come ad esempio il test alle latenze multiple del sonno, e spesso viene mascherata dall'agitazione diurna con iperattività e disattenzione, sintomi che mimano quelli del disturbo da disattenzione ed iperattività (ADHD), presente in comorbidità in circa il 30% dei bambini con OSAS. Inoltre, i bambini con OSAS possono presentare disturbi dell'apprendimento scolastico, con riduzione dei valori medi del quoziente intellettivo, anche se ancora nel *range* di normalità, con compromissione in particolare dei valori del quoziente verbale, caratteristica dei bambini con disturbi respiratori nel sonno (14).

Le complicanze cardiovascolari hanno un impatto sia immediato sulla salute del bambino sia a distanza sulla prognosi (7). Sono infatti numerosi gli studi che hanno riportato nei bambini con OSAS un aumento della pressione arteriosa, minime alterazioni anatomiche e funzionali del cuore, ipertensione polmonare con cuore polmonare, ipertrofia del ventricolo sinistro con conseguente disfunzione ventricolare, aritmie, aterosclerosi, malattia coronarica precoce, in associazione ad un aumento della risposta rapida all'insulina, dislipidemia e disfunzione endoteliale, con aumento del rischio cardiovascolare (15).

I cardini terapeutici dell'OSAS ad oggi sono rappresentati da terapia medica, terapia chirurgica con asportazione delle adenoidi e delle tonsille, terapia ortodontica, ventilazione meccanica non invasiva (*Continuous Positive Airway Pressure*) e terapia riabilitativa miofunzionale. Le scelte terapeutiche vanno riportate all'eziologia, alla severità della patologia ed alla storia individuale.

Terapia medica

Sebbene la terapia medica non sia risolutiva per l'OSAS, può essere di aiuto nell'attesa di interventi terapeutici come l'adenotonsillectomia, la terapia ortodontica o l'adattamento alla ventilazione non invasiva. Ci sono evidenze che dimostrano come l'uso di corticosteroidi endonasali per un periodo da 4 a 6 settimane sia in grado di ridurre i sintomi ostruttivi notturni e di migliorare i parametri respiratori polisonnografici in bambini con ipertrofia adenotonsillare e disturbi respiratori nel sonno (16,17). Di recente Gozal et al. hanno condotto uno studio su 836 bambini con OSAS moderato, che ha dimostrato l'efficacia della terapia antiinfiammatoria con corticosteroidi per via intranasale associato ad antileucotrieni per bocca per un periodo di 6-12 mesi (18). Sebbene tale valutazione sia retrospettiva, è ben condotta e rappresenta attualmente il più ampio studio sull'uso della terapia medica nei bambini con OSAS di grado lieve-moderato (indice di apnea-ipopnea <10). I dati dimostrano un successo della terapia medica nell'86,5% dei casi trattati. L'efficacia terapeutica però si riduce fortemente nei bambini obesi o con età superiore ai 7 anni. Sebbene non sia chiara la causa di ciò, si può ipotizzare che nei bambini più grandi l'ipertrofia adenotonsillare, resistente alla terapia, derivi da un aumento di tessuto fibrotico e connettivale che si è strutturato nel tempo e che preserva questi tessuti linfatici dalla risposta alla terapia antinfiammatoria.

Terapia chirurgica

Nonostante l'importante contributo delle alterazioni cranio-strutturali, dei fattori neuromuscolari e della genetica, la severità dell'OSAS è dovuta in gran parte alla grandezza delle adenoidi e delle tonsille. Pertanto, l'intervento chirurgico è considerato dall'*American Academy of Pediatrics* la prima linea di intervento sull'OSAS di grado severo (1). Un importante studio multicentrico condotto su 578 bambini con OSAS in età scolare ha valutato l'efficacia dell'adenotonsillectomia sulla scomparsa dei sintomi e sulla normalizzazione degli indici polisonnografici, riportando completa guarigione nel 27,2% di bambini trattati (19). I fattori favorevoli all'insuccesso terapeutico chirurgico erano la presenza di obesità e l'età, nel senso che un intervento ritardato pregiudica la completa risoluzione della malattia.

Uno studio più recente ha valutato l'efficacia di un intervento precoce di adenotonsillectomia paragonato alla tecnica del "*watchful waiting*" sulle funzioni cognitive e comportamentali e sulla remissione dei sintomi a distanza di 7 mesi dall'intervento di adenotonsillectomia (20). I risultati ottenuti sono in parte allarmanti poiché hanno evidenziato i danni dell'OSAS sul profilo cognitivo-comportamentale. Dopo 7 mesi dall'intervento i bambini non hanno presentato un miglioramento delle funzioni cognitive e comportamentali rispetto al *baseline* ed al gruppo *watchful waiting*, dimostrando in tal modo che alcuni danni da infiammazione possono essere irreversibili, con perdita di neuroni e rete neuronale. I dati polisonnografici si sono normalizzati nel 79% dei bambini dopo l'intervento, eseguito entro 1 mese dalla diagnosi, e nel 46% dei bambini che hanno seguito la strategia *watchful waiting*. Questi dati indicano che l'intervento precoce (in questo caso ad un mese dalla diagnosi) può ottenere maggiori successi e ridurre la percentuale di bambini che rischiano di avere residuo di malattia. Va segnalato tuttavia che il gruppo sottoposto ad intervento chirurgico ha ricevuto comunque terapia steroidea intranasale e *montelukast* per os. È stato quindi concluso che il trattamento chirurgico precoce, comparato con la strategia *watchful waiting*, non migliora l'attenzione e le funzioni cognitive nei bambini in età scolare, testati utilizzando questionari neuropsicologici, ma riduce i sintomi e migliora secondariamente il comportamento, la qualità di vita ed i parametri di PSG.

Alla luce di questi importanti studi si evince la necessità non solo di una diagnosi e terapia

precoci, ma anche di valutare altre terapie non esclusivamente sostitutive ma piuttosto di integrazione, configurando il concetto di terapia integrata per una patologia multifattoriale. Va sottolineato che attualmente nella valutazione dei rischi di insuccesso non viene considerata la struttura dell'apparato stomatognatico, che invece ha un ruolo rilevante nella patogenesi dell'OSAS.

Terapia ortodontica

Le anomalie strutturali giocano un ruolo importante nella genesi dei disturbi respiratori nel sonno. L'ipotesi di una terapia ortodontica che modifichi la struttura stomatognatica ha dunque una dignità terapeutica nel trattamento dell'OSAS pediatrico. Le evidenze scientifiche sull'efficacia della terapia ortodontica nell'OSAS sono numerose nell'adulto, mentre sono relativamente recenti in età pediatrica.

La terapia ortodontica dell'OSAS si colloca nella finestra eziopatogenetica della riduzione dello spazio all'interno dell'apparato stomatognatico inteso come apparato respiratorio. La *retrognatia*, la *micrognatia*, tipica della Sindrome di Pierre Robin, la malocclusione intesa come morso crociato, la contrazione del mascellare ed il palato ogivale sono aspetti strutturali che riducono l'ampiezza della cavità orale e inducono ipotonia della lingua, perdita del sigillo labiale, respiro orale e deviazione del setto nasale come effetto della spinta del palato sul pavimento delle cavità nasali. La respirazione orale precoce è in gran parte responsabile del danno occlusale (21). Le alterazioni del tono neuromuscolare delle alte vie aeree contribuiscono a questa disfunzione sia come azione primaria, sia come conseguenza dell'ostruzione.

L'espansione rapida del palato (RME) e l'uso di *device* (meno studiati in pediatria) sono trattamenti dento-facciali utilizzati in bambini con OSAS di grado lieve-moderato per indurre un allargamento del palato ed un avanzamento della mandibola, con conseguente aumento dello spazio respiratorio (21). La RME permette di indurre un allargamento della volta palatina mediante diastasi ossea, ridando anche spazio alle cavità nasali. Essa non è consigliabile e praticabile prima dei 4-4,5 anni di vita, in quanto condizionata comunque dall'eruzione del II molare, che è condizione indispensabile per l'ancoraggio della protesi ortopedica sulla volta del palato. In un recente studio effettuato su un gruppo di 40 bambini con OSAS di grado lieve-moderato è stato dimostrato che la RME ha indotto una risoluzione dell'OSAS nel 42,5% dei casi trattati (22). Ciò indica che il trattamento è di aiuto, anche se deve essere integrato dall'intervento di rimozione di adenoidi e tonsille, quando necessario, per ottenere una completa risoluzione della malattia.

Terapia miofunzionale

La presenza di respirazione orale, tipica dei bambini con disturbi respiratori nel sonno, determina con il passare del tempo la perdita di una corretta postura linguale e labiale. Ciò da un lato crea il tipico atteggiamento di labbra e bocca semiaperta, dall'altro contribuisce all'ipotonia delle cartilagini alari per il ridotto uso, con conseguente collassamento durante l'atto inspiratorio ed ulteriore aumento delle resistenze nasali. Inoltre, il ridotto tono della lingua comporta la sua caduta all'indietro durante il sonno, specie in fase REM, determinando una riduzione dello spazio respiratorio fino ad una completa ostruzione. Questi eventi sono aggravati dalla riduzione del tono dei muscoli faringei, che porta al collassamento delle pareti e quindi all'ostruzione. Per questo motivo, all'esecuzione dell'intervento chirurgico e della terapia ortodontica può essere necessario far seguire una riabilitazione di tipo miofunzionale, dal momento che può non essere raggiunta la completa risoluzione della sintomatologia clinica per la tendenza dei bambini ad assumere un cosiddetto "schema respiratorio orale" abituale. La terapia miofunzionale è volta al ripristino del tono dei muscoli oro-facciali e alla correzione delle funzioni di pertinenza stomatognatica quali deglutizione, ventilazione, fonazione e masticazione. Gli esercizi sono di facile esecuzione, alcuni dei quali di pratica costante. Una *review* sistematica del 2015 ha dimostrato come la terapia miofunzionale sia utile se integrata alla terapia dell'OSAS e permetta di ottenere un'ulteriore riduzione dell'indice di apnea-ipopnea di circa il 62% nei bambini con residuo di malattia (23).

Terapia ventilatoria

La terapia ventilatoria non invasiva con pressioni positive continue per via nasale (nCPAP) o con pressioni ventilatorie alternanti ha lo scopo di mantenere pervie le vie aeree, impedendone il collasso, nei pazienti gravi e nei soggetti nei quali la terapia medica o chirurgica non sia realizzabile o abbia dato risultati insoddisfacenti. La nCPAP è efficace e ben tollerata in più dell'80% dei pazienti con OSAS grave, soprattutto in bambini con anomalie craniofacciali e disordini neurologici. La *compliance* terapeutica è direttamente correlata alla severità dell'OSAS e al coinvolgimento della famiglia (24).

CONCLUSIONI

L'OSAS in età pediatrica è una sindrome multifattoriale con segni e sintomi di disfunzione multipla a livello di cuore, sistema nervoso centrale e sistema metabolico. È necessario effettuare una diagnosi precoce, anche quando strutture diagnostiche complesse sono assenti, utilizzando metodi clinici (ad esempio l'SCR) e la pulso-simmetria (anche corredata da video domiciliare) ed intraprendere una terapia immediata ed integrata con lo scopo impedire e prevenire lo sviluppo di complicanze.

La terapia indirizzata dalla clinica e dai sintomi va intrapresa precocemente e deve essere integrata. Mentre i trattamenti chirurgico ed ortodontico richiedono tempi non immediati, è indispensabile fare ricorso subito alla terapia medica ed intraprendere trattamenti indirizzati dalla valutazione clinica. Il *follow-up* deve essere sempre effettuato poiché possono verificarsi recidive o può essere presente residuo di malattia. I fattori di rischio per questo aspetto sono l'obesità, la severità dell'OSAS ed il ritardo di intervento terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatr* 2012; 130: 576-584.
- (2) Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. *Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors*. *Sleep* 2009; 32: 731-736.
- (3) Li AM, So HK, Au CT, et al. *Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study*. *Thorax* 2010; 65: 991-997.
- (4) Ievers-Landis CE, Redline S. *Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 436-441.
- (5) Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatrics* 2012; 130: 714-755.
- (6) Jordan AS, White DP. *Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea*. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 160: 1-7.
- (7) Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, et al. *Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children*. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 416-433.
- (8) Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. American Academy of Sleep Medicine. Westchester. 2007.
- (9) Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, et al. *Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry*. *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1 Pt 1):e19-25.
- (10) Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available*. *Sleep Med Rev* 2015; 27: 96-105.
- (11) Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, et al. *Sleep clinical record: a help to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing*. *Eur Respir J* 2013; 41: 1355-1361.

- (12) Nieminen P, Lopponen T, Tolonen U, et al. *Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea*. Pediatrics 2002; 109: e55.
- (13) Gozal D, Wang M, Pope Jr DW. *Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea*. Pediatrics 2001; 108: 693-697.
- (14) Miano S, Paolino MC, Urbano A, et al. *Neurocognitive assessment and sleep analysis in children with sleep-disordered breathing*. Clin Neurophysiol 2011; 122: 311-319.
- (15) Amin RS, Somers VK, McConnell K, et al. *Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodelling in children with sleep disordered breathing*. Hypertension 2008; 51: 84-91.
- (16) Derendorf H, Meltzer EO. *Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications*. Allergy 2008; 63: 1292-1300.
- (17) Chohan A, Lal A, Chohan K, et al. *Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children*. J Pediatr Otorhinolaryngol 2015; 79: 1599-1608.
- (18) Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HP, et al. *Antiinflammatory Therapy Outcomes for Mild OSA in Children*. Chest 2014; 146: 88-95.
- (19) Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, et al. *Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 676-683.
- (20) Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. *Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea*. N Engl J Med 2013; 368: 2366-2376.
- (21) Marino A, Malagnino I, Ranieri R, et al. *Craniofacial morphology in preschool children with obstructive sleep apnoea syndrome*. Eur J Paediatr Dent 2009; 10: 181-184.
- (22) Villa MP, Rizzoli A, Rabasco J, et al. *Rapid maxillary expansion outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children*. SleepMed 2015; 16: 709-716.
- (23) Camacho M, Certal V, Abdullatif J, et al. *Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis*. Sleep 2015; 38: 669-675.
- (24) Prashad PS, Marcus CL, Maggs J, et al. *Investigating reasons for CPAP adherence in adolescents: a qualitative approach*. J Clin Sleep Med 2013; 9: 1303-1313.

Un caso di apparente asma resistente alla terapia

A case of apparent treatment-resistant asthma

Nicola Ullmann¹, Monica Malamisura², Francesca Petreschi¹, Sergio Bottero³, Paolo Tomà⁴, Alessandro Inserra⁵, Paola Francalanci⁶, Anna Maria Zicari⁷, Renato Cutrera¹

¹*Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.*

²*Università di Tor Vergata, Roma, Italia.*

³*Unità di Otorinolaringoiatria, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.*

⁴*Dipartimento di Radiologia e Bioimaging, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.*

⁵*Divisione di Chirurgia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.*

⁶*Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia.*

⁷*Dipartimento di Pediatria, Università La Sapienza, Roma, Italia.*

Corrispondenza: Nicola Ullmann **email:** nicola.ullmann@opbg.net

Riassunto Rebecca, bambina di 9 anni e 10 mesi, è giunta a ricovero presso la nostra Unità Operativa Complessa per broncospasmo persistente non responsivo alla terapia con broncodilatatori e progressivo distress respiratorio dopo l'espettorazione di un cast bronchiale. L'anamnesi familiare era positiva per atopìa ed all'anamnesi remota venivano riferiti due pregressi episodi di polmonite. Da allora Rebecca presentava tosse produttiva ricorrente, prevalentemente notturna, associata a broncospasmo. Al momento del ricovero sono stati riscontrati aumentati livelli sierici di IgE specifiche per acari della polvere e pollini, oltre ad un quadro ostruttivo alla spirometria. Data la resistenza alla terapia con broncodilatatori e la ripetuta formazione di cast bronchiali, sono state escluse patologie cardiache ed è stata praticata una broncoscopia, che documentava a livello del bronco principale di sinistra una fistola secernente materiale lattescente caratterizzato da elevati livelli di trigliceridi. Alla linfoscintigrafia si riscontrava la presenza di linfostasi polmonare, che poneva il sospetto di linfangectasia polmonare secondaria ad anomalia del sistema linfatico. La paziente in seguito ad un approccio conservativo (dietetico e medico) ha presentato, dopo un breve periodo di miglioramento clinico, una nuova riacutizzazione del quadro respiratorio, complicato da chilotorace e chilo-pericardio. La biopsia polmonare ha confermato il sospetto di linfangectasia ed è stato effettuato un intervento di legatura del dotto toracico, con risoluzione definitiva dei sintomi respiratori e normalizzazione della funzionalità respiratoria in assenza di terapia.

Parole chiave: asma, chilo-ptisi, bronchite plastica, linfangectasia.

Key words: asthma, chyloptysis, plastic bronchitis, lymphangiectasia.

CASO CLINICO

Rebecca, bambina di 9 anni e 10 mesi, è giunta a ricovero presso la nostra Unità Operativa Complessa per broncospasmo persistente non responsivo alla terapia con broncodilatatori ed insorgenza di significativo distress respiratorio dopo l'espettorazione di un cast bronchiale (Figura.1).

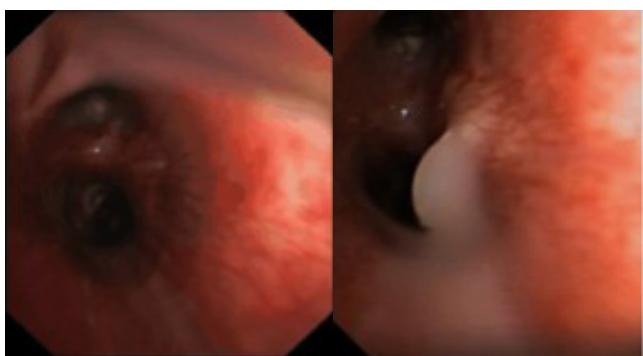
In anamnesi remota veniva riferito benessere clinico fino all'età di 7 anni di vita, quando ha presentato due episodi ravvicinati di polmonite non complicata. Da allora è comparsa tosse produttiva ricorrente associata a broncospasmo, prevalentemente notturna e responsiva alla terapia con broncodilatatori. L'anamnesi familiare era positiva per atopìa.

All'ingresso in reparto Rebecca presentava tosse insistente con sibili espiratori bilateralmente in assenza di segni di cianosi periferica. Nulla da riferire relativamente alla restante obiettività. Gli esami ematochimici mostravano parametri emocromocitometrici, indici di flogosi, dosaggio delle immunoglobuline sieriche e profilo lipidico nei limiti della norma, ma vi erano elevati livelli sierici di IgE specifiche per acari della polvere e pollini. La spirometria mo-

Fig 1. Cast bronchiale espettorato.



Fig. 2. Broncoscopia. Evidenza di fistola secernente materiale lattescente.



misconosciute. A completamento diagnostico, veniva inoltre effettuata una tomografia computerizzata (TC) del torace e programmata una broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare. La TC descriveva un diffuso interessamento interstiziale con ispessimento dei setti interlobari e peribronchiali. Alla broncoscopia non venivano descritti nuovi cast bronchiali ma, sorprendentemente, veniva documentata a livello del bronco principale di sinistra una fistola secernente materiale lattescente caratterizzato da elevati livelli di trigliceridi (Figura 2).

Notoriamente, un quadro di chiloptisi può essere causato da:

- un aumento della pressione venosa sistemica, spesso secondaria a problematiche cardiocirurgiche (ad esempio, intervento di Fontan);
- un aumento della pressione venosa polmonare (per esempio, da stenosi delle vene polmonari o della valvola mitralica);
- un'anomalia dei dotti linfatici polmonari (come in caso di linfangectasia polmonare o linfangiomatosi polmonare);
- patologie correlate al dotto toracico, dovute a cause traumatiche, compressione (ad esempio, per linfoma), agenesia o forme ostruttive.

Alla luce di quanto detto, escluse le patologie cardiache, nella nostra paziente il sospetto diagnostico più probabile era un'anomalia dei dotti linfatici polmonari o una patologia del dotto toracico. Veniva pertanto effettuata una linfo-scintigrafia per lo studio del sistema linfatico, che ha mostrato un normale drenaggio linfatico a livello del collo, degli arti superiori e degli arti

strava un quadro ostruttivo, con FEV_1 pari al 58% del predetto e rapporto FEV_1/FVC pari al 69%, mentre la diffusione alveolo capillare era nella norma. La radiografia del torace evidenziava un diffuso intrappolamento aereo con interessamento interstiziale. La pulsossimetria notturna mostrava sporadici episodi di desaturazione. Nell'ambito dell'iter diagnostico venivano escluse la fibrosi cistica e la discinesia ciliare primitiva in quanto il test del sudore ed il brushing nasale erano nella norma.

Alla luce della storia clinica di Rebecca e degli accertamenti praticati, la diagnosi più probabile sembrava essere quella di una riacutizzazione asmatica poco responsiva alla terapia; anche la bronchite plastica, documentata dalla formazione di cast bronchiale, poteva essere spiegata come complicanza dell'asma allergico. La bronchite plastica è una patologia caratterizzata dallo sviluppo di cast bronchiali, spessore ed estensione dei quali determinano il grado di ostruzione delle vie aeree. In accordo con gli scarsi dati presenti in letteratura, questa condizione può verificarsi come complicanza in pazienti affetti da asma bronchiale, ma più frequentemente viene descritta in pazienti cardiopatici, soprattutto in quelli sottoposti ad intervento di Fontan (1). Per questo motivo, nel nostro caso veniva esclusa una familiarità per cardiopatie congenite ed abbiamo eseguito accertamenti cardiologici, che hanno escluso problematiche cardiache

inferiori fino alla cisterna di Pecquet, mentre il drenaggio epatico e portale non era visualizzabile. Questo risultato è compatibile con un'anomalia del sistema linfatico con secondaria linfostasi pomonare. In queste alterazioni di drenaggio, il primo approccio terapeutico è rappresentato da una restrizione dietetica per i lipidi, con integrazione di trigliceridi a media catena (olio MCT), alla quale la paziente ha inizialmente risposto, rendendo possibile la dimissione con regime dietetico associato a terapia medica e fisioterapia. Dopo circa un mese di benessere clinico, Rebecca ha però purtroppo presentato una nuova riacutizzazione respiratoria associata a distress, con necessità nuovamente di ricovero per grave desaturazione. La radiografia del torace confermava il diffuso interessamento interstiziale e mostrava la comparsa di un addensamento polmonare a sinistra. La spirometria documentava un grave quadro ostruttivo (FEV_1 pari al 42% del predetto e FEV_1/FVC pari al 93%). L'endoscopia delle vie aeree permetteva di rimuovere abbondanti secrezioni biancastre ed un voluminoso cast nel bronco sinistro. Quest'ultimo, all'esame istologico, risultava caratterizzato da abbondante fibrina con pochi linfociti e alcuni eosinofili infiammatori e pertanto classificabile, secondo la scala Seear, come una combinazione del tipo 1 (presenza di cellule infiammatorie) e del tipo 2 (acellulare e più comune nei bambini con cardiopatie)(2).

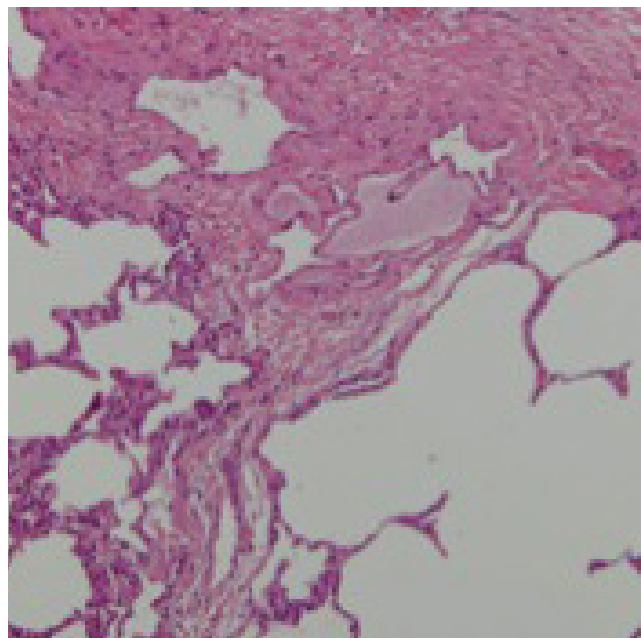
Diverse terapie sono state descritte in letteratura per i cast bronchiali, ma non vi sono ad oggi trial controllati (3). Alla luce del reperto di presenza di fibrina, abbiamo iniziato una terapia con attivatore del plasminogeno per via inalatoria, con miglioramento clinico; tuttavia, due settimane dopo le condizioni cliniche peggioravano nuovamente, con un rapido aggravarsi della dinamica respiratoria e delle immagini radiografiche, che mostravano comparsa di versamento pleurico (Figura 3) e chilopericardio (4).

Veniva iniziata terapia nutrizionale per via parenterale allo scopo di eliminare l'apporto lipidico e, dopo discussione multidisciplinare del caso, si decideva di eseguire una biopsia polmonare, che confermava il sospetto diagnostico di linfangectasia polmonare (Figura 4).

Fig. 3. Tomografia computerizzata del torace. Marcato impegno del lobo inferiore sinistro con versamento pleuropericardico.



Fig. 4. Linfangectasia polmonare diagnosticata su campione biotico di tessuto polmonare trattato in ematossilina eosina.



A seguito dell'insuccesso delle diverse terapie mediche, attraverso un approccio transaddominale è stata praticata una legatura del dotto toracico, con rapido miglioramento clinico e radiologico. La paziente è stata quindi dimessa in buone condizioni generali e senza alcuna terapia.

Dopo due anni di follow-up, Rebecca non ha più presentato sintomi respiratori ed i parametri spirometrici sono tuttora nella norma (FEV_1 pari al 92% del predetto).

La bronchite plastica è una causa poco frequente e potenzialmente mortale di ostruzione delle vie aeree, che talvolta può costituire la complicanza di un quadro asmatico, ma più spesso è associata a cardiopatie cianogene. Nella diagnostica differenziale però vanno comunque incluse altre patologie infiammatorie del polmone, quali la fibrosi cistica, le infezioni polmonari e la sindrome toracica in crisi falcemica (5). La patogenesi non è chiara, ma la presenza di materiale chiloso nel cast bronchiale sembra imputabile ad un'anomalia del flusso linfatico.

La linfangectasia polmonare viene definita da una dilatazione dei vasi linfatici con conseguente alterato drenaggio linfatico e linfostasi polmonare. L'eziologia può essere primaria o secondaria. La forma primaria è spesso ad esordio neonatale ed è associata ad una mancata regressione dei vasi linfatici in genere tra la 9 e la 16 settimana di gestazione oppure è confinata al sistema respiratorio o associata a linfedema o è in relazione a sindromi genetiche (ad esempio, Down, Turner o Noonan). Le cause secondarie possono presentare un esordio tardivo e sono dovute ad un alterato drenaggio linfatico per malattie cardiovascolari o del dotto toracico oppure ad un'aumentata produzione di chilo. Dall'esame istologico non è possibile desumere la natura della linfangectasia; nella nostra paziente, considerata la storia clinica, sembrava probabile un'eziologia secondaria. Rebecca è stata sottoposta ad un approccio chirurgico transaddominale di chiusura del dotto toracico che, a differenza dell'approccio transtoracico, sembra essere più sicuro e soprattutto meno invasivo nei casi in cui sia possibile determinare la localizzazione del dotto toracico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Singhi AK, Vinoth B, Kuruvilla S, et al. Plastic bronchitis. *Ann Pediatr Cardiol* 2015; 8: 246-248.
- (2) Seer M, Hui H, Magee F, et al. Bronchial casts in children: a proposed classification based on nine cases and a review of the literature. *Am J Respir Care Med* 1997; 155: 364-370.
- (3) Kruger J, Shpringer C, Picard E, et al. Thoracic air leakage in the presentation of cast bronchitis. *Chest* 2009; 136: 615-617.
- (4) Grutter G, Di Carlo D, Gandolfo F, et al. Plastic bronchitis after extracardiac Fontan operation. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 860-864.
- (5) Brogan T, Finn L, Pyskaty J Jr, et al. Plastic bronchitis in children: a case series and review of the medical literature. *Pediatr Pneumol* 2002; 34: 482-548.

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

PREMI SIMRI

**Profilo metabolico di bambini
con infezioni respiratorie ricorrenti**

**Analisi eziologica delle polmoniti in un paese
a basse risorse: necessario il potenziamento del piano
di prevenzione vaccinale locale**

**Fattori predittivi di esacerbazioni asmatiche in
bambini e adolescenti con asma persistente**

**Indicatore Composto (IC) per la valutazione
multidimensionale baseline dell'impatto dell'asma in
pazienti ambulatoriali non trattati: studio pilota**

**Valutazione dei livelli di leptina nel siero
e nel condensato dell'aria esalata
di bambini asmatici e obesi: uno studio pilota**



Profilo metabolomico di bambini con infezioni respiratorie ricorrenti

Metabolomic profile of children with recurrent respiratory infections

Sara Bozzetto¹, Paola Pirillo¹, Mariangela Berardi¹, Laura Cesca¹, Giuseppe Giordano¹, Matteo Stocchero², Maria Encarnacion Blanco¹, Stefania Zanconato¹, Silvia Carraro¹, Eugenio Baraldi¹.

¹*Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino (SDB), Istituto di Ricerca Pediatrica (IRP) Città della Speranza, Padova.*

²*S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza.*

Corrispondenza: Sara Bozzetto **email:** sara.bozzetto@sanita.padova.it

Riassunto Obiettivi. Applicare l'analisi metabolomica eseguita su campioni di urine a bambini affetti da infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) allo scopo di:

- identificare profili di metaboliti caratteristici di tale condizione rispetto a un gruppo di bambini sani;
- confrontare il profilo metabolico dopo la somministrazione per 3 mesi di Pidotimod, un immunostimolante sintetico, con quello di un gruppo di controlli sani.

Materiali e Metodi. Sono stati confrontati 13 bambini di età compresa tra i 3 e i 6 anni, affetti da IRR, con 15 bambini sani della stessa età. È stato valutato il profilo metabolomico urinario dei bambini con IRR prima e dopo un mese di terapia con Pidotimod. L'analisi metabolomica è stata eseguita mediante spettroscopia di massa (Synapt G2, Waters) accoppiata con cromatografia liquida ad alta prestazione (UPLC-MS, Acquity Waters). I dati sono stati esaminati mediante analisi statistica multivariata.

Risultati. È stato possibile costruire robusti modelli in grado di discriminare bambini con IRR rispetto a quelli sani e bambini con IRR dopo terapia con Pidotimod rispetto ai controlli. Delle 1502 variabili emerse, 138 caratterizzano i bambini con IRR rispetto ai controlli. Dopo la terapia con Pidotimod, solo 34 variabili permangono nel differenziare i bambini con IRR rispetto ai soggetti sani. L'analisi delle variabili ha consentito di identificare potenziali *biomarkers* che caratterizzano i bambini con IRR, alcuni dei quali sono correlati al microbiota intestinale.

Conclusioni. Il profilo metabolomico urinario è in grado di discriminare bambini con IRR rispetto ai soggetti sani. Dopo la terapia con Pidotimod, solo 34 delle 138 variabili caratterizzanti persistono nel differenziare i bambini con IRR rispetto ai sani. Questi dati suggeriscono che il Pidotimod può parzialmente ripristinare il metabolismo dei bambini con IRR, avvicinandolo a quello dei bambini sani.

Parole chiave: infezioni respiratorie ricorrenti, metabolomica, pidotimod.

Key words: recurrent respiratory infections, metabolomics, pidotimod.

INTRODUZIONE

Le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) possono interessare fino al 6% dei bambini con meno di sei anni ed hanno un costo economico e sociale elevato. Questa categoria di pazienti costituisce un *challenge* per il pediatra (1). La definizione di IRR è stata formulata nel 1970 dal Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria (1). I criteri per la definizione di IRR sono l'assenza di condizioni patologiche sottostanti (come immunodeficit primari o secondari, fibrosi cistica, malformazioni delle vie aeree, discinesia ciliare primaria) che giustifichino la ricorrenza delle infezioni e almeno una delle seguenti condizioni:

- Sei o più infezioni respiratorie in un anno;
- Uno o più episodi di infezione respiratoria al mese tra ottobre e febbraio;
- Tre o più infezioni delle basse vie aeree in un anno.

Recenti evidenze hanno correlato le infezioni respiratorie del bambino con l'aumento del rischio di sviluppare asma e bronchite cronica ostruttiva in età adulta (2). Una miglior caratte-

rizzazione dei bambini con IRR può quindi risultare cruciale per identificare strategie preventive personalizzate.

Gli immunostimolanti rientrano fra le strategie di prevenzione delle IRR (3, 4). Essi sono stati anche indicati come ambito di ricerca nella *roadmap* tracciata dal *National Heart, Lung, and Blood Institute* nell'ambito della prevenzione primaria delle patologie respiratorie (5). Il pidotimod è un dipeptide sintetico con proprietà immunomodulatorie (6, 7). Gli studi attualmente disponibili dimostrano che il Pidotimod è efficace nella prevenzione delle IRR, ma sembra anche che sia in grado di potenziare la risposta immunitaria ad esempio se somministrato in associazione alla vaccinazione antiinfluenzale o in corso di polmonite (7-12).

La metabolomica è l'ultima delle scienze omiche e permette di caratterizzare il profilo metabolico complessivo di un campione biologico mediante l'uso di metodiche spettroscopiche, senza partire da ipotesi a priori. L'approccio metabolomico, infatti, considera simultaneamente un gran numero di metaboliti presenti in un campione e, con l'aiuto di strumenti di bioinformatica, permette l'identificazione di profili di metaboliti caratteristici in grado di discriminare gruppi diversi (13,14). La metabolomica, in questo modo, offre un'istantanea del funzionamento dei processi biochimici di un sistema biologico in un dato momento e può portare all'identificazione di metaboliti nuovi o inaspettati e alla caratterizzazione di processi metabolici non precedentemente noti, permettendo la formulazione di ipotesi patogenetiche nuove e successivamente l'identificazione di target terapeutici innovativi.

L'obiettivo di questo studio era di applicare l'analisi metabolomica, eseguita su campioni di urine, in bambini affetti da IRR allo scopo di identificare la presenza di profili di metaboliti caratteristici di tale condizione, avendo come controllo un gruppo di bambini sani. Secondo obiettivo era rivalutare l'analisi metabolomica dopo la somministrazione per 3 mesi di Pidotimod allo scopo di determinare se tale terapia si associa ad un cambiamento del profilo metabolico e di confrontare il profilo metabolico post-terapia con Pidotimod con quello dei controlli sani.

MATERIALE E METODI

Lo studio è stato condotto presso il Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino dell'Università di Padova. Sono stati consecutivamente arruolati 13 bambini tra i 3 e i 6 anni di età con diagnosi di IRR secondo la definizione del Gruppo di Studio di Immunologia della Società Italiana di Pediatria (1). Abbiamo escluso bambini con patologie respiratorie croniche o immunodeficit dimostrati. I bambini arruolati sono stati confrontati con 15 bambini sani della stessa età con anamnesi negativa per patologie respiratorie o allergiche.

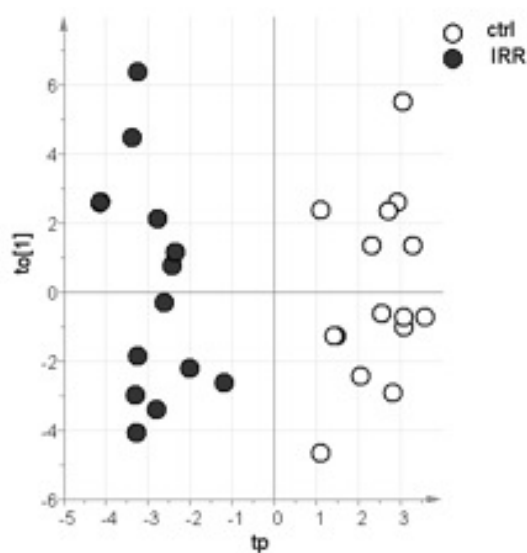
I campioni di urine sono stati raccolti a distanza di almeno 1 settimana da un episodio di infezione respiratoria. I bambini con IRR sono stati trattati con un immunostimolante, il Pidotimod, alla dose di 400 mg, per due volte al giorno per 10 giorni al mese per 3 mesi. È stato poi raccolto un campione di urine a distanza di un mese dal termine della terapia (per permettere un completo *wash-out* dal farmaco). Abbiamo quindi confrontato il profilo metabolomico dei campioni di urine raccolti dopo la terapia con Pidotimod con quello dei soggetti sani. Tutti i campioni di urine sono stati raccolti in contenitori di plastica che erano in precedenza stati lavati con metanolo e sono stati conservati a -80°C fino al momento dell'analisi. Tutti i genitori dei bambini hanno dato il loro consenso informato alla partecipazione allo studio e questo è stato approvato dal Comitato Etico Locale.

L'analisi dei campioni di urina è stata condotta dal Laboratorio di Spettrometria di Massa e Metabolomica del Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino dell'Università degli Studi di Padova. Il profilo metabolico urinario è stato ottenuto grazie alla spettrometria di massa ad alta definizione. L'analisi è stata condotta tramite una cromatografia liquida ad alta prestazione (UPLC, *Acquity*, *Waters*) accoppiata allo spettrometro Q-TOF Synapt G2 (*Waters Corp*, Milford, MA). I dati spettrometrici ottenuti sono stati poi esaminati mediante opportune tecniche di analisi statistica multivariata.

Profilo metabolomico di bambini con IRR confrontati con controlli sani

Un robusto modello di ptPLS-DA distingue i bambini con IRR dai controlli sani (*ptPLS-DA* $R^2=0.92$; Q^2 7-folds $=0.75$). I due gruppi, come si può osservare in Figura 1, occupano regioni diverse del grafico.

Fig. 1. Scatter plot del modello *ptPLS-DA* per i soggetti con IRR ed i controlli sani. In nero sono riportati i bambini con IRR, in bianco i controlli sani.



DA per caratterizzare i soggetti con IRR dopo terapia con Pidotimod e i controlli sani ($R^2=0.85$; Q^2 7-folds $=0.64$).

Solo 34 delle 138 variabili coinvolte nella discriminazione basale tra bambini con IRR e controlli permangono alterate nei profili dei bambini con IRR dopo la terapia con Pidotimod rispetto ai soggetti sani. Tra queste 34 si ritrovano delle variabili i cui valori di m/z sono riconducibili agli acidi biliari e all'acido ippurico.

DISCUSSIONE

Questo studio pilota dimostra che il profilo metabolomico urinario è in grado di distinguere i bambini con IRR dai piccoli pazienti sani. Tra le variabili caratterizzanti i bambini con IRR rispetto ai controlli, abbiamo identificato alcuni metaboliti che corrispondono all'acido ippurico, agli acidi biliari ed agli ormoni steroidei. Questi ultimi sono sintetizzati dal colesterolo tramite una serie di reazioni e sono implicati in varie funzioni fisiologiche dell'organismo tra cui la riproduzione, la differenziazione, lo sviluppo, la proliferazione cellulare, l'apoptosi, l'infiammazione, il metabolismo e la risposta immunitaria (15). Essi potrebbero anche, in questo caso, correlare con la presenza di uno stato infiammatorio, caratterizzando i bambini con IRR rispetto ai sani. L'acido ippurico è un prodotto escretorio urinario le cui variazioni sono state associate a modifiche del microbiota intestinale (16). Tra le variabili caratterizzanti i bambini con IRR sono stati identificati anche gli acidi biliari. Esiste un vero e proprio asse ed equilibrio dinamico tra *pool* ematico di acidi biliari e microbioma intestinale. Studi recenti, infatti, si sono concentrati nel tentativo di identificare potenziali meccanismi per spiegare come alterazioni nel microbioma intestinale influenzino la dimensione e la composizione del *pool* ematico di acidi biliari. Dall'altro lato, gli acidi biliari stessi stanno emergendo come fattori che regolano la composizione del microbioma intestinale (17). Si potrebbe quindi ipotizzare che i bambini con IRR presentino un diverso microbioma intestinale se confrontato con quello dei bambini sani.

Il modello IRR-controlli, dopo il *pre-processing*, è descritto da una tabella di 1502 variabili, definite da *rt* e *m/z*. L'analisi in *pt-PLS-DA* e le successive analisi ROC e *t-test* sulle singole variabili hanno permesso di estrarre 138 variabili che maggiormente definiscono la distribuzione dei profili urinari dei soggetti con IRR e dei bambini sani. Utilizzando i database disponibili (Metlin e HMDB) e analizzando lo spettro di frammentazione, abbiamo estrapolato i possibili *biomarkers* che discriminano i soggetti con IRR rispetto ai controlli sani. Il gruppo di bambini con IRR è caratterizzato da un aumento dei livelli di variabili che sono ascrivibili agli ormoni steroidei, ad alcuni acidi biliari primari e secondari e all'acido ippurico.

Profilo metabolomico di bambini con IRR dopo terapia con Pidotimod confrontati con il gruppo di bambini sani

Le 138 variabili estratte dal precedente modello sono state utilizzate per costruire il modello *ptPLS-*

Andando ad analizzare la differenza osservata tra i bambini con IRR dopo terapia con Pidotimod e i controlli sani, solo 34 delle 138 variabili precedentemente descritte persistono nel definire tale differenza. Tra queste 34 permangono gli acidi biliari e l'acido ippurico, mentre gli ormoni steroidei non risultano più come variabili caratterizzanti. Si può quindi ipotizzare che la terapia con pidotimod possa modificare il profilo metabolomico dei bambini con IRR, rendendolo più simile a quello dei controlli sani, anche se persistono le differenze legate ai metaboliti collegati al microbioma intestinale.

CONCLUSIONI

Il nostro studio pilota dimostra che l'analisi del profilo metabolomico urinario è in grado di discriminare bambini con IRR dai sani, suggerendo la presenza in questi soggetti di un alterato *background* biochimico-metabolico. Solo 34 delle 138 variabili caratterizzanti i bambini con IRR persistono nel differenziare i bambini dopo la terapia con Pidotimod rispetto al gruppo dei controlli sani. Questi dati suggeriscono che il Pidotimod possa parzialmente ripristinare le alterazioni del metaboloma riscontrato nei bambini con IRR, rendendolo più simile a quello dei bambini sani.

BIBLIOGRAFIA

- (1) De Martino M, Ballotti S. *The child with recurrent respiratory infections: normal or not?* *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 13-18.
- (2) Martinez FD. *The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life.* *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 272-277.
- (3) Del-Rio-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, et al. *Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children.* *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 18: CD004974.
- (4) Esposito S, Musio A. *Immunostimulants and prevention of recurrent respiratory tract infections.* *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27: 627-636.
- (5) Jackson DJ, Hartert TV, Martinez FD, et al. *Asthma: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases.* *Ann Am Thorac Soc* 2014; 3: 139-145.
- (6) Carta S, Silvestri M, Rossi GA. *Modulation of airway epithelial cell functions by Pidotimod: NF-kB cytoplasmic expression and its nuclear translocation are associated with an increased TLR-2 expression.* *Ital J Pediatr* 2013; 10; 39: 29.
- (7) Ferrario BE, Garuti S, Braido F, et al. *Pidotimod: the state of the art.* *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 8.
- (8) Namazova-Baranova LS, Alekseeva AA, Kharit SM, et al. *Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study.* *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27: 413-419.
- (9) Zuccotti GV, Mameli C, Trabattoni D, et al. *Immunomodulating activity of Pidotimod in children with Down syndrome.* *J Biol Regul Homeost Agents* 2013; 27: 253-258.
- (10) Mameli C, Pasinato A, Picca M, et al. *AX-Working group. Pidotimod for the prevention of acute respiratory infections in healthy children entering into daycare: A double blind randomized placebo-controlled study.* *Pharmacol Res* 2015; 97: 79-83.
- (11) Esposito S, Garziano M, Rainone V, et al. *Immunomodulatory activity of pidotimod administered with standard antibiotic therapy in children hospitalized for community-acquired pneumonia.* *J Transl Med* 2015; 13: 288.
- (12) Zuccotti GV, Mameli C, Trabattoni D, et al. *Immunomodulating activity of Pidotimod in children with*

Down syndrome. J Biol Regul Homeost Agents 2013; 27: 253-258.

- (13) Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. *Metabolomics: a new frontier for research in pediatrics.* J Pediatr 2009; 154: 638-644.
- (14) Nicholson JK, Lindon JC. *Systems biology: Metabonomics.* Nature 2008; 455: 1054-1056.
- (15) Cho HJ, Kim JD, Lee WY, et al. *Quantitative metabolic profiling of 21 endogenous corticosteroids in urine by liquid chromatography-triple quadrupole-mass spectrometry.* Anal Chim Acta 2009; 632: 101-108.
- (16) Goodwin BL, Ruthven CRJ, Sandler M. *Gut flora and the origin of some urinary aromatic phenolic compounds.* Biochem Pharmacol 1194; 47: 2294-2297.
- (17) Claus SP, Tsang TM, Wang Y, et al. *Systemic multicompartmental effects of the gut microbiome on mouse metabolic phenotypes.* Mol Syst Biol 2008; 4: 219.

Analisi eziologica delle polmoniti in un paese a basse risorse: necessario il potenziamento del piano di prevenzione vaccinale locale

Etiological analysis of pneumonia in a developing Country: needs for strengthening the local programme of prevention based on vaccination

Serena Caggiano¹, Nicola Ullmann², Marzia Trivelli¹, Chiara Mariani¹, Maria Podagrosi¹, Fabian Ursitti¹, Chiara Bertolaso¹, Carolina Putotto¹, Marta Unolt¹, Andrea Pietravalle¹, Paola Pansa¹, Elisa De Vitis³, Francesco Nieddu³, Kajoro Augustino Mphayokulela⁴, Maria Incoronata Lemmo⁴, Michael Mkwambe⁴, Joseph Kazaura⁴, Chiara Azzari³, Marzia Duse¹, Renato Cutrera²

¹Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Policlinico Umberto I, Università degli studi di Roma "La Sapienza".

²U.O.C. di Broncopneumologia, Ospedale pediatrico Bambino Gesù, Roma.

³Laboratorio di Immunologia, Clinica Pediatrica II, Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze.

⁴Ospedale "San Gaspare", Itigi, Tanzania.

Corrispondenza: Serena Caggiano **email:** serena.caggiano@gmail.com

Riassunto La polmonite acquisita in comunità è la principale causa di morte in età infantile nei paesi a basse risorse preventive, diagnostiche e terapeutiche. Scopi del nostro studio erano la determinazione eziologica delle CAP, la correlazione con l'andamento clinico e la valutazione di una tecnica microbiologica effettuata su minima raccolta ematica nei bambini ricoverati per polmonite acquisita in comunità presso l'Ospedale di Itigi-Tanzania. Sono stati arruolati tutti i pazienti dimessi con diagnosi di polmonite acquisita in comunità da agosto a dicembre 2014 ed è stato raccolto per ciascuno di essi un campione di sangue su carta bibula per effettuare analisi *real-time-Polimerase Chain Reaction* (PCR). I principali patogeni isolati sono risultati lo *Streptococcus pneumoniae*, l'*Haemophilus influenzae*, in particolare l'*Haemophilus influenzae* di tipo b, e lo *Staphylococcus aureus*. Nessuno di questi patogeni, in mono-infezione, era associato a significativo incremento di gravità clinica, numero di decessi, fabbisogno di ossigeno o durata di degenza. Le polmonite acquisite in comunità da co-infezione batterica non risultavano avere un andamento più grave della malattia. Nei bambini con polmonite grave, lo *Streptococcus pneumoniae* sia in mono- sia in co-infezione risultava il principale responsabile eziologico. L'*Haemophilus influenzae* era il più frequente agente eziologico isolato nei pazienti deceduti. Il nostro studio ha confermato che *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* di tipo b sono i principali patogeni responsabili di polmonite acquisita in comunità in età pediatrica nei paesi in via di sviluppo, ha dimostrato l'efficacia della metodica *real-time-PCR* su minima raccolta ematica ed ha evidenziato la necessità di rivedere le attuali strategie di prevenzione vaccinale, evidentemente ancora troppo poco diffuse nei paesi a basse risorse. Parole chiave: infezioni respiratorie ricorrenti, metabolomica, pidotimod.

Parole chiave: polmonite, paese a basse risorse, PCR real-time, vaccinazioni.

Key words: pneumonia, developing countries, real-time-PCR, vaccinations.

INTRODUZIONE

La polmonite acquisita in comunità è una reazione infiammatoria del parenchima polmonare dovuta a microorganismi acquisiti al di fuori dell'ambito ospedaliero. Essa costituisce una causa importante di morbidità e mortalità in età pediatrica, nonostante i continui progressi scientifici in termini di prevenzione, diagnosi e cure. È stato stimato che nell'anno 2013 la polmonite acquisita in comunità ha provocato il 15% dei 6,3 milioni di morti tra i bambini di

età inferiore ai 5 anni, per un totale di circa 935,000 decessi nel mondo (1). La maggior parte di tali decessi si verifica nei paesi in via di sviluppo, dove l'accesso alle cure è limitato e gli interventi che hanno migliorato l'assistenza nei paesi sviluppati, quali trattamenti antibiotici appropriati, vaccinazioni, nutrizione adeguata e ossigenoterapia, sono scarsamente disponibili (2). Si calcolano circa 0,22 episodi di polmonite per bambino all'anno, di cui l'11,5% evolve in malattia grave (3). Fattori di rischio quali la malnutrizione, l'allattamento al seno poco praticato, l'esposizione all'inquinamento *indoor* e al fumo passivo, l'infezione da HIV, la prematurità, il basso peso alla nascita, il sovraffollamento, le condizioni di vita disagiate e la scarsa diffusione della prevenzione vaccinale concorrono fortemente nella genesi di una tale elevata incidenza nei paesi a basse risorse (4).

Le vaccinazioni sono state identificate come una delle strategie più efficaci nel prevenire la morte da polmonite. Anche se sono stati compiuti grandi passi in avanti nello sviluppo e nella somministrazione di vaccini efficaci, nei paesi che portano i maggiori oneri della malattia i genitori ancora lottano per vaccinare i loro figli ed i nuovi vaccini coniugati restano fuori dalla portata di molti (3). Dai dati della letteratura emerge che, nonostante gli sforzi per l'introduzione delle vaccinazioni specifiche a livello mondiale, *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* tipo b sono i principali patogeni responsabili di polmoniti severe (5,6) ed un elevato numero di casi è dovuto a co-infezioni batteriche o virali.

Al fine di impostare un trattamento adeguato è necessaria una corretta diagnosi guidata, nei paesi a basse risorse, essenzialmente dalla clinica, potendosi giovare solo poche volte del supporto della diagnostica per immagini e dei dati di laboratorio. Tuttavia è stato evidenziato che i risultati della radiografia del torace hanno una scarsa correlazione con l'algoritmo diagnostico raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (7), basato sull'utilizzo di alcuni criteri clinici risultati altamente sensibili, come ad esempio l'aumento della frequenza respiratoria in rapporto con l'età. È stato dimostrato, inoltre, che non esistono segni clinici particolari in grado di predire con una sensibilità significativa la presenza di polmonite (8). L'interpretazione della radiografia del torace è, oltretutto, strettamente operatore-dipendente. Si è visto, infatti, che gli stessi criteri radiologici dell'OMS sottostimano la presenza di infiltrati polmonari se comparati con il giudizio di radiologi esperti in broncopneumologia pediatrica (9). Talvolta le infezioni virali e le co-infezioni batterico-virali possono produrre reperti radiologici molto simili, in particolare nei casi di malattia da lieve a moderata, senza fornire un reale orientamento sulla diagnosi eziologica e quindi sul trattamento più adeguato da adottare (10). Per quanto riguarda la conferma microbiologica della diagnosi di polmonite, l'approccio dovrebbe variare in base al sito di raccolta del campione ed allo specifico microrganismo isolato. Ad esempio, nonostante le frequenti polmoniti batteriche di cui è responsabile, spesso lo pneumococco è stato isolato nel tratto nasofaringeo della popolazione sana (11) e lo stesso accade per patogeni virali che prima si pensavano isolabili solo nei campioni di pazienti con polmonite vera. Dunque, soltanto campioni ottenuti in seguito a procedure invasive quali aspirato polmonare, lavaggio broncoalveolare o biopsie toracoscopiche sarebbero in grado di fornire una diagnosi eziologica certa, opzione molto complessa e ancora meno praticabile nei paesi in via di sviluppo. Tutto questo sottolinea la necessità di individuare nuove metodiche diagnostiche, poco costose e facilmente attuabili, in grado di fornire un'identificazione accurata del patogeno responsabile della polmonite e del conseguente antibiotico più appropriato. Oltre all'emocultura, in grado di isolare i microrganismi e testarne le rispettive resistenze antibiotiche seppur con tempi lunghi (circa 24-48 ore), la tecnica *realtime-Polimerase Chain Reaction* (PCR), o PCR quantitativa, si è dimostrata un'alternativa valida e veloce. Costituita da una reazione a catena della polimerasi, essa è in grado di quantificare gli acidi nucleici ricercati. La *realtime*-PCR possiede il vantaggio, rispetto alla PCR qualitativa, di associare amplificazione e quantificazione in un'unica reazione, offrendo dunque una serie di vantaggi (maggiore velocità, sensibilità elevata e necessità di limitate quantità di campione di partenza).

Attualmente l'OMS raccomanda un algoritmo per la diagnosi di polmonite basato su criteri clinici, che prevede una nuova classificazione, semplificata, che include solo due categorie ("pol-

monite” e “polmonite severa”) e la relativa strategia terapeutica (11). Secondo questi criteri, si definisce “polmonite” la presenza di tosse o difficoltà respiratoria in associazione ad almeno un criterio clinico tra:

- tachipnea (FR ≥ 60 /min per bambini di età 2-11 mesi; FR ≥ 50 /min per età 1-5 anni);
- rientramenti respiratori e/o respiro paradossoso;
- ipofonesi, rantoli, soffio bronchiale e/o sfregamento dei foglietti pleurici all’auscultazione del torace;
- alterazioni del fremito vocale tattile alla palpazione toracica.
- Si definisce “polmonite severa” la presenza di polmonite come sopra specificato in associazione ad almeno uno dei seguenti criteri:
- cianosi centrale o saturazione transcutanea di O_2 $< 90\%$ alla pulsossimetria;
- segni di distress respiratorio severo (*grunting*, rientramenti diaframmatici accentuati);
- compromissione delle condizioni generali (incapacità di bere o alimentarsi, alterazione dello stato di coscienza o convulsioni).

La terapia consigliata nella “polmonite” è l’amoxicillina per via orale a partire dal dosaggio di 40 mg/Kg/dose due volte al giorno per 3 giorni, da proseguire per 5 giorni totali in aree con alta prevalenza di HIV. Il trattamento della “polmonite severa” prevede, invece, la somministrazione di ampicillina (o benzilpenicillina) e gentamicina per via endovenosa (ampicillina 50 mg/kg oppure benzilpenicillina 50.000 U/Kg IM o IV ogni 6 ore per 5 giorni, in associazione alla gentamicina 7,5 mg/Kg IM o IV 1 volta al giorno per almeno 5 giorni). Il ceftriaxone è indicato in caso di fallimento del trattamento di prima scelta, al dosaggio di 80 mg/Kg IM o IV 1 volta al giorno. Qualora il bambino non mostrasse segni di miglioramento nelle successive 48 ore va considerata la possibilità di un’infezione stafilococcica, da sospettare in caso di rapido peggioramento clinico, comparsa di pneumatocele e/o pneumotorace e/o versamento pleurico alla radiografia, isolamento di numerosi cocci gram positivi dall’espettorato o crescita di colonie di *Staphylococcus aureus* alla coltura dell’espettorato o del liquido pleurico. La presenza di pustole cutanee è inoltre suggestiva di infezione stafilococcica. In tal caso va modificata la terapia aggiungendo gentamicina al dosaggio precedentemente indicato e cloxacillina alla dose di 50 mg/Kg IM o IV ogni 6 ore. È necessario proseguire l’antibioticoterapia IV o IM per almeno 7 giorni, quindi, se si denota un miglioramento, proseguire la terapia con la sola cloxacillina 4 volte al giorno per via orale per 3 settimane totali. In alternativa alla cloxacillina possono ugualmente essere impiegate oxacillina, flucloxacillina o dicloxacillina. La presenza di tosse persistente da più di 2 settimane, febbre e segni di polmonite non responsiva a trattamento antibiotico adeguato deve far sospettare la presenza di infezione da micobatterio tubercolare, in particolare nei bambini malnutriti. In tal caso è opportuno seguire l’iter diagnostico e terapeutico previsto dalle linee guida e indagare l’eventuale presenza di HIV. In bambini HIV positivi, specie se di età compresa fra 4 e 6 mesi, bisogna considerare, oltre ai comuni germi patogeni, la possibilità di un’infezione da *Pneumocystis*. In tal caso si può procedere a trattare come in caso di polmonite severa. Nei bambini di età inferiore ai 12 mesi è consigliato associare cotrimossazolo ad alto dosaggio (Trimethoprim 8 mg/Kg e Sulfametossazolo 40 mg/Kg IV o per OS ogni 8 ore) per tre settimane. Nei bambini fra 12 e 52 mesi l’indicazione alla somministrazione di questo trattamento è la presenza di segni clinici o radiografici di infezione da *Pneumocystis*. Il nostro studio è stato eseguito a Itigi, un villaggio localizzato nella regione di Singida, distretto di Manyoni, nella parte occidentale della Tanzania. Situato nel mezzo della savana, Itigi conta una popolazione locale di circa 20,000 persone. Ivi sorge l’ospedale San Gaspare, aperto dalla Congregazione dei Missionari del Preziosissimo Sangue, che dà lavoro fisso a buona parte della popolazione della zona e ha stimolato negli anni lo sviluppo di tutta l’area circostante, grazie a progetti agricoli ed alimentari. Adulti e bambini arrivano da ogni parte della regione e dalle regioni circostanti per farsi visitare, spesso percorrendo distanze molto ampie con mezzi di fortuna. L’ospedale prevede la cura di adulti e bambini per un totale di oltre 350 posti letto. Il nostro lavoro nell’Ospedale San Gaspare nasce da una convenzione della Scuola di specializzazione in Pediatria del Policlinico Umberto I dell’Università Sapienza di

Roma con l'Ospedale pediatrico Bambino Gesù, responsabile di un progetto di collaborazione nell'ambito delle attività internazionali presso il reparto di pediatria dell'ospedale di Itigi. Oltre alle cure all'interno della struttura, il personale dell'ospedale San Gaspare offre assistenza sul territorio, utilizzando delle cliniche mobili settimanali che si recano in villaggi molto rurali della zona, dispensando visite mediche, test HIV, medicinali e vaccini. Per quanto riguarda la diffusione della campagna vaccinale nella realtà locale, in Tanzania è partito nel 1975 l'*Expanded Programme on Immunization* al fine di ridurre la morbilità e la mortalità causate da morbillo, poliomelite, pertosse, tetano e tubercolosi nei bambini di inferiore a 5 anni di vita. Attualmente il calendario vaccinale ufficialmente in vigore prevede la somministrazione del Bacillo di Calmette-Guérin e la prima dose del vaccino antipolio orale alla nascita, la vaccinazione per difterite, pertosse, tetano, epatite B e le successive dosi del vaccino antipolio orale a 4, 8 e 12 settimane di vita. La prima delle due dosi del vaccino contro il morbillo è prevista a 9 mesi. Tuttavia nel distretto di Itigi dal 2012 sono state introdotte a completamento anche le vaccinazioni per *Haemophilus influenzae* tipo b e *Rotavirus* ed il vaccino anti-pneumococcico coniugato 13-valente.

Scopi del nostro studio erano la determinazione eziologica delle polmoniti acquisite in comunità in una popolazione pediatrica di un paese a basse risorse, l'osservazione dell'andamento clinico della malattia in correlazione al patogeno isolato e la valutazione dell'efficacia di una tecnica microbiologica effettuata su minima raccolta ematica su carta bibula nei bambini dimessi dall'ospedale di Itigi con diagnosi di polmonite o polmonite severa.

MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato retrospettivamente tutti i pazienti dimessi con diagnosi di polmonite da agosto a dicembre 2014 e raccolto per ciascuno di essi un campione di sangue su carta bibula per effettuare analisi *real-time* PCR. La diagnosi è stata fatta sulla base dei criteri clinici raccomandati dall'OMS. Abbiamo registrato il loro decorso clinico considerando la gravità (classificazione in polmoniti severe), la necessità di ossigenoterapia, la durata della degenza e l'esito. Per l'esecuzione della PCR quantitativa sono state sufficienti poche gocce di sangue di ciascun paziente, raccolte su carta bibula. Tali campioni sono stati sottoposti alla ricerca di *Streptococcus pneumoniae* (12), *Haemophilus influenzae* (13), *Neisseria meningitidis*, *Pneumocystis jirovecii*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, seguita, in caso di negatività, da una ricerca batterica più ampia e meno specifica.

ANALISI STATISTICA

I dati sono presentati come medie $\pm$ deviazione standard. Per i dati qualitativi, è stato usato il test del Chi-quadrato. Per i dati quantitativi, il test di Student non appaiato (in caso di distribuzione normale del campione) o il *Mann-Whitney Rank Sum Test* (per distribuzione non normale) sono stati usati per paragonare due variabili. Il test di ANOVA (distribuzione normale) o il test di Kruskal-Wallis ANOVA *on ranks* sono stati usati per paragonare tra di loro 3 o più variabili. Un valore di *p* inferiore a 0,05 è stato considerato come statisticamente significativo.

RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 70 pazienti di età media pari a $38,5 \pm 36,7$ mesi, di cui il 50% di sesso maschile, dimessi con diagnosi di polmonite o polmonite severa. Trentasette bambini (52,9%) sono risultati positivi allo *Streptococcus pneumoniae* in mono-infezione o co-infezione; in particolare sono stati isolati i sierotipi 5, 6, 10, 13, 14, 15, 16, 18, 19 e 23. In 23 pazienti (32,9%) invece è stato isolato l'*Haemophilus influenzae* ed in particolare il tipo b nell'84,2% dei casi. Infine, lo *Staphylococcus aureus* è stato isolato nel 12,9% della nostra casistica. Nes-

suno di questi patogeni, in mono-infezione, risultava associato a significativo incremento di gravità clinica, inteso come classificazione in polmonite severa, numero di decessi, fabbisogno di ossigeno o durata di degenza (Tabella 1). Dieci pazienti (14.3%) hanno presentato una co-infezione batterica ed in particolare *Streptococcus pneumoniae* in associazione con *Haemophilus influenzae* nel 70% dei casi e *Haemophilus influenzae* associato a *Staphylococcus aureus* nel restante 30%.

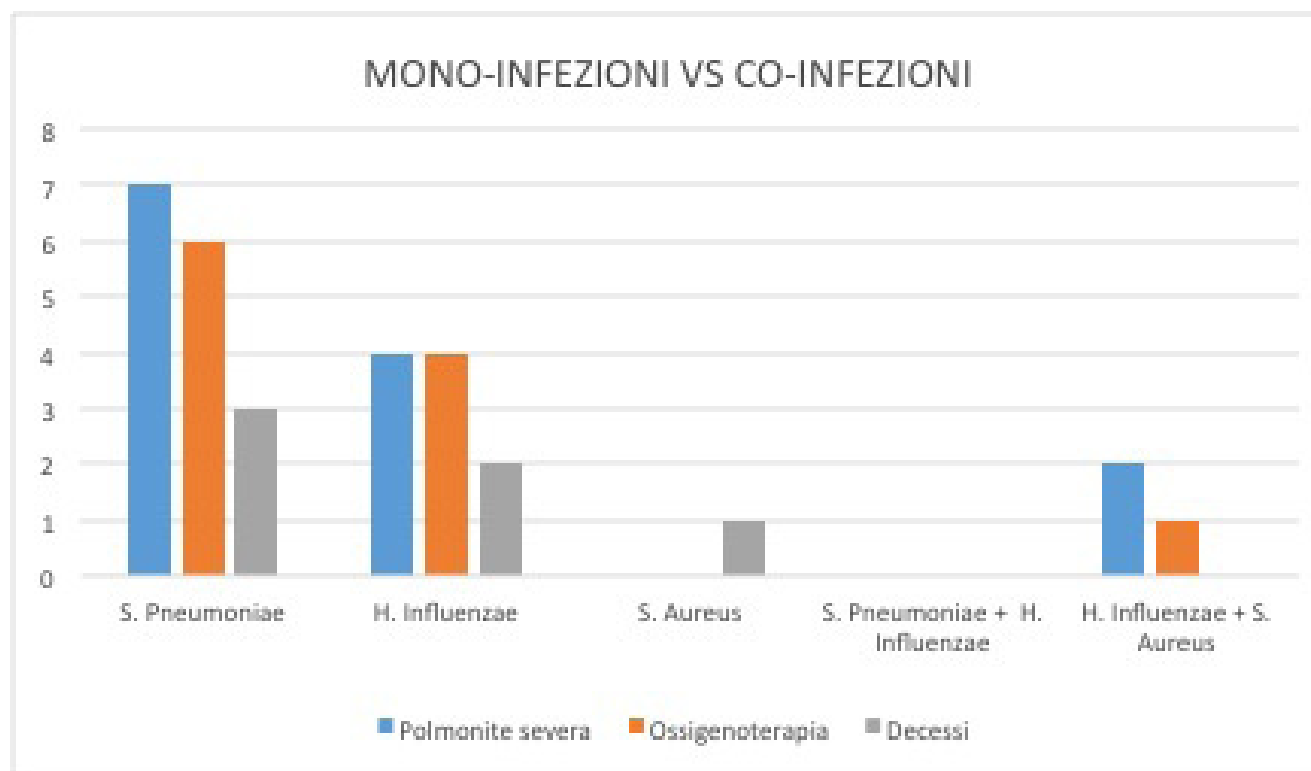
Tab. 1. Confronto tra mono-infezioni.				
MONO-INFEZIONI	Polmonite severa	Ossigenoterapia	Giorni di ricovero	Decessi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 30)	7	6	12.3 ±8	3
<i>Haemophilus influenzae</i> (n = 13)	4	4	10.9 ±6.27	2
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 8)	0	0	11.04 ±6.43	1
	$p = 0.234$	$p = 0.225$	$p = 0.309$	$p = 0.220$

Quando confrontate tra loro, le polmoniti da co-infezione non risultavano essere significativamente più gravi né caratterizzate da maggior numero di decessi, giornate di ricovero o ossigeno-dipendenza (Tabella 2).

Tab. 2. Confronto tra co-infezioni.				
CO-INFEZIONI	Polmonite severa	Ossigenoterapia	Giorni di ricovero	Decessi
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i> (n = 7)	0	0	9.79±4.21	0
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> (n = 3)	3	1	10.78±6	0
	$p = 0.067$	$p = 0.300$	$p = 0.246$	$p = 1$

Inoltre, i casi di polmonite da associazione *Streptococcus pneumoniae*/*Haemophilus influenzae* non hanno presentato maggiore gravità rispetto alle mono-infezioni ($p = 0.111$), né un maggior bisogno di ossigenoterapia ($p = 0.499$), né un numero significativamente maggiore di decessi ($p = 0.815$), né una maggior durata del ricovero ($p = 0.612$). Ugualmente, non si sono evidenziate differenze statisticamente significative nel caso della co-infezione da *Haemophilus influenzae*/*Staphylococcus aureus* rispetto alle infezioni determinate dai singoli patogeni in termini di severità clinica ($p = 0.253$), decessi ($p = 0.677$), ossigenoterapia ($p = 0.329$; Figura 1) o durata del ricovero ($p = 0.495$).

Fig. 1. Mono-infezioni e Co-infezioni.



Nel casi in cui è stata diagnosticata polmonite grave (22,9%), lo *Streptococcus pneumoniae*, in mono-infezione o co-infezione, risultava il principale responsabile, presente nel 50% dei casi. Nei pazienti deceduti (11,4%) l'*Haemophilus influenzae* è stato il maggiore agente eziologico isolato, riscontrato nel 50% dei casi, seguito dallo *Streptococcus pneumoniae*, isolato nel 37,5% dei soggetti, e dallo *Staphylococcus aureus*, isolato nel restante 12,5% dei casi (Tabella 3).

Tab. 3. Patogeni ed esito.		
Patogeni	Polmonite severa (n = 16)	Decessi (n = 8)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	50%	37.2%
<i>Haemophilus influenzae</i>	37.5%	50%
<i>Staphylococcus aureus</i>	12.5%	12.5%

In 9 pazienti (12,8% dei casi) non è stato isolato alcun patogeno. La metodica *real-time* PCR su sangue raccolto su carta bibula si è dimostrata efficace nel 100% dei casi.

DISCUSSIONE

Il nostro studio conferma, in accordo con i dati della letteratura (14), che *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* sono i principali patogeni responsabili di polmonite nella nostra popolazione pediatrica proveniente da un paese a basse risorse. Entrambe le infezioni, prevenibili attraverso l'aderenza alla campagna vaccinale locale, hanno dimostrato un decorso clinico aggressivo ed una prognosi poco favorevole, risultando lo *Streptococcus pneumoniae* come il patogeno più frequente tra le polmoniti classificate come severe e l'*Haemophilus influenzae* come il principale agente infettivo isolato nei pazienti deceduti. Inaspettatamente, i due patogeni, quando presenti in co-infezione, non hanno determinato un'evoluzione peggiore della malattia. Tuttavia la co-infezione data da *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* è associata ad una maggiore prevalenza di polmoniti severe, seppure senza una diffe-

renza statisticamente significativa. Le co-infezioni riscontrate nel nostro campione non sono risultate un fattore prognostico negativo; infatti non hanno prolungato la degenza, né hanno provocato un maggior numero di decessi e polmoniti gravi, né un incremento della richiesta di ossigenoterapia se confrontate tra loro e ai casi di polmonite da mono-infezione. Nei pazienti in cui lo *Staphylococcus aureus* è stato isolato da solo, non si è assistito ad una presentazione severa della malattia. In considerazione dell'elevata incidenza delle infezioni virali, possiamo supporre che le polmoniti dei pazienti con campione di sangue negativo alla *real-time* PCR abbiano eziopatogenesi virale. La metodica *real-time* PCR ha dimostrato efficacia e affidabilità, garantendo in tutti i nostri pazienti un risultato tramite l'analisi di una minima quantità di sangue raccolta su carta bibula. Essa si conferma una tecnica diagnostica rapida, economica, ad elevate sensibilità e specificità, a basso rischio di contaminazione ed in grado di analizzare in maniera valida campioni esigui di materiale biologico. I nostri risultati evidenziano la scarsa aderenza della popolazione locale al calendario vaccinale. Nonostante i tentativi di diffusione della strategia vaccinale sul territorio, la popolazione rimane evidentemente ancora troppo poco informata e sensibilizzata. I limiti del nostro studio sono dati dall'esiguità del campione. Approfondiremo la nostra analisi considerando anche il dato delle comorbidità presenti nei nostri pazienti.

CONCLUSIONI

Il nostro studio conferma che *Streptococcus pneumoniae* ed *Haemophilus influenzae* tipo b sono i principali patogeni responsabili di polmonite acquisita in comunità in una popolazione pediatrica osservata in un paese a basse risorse. L'analisi *real-time* PCR su minima raccolta ematica su carta bibula si è dimostrata una metodica efficace. È necessario rivedere le attuali strategie di prevenzione vaccinale evidentemente ancora troppo poco diffuse nei paesi a basse risorse al fine di ridurre l'incidenza delle polmoniti. Sarebbe inoltre importante potenziare l'uso di nuovi test diagnostici, incrementando l'uso della PCR quantitativa, per garantire la determinazione di una diagnosi microbiologica rapida ed accurata e la pronta impostazione della terapia antibiotica più appropriata.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Liu L, Oza S, Hogan D, et al. *Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis*. Lancet 2015; 385: 430-440.
- (2) Izadnegahdar R, Cohen AL, Klugman KP, et al. *Childhood in developing countries*. Lancet Respir Med 2013; 1: 574-584.
- (3) Oliwa JN, Marais BJ. *Vaccines to prevent pneumonia in children –a developing country perspective*. Paediatr Respir Rev 2015 Aug 19. doi: 10.1016/j.prrv.2015.08.004. [Epub ahead of print]
- (4) Zar HJ, Madhi SA, Aston SJ, et al. *Pneumonia in low and middle income countries: progress and challenges*. Thorax 2013; 68: 1052-1056.
- (5) Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al. *Burden of disease caused by Haemophilus influenza type B in children younger than 5 years: global estimates*. Lancet 2009; 374: 903-911.
- (6) Watt JP, Wolfson LJ, O'Brien KL, et al. *Burden of disease caused by Streptococcus Pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates*. Lancet 2009; 374: 893-902.
- (7) Wingerter SL, Bachur RG, Monuteaux MC, et al. *Application of the World Health Organization criteria to predict radiographic pneumonia in a US-based pediatric emergency department*. Pediatr Infect Dis J 2012; 31: 561-564.
- (8) Neuman MI, Monuteaux MC, Scully KJ, et al. *Prediction of pneumonia in a pediatric emergency department*. Pediatrics 2011; 128: 246-253.

- (9) O' Grady KF, Torzillo PJ, Ruben AR, et al. *Identification of radiological alveolar pneumonia in children with high rates of hospitalized respiratory infections: comparison of WHO – defined and pediatric pulmonologist diagnosis in the clinical context.* *PediatrPulmonol* 2012; 47: 386-392.
- (10) Esposito S, Principi N. *Unsolved problems in the approach to pediatric community acquired pneumonia.* *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 286-291.
- (11) *Revised WHO classification and treatment of childhood pneumonia at health facilities* 2014.
- (12) Magomani V, Wolter N, Tempia S, et al. *Challenges of Using Molecular Serotyping for Surveillance of Pneumococcal Disease.* *Journal of Clinical Microbiology* 2014; 52: 3271-3276.
- (13) Selva L, Benmessaoud R, Lanasa M, et al. *Detection of Streptococcus Pneumoniae and Haemophilus influenzae Type B by Real-Time PCR from Dried Blood Spot Samples among children with Pneumonia: a useful approach for developing countries.* *PLoS One* 2013; 8: 76970.
- (14) Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, et al. *The pneumonia etiology research for child health project: a 21st century childhood pneumonia etiology study.* *Clin Infect Dis* 2012; 54: S93-101.

Fattori predittivi di esacerbazioni asmatiche in bambini e adolescenti con asma persistente

Predictors of asthma exacerbations in children and adolescents with persistent asthma

Emanuela di Palmo, Salvatore Cazzato, Marcella Gallucci, Chiara Di Silverio Carulli, Alessandra Mazzotta, Giulia Graziani, Francesca Visciotti, Federica Camela, Andrea Pession
Unità Operativa di Pediatria, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

Corrispondenza: Emanuela di Palmo **email:** emanuela.dipalmo@gmail.com

Riassunto Scopo. Studiare il ruolo dei fattori socio-ambientali, clinici e funzionali nel predire le esacerbazioni asmatiche.

Metodi. Sono stati prospetticamente arruolati bambini di età compresa tra i 6 e i 16 anni con asma persistente afferenti alla nostra pneumologia pediatrica. Sono stati registrati dati demografici e socio-economici, caratteristiche dell'ambiente *indoor* e *outdoor*, comorbidità e terapie in atto. Severità e controllo dei sintomi asmatici sono stati valutati secondo le linee guida GINA e, in particolare il controllo, mediante l'*Asthma Control Questionnaire* (ACQ). Ogni paziente ha eseguito *prick test*, spirometria e misurazione dell'ossido nitrico esalato (FeNO). È stata valutata la frequenza delle esacerbazioni nei 3 mesi successivi all'arruolamento.

Risultati. Sono stati arruolati 117 bambini (età media, 11±3 anni). Di questi, 82 (70%) non hanno presentato riacutizzazioni (gruppo A), mentre i restanti 35 (30%) hanno presentato almeno una riacutizzazione (gruppo B). Ventidue su 90 pazienti con ACQ<1,5 (24%) hanno presentato almeno un'esacerbazione, così come 13 pazienti su 27 (48%) con ACQ≥1,5 ($p=0.018$), con un rischio 3 volte maggiore nel secondo gruppo rispetto al primo (*Odds Ratio*, 2,9; 95% Confidence Interval, 1,17-7,02). Rispetto al gruppo B, il gruppo A presentava valori più elevati di FEV₁ (99±13% *versus* 93±15% del predetto; $p=0.021$), FEV₁/FVC (85±8% *versus* 81±7%; $p=0.01$) e FEF₂₅₋₇₅ (89±25% *versus* 73±17% del predetto; $p=0.001$), mentre non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il FeNO (34±28 *versus* 37±35 ppb; $p=0.6$). Il numero medio di riacutizzazioni differiva significativamente tra pazienti con FEV₁ ≥80% del predetto (0,4±0,7) e soggetti con FEV₁ compreso tra 70% e 79% del predetto (1,3±2,4) o con FEV₁ <70% del predetto (2,5±2,1) ($p=0,044$ e $p=0,007$, rispettivamente).

Conclusioni. La gestione dell'asma deve mirare al raggiungimento di un buon controllo e di una normale funzionalità respiratoria.

Parole chiave: asma, esacerbazioni.

Key words: asthma, exacerbations.

INTRODUZIONE

Si stima che circa 300 milioni di persone al mondo siano affette da asma bronchiale (1), che è pertanto la malattia respiratoria più frequente (2). Negli ultimi 30 anni la prevalenza dell'asma infantile è notevolmente aumentata in molti paesi e, nonostante i significativi progressi nel trattamento, resta la principale causa di ricoveri ospedalieri tra i bambini in varie parti del mondo. La prevalenza dell'asma negli Stati Uniti è dell'8,2%, interessando 17,5 milioni di adulti e 7,1 milioni di bambini. La prevalenza delle riacutizzazioni è pari al 4.2% ed il 52% degli asmatici presenta almeno una riacutizzazione all'anno (3). Negli Stati Uniti l'asma è responsabile di 1,8 milioni di visite in dipartimenti di emergenza e 500.000 ospedalizzazioni all'anno (4).

Le linee Guida GINA 2014 sottolineano l'importanza della valutazione del controllo clinico dell'asma, la cui rivalutazione periodica permette di adeguare la terapia mediante *step-up* e *step-down* (5). Uno scarso controllo della malattia aumenta il rischio di gravi esacerbazioni asmatiche (6). Un'adeguata gestione dell'asma persistente, quindi, prevede un trattamento farmacologico preventivo che riduca tale rischio (7-9). Tuttavia, i bambini con asma persisten-

te e almeno una riacutizzazione grave nell'anno precedente hanno un aumentato rischio di successive riacutizzazioni gravi, indipendentemente dalla gravità della malattia e dall'utilizzo di farmaci di fondo (10), suggerendo la presenza di una suscettibilità inter-individuale su base verosimilmente genetica. In diversi studi è stato rilevato che il maggior predittore di esacerbazioni è l'aver avuto recentemente una riacutizzazione (11), ma anche un'ampia variabilità della funzione respiratoria nel tempo sembra rappresentare un fattore di rischio (12). Le riacutizzazioni possono influenzare il corso naturale della malattia ed è stato infatti provato che, almeno nei soggetti che hanno frequenti gravi riacutizzazioni, queste influenzano il 'rimodellamento' delle vie aeree, portando ad un accelerato declino della funzione respiratoria (13). L'obiettivo del nostro studio era indagare il ruolo dei fattori socio-ambientali, clinici e funzionali nel predire le esacerbazioni asmatiche in bambini e adolescenti con asma persistente.

MATERIALI E METODI

Nel presente studio osservazionale, prospettico, di coorte e monocentrico, sono stati arruolati bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni affetti da asma persistente, in terapia farmacologica preventiva e afferenti consecutivamente all'ambulatorio di pneumologia pediatrica dell'unità operativa di pediatria del policlinico S. Orsola-Malpighi (Bologna) nel periodo settembre-ottobre 2014. I criteri di inclusione nello studio erano:

- diagnosi confermata di asma persistente (secondo le Linee Guida GINA) in bambini sia allergici sia non-allergici in terapia farmacologica preventiva (5);
- età compresa tra i 6 e i 16 anni.

I criteri di esclusione comprendevano:

- patologia polmonare strutturale e/o cronica non asmatica;
- patologie croniche a carico di altri organi e/o apparati.

Sono stati registrate le seguenti informazioni:

- dati demografici e socio-economici;
- presenza di familiarità per patologie respiratorie, atopia, eczema, obesità e cardiopatie;
- caratterizzazione dell'asma e di eventuali condizioni associate, come rinocongiuntivite allergica, dermatite atopica, allergie alimentari, sindrome delle apnee ostruttive in sonno (OSAS), sovrappeso e obesità;
- terapia di fondo al momento dell'arruolamento;
- caratteristiche dell'ambiente (in particolare, presenza di animali domestici e/o muffa in casa, numero di conviventi nell'abitazione ed abitudine al fumo di tabacco).

Ulteriori valutazioni riguardanti i dodici mesi precedenti lo studio comprendevano le eventuali riacutizzazioni moderate e severe, l'aderenza alla terapia di fondo (che veniva considerata scarsa in caso di mancata assunzione di almeno una dose di uno o di tutti i farmaci di fondo per l'asma più di una volta a settimana) e l'utilizzo di risorse sanitarie (ricoveri per asma e visite in dipartimenti di emergenza).

La sensibilizzazione allergica è stata valutata mediante *skin-prick test*, definito positivo se almeno 1 allergene aveva un diametro del pomfo di almeno 3 mm superiore rispetto al controllo negativo (14). I livelli di IgE specifiche sieriche sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche dei pazienti. La severità ed il controllo dell'asma sono stati valutati secondo le linee guida GINA (5) ed inoltre, per valutare il controllo clinico, è stato utilizzato il questionario di controllo dell'asma (*Asthma Control Questionnaire*, ACQ) validato per bambini di età compresa tra i 6 ed i 16 anni (15). L'ACQ è costituito di 7 domande, di cui le prime 5 valutano i sintomi, mentre le restanti 2 riguardano il FEV₁ e l'uso quotidiano di broncodilatatore a breve durata d'azione. Un punteggio $\geq 1,5$ è indice di asma non controllato (15-17).

Al momento dell'arruolamento per ogni paziente è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI), inteso come rapporto tra peso (in Kg) ed altezza al quadrato (in m) espresso come deviazione standard. È stato definito come sovrappeso un valore di BMI compreso tra il 75° e il 95° percentile, mentre l'obesità è stata definita come valore di BMI superiore al 95° per-

centile (18). Per ogni paziente è stata valutata la tecnica inalatoria e l'aderenza alla terapia. La frazione di ossido nitrico esalato (FENO) è stata misurata ad un flusso di espirazione costante di 50 mL/s, secondo le raccomandazioni internazionali (19). Tutti i pazienti hanno eseguito la spirometria prima e dopo broncodilatazione con 400 mcg di salbutamolo ed ogni valore ottenuto è stato corretto per peso e altezza rispetto alla popolazione di riferimento ed espresso in percentuale (20). Per ogni paziente è stato raccolto il dato anamnestico relativo alla frequenza delle esacerbazioni asmatiche moderate e severe nei 90 giorni (± 10 giorni) successivi alla data di arruolamento. Secondo le raccomandazioni dell'*American Thoracic Society/European Respiratory Society* sugli *endpoint* per gli studi clinici sull'asma, le riacutizzazioni asmatiche severe sono state definite come il verificarsi di una delle seguenti evenienze:

necessità di ricovero in ospedale per asma;

visita in pronto soccorso per asma;

uso di corticosteroidi sistemici per almeno 3 giorni.

Le riacutizzazioni asmatiche moderate sono state definite come il verificarsi di almeno uno dei seguenti eventi per almeno due giorni e senza la necessità di uso di corticosteroidi sistemici:

- peggioramento dei sintomi;
- deterioramento della funzione polmonare;
- maggiore utilizzo di broncodilatatore (17).

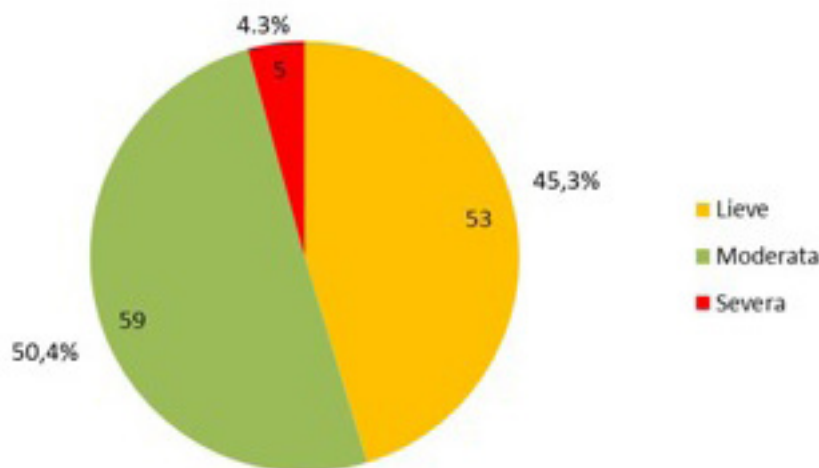
ANALISI STATISTICA

I dati raccolti sono stati utilizzati per descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione in studio ed analizzati per verificare la normalità della distribuzione. I risultati sono stati espressi come media e deviazione standard oppure come media ed intervalli di confidenza (95% CI). Il t-test per campioni indipendenti è stato utilizzato per il confronto tra due gruppi e l'ANOVA con test *post hoc* di Bonferroni per il confronto tra 3 gruppi. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato come significativo. L'analisi di regressione multipla è stata utilizzata per valutare il ruolo indipendente di una serie di fattori di rischio (parametri funzionali respiratori, indici antropometrici e controllo dell'asma) nel predire le esacerbazioni asmatiche durante il periodo di *follow-up*.

RISULTATI

Sono stati arruolati 117 bambini e adolescenti con età media di 11 ± 3 anni affetti da asma persistente ed in terapia farmacologica preventiva. Sulla base del livello di gravità dell'asma, sono

Fig. 1. Distribuzione dei soggetti arruolati in base al livello di gravità dell'asma.



stati identificati 3 gruppi: 53 pazienti (45.3%) con asma lieve, 59 (50.4%) con asma moderato e 5 (4.3%) con asma severo (Figura 1).

Centotré dei 117 pazienti arruolati (88%) sono risultati atopici; di questi, tutti i 5 pazienti nel gruppo con asma severo, 51 (88%) di quelli con asma moderato e 47 (89%) di quelli con asma lieve ($p > 0.05$). Tutti i pazienti con asma severo, 16 con asma moderato (27%) e 6 con asma lieve (11.3%) presentavano uno scarso controllo

Fig. 2. Distribuzione dei soggetti arruolati in base alle riacutizzazioni occorse durante il periodo di follow-up.

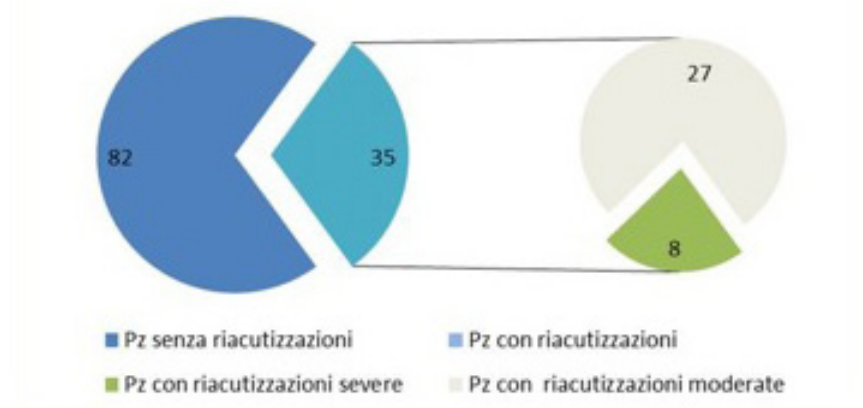


Fig. 3. Soggetti che hanno presentato riacutizzazioni nel gruppo con asma controllato e nel gruppo con asma non controllato.

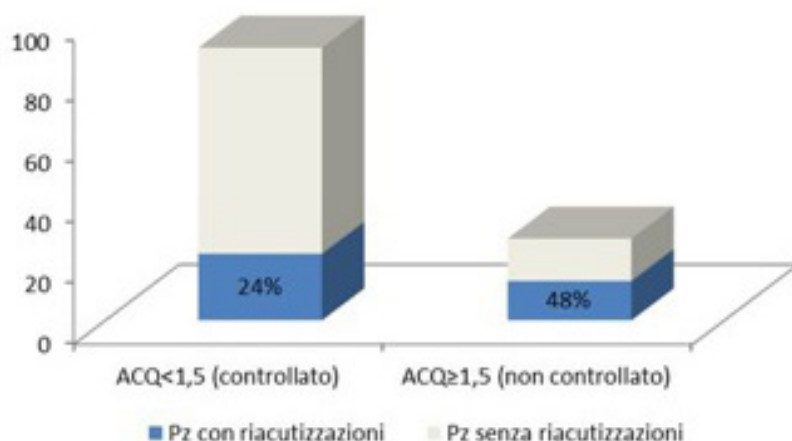
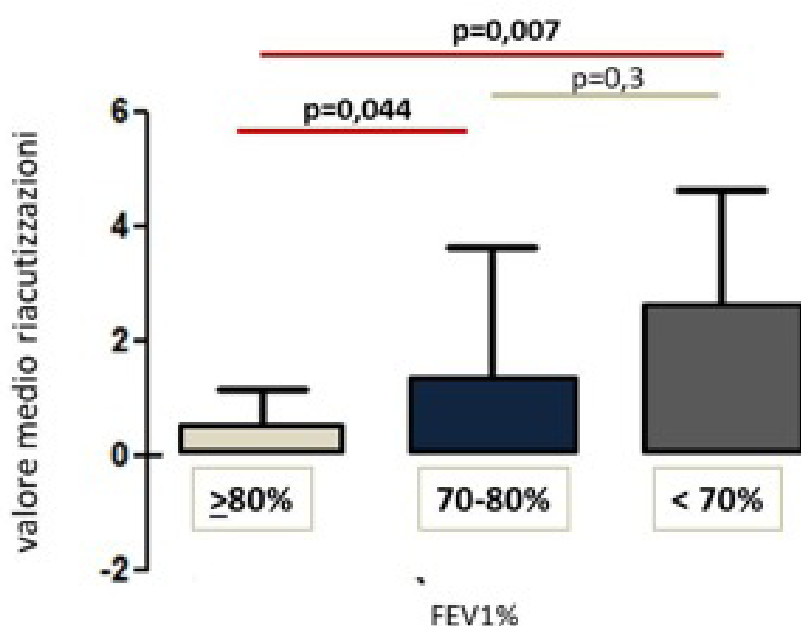


Fig. 4. Valore medio e deviazione standard del numero di riacutizzazioni in relazione al grado di riduzione del FEV₁.



della malattia (ACQ ≥ 1.5) al momento dell'arruolamento ($p < 0.0001$). Nei 90 ± 10 giorni successivi all'arruolamento, 82 pazienti (70%) non hanno presentato riacutizzazioni (gruppo A), mentre i restanti 35 (30%) hanno presentato almeno un'esacerbazione (gruppo B). In particolare, in 8 pazienti (6,8%) si sono verificate riacutizzazioni severe (Figura 2).

Hanno presentato riacutizzazioni, inoltre, 11 dei 53 pazienti con asma lieve (21%), 20 dei 59 soggetti con asma moderato (34%) e 4 dei 5 pazienti con asma severo (80%).

Ventidue pazienti con asma controllato (24%) (definito sulla base dell'ACQ) e 13 con asma non controllato (48%) hanno presentato esacerbazioni asmatiche ($p = 0.018$), con un rischio circa 3 volte maggiore nel secondo gruppo rispetto al primo (Odds Ratio 2.9; 95% CI, 1.17-7.02) (Figura 3).

Rispetto al gruppo B, il gruppo A presentava valori più elevati di FEV₁ ($99 \pm 13\%$ versus $93 \pm 15\%$ del predetto; $p = 0.021$), FEV₁/FVC ($85 \pm 8\%$ versus $81 \pm 7\%$; $p = 0.01$) e FEF₂₅₋₇₅ ($89 \pm 25\%$ versus $73 \pm 17\%$ del predetto; $p = 0.001$), mentre non è emersa alcuna differenza statisticamente significativa per quanto riguarda il FeNO (34 ± 28 versus 37 ± 35 ppb; $p = 0.6$). Nessuna differenza, invece, è stata dimostrata tra i due gruppi per quel che riguarda età, sesso, BMI, OSAS, familiarità per atopia o asma in uno o entrambi i genitori, atopia, rinocongintivite allergica,

dermatite atopica, allergia alimentare, presenza o meno di muffa in casa o di animali domestici, numero di conviventi nell'abitazione, esposizione a fumo passivo ed aderenza alla terapia di fondo al momento dell'arruolamento. Stratificando la popolazione arruolata in base alla severità dell'ostruzione bronchiale, il numero medio di riacutizzazioni differiva significativamente tra pazienti con FEV₁ ≥80% del predetto (0,4±0,7) e soggetti con FEV₁ compreso tra 70% e 79% del predetto (1,3±2,4) o con FEV₁ <70% del predetto (2,5±2,1) ($p=0,044$ e $p=0,007$, rispettivamente) (Figura 4).

Il 100% dei pazienti con FEV₁ <70% del predetto, il 75% di quelli con FEV₁ compreso tra 70% e 79% del predetto ed il 17,8% dei soggetti con FEV₁ >80% del predetto aveva un mancato controllo dell'asma al momento dell'arruolamento ($p < 0,05$).

Vi era una correlazione statisticamente significativa tra il numero di riacutizzazioni severe nell'anno precedente e la comparsa di riacutizzazioni nel periodo di *follow-up* ($r=0.21$; $p=0.02$). L'analisi multivariata ha dimostrato che l'ACQ ($p=0,039$) e il rapporto FEV₁/FVC ($p=0,03$) sono fattori indipendenti associati con le riacutizzazioni.

DISCUSSIONE

Il nostro è uno studio prospettico che ha valutato bambini e adolescenti affetti da asma persistente con l'obiettivo di individuare i fattori di rischio per riacutizzazione attraverso la contemporanea valutazione del controllo clinico, della gravità dell'asma e di molteplici fattori clinici, funzionali e socio-economici. Dopo 3 mesi di *follow-up* è emersa una percentuale di riacutizzazioni pari al 30%. In uno studio longitudinale prospettico della durata di un anno, che si proponeva di valutare il ruolo dei *markers* infiammatori non invasivi nel predire le riacutizzazioni, Robroeks et al. hanno riportato una percentuale di riacutizzazioni del 42% in una popolazione pediatrica di quaranta bambini con asma di età compresa tra 6 e 16 anni (21). Wu et al. hanno condotto un'analisi utilizzando i dati del *Childhood Asthma Management Program*, un *trial* multicentrico di 1.041 bambini dai 5 ai 12 anni affetti da asma persistente lieve-moderata, rilevando una frequenza pari al 31% di riacutizzazioni severe (9). Tuttavia, il *follow-up* era di 4 anni e la popolazione studiata non comprendeva adolescenti, ma soltanto bambini al di sotto dei 12 anni. Una percentuale di riacutizzazioni del 36,6% è stata descritta nello studio di Rodriguez-Martinez et al., che ha valutato in un periodo di 6 mesi una popolazione di 101 bambini asmatici di età compresa tra 1 e 18 anni, ricoverati in ospedale per esacerbazione (22). Sono stati però selezionati bambini di età inferiore ai 6 anni e ricoverati per riacutizzazione asmatica e nel *follow-up* sono state considerate soltanto le riacutizzazioni che abbiano richiesto un nuovo ricovero nel corso dell'anno successivo. Emerge dunque come sia necessario condurre studi che utilizzino definizioni standardizzate di riacutizzazione asmatica ed un approccio sistematico per identificarne i migliori predittori.

Nel presente studio è stata documentata una differenza statisticamente significativa nel punteggio ACQ valutato al momento dell'arruolamento tra i pazienti che hanno presentato riacutizzazioni rispetto a coloro che non ne hanno presentate. Inoltre, i pazienti con asma non controllato presentavano un rischio circa 3 volte maggiore di riacutizzazioni. In uno studio controllato randomizzato condotto su 292 adulti, Meltzer et al hanno dimostrato che il punteggio dell'ACQ era significativamente associato con il rischio di esacerbazioni in un periodo di 12 settimane (23). Inoltre, per ogni incremento di 1 punto del punteggio ACQ, il rischio di esacerbazione aumentava del 50% nelle 2 settimane successive. Un'analisi retrospettiva recentemente pubblicata su 5 studi ha esaminato il rapporto tra il controllo dell'asma ed il rischio futuro di riacutizzazione negli adulti (24). Rispetto ai pazienti con un punteggio ACQ-5 <0.5, i pazienti con punteggio ≥1.5 presentavano un tasso di esacerbazione significativamente più alto in un periodo di 12 mesi (0,36 eventi/paziente/12 mesi *versus* 0,13 eventi/paziente/12 mesi).

Pochi sono gli studi che hanno valutato il valore predittivo per riacutizzazioni asmatiche del punteggio ACQ-7 in una popolazione di soli bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 16 anni affetti da asma persistente. Covar et al. hanno condotto uno studio sui potenziali predit-

ri di riacutizzazioni asmatiche in 285 bambini dai 6 ai 14 anni, con asma persistente lieve-moderato (10). Contrariamente allo studio da noi condotto, i risultati di questa analisi non hanno riscontrato un ruolo predittivo dell'ACQ. Zeiger et al. hanno studiato il controllo della malattia come predittore di future esacerbazioni nell'asma grave e difficile da trattare in una popolazione di bambini dai 6 agli 11 anni (n=289) e adolescenti/adulti (n=2.094) (25). I risultati hanno mostrato che una storia di pregresse riacutizzazioni, l'uso di beta agonisti a breve durata d'azione, la funzionalità polmonare e, negli adulti e adolescenti, l'*Asthma Therapy Assessment Questionnaire* erano predittori indipendenti di esacerbazioni.

Le linee guida dell'*American Thoracic Society* e *European Respiratory Society* sugli endpoint per studi clinici sull'asma raccomandano l'utilizzo di una misura composita e validata come l'ACQ per valutare il controllo della malattia (17). È infatti comprensibile come l'ACQ, che valuta l'adeguatezza del controllo dell'asma attraverso più elementi come i sintomi, la limitazione dell'attività, l'uso di farmaci di emergenza e la funzione polmonare, possa meglio cogliere diversi aspetti del controllo dell'asma, nonché essere una misura più attendibile di previsione di rischio. Il ruolo predittivo di riacutizzazioni dell'ACQ è un dato interessante del presente studio che pone l'accento sull'importanza della valutazione del controllo dell'asma. Il presente studio ha permesso inoltre di quantificare il rischio di esacerbazioni future in caso di mancato controllo. L'implicazione pratica che emerge dai nostri dati è che strumenti semplici, quali il punteggio ACQ, che fornisce una misura qualitativa e quantitativa del controllo clinico della malattia, devono essere puntualmente utilizzati durante ogni visita clinica e devono guidare la gestione della malattia.

Una caratteristica distintiva dei pazienti che avevano presentato riacutizzazioni moderate-severe nei 3 mesi di *follow-up* era la presenza di una peggiore funzionalità respiratoria. In particolare, un valore di FEV₁ inferiore all'80% risultava predittivo di un maggior numero di future riacutizzazioni di tipo moderato-severo. Il peggioramento del FEV₁, uno dei criteri utilizzati per classificare la gravità dell'asma nei bambini, è stato associato con la comparsa di riacutizzazioni asmatiche in studi di coorte retrospettivi in bambini (26) e adulti (27). Tuttavia, in uno studio longitudinale di bambini nordamericani era il rapporto FEV₁/FVC e non il FEV₁ un fattore di rischio indipendente per gravi riacutizzazioni (9). Nel presente studio l'analisi multivariata ha dimostrato che ACQ e FEV₁/FVC sono fattori indipendenti associati con le riacutizzazioni, ponendo l'accento sulle misure oggettive di funzionalità polmonare nella valutazione del rischio di riacutizzazioni e giustificando la necessità di valutare il FEV₁/FVC in aggiunta al FEV₁, verosimilmente come indice predittivo più sensibile di riacutizzazioni.

Dalla nostra valutazione è inoltre emerso che il numero di riacutizzazioni nei 12 mesi precedenti era associato in modo significativo con la comparsa di riacutizzazioni moderato-severe nei 3 mesi di *follow-up*. Un importante studio osservazionale, prospettico, effettuato su 4.756 soggetti ha documentato che una precedente esacerbazione asmatica rappresentava il maggior predittore di una futura esacerbazione severa (6). Lo studio di Covar et al., analizzando numerosi parametri demografici, di funzionalità polmonare e di infiammazione, ha dimostrato che solo una storia di riacutizzazione asmatica severa nell'anno precedente è associata ad una successiva riacutizzazione durante un periodo di *follow-up* di 48 settimane (*odds ratio* 2.10, *p* <0,001) (10). Tra i *marker* infiammatori studiati in questa analisi, il FeNO, in accordo con quanto riscontrato nel presente studio, non era associato con la comparsa di riacutizzazioni.

CONCLUSIONI

La gestione dell'asma deve mirare al raggiungimento di un buon controllo della malattia e di una normale funzionalità respiratoria, al fine di migliorare la qualità della vita e ridurre la frequenza delle riacutizzazioni e quindi l'utilizzo delle risorse sanitarie e l'uso di farmaci di emergenza.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009; 19: 9-24.
- (2) World Health Organization, Global Surveillance, Prevention and Control of Chronic Respiratory Diseases: a Comprehensive Approach. Geneva, World Health Organization, 2007 <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>.
- (3) Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005–2009. National health statistics reports; no 32. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2011.
- (4) Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National surveillance for asthma-United States, 1980–2004. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56: 1-54.
- (5) Global Initiative for Asthma. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014.pdf.
- (6) Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 895-902.
- (7) The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
- (8) O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-1397.
- (9) Wu AC, Tantisira K, Li L, et al. Predictors of Symptoms Are Different From Predictors of Severe Exacerbations From Asthma in Children. *Chest* 2011; 140: 100-107.
- (10) Covar RA, Szeffler SJ, Zeiger RS, et al. Factors associated with asthma exacerbations during a long-term clinical trial of controller medications in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 741-747.
- (11) Miller MK, Lee JH, Miller DP, et al. TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: A key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007; 101: 481-489.
- (12) Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005; 438: 667-670.
- (13) Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. *Eur Respir J* 2007; 30: 452-456.
- (14) Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, et al. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Arch Allergy Immunol* 2010, 151 (4): 343–345.
- (15) Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, et al. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *Eur Respir J* 2010; 36: 1410-1416.
- (16) Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, et al. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-907.
- (17) Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
- (18) Cacciari E, Milani S, Balsamo A, et al. Italian cross-sectional growth charts for height, weight and BMI (2 to 20 yr). *J Endocrinol Invest.* 2006; 29 (7): 581-593.
- (19) American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 912-930.
- (20) ESCC. Report of working party on standardization of lung function tests. *Eur Respir J* 1993; 6:S16.
- (21) Robroeks CM, van Vliet D, Jöbsis Q, et al. Prediction of asthma exacerbations in children: results of a one-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 792-798.

- (22) Rodríguez-Martínez CE, Sossa-Briceño MP, Castro-Rodríguez JA. Predictors of hospitalization for asthma in children: results of a 1-year prospective study. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 1058-1064.
- (23) Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 167-172.
- (24) Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600-608.
- (25) Zeiger RS, Yegin A, Simons FE, et al. Evaluation of the National Heart, Lung, and Blood Institute guidelines impairment domain for classifying asthma control and predicting asthma exacerbations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 81-87.
- (26) Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 61-67.
- (27) Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004; 126: 1875-1882.

Indicatore Composto (IC) per la valutazione multidimensionale baseline dell'impatto dell'asma in pazienti ambulatoriali non trattati: studio pilota

Composite Indicator (CI) for multidimensional evaluation at baseline of the impact of asthma in outpatients untreated children: a pilot study

L. Montalbano^{1,2}, G. Cilluffo^{1,3}, S. Fasola^{1,3}, G. Ferrante⁴, V. Malizia¹, S. La Grutta¹

¹*Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo.*

²*Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche e della Formazione, Università degli studi di Palermo.*

³*Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli studi di Palermo.*

⁴*Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli studi di Palermo.*

Corrispondenza: Laura Montalbano **email:** laura.montalbano@ibim.cnr.it

Riassunto Introduzione e obiettivo. Nella gestione dell'asma gli strumenti standardizzati consentono valutazioni di differenti *outcome*. Gli obiettivi di questo studio pilota sono: 1) creare un Indicatore Composto (IC) per discriminare il livello di severità dell'asma; II) valutare la *performance* dell'IC.

Metodi. Centoquarantaquattro pazienti ambulatoriali asmatici dai 5 agli 11 anni sono stati consecutivamente arruolati da Settembre 2011 ad Ottobre 2014 presso l'ambulatorio di pneumologia e allergologia pediatrica dell'Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo. La spirometria e la compilazione del *Childhood Asthma Control Test* (C-ACT) e del *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ), hanno permesso la determinazione del livello di severità e degli *outcome* di controllo e qualità della vita. L'IC è stato costruito come somma pesata di C-ACT, PAQLQ e FEF_{25-75} . Le curve ROC sono state impiegate per valutare i livelli di sensibilità e specificità a diversi *cut-off* di C-ACT, PAQLQ, FEF_{25-75} ed IC. Le analisi sono state condotte con R 3.1.0. Un valore di $p < 0.05$ è stato ritenuto statisticamente significativo.

Risultati: Le capacità predittive ottenute dall'analisi ROC sono: 0.59 (95% CI=0.49-0.68), 0.79 (95% CI=0.72-0.87), 0.59 (95% CI=0.50-0.68) e 0.83 (95% CI=0.76-0.89), rispettivamente per C-ACT, FEF_{25-75} , PAQLQ ed IC. **Conclusioni:** La migliore *performance* dell'IC suggerisce che integrare strumenti oggettivi e soggettivi è informativo per la valutazione dell'impatto della malattia.

Parole chiave: asma, severità, bambini, qualità di vita.

Key words: asthma, severity, children, quality of life.

INTRODUZIONE

L'asma è la malattia cronica più comune in età pediatrica, con valori medi di prevalenza del 5% in Italia (1). Le linee Guida Internazionali GINA 2014 raccomandano la gestione dell'asma basata sul livello di controllo della malattia, tenendo conto del livello di severità intermittente o persistente (2, 3). È ampiamente riconosciuta la necessità di disporre in *real life* di strumenti standardizzati per la valutazione dei differenti *outcome* della malattia. Il *Childhood-Asthma Control Test* (C-ACT) è uno strumento standardizzato utilizzato nella pratica clinica per ottenere informazioni dal bambino e dal *caregiver* sul controllo dell'asma. Il *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) è uno strumento standardizzato per la valutazione soggettiva della qualità di vita del paziente (4).

L'uso di uno strumento restituisce l'informazione dettagliata su un singolo *outcome* specificamente indagato e ciò potrebbe essere un limite rispetto alla valutazione complessiva di una malattia multidimensionale come l'asma. Pertanto, alcuni autori hanno sviluppato strumenti integrati per la valutazione dell'im-

patto dell'asma, focalizzando in particolare l'attenzione sull'asma dell'adulto o sull'asma severo del bambino e dell'adolescente (5, 6). Sono attualmente disponibili i risultati di alcuni studi che hanno stimato il controllo dell'asma mediante l'uso di singoli strumenti standardizzati come il C-ACT (7).

Nel nostro studio pilota abbiamo ipotizzato che l'uso combinato di parametri spirometrici, C-ACT e PAQLQ fosse in grado di stimare alla prima visita (*baseline*) il livello di severità intermittente o persistente dell'asma in pazienti non trattati.

Gli obiettivi dello studio sono : 1) creare un Indicatore Composto (IC), integrando dati oggettivi spirometrici e dati soggettivi ottenuti da C-ACT e PAQLQ, per discriminare il livello di severità dell'asma intermittente o persistente; 2) stimare la sensibilità e specificità dell'IC rispetto ai singoli strumenti.

MATERIALI E METODI

Il gruppo studiato è costituito di 144 pazienti ambulatoriali asmatici di età compresa tra i 5 e gli 11 anni consecutivamente arruolati da Settembre 2011 ad Ottobre 2014 presso l'ambulatorio di ricerca di allergologia e pneumologia pediatrica dell'istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esame spirometrico per la valutazione obbiettiva della funzione polmonare. Il C-ACT è stato autocompilato da bambini e genitori/*caregiver* per la valutazione soggettiva del controllo dell'asma nelle 4 settimane precedenti la visita; il PAQLQ è stato autocompilato da tutti i pazienti per la valutazione dell'impatto della malattia sulla qualità di vita nelle 4 settimane precedenti la visita.

Spirometria

Il test di funzione polmonare è stato eseguito utilizzando uno spirometro portatile (Pony FX, Cosmed, Roma, Italia). I pazienti, con il naso chiuso da una clip, hanno eseguito in posizione eretta una profonda manovra di inspirazione seguita da una espirazione massimale; in accordo con le raccomandazioni ATS/ERS, i test sono stati accettati dopo aver acquisito tre manovre riproducibili; FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅ e FEV₁/FVC sono stati registrati selezionando i valori migliori (8). I valori spirometrici sono stati normalizzati come percentuale del predetto in accordo con le equazioni di riferimento descritte dal *Global Lungs Initiative* (9).

Childhood-Asthma Control Test (C-ACT)

Il C-ACT è un test per la valutazione del controllo dell'asma nel bambino di età compresa tra i 4 e gli 11 anni, costituito di sette *item* relativi alle 4 settimane antecedenti la visita. Il questionario è suddiviso in due sezioni; la prima, compilata dal bambino, si compone di quattro domande, che servono a valutare la percezione dello stato dell'asma, la limitazione delle attività quotidiane, la tosse ed i risvegli durante la notte, con quattro opzioni di risposta da 0 a 3; la seconda sezione, compilata dal genitore/*caregiver*, si compone di tre domande, che valutano i sintomi diurni, il respiro sibilante e i risvegli notturni, con sei opzioni di risposta da 0 a 5. Il punteggio totale ottenuto dalla somma di tutte le risposte varia da 0 (controllo dell'asma assente) a 27 (ottimo controllo dell'asma) (10).

Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ)

Il PAQLQ è un questionario standardizzato per la valutazione della qualità di vita nel bambino asmatico nelle 4 settimane antecedenti la visita. È costituito di 23 *item* che indagano 3 domini (funzioni emotive, limitazione delle attività e percezione dei sintomi), con una scala *likert* di risposta da 1 a 7. Lo *score* totale è ottenuto dalla media delle medie dei 3 domini e varia da 1 (pessima qualità di vita) a 7 (ottima qualità di vita) (4).

Analisi Statistica

L'IC è la somma pesata di 3 componenti, di cui 2 soggettive (C-ACT e PAQLQ) ed 1 oggettiva (parametro spirometrico). I pesi sono stati scelti secondo 2 condizioni: 1) somma dei singoli pesi (valori decimali) uguale a 1; 2) migliore combinazione di pesi per massimizzare la capacità predittiva testata con analisi ROC. Per ottenere la migliore combinazione dei componenti è stato costruito un algoritmo per calcolare tutte le possibili combinazioni di pesi e ottenere la migliore capacità predittiva. Pertanto, l'IC è il risultato della combinazione del punteggio totale di C-ACT (variabile da 0 a 27), PAQLQ (da 1 a 7) e di FEF₂₅₋₇₅ (valore continuo espresso come percentuale del predetto); quest'ultimo è stato scelto come parametro oggettivo rispetto agli altri parametri spirometrici in funzione della migliore *performance*

dell'IC. Le curve ROC sono state impiegate per valutare i livelli di sensibilità e specificità a diversi *cut-off* di C-ACT, PAQLQ, FEF₂₅₋₇₅ ed IC. Il migliore *cut-off* è stato scelto in accordo con il metodo Youden (11). Le analisi sono state condotte con R 3.1.0. Un valore di $p < 0.05$ è stato ritenuto statisticamente significativo.

RISULTATI

In tabella 1 sono riportati, per le singole componenti e per IC, i valori di sensibilità, specificità e area sotto la curva (AUC) in relazione al *cut-off* ideale identificato mediante analisi ROC.

Tab. 1. Analisi ROC per le singole componenti e per IC.				
	<i>cut-off</i>	Sensibilità	Specificità	AUC (95% CI)
FEF ₂₅₋₇₅	77.2% pred	83%	64%	0.79 (0.72-0.87)
C-ACT	22.5	50%	78%	0.59 (0.49-0.68)
PAQLQ	5.5	56%	59%	0.59 (0.50-0.68)
IC	-0.103	82%	73%	0.83 (0.76-0.89)

CONCLUSIONI

La migliore *performance* dell'IC, come dimostrato dai relativi valori di AUC, suggerisce che l'effetto integrato di strumenti oggettivi e soggettivi di valutazione della severità dell'asma può essere informativo per la stima complessiva dell'impatto della malattia. I risultati di questo studio pilota suggeriscono l'opportunità di integrare strumenti standardizzati per una più accurata valutazione di malattie complesse. L'ampliamento del campione in studio potrà consentire la standardizzazione e la validazione dell'IC.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys*. Lancet 2006; 368: 733-743.
- (2) Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. *A new perspective on concepts of asthma severity and control*. Eur Respir J 2008; 32: 545-554.
- (3) Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. www.ginasthma.org.
- (4) Ricci G, Dondi A, Baldi E, et al. *Use of the Italian version of the Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire in the daily practice: results of a prospective stud*. BMC Pediatrics 2009; 9: 30.
- (5) Cloutier MM, Schatz M, Castro M, et al. *Asthma outcomes: Composite scores of asthma control*. J Allergy Clin Immunol 2012; 129: S24-33.
- (6) Wildfire JJ, Gergen, PJ, Sorkness CA, et al. *Development and validation of the Composite Asthma Severity Index—an outcome measure for use in children and adolescents*. Allergy Clin Immunol 2012; 129: 694-701.
- (7) Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Anneke M, et al. *Monitoring childhood asthma: Web-based diaries and the asthma control test*. Allergy Clin Immunol 2014; 133: 1599-1605.
- (8) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. *ATS/ ERS Task Force. Standardisation of spirometry*. Eur Respir J 2005; 26: 319-338.

- (9) Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, et al. *Global Lungs Initiative. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations*. Eur Respir J 2012; 40: 190-197. www.lungfunction.org.
- (10) Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, et al. *Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test*. J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 817-825.
- (11) Youden WJ. *Index for rating diagnostic tests*. Cancer 1950; 3: 32-35.

Valutazione dei livelli di leptina nel siero e nel condensato dell'aria esalata di bambini asmatici e obesi: uno studio pilota

Evaluation of Serum and Exhaled Breath Condensate leptin levels in asthmatic obese children: a pilot study

Laura Tenero, Alessandro Bodini, Laura Zanoni, Michele Piazza, Giorgio Piacentini
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno Infantili, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona

Corrispondenza: Laura Tenero **email:** laura.tenero@univr.it

Riassunto La leptina è un ormone di derivazione adipocitaria del peso molecolare di 16 kDa. Essa è principalmente coinvolta nella regolazione del peso attraverso la modulazione del centro dell'appetito e del dispendio energetico corporeo (1, 2). La leptina agisce come un lipostato: all'aumentare del grasso a livello adipocitario, essa viene prodotta e secreta a livello ematico per poi agire sul centro dell'appetito a livello ipotalamico con un meccanismo di *feedback* negativo (3, 4). Sebbene inizialmente sia stato dimostrato che la mancanza di leptina favorisse lo sviluppo di obesità, studi recenti hanno dimostrato inoltre che il soggetto obeso presenta livelli di leptina sierica più elevati rispetto al normopeso, sottolineando la possibile leptino-resistenza in questo gruppo di soggetti (5, 6). Studi recenti hanno evidenziato il possibile coinvolgimento della leptina nei processi infiammatori. Il recettore della leptina è infatti espresso anche sulla superficie cellulare di macrofagi alveolari, linfociti T e cellule epiteliali bronchiali, suggerendo un possibile ruolo di questa proteina nella cascata infiammatoria delle vie aeree. Il recettore della leptina è stato isolato sia sulle cellule bronchiali sia a livello del parenchima polmonare, sottolineando il suo possibile ruolo nella produzione del surfattante e nello sviluppo e *remodelling* a livello polmonare (7, 8). Attualmente non sono disponibili studi sul ruolo della leptina nell'infiammazione delle vie respiratorie di pazienti con asma.

MATERIALI E METODI

Scopo di questo studio era valutare la relazione tra infiammazione delle vie aeree e livelli di leptina nel siero e nel condensato dell'aria esalata (EBC) di bambini asmatici normopeso e sovrappeso. Sono stati arruolati 15 bambini asmatici non obesi (NOA), 15 bambini non obesi non asmatici (NONA), 11 bambini obesi asmatici (OA) e 20 bambini obesi non asmatici (ONA). Tutti hanno eseguito la spirometria, l'impedenza corporea e l'ossido nitrico esalato (FeNO). Sono stati raccolti un campione di EBC ed uno di sangue per la misurazione della leptina sierica.

ANALISI STATISTICA

La comparazione dei dati ottenuti è stata eseguita mediante l'analisi della covarianza (ANCOVA) per escludere fattori confondenti. I livelli medi di leptina nei gruppi sono stati confrontati due a due ed i valori di p sono stati calcolati con il metodo di Sidak. L'associazione tra le diverse variabili (EBC/leptina sierica, FeNO, parametri antropometrici e funzione polmonare) è stata valutata attraverso la stima del coefficiente di correlazione parziale ovvero la correlazione lineare netto l'effetto di potenziali fattori confondenti (sesso ed età). In tutti i casi è stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

RISULTATI

I risultati ottenuti mostrano come i livelli di leptina nell'EBC siano significativamente più elevati nei bambini obesi rispetto agli asmatici non obesi ($p < 0,0001$) ed ai bambini sani ($p < 0,001$), mentre non vi era differenza rispetto agli obesi asmatici ($p = 0,97$). I livelli di leptina nell'EBC di bambini asmatici erano significativamente superiori rispetto a quelli di bambini

sani ($p = 0,05$).

Si è osservata, inoltre, una correlazione significativa tra i livelli di leptina nell'EBC e quelli sierici ($p = 0.001$). Nessuna correlazione è stata trovata tra i livelli di leptina nell'EBC, il FeNO e la spirometria.

CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che è possibile misurare la leptina nell'EBC e che i livelli sono significativamente più elevati nei bambini obesi e in quelli asmatici rispetto ai soggetti sani. La relazione tra obesità, asma e leptina non è ancora completamente chiara e probabilmente ci sono fattori confondenti che agiscono a tale livello. Secondo la nostra ipotesi, sia l'asma sia l'obesità aumentano le concentrazioni di leptina, in particolar modo a livello delle vie aeree. La leptina può pertanto rappresentare un marcatore non invasivo di infiammazione delle vie aeree nei bambini.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, et al. *Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks*. Science 1995; 269: 546-549.
- (2) Mancuso P. *Obesity and lung inflammation*. J Appl Physiol 2010; 108: 722-728.
- (3) De Luis DA, Perez Castrillon JL, Duenas A. *Leptin and obesity*. Minerva Med 2009; 100: 229-236.
- (4) Friedman JM, Halaas JL. *Leptin and the regulation of body weight in mammals*. Nature 1998; 395: 763-770.
- (5) Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, et al. *Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity*. N Engl J Med 2015; 372: 48-54.
- (6) Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. *Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans*. Nature 1997; 387: 903-908.
- (7) Vernooy JHJ, Ubags NDJ, Brusselle GG, et al. *Leptin as regulator pulmonary immune responses: involvement respiratory disease*. Pulm Pharm & Therap 2012; 26: 464-472.
- (8) Assad NA, Sood A. *Leptin, adiponectin and pulmonary disease*. Biochimie 2012; 94: 21880-21889.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

La citologia Nasale

Massimo Landi

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma stagionale in età pediatrica: una relazione complessa

Carlo Caffarelli

Un adolescente con polmoniti ricorrenti

Emilia Cirillo

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Febbraio 2016

AGORÀ 2016 – CONGRESSO NAZIONALE DI ALLERGOLOGIA E PEDIATRIA

Bari 18-20 Febbraio 2016

Segreteria Organizzativa Meeting Planner Bari

Tel: 080 9905360 - Fax: 080 9905359/080 2140203

Mail: info@meeting-planner.it

REAL LIFE IN TEMA DI TERAPIA DI RINITI, ASMA E BPCO

Vietri Sul Mare (SA) 19-20 Febbraio 2016

Segreteria Organizzativa Dafne Congressi Siderno (RC)

Tel: 0964.342229 - Fax: 0964.081088

Mail: info@dafneservizi.it

Marzo 2016

FORUM IL FUTURO DELLA RICERCA CLINICA PEDIATRICA

Aula Magna Area Didattica di Biotecnologie

Università degli Studi di Napoli Federico II

Segreteria Organizzativa Center Comunicazione e Congressi SRL Napoli

Tel: 081 19578490 - Fax: 081 19578071

Mail: info@centercongressi.com

PERCORSI INTEGRATI DIAGNOSTICO – TERAPEUTICI IN PEDIATRIA

Castellammare di Stabia (NA) 23 marzo 2016

Segreteria Organizzativa MGM Congress Srl Napoli

Tel: 081 5454285 - Fax: 081 5465507

Mail: info@mgmcongress.org