Il congresso ATS 2016: il resoconto dei giovani della SIMRI

Un gruppo di Junior Members della SIMRI ha partecipato al congresso internazionale dell'American Thoracic Society (ATS), tenutosi a San Francisco (California, USA): in questo documento hanno raccolto i loro resoconti sui principali eventi e sessioni pediatriche di questo importante evento dedicato alle malattie respiratorie

Il congresso ATS 2016: il resoconto dei giovani della SIMRI

INDICE

1. *Pediatric Year in Review: Disturbi respiratori del sonno (V. Caldarelli - Reggio Emilia)*
2. *Clinical Year in Review: Cystic Fibrosis (M. E. Di Cicco - Pisa)*
3. *The link between ciliary assembly defects, neonatal respiratory distress and bronchiectasis in adulthood: a primer on Primary Ciliary Dyskinesia (M. E. Di Cicco - Pisa)*
4. *New insights into the pathogenesis and treatment of BPD (V. Fainardi - Parma)*
5. *I poster dei giovani della SIMRI (A. Frassanito, R. Nenna - Roma)*
6. *Pediatric Clinical Core Curriculum (M. Ghezzi - Bergamo)*
7. *Sickle cell disease and the lung across the lifespan (L. Tenero - Verona)*
8. *Clinical year in review: Pulmonary rehabilitation (D. Snijders - Padova)*
9. *Pediatric Year in Review: Bronchiectasie (N. Ullmann - Roma)*
10. *Incontro ATS-SIMRI*

1 - Pediatric Year in Review - Disturbi respiratori del sonno

Valeria Caldarelli vale.caldarelli@gmail.com - Arcispedale Santa Maria Nuova - IRCCS, Reggio nell'Emilia

Il dr E.S. Kantz ha fatto il punto sulle novità in letteratura riguardo ai disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica.

La relazione ha riguardato:

- La persistenza di apnee dopo l'intervento di adenotonsillectomia
- La qualità del sonno dei pazienti con OSAS e sottoposti ad intervento di adenotonsillectomia
- Le conseguenze neurocomportamentali
- Qualità di vita nei pazienti con OSAS e delle loro famiglie

I disturbi respiratori del sonno (DRS) descrivono uno spettro clinico che include roncopatia, resistenza delle alte vie aeree e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS). La diagnosi secondo le linee guida si fa quando c'è uno o più di un evento respiratorio per ora di sonno alla polisonnografia.

Anche se i DRS nei bambini sono relativamente comuni il trattamento non è sempre ben definito. Spesso le terapie danno risultati che non si mantengono nel tempo o che richiedono un uso cronico e che spesso richiedono un importante coinvolgimento da parte delle famiglie dei pazienti.

E' noto che l'adenotonsillectomia determini la riduzione dei disturbi respiratori nel sonno nei bambini affetti. Ma il relatore sottolinea come la letteratura sempre più metta in evidenza che tale intervento chirurgico determini la normalizzazione completa solo nel 25% dei casi.

Il collega presenta inoltre un recente studio che analizza la qualità di vita nei pazienti pediatrici sottoposti ad adenotonsillectomia. I risultati mostrano che a dispetto di una non completa riduzione dei dati polisonnografici dei DRS, i questionari sulla qualità di vita, efficienza del sonno e sulla percezione dei sintomi migliorano dopo l'intervento chirurgico.

Altro argomento di recente pubblicazione in letteratura presentato dal dr Kantz è quello della relazione tra variazioni dell'indice di apnea-ipopnea ostruttiva della polisonnografia prima e dopo l'intervento di adenotonsillectomia e gli scores neurocognitivi, accademici e comportamentali dei pazienti. Risulterebbe che i bambini con DRS continuano anche dopo l'intervento chirurgico di rimozione di tonsille ed adenoidi a presentare disturbi del comportamento ed invariati scores accademici nel lungo periodo, mentre si rileva un miglioramento negli scores in alcune aree neurocognitive.

Per quanto riguarda la qualità di vita delle famiglie dei piccoli pazienti affetti da DRS, tutti i lavori dimostrano che dopo l'intervento di adenoidotonsillectomia questa migliora.

Cenni bibliografici

- Tauman R et al. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. J Pediatr. 2006 Dec; 149(6):803-8.

- Garetz SL et al. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. Pediatrics. 2015 Feb;135(2):e477-86. doi: 10.1542/peds.2014-0620. Epub 2015 Jan 19.

- Biggs SN. Long-term changes in neurocognition and behavior following treatment of sleep disordered breathing in school-aged children. Sleep. 2014 Jan 1;37(1):77-84. doi: 10.5665/sleep.3312.

- Garetz SL. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. Pediatrics. 2015 Feb;135(2):e477-86. doi: 10.1542/peds.2014-0620. Epub 2015 Jan 19.

2 - Clinical Year in Review: Cystic Fibrosis

Maria Elisa Di Cicco mariaelisa.dicicco@gmail.com - Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Nell'ambito del congresso ATS 2016, in occasione della sessione *Clinical Year in Review*, la Prof.ssa Jennifer L. Taylor-Cousar della University of Colorado (Denver, Colorado, USA), ha presentato i principali lavori scientifici pubblicati nel corso del 2015 in tema di Fibrosi Cistica (FC). Eccoli:

**** Inconclusive Diagnosis of Cystic Fibrosis after newborn screening.*** Ooi CY et al. Pediatrics. 2015 Jun; 135(6): e1377-85. - In questo studio multicentrico prospettico, longitudinale, sono stati posti in stretto follow up 82 bambini con screening neonatale per FC positivo, ma diagnosi inconclusiva ("*CFSPID*", ovvero pazienti con una sola mutazione causale e test del sudore borderline oppure con due mutazioni di cui solo una causale e test del sudore borderline o normale oppure nessuna mutazione causale ma elevati livelli di tripsinogeno immunoreattivo e test del sudore borderline). I bambini sono stati valutati ogni 6 mesi, ripetendo il test del sudore a 2 e 3 anni: nel corso del follow up nell'11% di questi bambini il test del sudore è diventato positivo permettendo di porre una diagnosi definitiva entro i 3 anni di vita. Gli autori sottolineano l'importanza di eseguire uno stretto follow up nei bambini con CFSPID.

**** Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis.*** Ramsey KA et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Nov 15; 190(10): 1111-6. - In questo studio 56 bambini affetti da FC diagnosticata allo screening neonatale sono stati seguiti longitudinalmente nell'ambito della coorte AREST CF (*Australian Respiratory Early Surveilalnce Team for FC)* eseguendo le prove di funzionalità respiratoria a 0-2 anni (metodo della compressione rapida toraco-addominale) e a 4-6 anni (spirometria) e la broncoscopia con BAL e la TC del torace a 3 mesi, 1 anno e 2 anni di vita: i dati dello studio dimostrano che i bambini di questa coorte presentano una riduzione della funzionalità respiratoria che inizia nella prima infanzia e si protrae fino all'età scoalre (con riduzione dell'8,3% del $FEV_{0,75\%}$ rispetto ai bambini sani). Inoltre, in caso di riscontro di patogeni nel BAL nei primi due anni di vita (*Aspergillus sp, S. aureus, H. influenzae, P. aeruginosa, S. pneumoniae*) questa riduzione raggiunge il 14,5%. Gli autori concludono affermando che l'insorgenza precoce di infezioni respiratorie ricorrenti è associata a una peggiore funzionalità respiratoria in età scolare.

**** Prevalence of depression and anxiety in patients with cystic fibrosis and parent caregivers: results of The International Depression Epidemiological Study across nine countries.*** Quittner AL et al. Thorax. 2014 Dec; 69(12): 1090-7 - E' noto che I disturbi dell'umore comportano un deterioramento della compliance dei pazienti cronici: nei pazienti con FC ciò implica un peggioramento della funzionalità respiratoria e un aumento delle ospedalizzazioni per le riacutizzazioni. In questo studio multicentrico sono stati valutati mediante questionari pazienti con FC di età >12 anni e i loro genitori, afferenti a 154 centri in Europa e negli Stati Uniti, mettendo in evidenza come sintomi psicologici siano riportati da 6088 patienti e 4102 genitori. Significativi sintomi riferibili a depressione sono stati rilevati nel 10% degli adolescenti, nell'19% degli adulti, nel 27% delle madri e nel 31% dei padri. Ancora maggiore è la prevalenza dei disturbi dello spettro ansioso, con il 22% degli adolescenti, il 32% degli adulti, il 48% delle madri e il 36% dei padri. In generale, i sintomi psichiatrici sono presenti da 2-3 volte di più che nei soggetti sani. Inoltre, la prevalenza di sintomi di ansia o depressione è maggiore negli adolescenti i cui genitori

presentavano tali caratteristiche, dimostrando come la salute mentale dei pazienti sia strettamente connessa a quella dei genitori. Sulla base di questi risultati è stato poi istituito un comitato internazionale che ha steso delle linee guida per la valutazione di questi aspetti, che dovrebbe essere fatta annualmente nei pazienti e nei loro genitori (Quittner AL et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. Thorax. 2016 Jan; 71(1): 26-34).

**** Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex.*** Lewis C et al. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jan 15; 191(2): 194-200 - Il diabete correlato alla FC (CFRD) è la principale comorbilità in questi soggetti ed è associato a un'aumentata mortalità, soprattutto nelle donne. In questo studio è stato valutato il ruolo dello screening per la comparsa di diabete nei pazienti con FC e del conseguente inizio precoce della terapia insulinica nell'eventuale riduzione della mortalità. Sono state revisionate le cartelle di 664 pazienti seguiti dal 2008 al 2012, sottoposti 1 volta all'anno all'OGTT e trattati con insulina in caso di diagnosi di diabete. Nella coorte, la possibilità di sviluppare diabete è risultata maggiore in coloro che sono portatori di mutazioni gravi (e specialmente nelle donne) rispetto a coloro che sono portatori di mutazioni meno severe. Inoltre, nei pazienti con CFRD la mortalità è maggiore sopra ai 30 anni indipendentemente dal genotipo, risetto ai pazienti con CF senza diabete, nonostante la precocità della diagnosi.

**** Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR.*** Wainwright CE et al. N Engl J Med. 2015 Jul 16; 373(3): 220-31 - In questo lavoro vengono presentati due studi di fase 3, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllo, volti a valutare l'efficacia dell'associazione di lumacaftor (un correttore del CFTR) e ivacaftor (un potenziatore CFTR) in bambini affetti da FC di età superiore a 12 anni e omozigoti per la mutazione Phe508del. In 24 settimane di trattamento la terapia combinata ha dimostrato di comportare un moderato beneficio sulla funzionalità respiratoria e sul BMI nei soggetti trattati con FC lieve moderata rispetto al solo lumacaftor. Inoltre, l'associazione lumacaftor-ivacaftor ha comportato una riduzione del 30-39% delle esacerbazioni respiratorie.

**** Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial.***
Alton EW et al. Lancet Respir Med. 2015 Sep; 3(9): 684-91 - In questo studio randomizzato di fase 2b, in doppio cieco, placebo controllo, 130 pazienti affetti da FC di età superiore a 12 anni con FEV_1 50-90% del predetto e una combinazione qualsiasi di mutazioni del gene CFTR sono stati sottoposti ogni mese per un anno ad un aerosol di un complesso liposomiale al cui interno era un plasmide in grado di codificare per il gene CFTR. Questo approccio di terapia genica ha comportato un modesto ma significativo miglioramento del FEV_1 rispetto al placebo, nel senso di una stabilizzazione dei parametri di funzionalità respiratoria.

3 - The link between ciliary assembly defects, neonatal respiratory distress and bronchiectasis in adulthood: a primer on Primary Ciliary Dyskinesia

Maria Elisa Di Cicco mariaelisa.dicicco@gmail.com - Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, U.O. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Nel corso del congresso ATS 2016 si è svolta una sessione molto interessante interamente dedicata alla Discinesia Ciliare Primaria (DCP), dal titolo "***The link between ciliary assembly defects, neonatal respiratory distress and bronchiectasis in adulthood: a primer on Primary Ciliary Dyskinesia***". La sessione è stata introdotta dall'intervento di due pazienti affette (Mary Kitlowski e Rebekah Giannokos), che hanno sottolineato l'importanza della ricerca e del ruolo delle associazioni dei pazienti quali l'attivissima "*PCD Foundation*".

La sessione si è quindi aperta con l'intervento del prof. *Steven Brody* (St. Louis, Minnesota - USA), che, con la relazione "***Mechanisms of ciliary assembly defects in PCD***", ha descritto in modo sintetico, ma molto chiaro, la fisiologia delle ciglia, descrivendo le diverse tipologie di ciglia presenti nell'organismo umano e le loro ricadute in termini di fisiopatologia. Durante la presentazione il prof. Brody ha ripercorso le tappe delle scoperte scientifiche relative alla DCP, che è passata dall'essere una semplice triade clinica descritta nel 1933 da Kartagener, a venire riconosciuta quale patologia estremamente complessa, con più di 30 geni causali noti, di cui, quelli più recentemente scoperti (CCNO e MCIDAS) sono in grado di provocare un'aplasia ciliare con fenotipo clinico molto severo. La relazione si è conclusa con la proposta di una classificazione dei geni legata al danno strutturale e funzionale sulle ciglia (mutazioni con ricadute sulla centriologenesi, sul preassemblaggio dell'assonema, sulla struttura di ancoraggio e sulla funzione motrice).

La seconda relatrice, la prof.ssa *Stephanie Davis* (Indianapolis, Indiana - USA) ha presentato la relazione "***Phenotype-Genotype relationships in children and adults***", durante la quale ha descritto il fenotipo clinico dei pazienti con DCP sottolineandone le caratteristiche principali che devono far porre il sospetto della diagnosi (rinorrea sin dai primi giorni di vita, distress respiratorio neonatale senza causa apparente, tosse catarrale persistente, difetti della lateralità). La prof.ssa ha mostrato anche gli studi relativi al progressivo declino della funzionalità respiratoria in questi pazienti, contrariamente a quanto si riteneva in passato, e i dati sull'ossido nitrico nasale (ricordando il cut off per la positività del test, fissato a 77 nl/min). infine, per quanto riguarda la correlazione genotipo-fenotipo in senso stretto, la prof.ssa ha illustrato gli studi che dimostrano che i pazienti con mutazioni nel gene RSPH1 hanno un fenotipo più lieve, a differenza di coloro che hanno mutazioni nei geni CCDC39 e 40, che sembrano rappresentare i pazienti con fenotipo peggiore.

Subito dopo, la prof.ssa Margareth Leigh (Chapel Hill, North Carolina – USA), con la relazione "***PCD: incorporating emerging genetic testing into diagnostic strategies***", ha ripercorso le tappe delle scoperte sulla genetica di questa condizione, con un trend in continua crescita dell'identificazione dei geni patogenetici grazie ai metodi di sequenziamento di nuova generazione. La relazione ha fatto emergere con forza l'estrema complessità dell'ereditarietà di questa condizione, con molti geni in gioco, di cui alcuni rappresentati da decine di esoni. Il lavoro che attende i genetisti è quindi immenso, soprattutto nel descrivere il ruolo più o meno causale delle diverse mutazioni che vengono via via descritte. Ad ogni modo, ad oggi il riscontro di mutazioni patogenetiche bialleliche può rappresentare un criterio diagnostico assieme al sospetto clinico.

Penultimo relatore è stato il prof. Kenneth Olivier (Bethesda, Maryland – USA), che da presentato la relazione dal titolo "***Airway microbiology and inflammation in PCD***", riportando gli studi che dimostrano che nelle vie aeree dei pazienti con DCP è presenta una flora microbica variabile nel tempo e che sembra non subire le influenze dei diversi genotipi, con la colonizzazione da Pseudomonas che aumenta nel tempo e si associa a un peggioramento funzionale del tutto analogamente a quello che si osserva nella Fibrosi Cistica. Anche il pattern della risposta infiammatoria nelle vie aeree è analoga a quella descritta nella Fibrosi Cistica. Nelle prime epoche della vita sono più frequenti le infezioni da H. influenzae, S. aureus e S. pneumoniae.

Infine, Jane Lucas (Southampton, UK) ha presentato la relazione "***The impact of disease management strategies on long-term prognosis***", ricordando i dati relativi alla prevalenza della DCP, che viene stimata a 1:10.000 (è 4 volte meno comune della FC), con una diagnosi spesso ritardata (viene posta intorno ai 5 anni). La prof. Lucas ha voluto sottolineare come i pazienti affetti da DCP vadano incontro ad un progressivo decadimento della funzionalità respiratoria valutata mediante *spirometria*. Avendo tale tecnica qualche limite, in quanto non sembra essere sensibile alle modificazioni che si rilevano invece alla TC del torace, la prof.ssa Lucas ha proposto alcuni lavori sulla valutazione del *lung clearance index,* che sembra essere più sensibile alle alterazioni alla HRCT del torace. Per quanto riguarda la TC, tale metodica è di fondamentale aiuto nella gestione di questi pazienti, ma deve essere usata con parsimonia per i rischi legati alla radioesposizione. La risonanza potrebbe rappresentare un'alternativa valida, sebbene abbia ancora una risoluzione spaziale ridotta, costo elevato e disponibilità limitata. Infine, è stato presentato il lavoro che diversi centri europei stanno svolgendo per la realizzazione di una questionario validato per la valutazione della qualità della vita nella DCP.

4 - New insights into the pathogenesis and treatment of BPD

Valentina Fainardi - valentina.fainardi@studenti.unipr.it - Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma

La broncodisplasia polmonare (bronchopulmonary dysplasia, BPD) è una delle malattie croniche polmonari più frequenti dell'età pediatrica. A causa della sua multifattorialità molti aspetti della BPD rimangono ancora da chiarire. La sessione è stata interamente dedicata alle ultime novità riguardo alla sua eziopatogenesi e alle prospettive terapeutiche.

O'Brodovich, esperto di genetica a Stanford (USA), ha evidenziato come grazie ad estesi studi genomici sia stato possibile identificare una serie di geni che nel nato pretermine sono associati ad un rischio aumentato di BPD e che in parte potrebbero spiegare il diverso outcome postnatale di alcuni neonati nonostante siano sottoposti a stesso trattamento e stesso standard di cure. In particolare è stato sottolineato, citando un interessante articolo del 2012 pubblicato su Science (Nelson MR 2012), come la predisposizione genetica a patologie come la BPD sia probabilmente determinata da varianti genetiche rare non vantaggiose per l'evoluzione della specie ma mantenute nella popolazione in seguito all'aumento della sopravvivenza e della conseguente scarsa selezione genetica.

Considerando invece i fattori acquisiti in grado di influenzare lo sviluppo di BPD, si è posta attenzione al microbiota intestinale, argomento molto attuale che ipotizza l'esistenza di uno stretto legame tra polmone ed intestino. Aaron Hamvas (Chicago, USA) ha infatti riportato l'esistenza di una diversa microflora intestinale nei neonati e nei bambini con BPD, con una prevalenza di Staphylococcus, Streptococcus, Listeria ed Enterococcus, che potrebbe causare l'attivazione di particolari risposte immunitarie e influenzare, modificandosi nel tempo, il decorso della patologia dalla nascita in poi.

Arrivando alle cause più note di BPD, il Prof. Richard Bland della Stanford University (USA) ha approfondito il meccanismo fisiopatologico alla base delle modificazioni istologiche del polmone provocate dalla ventilazione meccanica e dall'iperossigenazione.

I modelli animali hanno mostrato che il volutrauma e il barotrauma provocati dalla ventilazione si traducono in una riduzione nel numero degli alveoli polmonari e in una loro distensione. L'aumento del TGFbeta sembra essere anche in questa patologia il maggiore responsabile del rimodellamento polmonare. Il TGFbeta riduce infatti la produzione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare VEGF e stimola l'apoptosi delle cellule epiteliali. Inoltre, alterando la normale produzione di elastina causa una deposizione disorganizzata ed esuberante della stessa nella matrice extracellulare che determina la perdita della fisiologica struttura alveolare.

Sempre parlando di patogenesi ma anche di nuove prospettive terapeutiche per i nati pretermine con BPD, un'interessante relazione è stata dedicata ai risultati derivati della somministrazione intratracheale di cellule staminali mesenchimali derivate da cordone ombelicale. Nel laboratorio canadese di Bernard Thebaud (Ottawa, Canada) esperimenti su modelli murini hanno infatti dimostrato che parte della patogenesi della BPD può derivare dal danneggiamento delle cellule mesenchimali stromali polmonari con conseguente aumento di fattori anti-angiogenici e pro-infiammatori e riduzione della proliferazione epiteliale. Nel ratto la somministrazione esogena di queste cellule non solo migliora ma anche previene i danni polmonari da iperossigenazione e ventilazione invasiva tipici della BPD aumentando la vascolarizzazione e riducendo la semplificazione alveolare.

C'è ancora molta strada da fare ma forse il futuro in cui vedremo applicare praticamente questi risultati non è poi cosi lontano!

5 - I poster dei giovani della SIMRI

Antonella Frassanito antonella.frassanito@uniroma1.it - **Raffaella Nenna** raffaella.nenna@uniroma1.it
Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università "Sapienza" di Roma

Dal 13 al 19 Maggio si è tenuto a San Francisco in California il Congresso Internazionale dell'American Thoracic Society (ATS). Anche quest'anno era presente una delegazione italiana che ha reso il suo contributo in termini di abstract presentati. Infatti, tra le sessioni di thematic poster e poster discussion vi erano 10 lavori di vari gruppi di ricerca. Qui di seguito troverete i riassunti di alcuni dei lavori presentati.

Dr. Nicola Ullman – "*Factors that negatively affect the prognosis of community-acquired pneumonia in a country with limited resources (Itigi - Tanzania)*" (di: N. Ullmann, S. Caggiano, F. Ursitti, C. Bertolaso, C. Putotto, M. Unolt, M.I. Lemmo, A. Pietravalle, P. Pansa, M. Mkwambe, M. Duse, R. Cutrera). Lo scopo di questo studio è stato quello di identificare i principali fattori predittivi negativi e l'evoluzione clinica dei bambini ricoverati per polmonite acquisita in comunità (CAP) in un paese a scarse risorse economiche. Sono stati arruolati 100 bambini dimessi dall'ospedale di Itigi (Tanzania) per CAP e si è evidenziato che la difficoltà di diagnosi e la presenza di comorbidità sono i principali fattori che influenzano negativamente l'evoluzione clinica di tali pazienti e causano un maggior utilizzo delle già scarse risorse aumentando le necessità terapeutiche e la durata della degenza ospedaliera.

Dr.ssa Valeria Caldarelli – "*Successful use of Non invasive ventilation in a child affected by congenital myotonic dystrophy syndrome*" (di: Valeria Caldarelli MD, Mirco Lusuardi MD, Liliana Spagnolatti MD, Sergio Amarri MD). Si tratta della descrizione di un caso clinico di un bambino con distrofia miotonica congenita (CDM) trattato con ventilazione non invasiva (NIV) tramite maschera nasale con buona compliance. Il controllo tramite polisonnografia dopo 3 mesi di trattamento con NIV aveva dimostrato una riduzione drammatica delle apnee notturne. Data la rarità della condizione, l'utilizzo della NIV nei neonati con CDM non è comune, ma questo caso dimostra che il rapido utilizzo della NIV può essere efficace nella gestione di tali pazienti.

Dr.ssa Valeria Caldarelli – "*Non invasive ventilation: a new hope for children affected by Congenital central hypoventilation syndrome*" (di: Valeria Caldarelli MD*, Maria Giovanna Paglietti MD°, Elisabetta Verrillo MD°, Renato Cutrera MD° - * Pediatric Unit of Santa Maria Nuova Hospital, IRCCS, Reggio Emilia, Italy; °Pneumology Unit, Department of Pediatric Medicine, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy). È la descrizione di 2 casi di sindrome da ipoventilazione centrale congenita (CCHS), rara malattia caratterizzata da ipoventilazione che si verifica soprattutto durante il sonno. In entrambi i casi i pazienti sono stati ventilati tramite tracheostomia dalla nascita e poi decannulati e sottoposti a NIV con maschera nasale. Ad oggi, ci sono solo pochi casi che segnalano l'utilizzo della NIV in pazienti con tale patologia nonostante questo abbia come conseguenza l'obbligo di ricorrere alla tracheotomia e di conseguenza porti a complicanze fisiche e problemi psicologici.

Dr. Raffaella Nenna - "*Bronchiolitis during peak and non-peak months: analysis of 10 consecutive epidemics*" (di: Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Giulia Cangiano, Stefania Sirianni, Enrica Mancino, Chiara Di Mario, Carolina Scagnolari, Alessandra Pierangeli, Paola Papoff, Corrado Moretti and Fabio Midulla). Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare le caratteristiche epidemiologiche di bambini con bronchiolite di 10 stagioni epidemiche consecutive e stabilire se i pazienti ricoverati durante i mesi di picco epidemico sono demograficamente e clinicamente diversi rispetti a quelli ospedalizzati durante il periodo di non picco. Si è stabilito che i mesi di picco sono i 3 mesi centrali di ogni stagione epidemica. Sono stati arruolati 723 bambini tra

il 2004 e il 2014. Durante queste dieci stagioni epidemiche si è notato che il picco di incidenza della bronchiolite da VRS si aveva nel mese di dicembre e gennaio e che il rinovirus era equamente distribuito durante tutto l'anno. Si è osservato inoltre un picco di casi ogni 4 anni, con una significativa diminuzione l'anno successivo. I pazienti ospedalizzati durante il periodo di picco sembrerebbero avere una predisposizione genetica per atopia.

Dr.ssa Laura Petrarca – "*Human Bocavirus and respiratory tract infection in children*" (di Laura Petrarca, Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Giulia Cangiano, Carolina Scagnolari, Alessandra Pierangeli, Rosa Tuccinardi, Stefania Sirianni, Corrado Moretti and Fabio Midulla). Scopo dello studio è stato quello di descrivere le caratteristiche cliniche di bambini ospedalizzati per infezioni respiratorie acute da Bocavirus (hBoV). Sono stati arruolati retrospettivamente 44 bambini ospedalizzati nel periodo gennaio 2010 - settembre 2014 in cui è stato rilevato hBoV dall'aspirato nasofaringeo. hBoV è stato rilevato in 22 bambini in singola infezione e in 22 bambini in coinfezione con altri virus (soprattutto VRS). Il 72% dei bambini ricoverati avevano bronchiolite. Non sono state osservate differenze demografiche e cliniche nei bambini con infezione singola da hBoV rispetto a quelli con coinfezioni. Questo studio ha dimostrato che hBoV può avere un ruolo nella patogenesi delle infezioni respiratorie acute sia come singolo agente patogeno che in confezione con altri virus.

Dr.ssa Antonella Frassanito – "*Bronchiolitis: 5 years follow-up with skin prick test and spirometry*", (di: Antonella Frassanito, Raffaella Nenna, Laura Petrarca, Giulia Cangiano, Lelia Lo Russo, Fabrizio Scalercio, Federica Mileto, Carolina Scagnolari, Alessandra Pierangeli, Corrado Moretti and Fabio Midulla). Scopo di questo studio è stato valutare la presenza di wheezing ricorrente 5 anni dopo l'ospedalizzazione per bronchiolite di un gruppo di 250 pazienti. I pazienti arruolati sono stati divisi in 3 gruppi: wheezing negative, transient wheezing (che hanno smesso di avere wheezing prima dei 6 anni di età) e wheezing positive (che hanno continuato ad avere episodi dopo i 6 anni di età). 158 bambini sono stati sottoposti a prick test e prove di funzionalità respiratoria (curva flusso-volume). Ogni anno dopo la dimissione, i genitori dei pazienti sono stati sottoposti ad una intervista telefonica tramite un questionario che indagava la presenza di wheezing ricorrente (definito come almeno 2 episodi all'anno). Dopo 5 anni dalla dimissione, il 36% dei pazienti non aveva avuto altri episodi di wheezing, il 39% era stato classificato come transient wheezing e il 23% persistent wheezing. Tra i 3 gruppi non vi erano differenze cliniche e demografiche. I pazienti con persistent wheezing avevano al momento dell'ospedalizzazione un maggior numero di GB e eosinofili. Il 41.7% dei bambini con persistent wheezing avevano prick test positivi rispetto al 27.7% dei pazienti con transient wheezing e al 18.2% di quelli con wheezing negative. Nessuna differenza si è riscontrata per ciò che riguarda le prove di funzionalità respiratoria. Si può concludere che bambini con wheezing persistente sembrano essere quelli con una predisposizione genetica all'atopia (alti eosinofili nel sangue e prick test positivi).

Dr.ssa M. Elisa Di Cicco – "*A new challenge to measure cardiac output and stroke volume during exercise in Cystic Fibrosis patients*" (di: C. Lambiase, A. Favoriti, M. E. Di Cicco, M. Unolt, V. Rizzo, R. Lanzano, S. Papasso, G. De Castro, G. Tancredi). Scopo di questo studio è stato valutare mediante cardiografia ad impedenza la gittata sistolica e cardiaca a riposo e durante esercizio fisico in pazienti pediatrici con fibrosi cistica. Sono stati arruolati 30 pazienti (17 con FEV1≥80% e 13 con FEV1<80%) e 25 controlli sani: tutti i soggetti sono stati sottoposti a spirometria, ecocardiogramma e test da sforzo cardiopolmonare con contestuale impiego del cardiografo ad impedenza. Lo studio ha documentato che i pazienti con maggiore compromissione della funzionalità respiratoria hanno anche ridotta gittata sistolica e cardiaca a riposo, con solo lieve incremento dei valori durante esercizio fisico, e incremento delle resistenze vascolari periferiche.

6 - Pediatric Clinical Core Curriculum

Michele Ghezzi micheleghezzi83@yahoo.it - UO Pediatria, Policlinico S. Pietro, Ponte S. Pietro (Bergamo)

Uno dei temi cari ai congressi nazionali e internazionali di pneumologia, ovviamente anche nell'ambito più specifico della pneumologia pediatrica, è **l'educazione**. A tale scopo nel corso del recente congresso dell'American Thoracic Society che si è tenuto a San Francisco sono state dedicate quattro sessioni, intitolate "*Pediatric Clinical Core Curriculum*", alla formazione e all'aggiornamento nell'ambito della pneumologia pediatrica.

Le sessioni finalizzate al programma "*Maintenance of Certification (MOC)*" hanno affrontato gli aspetti didattici principali rispetto alle varie tematiche della pneumologia pediatrica, così come gli aspetti più dibattuti in letteratura, oltre a presentare alcune simulazioni di questionari a risposta multipla.

Sono stati trattati diversi argomenti a partire dal coinvolgimento polmonare nell'ambito di patologie sistemiche, in particolare i relatori si sono concentrati sulle vasculiti e sull'anemia falciforme, quest'ultima oggetto di un crescente interesse anche in relazione all'aumentata prevalenza dovuta ai fenomeni migratori.

La seconda sessione ha trattato invece come argomenti lo sviluppo polmonare durante la crescita e i meccanismi di difesa del sistema respiratorio.

La terza sessione si è poi interessata delle anomalie nello sviluppo polmonare. In particolare sono stati analizzate dapprima le malformazioni congenite delle alte vie aeree (atresia delle coane, laringomalacia, web laringei, cleft e paralisi delle corde vocali), analizzandone quadri clinici, criteri diagnostici e il corretto managment attraverso una review della letteratura più recente. Successivamente sono state analizzate le malformazioni congenite del polmone, tra cui sequestri polmonari, enfisema lobare congenito, CCAM, cisti broncogene analizzandone i quadri di presentazione, la diagnosi differenziale tra le diverse forme e l'approccio clinico e/o chirurgico quando richiesto.

La quarta sessione è stata dedicata all'insufficienza respiratoria. In particolare nell'ambito dell'insufficienza respiratoria acuta sono stati analizzati i parametri con cui impostare una ventilazione meccanica e le precauzioni possibili per minimizzare il danneggiamento polmonare, secondario alla ventilazione stessa (barotrauma e volutrauma). Nell'ambito dell'insufficienza respiratoria cronica sono stati trattati temi legati in particolare alla ventilazione meccanica non invasiva, al ricorso (in quali condizioni e con quali tempistiche) alla tracheostomia e alla gestione della stessa.

Pur essendo finalizzate a un esame specifico per i medici americani, l'ampiezza degli argomenti trattati e la completezza delle nozioni fornite nel corso di queste sessioni, le rende un'occasione formativa imperdibile.

7 - Sickle cell disease and the lung across the lifespan

Laura Tenero laura.tenero@univr.it -Clinica Pediatrica, Università degli studi di Verona

La sessione "*Sickle cell disease and the lung across the lifespan*" ha avuto lo scopo di analizzare la relazione tra anemia falciforme e coinvolgimento polmonare partendo dalla valutazione fisiopatologica della malattia sino al trattamento delle complicanze polmonari.
La sessione è stata introdotta dalla testimonianza diretta di una paziente che ha illustrato la sua esperienza di malattia dalla diagnosi ad oggi, sottolineando in particolare le difficoltà incontrate.
Nelle prime due relazioni, *ES Klings* (Pulmonary Center, Boston University) e *AP Ruhl* (National Institutes of Health/nhlbi, Bethesda/MD/United States of America), hanno illustrato la patologia dal punto di vista epidemiologico e fisiopatologico.
L'anemia falciforme (SCD) è una patologia autosomica recessiva con ampia diffusione nel mondo in particolare nel continente africano ma anche in stati industrializzati dell'Europa e dell'America a seguito del flusso migratorio, soprattutto dalla Nigeria. Le principali complicanze polmonari legate alla patologia sono rappresentate dall'asma, la fibrosi, l'ipertensione polmonare e l'embolia polmonare che si possono sviluppare durante tutta la vita del paziente affetto.
In particolare i fattori alla base della relazione tra ipossia legata alla drepanocitosi e patologia polmonare non sono tutt'ora completamente chiari ed ulteriori studi saranno necessari per definirne la relazione. Questo permetterebbe l'identificazione e il trattamento precoce dei fattori modificabili, migliorare la prospettiva di vita al paziente attraverso trattamenti terapeutici specifici.
JL Allen ha poi proseguito la relazione sottolineando il ruolo dell'ipossiemia nello sviluppo di complicanze polmonari. I pazienti affetti da SCD presentano, durante le crisi vaso-occlusive, una riduzione della diffusione polmonare associata a desaturazioni con normale pCO_2 ed ipossiemia che induce danno da stress ossidativo. In aggiunta vi è anche un coinvolgimento nello spettro metabolico a seguito del danno da riperfusione caratterizzato da un aumento dei radicali liberi e disfunzione endoteliale ad esso associata.
La quarta sessione, presieduta da *RT Cohen* (Division of Pediatric Pulmonary and Allergy, Boston University School of Medicine), ha trattato la relazione tra SDC e patologie delle basse vie aeree.
L'asma rappresenta senz'altro la patologia più frequente in età pediatrica, in particolare nella popolazione afro-americana. Essa è associata ad un aumento della frequenza di Chest Syndrome e dolore con un aumento del rischio di mortalità. Alla base vi è un mismatch tra ventilazione e perfusione polmonare a cui si associa ipossiemia regionale con infiammazione e danno endoteliale vascolare e sviluppo di Chest syndrome.
Tuttavia non tutti i pazienti affetti da SDC presentano asma, alcuni individui infatti possono avere un'isolata ipereattività bronchiale non associata ad asma. Il meccanismo fisiopatologico alla base, tuttavia, è probabilmente multifattoriale ma le fisiopatogenesi non è completamente chiara.
La sessione successiva (J Howard) ha esposto le attuali direttive nel trattamento dell'Acute Chest Syndrome. Questa patologia è caratterizzata da crisi vaso-occlusive con associata sintomatologia respiratoria, spesso dopo anestesia generale, ed ha un decorso progressivo e rapido. La terapia, come descritto nelle linee guida NICE del 2014, prevede un approccio multidisciplinare.
Dal punto di vista respiratorio è importante un attento monitoraggio della saturazione, eventuale ossigenoterapia per saturazioni <95%, abbondante idratazione ev e analgesia con morfina.
L'esecuzione della spirometria, oltre a fornire dati riguardo alla funzionalità respiratoria del paziente, permette di migliorare la situazione clinica del paziente, questo è inoltre possibile mediante device specifici. Dall'altro lato la fisioterapia e la terapia antibiotica (cefalosporina ev + macrolide os/ tetraciclina +

amoxiclavulanico) giocano un ruolo chiave. La trasfusione di globuli rossi è indicata per valori di Hb ridotti di un punto rispetto ai precedenti o coinvolgimento sistemico con condizioni generali scadute. L'utilizzo dei broncodilatatori può esser utile, mentre non è raccomandato di routine l'utilizzo del cortisonico. Infine l'idrossiurea è indicata per prevenire le recidive.
La sessione è quindi terminata con la presentazione del dott. RF Machado (Medicine, University of Illinois at Chicago) che esposto l'emolisi, la trombosi e l'ipossia come fattori modulatori nello sviluppo di disfunzione circolatoria nella patologia. Non sono ancora, tuttavia, chiari tutti gli aspetti che legano le due patologie e pertanto ulteriori studi saranno necessari per capire il meccanismo fisiopatologico alla base.

8 - Clinical Year in Review: Pulmonary rehabilitation

Deborah Snijders olanda76@gmail.com - Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova

presentatore Sally J. Singh di Leicester

La riabilitazione respiratoria viene definita come un intervento multidisciplinare non farmacologico, basato sulle prove, diretto ai pazienti con malattie respiratorie croniche sintomatiche e nei quali le attività della vita quotidiana sono spesso ridotte.

Integrata nel trattamento individualizzato del paziente, la riabilitazione respiratoria ha lo scopo di ridurre i sintomi, ottimizzare lo stato funzionale, aumentare la partecipazione sociale e ridurre i costi di assistenza sanitaria attraverso la stabilizzazione o la riduzione delle manifestazioni sistemiche della malattia.

In tal modo la riabilitazione respiratoria può interrompere il circolo vizioso indotto dalla dispnea, il sintomo principale che nelle malattie respiratorie croniche evolutive è responsabile della limitazione delle attività quotidiane con conseguente perdita di forza fisica e massa muscolare, che a loro volta determinano il peggioramento della dispnea portando a una disabilità progressiva.

Vengono discusso dal presentare diversi articoli sulla riabilitazione polmonare e in particolare sulla sua efficace sia come intervento precoce, o intervento di mantenimento e anche come misure gli effetti della riabilitazione polmonare.

In particolare il lavoro di Greening et al (BMJ. 2014 Jul 8;349:g4315) , dove viene valutate l'intervento precoce in caso di un esacerbazione acuta di pazienti affetti da malattie respiratorie croniche, dimostra che il paziente recuperava la sua capacità di fare esercizio, la forza muscolare periferica e lo stato di salute nonostante la terapia riabilitativa è stato cominciato nelle prime 24 ore dal ricovero o dopo la dimissione. il presentatore commento che anche se un intervento precoce non sembra molto utile il setting (UK) potrebbe essere diverso nei vari paesi e pertanto anche l'outcome. Tuttavia iniziare una terapia riabilitativa precocemente dopo una esacerbazione non sembra migliore lo stato di salute del paziente a breve e a lungo termine.

Spruit et al (ERJ 2015;46:1+625-35) invece ha dimostrato che la riabilitazione ha un effetto positivo sullo stato di salute dei pazienti affetti da COPD e che sopratutti i pazienti più grave posso ottenere dei importanti benefici soprattutto al livello della qualità di vita e nella riduzione della dispnea. Invece per Gimeno-Santos et al (ERJ 2015;46:988-1000) hanno sviluppato un tool per la valutazione dell'attività fisica in paziente con COPD, usando un questionario specifico PROactive instrument, questo da la possibilità di valutare l'effetto dell'attività fisico come terapia riabilitativo senza usare monitor per l'attività fisica.

9 - Pediatric Year in Review - Le bronchiectasie

Nicola Ullmann nicola.ullmann@opbg.net - UOC Broncopneumologia,
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

La collega Anne Chang ha affrontato il tema delle bronchiectasie (in pazienti non FC) cercando di parlare brevemente di alcuni aspetti importanti quali: la diagnosi, le problematiche infettive, i costi legati alla cura di questi pazienti ed alcuni cenni genetici.

La diagnosi corretta delle bronchiectasie risulta ancora complessa in quanto, seppur la TAC rimane l'esame "gold stardard", la sua interpretazione può variare molto tra diversi centri. Queste differenze sono legate al fatto che la definizione di bronco ectasico è strettamente dipendente dal rapporto tra la dimensione del bronco e del vaso associato. Quanto maggiore è la dimensione del lume aereo rispetto al vaso (e quindi il rapporto numerico delle due misurazioni sulle immagini TAC) quanto più si può sospettare un quadro di ectasia bronchiale. Le problematiche principali che possono portare ad errori (o ritardi) diagnostici sono evidenti nei casi di lievi ed iniziali bronchiectasie. In campo pediatrico inoltre, il tutto è anche complicato dal continuo e fisiologico cambiamento di questo rapporto tra le diverse strutture, rendendo essenziale che l'interpretazione delle immagini TAC venga fatta in un centro pediatrico. Allo stesso tempo però la diagnosi precoce è di estrema importanza in quanto nelle fasi iniziali, se il paziente viene trattato e seguito in modo corretto, le stesse bronchiectasie risultano ancora reversibili. Appropriati "cut-off" del rapporto tra le due strutture (bronchiale e vascolare) per definire la presenza di un bronco ectasico sono continuamente proposti per ridurre il più possibile il numero dei falsi negativi.

Per quanto riguarda l'aspetto infettivo che interessa frequentemente i pazienti affetti da bronchiectasie polmonari, costringendoli a sottoporsi a diversi cicli di terapia antibiotica per via orale o sistemica, la recente letteratura ha confermato alcuni aspetti interessanti. Tra questi va citato l'utilizzo dell'azitromicina (dosaggio 10 mg/kg) come terapia antibiotica profilattica che sembra avere successo sia per le sue proprietà antibatteriche che per un suo effetto antinfiammatorio. Da ricordare però che, anche in questi pazienti, le infezioni di natura virale sono frequentemente la causa delle riacutizzazioni respiratorie, arrivando ad interessare circa il 40% degli episodi. Pertanto va sempre posta particolare attenzione al corretto utilizzo dei farmaci anche per evitare lo sviluppo di inutili resistenze.

Infine, un altro aspetto importante trattato dalla dott.ssa Chang ha riguardato le recenti pubblicazioni in ambito genetico che ha coinvolto soprattutto pazienti affetti da discinesia ciliare primitiva con bronchiectasie associate. In questa patologia i geni associati aumentano di anno in anno ed ad oggi sono arrivati ad essere 35.

Cenni bibliografici

- Van der Gast et al. Three clinically distinct chronic pediatric airway infections share a common core microbiota. Ann Am Thorac Soc. 2014 Sep; 11(7): 1039-48.

- Davis et al. Clinical features of Childhood PCD. AJRCCM, 2015

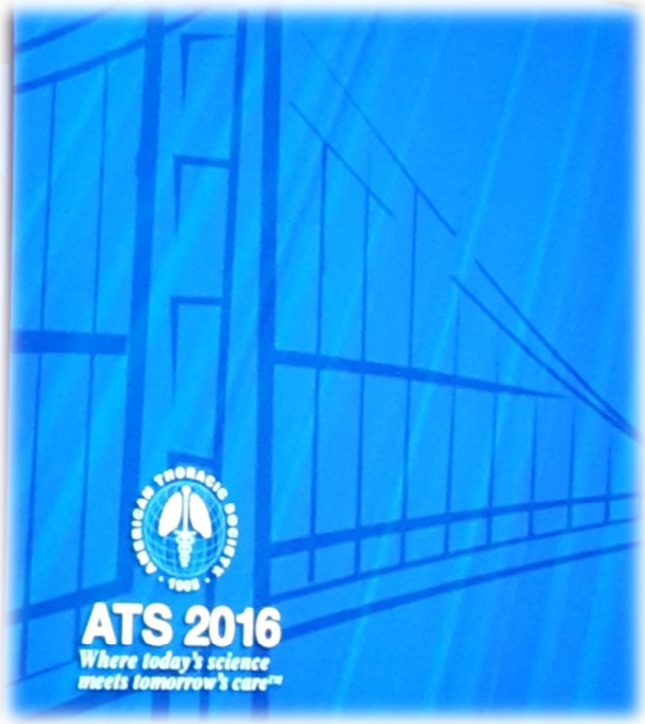
- Valery PC et al. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2013 Oct; 1(8): 610-20

10 - Incontro ATS-SIMRI

Nell'ambito del congresso internazionale 2016 dell'***American Thoracic Society*** (ATS), tenutosi a San Francisco (USA) dal 13 al 18 maggio, una delegazione della *Pediatric Assembly dell'ATS* e una delegazione della *SIMRI* si sono incontrate per rinnovare la proficua collaborazione tra le due Società scientifiche, iniziata un anno fa in occasione del congresso ATS 2015.

Il meeting, introdotto dal Past President dell'ATS, *Tom Ferkol*, dall'attuale Presidente, *David Gozal*, e dal responsabile delle relazioni internazionali della Pediatric Assembly, *Enrico Lombardi*, ha visto il susseguirsi di interventi condivisi da un membro della SIMRI e da un membro dell'ATS su vari temi e proposte di collaborazione: il Presidente della SIMRI *Renato Cutrera* e il responsabile della Pediatric Assembly ATS *Jim Chmiel* hanno esposto le novità relative alle rispettive Società e ai progetti realizzati in collaborazione fino ad ora, tra i quali la traduzione in italiano dei Fact Sheets dell'ATS, *Maria Elisa Di Cicco* e *Benjamin Kopp* si sono confrontati sulle novità dei portali web delle due Società e dei rispettivi account sui social network, quindi *Luana Nosetti* e *David Gozal* hanno relazionato sui disturbi respiratori nel sonno, mentre *Stefania La Grutta* e *Samya Nasr* sui progetti relativi alla lotta all'esposizione al fumo di seconda mano in età pediatrica. Infine, *Benjamin Gaston* e *Franca Rusconi* hanno fatto il punto della situazione sull'asma grave mentre *Robin Detering* e *Deborah Snjiders* sulle attività relative alle malattie respiratorie rare e in particolare alle interstiziopatie e alla Discinesia Ciliare Primaria.

Dopo le relazioni, i membri delle due Società si sono confrontati su questi e su nuovi progetti volti a promuovere la ricerca, l'educazione alla prevenzione e la formazione in ambito pneumologico pediatrico, avviando ulteriori percorsi comuni, a partire da una fattiva collaborazione per la produzione di materiale didattico destinato ai portali web delle due Società.

ATS 2016
MAY 13 - MAY 18
San Francisco

SIMRI
società italiana per le malattie
respiratorie infantili