

***European Paediatric Cough Seminar
& Paediatric Boot Camp***



Bergamo, 8-9 settembre 2016

Gli organizzatori dell'evento hanno messo a disposizione alcune iscrizioni per i soci junior della SIMRI, che hanno scritto un resoconto relativo ad alcune delle relazioni più interessanti.

European Paediatric Cough Seminar & Paediatric Boot Camp

INDICE

- 1. Nuovi steroidi inalatori e LABA (F. Paravati - Crotone)**
- 2. Terapia del wheezing virale (G. Piacentini - Verona)**
- 3. Pertosse (E. Chiappini - Firenze)**
- 4. Cough and placebo (R. Eccles - Cardiff, UK)**
- 5. Cough in children: indications for early treatment (A. Chang - Darwin, Australia)**
- 6. Spontaneously resolving cough (M.D. Shields - Belfast, Ireland)**
- 7. Nocturnal Cough (A. Zacharasiewicz – Vienna, Austria)**
- 8. New insights in respiratory infections (C. O’Callaghan - London, UK)**
- 9. Rimedi per la tosse (A. Kantar - Bergamo)**
- 10. Il test del sudore nell’epoca dello screening (E. Bignamini - Torino)**
- 11. Vaccinazioni in gravidanza: proteggere la mamma e il neonato? (A.G. Ugazio -
Roma)**
- 12. Il vaccino anti-meningococco (C. Mameli e G.V. Zuccotti - Milano)**

1 - Nuovi steroidi inalatori e LABA (F. Paravati)

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

Il Prof. Francesco Paravati (Crotone) ha introdotto l'argomento della sua relazione proponendo i dati del *Rapporto sull'uso dei farmaci in Italia nel 2015* dell'*Osservatorio sull'impiego dei farmaci* (OsMed): i farmaci più prescritti in età pediatrica nel 2015 sono stati proprio quelli impiegati per le patologie dell'apparato respiratorio e, tra questi, a farla da padrona sono le associazioni con Beta-2 agonisti, seguite dagli anticolinergici e dagli steroidi per via inalatoria.

Tra le novità più interessanti nell'ambito dei farmaci per via inalatoria è l'associazione *fluticasone furoato / vilanterolo*, inserita proprio quest'anno nello step 3 del trattamento dell'asma nelle linee guida GINA e in commercio in Italia da pochi mesi. Entrambe le molecole presenti in questa associazione sono dotate di elevata affinità e selettività recettoriale che ne garantiscono una rapida e lunga durata d'azione, motivo per cui il farmaco deve essere somministrato una volta al giorno. La formulazione è in polvere, è prescrivibile a partire dai 12 anni, e la monosomministrazione giornaliera potrebbe migliorare la compliance al trattamento, soprattutto negli adolescenti. Ad oggi è stato pubblicato un unico trial di questo farmaco in età pediatrica (Oliver AJ et al. *Randomised trial of once-daily vilanterol in children with asthma on inhaled corticosteroid therapy*. *Respir Res*. 2016 Apr 5; 17: 37).

Per quanto riguarda gli steroidi per via inalatoria, il Prof. Paravati si è soffermato sull'introduzione di nuove formulazioni con molecole ultra-fini di diametro mediano di massa inferiore a $\leq 2 \mu\text{m}$, in grado di raggiungere più efficacemente le vie aeree periferiche (iclesonide e beclometasone propionato): si tratta di farmaci potenzialmente molto efficaci, che, di conseguenza, devono essere prescritti a dosaggi inferiori rispetto ai dosaggi standard (Wolthers OD et al. *Extra-fine particle inhaled corticosteroids, pharma-cokinetics and systemic activity in children with asthma*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Feb; 27(1): 13-21).

Infine, il prof. Paravati ha ricordato l'eterno problema della steroidofobia legata agli effetti degli steroidi inalatori sulla crescita dei bambini, ricordando come alcuni studi abbiano effettivamente confermato una riduzione di circa 1 cm della statura finale (Loke YK et al. *Impact of Inhaled Corticosteroids on Growth in Children with Asthma: Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS One*. 2015 Jul 20; 10(7): e0133428). Tale effetto è dose e durata-dipendente (De Leonibus C et al. *Influence of inhaled corticosteroids on pubertal growth and final height in asthmatic children*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016 Aug; 27(5): 499-506) per cui è necessario scegliere con cura la molecola da prescrivere, preferendo le più efficaci a bassi dosaggi e quelle che vengono quasi completamente metabolizzate a livello epatico.

La relazione si è conclusa con un accenno all'importanza della compliance al trattamento: un avanzamento in questo ambito si potrà osservare grazie al supporto di nuovi device digitali (Chan AH et al *The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial*. *Lancet Respir Med*. 2015 Mar; 3(3): 210-9).

2 - Terapia del wheezing virale (G. Piacentini)

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

Il Prof. Giorgio Piacentini (Verona) ha aggiornato sulla terapia del wheezing in età prescolare. Negli ultimi anni i dati della letteratura hanno determinato che l'approccio terapeutico al bambino piccolo con wheezing sia passato da un approccio basato sul fenotipo ad uno basato sui sintomi. Fino a qualche tempo fa si tendeva infatti a prescrivere l'antileucotrieno ai bambini con quel tipo di wheezing definito episodico virale e invece steroidi inalatori a quei bambini che venivano descritti come multitrigger wheezers. Ora il primo step di terapia suggerito dalle linee guida GINA è invece lo steroide inalatorio per tutti i bambini con wheezing, sia bambini con atopica che non. La gravità e la frequenza dei sintomi ci guideranno nel decidere la durata e il dosaggio della terapia. E' comunque considerato saggio effettuare un trial con steroidi inalatori di almeno 6-8 settimane per valutare l'effetto terapeutico sul singolo paziente. Riguardo alla terapia intermittente, da preferirsi in quei bambini che hanno episodi di wheezing meno frequenti e sono asintomatici nei periodi intercorrenti, è stata ricordata l'importanza di utilizzare un dosaggio di steroide inalatorio almeno doppio rispetto al dosaggio che si userebbe per una terapia quotidiana.

3 - Pertosse (E. Chiappini)

Marianna I. Petrosino - marianna.petrosino@yahoo.it - Scuola di Specializzazione in Pediatria - Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. D'Annunzio" - Chieti

I neonati e i lattanti di età inferiore ai 6 mesi di età sono quelli più a rischio di forme gravi e mortali di Pertosse. Nel 2014 in Toscana si è osservata una drammatica ripresa della Pertosse nei neonati. Secondo i dati presenti in letteratura, il 10% dei bambini vaccinati con DTaP dovrebbe essere immune alla Pertosse 8.5 anni dopo l'ultima dose. La fonte di infezione della Pertosse per i neonati è rappresentata principalmente da membri della famiglia (fratelli, madre e padre).

Secondo uno studio cross-sectional, pubblicato su *Clinical Infection Diseases nel 2012* da *Castagnini LA et al.*, sembrerebbe che la vaccinazione esclusivamente delle madri nel post-partum non sia sufficiente nel ridurre il rischio di contrarre la Pertosse nei lattanti con età uguale o inferiore ai 6 mesi; pertanto gli autori concludono che gli sforzi devono essere diretti a vaccinare tutti i contatti stretti del neonato. *Munoz FM et al.* hanno condotto un trial clinico randomizzato sulla sicurezza ed immunogenicità del vaccino TDaP (Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis) durante la gravidanza nelle madri e neonati, pubblicato su *the Journal of the American Medical Association nel 2014*. Gli autori hanno concluso che il vaccino DTaP in gravidanza:

- non aumenta il numero di eventi avversi nella donna e nel bambino
- la concentrazione di anticorpi è più alta nei primi due mesi di vita del bambino
- non c'è sostanziale alterazione della risposta anticorpale del bambino alle vaccinazioni successive

- si ha la medesima immunogenicità rispetto alle donne vaccinate non in gravidanza o nel post-partum.

Ma si dibatte su quale sia il momento migliore per vaccinare le future mamme. Il DTaP non deve essere offerto in occasione delle consulenze PRE-CONCEPIMENTO. La protezione conferita dal vaccino contro la pertosse non dura molto, per cui il vaccino DTaP è raccomandato durante la gravidanza per fornire un'ottimale protezione al neonato: il vaccino DTaP dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza tra le 27-36 settimane di gestazione. In alcune circostanze comunque, il DTaP può essere somministrato più precocemente in gravidanza (ma solo se necessario).

Dunque, la vaccinazione contro la pertosse in gravidanza rappresenta la migliore strategia attualmente disponibile per prevenire la pertosse nel neonato. Le evidenze degli studi clinici e i dati di sorveglianza dimostrano che tale vaccinazione è sicura per la madre ed il neonato. Ogni sforzo deve essere fatto per promuovere questa strategia, informando i sanitari e le donne in gravidanza.

4 - Cough and placebo (R. Eccles)

Paolo Del Greco - paolodelgreco@yahoo.it - Scuola di Specializzazione in Pediatria - A.O.U. Meyer - Firenze

L'effetto placebo apre ogni volta numerosi spiragli di discussione, e il prof Eccles sceglie pertanto di aprire il suo intervento affermando che nei casi di tosse "*all medications works*" (tutte le medicine funzionano). L'accento è posto nei casi di tosse ACUTA (come più volte ci tiene a sottolineare): la remissione sintomatologica dipende per l'85% dall'effetto placebo e solo per il 15% da quello farmacologico, in linea, per altro, con i numerosi studi presenti in letteratura, (si nota che nel campo della tosse acuta la ricerca scientifica abbia prodotto più lavori sul placebo che sui farmaci). La potenza dell'effetto placebo secondo il prof. Eccles consiste in due componenti: gli effetti non specifici (come la remissione spontanea) e il "*true placebo effect*" ovvero gli effetti psicologici del trattamento che consistono nel credere ai benefici di questo.

La fiducia nell'esito positivo del trattamento è un concetto chiave dell'effetto placebo e questo può migliorare con l'aggiunta di alcune variabili come l'interazione con il medico e l'impatto nel corpo della terapia "*sensory impact of the treatment*". Quindi accanto all'effetto psicologico quello fisiologico acquista rilevanza; per esempio assumere sostanze dolci può favorire il rilascio di una maggiore quantità di endorfine e quindi lenire in tal senso aspetti di dolore, oppure può stimolare le ghiandole salivari sino a modificare le secrezioni (migliorando il riflesso della tosse). Anche l'effetto terapeutico *by proxy* (mamma e nonna soprattutto) risulta avere un'efficacia comprovata; pertanto, anche nei casi in cui noi medici sappiamo che la tosse "passa", è sempre possibile fornire al paziente (e alla madre preoccupata) una cura che risulti efficace anche e soprattutto per il suo effetto placebo, che tuttavia rimane un effetto importante nel panorama della letteratura scientifica della tosse acuta.

5 - Cough in children: indications for early treatment (A. Chang)

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

La Prof.ssa Anne Chang (Darwin, AUS), una delle più grandi autorità scientifiche nel campo della tosse cronica in età pediatrica, ha iniziato la sua relazione ricordando come la tosse cronica in età pediatrica rappresenti un problema comune e diffuso, che impatta significativamente sulla vita dei bambini e sulla spesa sanitaria. La tosse cronica può essere sostenuta da bronchiectasie anche in età pediatrica, e più spesso di quanto si immagini: si tratta di una condizione che, se diagnosticata precocemente e trattata adeguatamente in termini di durata e dosaggio degli antibiotici, può regredire. Infatti, la terapia antibiotica si è dimostrata in grado di interrompere il circolo vizioso *infezione - infiammazione* che causa le bronchiectasie, ma per poterlo fare, deve essere iniziata precocemente, anche perché è stato descritto come più a lungo dura la tosse e peggiori siano gli outcomes, in particolare per quanto concerne la funzionalità respiratoria (King PT et al. *Phenotypes of adult bronchiectasis onset of productive cough in childhood and adulthood*. COPD. 2009; 6: 130-6).

Nella seconda parte della sua relazione la Prof.ssa Chang ha illustrato l'iter diagnostico da seguire nei bambini con tosse catarrale cronica, sottolineando l'importanza di eseguire un'anamnesi accurata per riconoscere l'effettiva presenza di una tosse catarrale cronica (>4 settimane). Si devono quindi eseguire l'esame obiettivo, una radiografia del torace e, se possibile, una spirometria. Successivamente, in caso di riscontro di alterazioni radiologiche, spirometriche o di pointers specifici per determinate malattie dovranno essere eseguiti ulteriori accertamenti (broncoscopia, TC del torace, accertamenti immunologici, ecc..) o intraprendere l'iter diagnostico relativo alla specifica malattia. In caso contrario, è necessario trattare il bambino ponendo la diagnosi di bronchite batterica protratta e, in caso di insuccesso, inviarlo allo specialista (Chang et al. *Children With Chronic Cough : When Is Watchful Waiting Appropriate? Development of Likelihood Ratios for Assessing Children With Chronic Cough*. Chest. 2015 Mar; 147(3): 745-53 e Chang A. et al. *Children With Chronic Wet or Productive Cough--Treatment and Investigations: A Systematic Review*. Chest. 2016 Jan; 149(1): 120-42).

6 - Spontaneously resolving cough (M.D. Shields)

Paola Di Filippo - difilippopaola@libero.it – Scuola di Specializzazione in Pediatria - Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. D'Annunzio" - Chieti

La tosse in un bambino rappresenta motivo di grande preoccupazione per i genitori ed è la più frequente causa per cui si rivolgono ad un medico. I genitori tentano qualsiasi possibilità per cercare di eliminare la tosse del loro bambino, che spesso è soggetto a visite mediche ripetute e trattamenti inappropriati. È necessario innanzitutto che i genitori siano informati sul fatto che la tosse è un riflesso protettivo e che è importante comprendere la causa della tosse e non semplicemente eliminarla. Questo concetto può aiutare a tranquillizzare il genitore. In generale, le linee guida riportano la possibilità di adottare un approccio di "iniziale attesa" per la tosse secca

persistente; ma i medici hanno sempre la sensazione che qualcosa debba essere fatto ed il timore di mancare una causa o una diagnosi che possano avere conseguenze a lungo termine sul paziente. Quando possiamo avere un atteggiamento "wait and see" in modo sicuro? Oggi sappiamo soprattutto quando è il caso di non attendere, per proseguire con l'iter diagnostico o intraprendere una terapia. Per quanto riguarda la durata della tosse, nel 50% dei bambini con un'infezione delle alte vie aeree la tosse si risolve entro 10 giorni e nel 90% entro i 25 giorni. Pertanto, nel 10% dei casi un bambino può continuare a tossire per più di 25 giorni e questo è un dato che i genitori devono conoscere. Inoltre, secondo quanto riportato recentemente [Clin Micro Infect 2016; 22(2):208], nei bambini sotto i 2 anni di età un'infezione da VRS dura in media 11 giorni, ma una infezione da VRS e Rhinovirus può prolungare la tosse fino ad una media di 14 giorni. La tosse in corso di bronchiolite nel 50% dei casi migliora in maniera significativa in 13 giorni, il 90% in 21 giorni. La tosse associata a croup nel 50% dei casi si risolve in un solo giorno, nell'80% dei casi in 2 giorni. Secondo quanto riportato dalle linee guida della BTS del 2005, la tosse in corso di broncopneumonia con empiema pleurico in 1/3 dei casi persiste dopo 4 settimane e potrebbe beneficiare di un ciclo prolungato di antibiotico terapia (1-4 settimane o più dalla dimissione). [Thorax 2005; 60 (Suppl 1): i1-i21]

In merito al management della tosse acuta in corso di infezioni delle vie aeree, non ci sono systematic reviews, ma solo 2 studi che hanno tentato di individuare i segni clinici in grado di predire l'insorgenza di complicanze della tosse acuta. La presenza di febbre e segni di parete aumenta la probabilità di complicanze (definite come peggioramento delle condizioni cliniche dovute alla patologia, al trattamento o al ricovero ospedaliero) dal 10 al 40%. In uno studio del 2015 [Otolaryn Pol 2015; 69(6):45-52] condotto su 45 bambini sotto i 12 anni di età con una diagnosi finale di inalazione di corpo estraneo, sono stati individuati i segni predittivi per una diagnosi precoce di inalazione da corpo estraneo: l'improvvisa insorgenza di tosse, il soffocamento quando un bambino ha qualcosa in bocca (89%), la riduzione dei rumori polmonari (asimmetria nell'86% dei casi), la difficoltà respiratoria (83% dei casi) o l'iperinflazione polmonare unilaterale (65%).

Per quanto riguarda la tosse persistente, bambini che tossiscono oltre le 3 settimane possono rientrare nel 10% di quei bambini con un'infezione delle alte vie aeree che tossiscono tale limite di tempo. Bisogna comunque sempre pensare alla possibilità che il bambino abbia inalato un corpo estraneo o alla pertosse, anche in soggetti precedentemente immunizzati. La pertosse è caratterizzata da una tosse violenta, così persistente che viene detta "tosse dei 100 giorni" ed in genere il trattamento non funziona nella fase iniziale. In uno studio prospettico di Harnden et al. pubblicato nel 2006 su BMJ ed effettuato su 172 bambini di età compresa tra i 5 e i 16 anni con tosse da almeno 14 giorni, 64 bambini (37,2%) hanno presentato tests sierologici positivi per una recente infezione da Bordetella pertussis; 55 di questi bambini (85,9%) erano stati completamente vaccinati. I bambini con pertosse avevano maggiori probabilità di presentare ancora tosse due mesi dopo l'esordio della malattia (85% v 48%; $p = 0.001$), di continuare ad avere più di cinque episodi di tosse al giorno ($p = 0,049$) e genitori con disturbi del sonno ($p = 0.003$). Il secondo microrganismo più frequentemente riscontrato è stato il Mycoplasma. I bambini più grandi ed i giovani adulti rappresentano un importante reservoir della pertosse. Una review sistematica pubblicata su JAMA nel 2010 e che ha incluso 3 studi prospettici in pazienti con più di 5 anni di età che presentavano tosse, ha tentato di analizzare i segni clinici predittivi di pertosse. La presenza di vomito dopo gli accessi di tosse e il tipico urlo inspiratorio sembrano aumentare la probabilità di pertosse. Ma gli autori hanno concluso che l'utilità diagnostica dei sintomi classicamente associati con la pertosse è limitata e di qualità relativamente debole (urlo inspiratorio: sensibilità 50%, specificità 73%; vomito: sensibilità 70%, specificità 61%).

Per quanto riguarda il management della cause più frequenti di tosse che persiste da più di 3 settimane e tosse acuta prolungata (3-8 settimane) possiamo fare riferimento alle linee guida della BTS del 2008. Questo algoritmo necessita di un update, che sia in grado di scindere i bambini con la tosse in due gruppi principali: coloro che necessitano di un trattamento immediato e coloro su cui invece si possa applicare un atteggiamento di attesa. A tal riguardo, è molto importante saper distinguere una tosse produttiva da una tosse secca ed è necessario che il medico sia in grado di portare il genitore a comprendere questa distinzione per includere il bambino in un gruppo o nell'altro. Per quanto riguarda la tosse cronica produttiva, una review sistematica pubblicata su Chest nel 2016 [Chest. 2016 Jan;149(1):120-42] ha concluso che l'antibioticoterapia nei bambini di età ≤ 14 anni con tosse cronica risulta risolutiva, che la presenza di segni specifici in bambini con tosse cronica (es. clubbing digitale) indicano la necessità di condurre test di approfondimento (broncoscopia, TC del torace, test immunologici) e che tale approfondimento diagnostico è necessario anche nel caso di mancata risposta ad un ciclo di antibioticoterapia di 4 settimane. Quindi in definitiva possiamo adottare un atteggiamento di attesa nel caso di una tosse dopo una flogosi delle alte vie aeree che migliora e non evolve in una tosse produttiva o nel caso di tosse post-infettiva che persiste come tosse secca. Secondo quanto affermato su un articolo pubblicato su Chest nel 2015 [Chest. 2015 Mar;147(3):745-53] i bambini con tosse cronica secca senza segni specifici (cough pointers) ed una normale radiografia del torace, possono essere gestiti in modo sicuro utilizzando l'approccio vigile attesa. Non è assolutamente possibile adottare un atteggiamento "wait and see" di fronte ad una tosse che non presenta anche brevi periodi di benessere intercritici, tosse progressiva ed in presenza di emottisi.

7 - Nocturnal Cough (A. Zacharasiewicz)

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

La Dott.ssa Angela Zacharasiewicz da Vienna ha relazionato sulla tosse notturna, un sintomo piuttosto comune in età pediatrica.

La tosse notturna può essere un sintomo di una patologia sottostante già instaurata ma anche il primo segno di asma o allergia nel bambino piccolo. Sulla base dello studio olandese PIAMA sembra infatti che la tosse notturna nel bambino piccolo possa essere un segno precoce di atopia e di asma e che se tosse notturna e atopia si associano, il rischio di sviluppare asma sia anche raddoppiato.

Dagli studi riportati la tosse notturna è inoltre più frequente nei bambini di genitori fumatori sebbene l'effetto del fumo sulla tosse del bambino sia controverso. Alcuni studi riportano un effetto irritativo e quindi uno stimolo alla tosse, altri un effetto inibitorio che determinerebbe una maggior suscettibilità alle infezioni respiratorie proprio per la ridotta capacità tussigena. La cosa più difficile rimane comunque quantificare la tosse notturna del bambino e ad oggi esistono infatti degli speciali strumenti di monitoraggio che possono aiutare il clinico a meglio descrivere questo disturbo.

8 - New insights in respiratory infections (C. O'Callaghan)

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

Il Prof. Chris O'Callaghan (London, UK) ha introdotto la sua relazione illustrando le caratteristiche dell'epitelio respiratorio ciliato (Button B et al. *A periciliary brush promotes the lung health by separating the mucus layer from airway epithelia*. Science. 2012 Aug 24; 337(6097): 937-41), di cui il suo gruppo di lavoro si occupa da tempo, per poi mostrare gli effetti nocivi provocati su di esso dai virus: i virus respiratori sono infatti in grado di danneggiare l'epitelio, alterando la funzionalità ciliare e, di conseguenza, il trasporto mucociliare (Chilvers MA et al. *The effects of coronavirus on human nasal ciliated respiratory epithelium*. Eur Respir J. 2001 Dec; 18(6): 965-70). Anche le infezioni croniche e l'asma possono provocare alterazioni secondarie del movimento ciliare: in tutti questi casi le cellule, poste in coltura priva di noxae patogene, tornano a presentare un movimento ciliare corretto, a differenza di quando accade nei pazienti con alterazioni ciliari congenite (Discinesia Ciliare Primaria).

Il Virus Respiratorio Sinciziale ha proprio come target le cellule ciliate, e provoca danni tali da richiedere settimane per il completo ripristino dell'epitelio una volta superata l'infezione (Smith CM et al. *Ciliary dyskinesia is an early feature of respiratory syncytial virus infection*. Eur Respir J. 2014 Feb; 43(2): 485-96). Non solo, i ricercatori del gruppo del Prof. O'Callaghan sono riusciti a dimostrare anche come il VRS sia in grado di aumentare la virulenza dello pneumococco mediante l'up-regolazione di alcuni geni di virulenza, per cui, in caso di coinfezione, si verificano quadri di interessamento respiratorio particolarmente gravi (talora fatali) (Smith CM et al. *Respiratory syncytial virus increases the virulence of Streptococcus pneumoniae by binding to penicillin binding protein 1a. A new paradigm in respiratory infection*. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Jul 15; 190(2): 196-207).

Sempre in tema di VRS, è stato dimostrato come l'aria che circonda lattanti e bambini ricoverati per bronchiolite o infezione delle vie aeree inferiori da VRS sia ricca di particelle contenenti il virus, indicando che la trasmissione del virus può avvenire anche per via aerosolica e di ciò dovrebbero tener conto le strategie ospedaliere per il controllo dell'infezione da VRS (FONTE: Kulkarni H et al. *Evidence of Respiratory Syncytial Virus Spread by Aerosol: Time to Revisit Infection Control Strategies*. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Aug 1; 194(3): 308-16).

Infine, partendo dall'analisi dell'epidemiologia delle infezioni respiratorie gravi dai *Pseudomonas aeruginosa* nei soggetti ricoverati in terapia intensiva e sottoposti a ventilazione, i ricercatori hanno dimostrato in vitro e in un modello di epitelio respiratorio ex vivo, che le catecolamine sono in grado di aumentare la patogenicità dello *Pseudomonas*, aumentandone la produzione di biofilm, facilitandone la replicazione e favorendo la comparsa delle resistenze agli antibiotici (Freestone PP et al. *Pseudomonas aeruginosa-catecholamine inotropic interactions: a contributory factor in the development of ventilator-associated pneumonia?* Chest. 2012 Nov; 142(5): 1200-10).

9 - Rimedi per la tosse (A. Kantar)

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

Come riportato nelle ricerche della Prof. Belvisi dell'Imperial College di Londra, esistono dei recettori specifici della tosse: i canali ionici chiamati Transient Receptor Potential (TRP). Questi appartengono ad una famiglia di recettori che possono essere attivati da diversi stimoli e che al momento sono studiati come potenziali bersagli di nuove terapie anti-tussigene.

Tra i recettori della tosse più studiati TRPA1 e TRPV1. Quest'ultimo è per esempio attivato da diversi stimoli come la capsaicina, l'acido citrico, il calore, il pH basso ma anche l'anadamide contenuta nel cioccolato. Alcune delle sostanze che assumiamo quotidianamente sono infatti in grado di stimolare o inibire il riflesso della tosse.

Il miele è certamente uno dei più famosi rimedi naturali per la tosse. Questo funziona perché la sua componente zuccherina agisce sui recettori del gusto T1R2/T1R3 inibendo il riflesso della tosse probabilmente tramite il recettore TRPM5, aumenta la salivazione favorendo la lubrificazione delle vie aeree e la deglutizione e ha anche un effetto analgesico stimolando il rilascio di oppioidi endogeni. I recettori del gusto sembrano quindi avere un'influenza significativa sul riflesso della tosse. Ecco perché molti degli sciroppi per la tosse attualmente in commercio contengono sostanze come il mentolo, l'eucalipto o il miele.

Interessante notare che in studi di comparazione con placebo l'efficacia dello sciroppo per la tosse sia esattamente la stessa. Questo dato sottolinea come l'effetto placebo sia importantissimo nella risoluzione dei sintomi, in particolare nel bambino. L'effetto placebo si fonda su un vero e proprio meccanismo fisiologico: deriva infatti dalla produzione endogena di oppioidi e non a caso gli oppioidi sintetici inibiscono efficacemente il riflesso della tosse.

Gli sciroppi della tosse possono quindi essere prescritti a patto di conoscerne gli ingredienti e sempre tenendo in mente che non sono risolutori della tosse, in particolare se acuta, quanto piuttosto degli "acceleratori della guarigione".

10 - Il test del sudore nell'epoca dello screening (E. Bignamini)

Paolo Del Greco - paolodelgreco@yahoo.it - Scuola di Specializzazione in Pediatria - A.O.U. Meyer - Firenze

A Bergamo l'8 e il 9 settembre si è tenuto l'"European Paediatric Cough Seminar" che ha visto la partecipazione di importanti nomi della Pediatria italiana nonché internazionale. Tre sale in contemporanea hanno fatto da palco a contributi sia nel campo della pediatria generale che in quello della pneumologia pediatrica. Nel pomeriggio del venerdì nel simposio moderato dal Dr Calzone e dal Dr Pellegrini la Prof.ssa Bignamini, Direttore della struttura complessa di pneumologia pediatrica dell'ospedale "Città della Salute della Scienza" di Torino ha proposto la relazione dal nome "il Test del sudore nell'epoca dello screening".

La Prof.ssa Bignamini ha cominciato apportando in prima battuta un interessante excursus storico sulle origini della fibrosi cistica e quindi anche sulle indagini per diagnosticarla, in particolare raccontando come il test del sudore si sia evoluto nella pratica clinica. La prima pubblicazione in merito alla malattia, con particolare riferimento al pancreas, risale al 1938 a nome di Dorothy Andersen, ma occorre attendere più di 20 anni prima che Gibson e Coke nel '59 introducano il test del sudore per diagnosticarla. Sono state utilizzate nel corso degli anni diverse metodologie per dosare i livelli di cloro come ad esempio avvalersi dell'impronta della mano dopo averla scaldata (favorendone così la sudorazione) oppure mettendo il corpo del bambino fino al collo in sacchetti di plastica (fortunatamente per noi tale pratica non è, se ci fosse bisogno di sottolinearlo, più utilizzata). L'intervento prosegue sino ad arrivare al 1989 quando nel campo della fibrosi cistica avviene l'importante scoperta del gene CFTR, responsabile dello sviluppo della malattia, che alimenta l'attenzione sulla malattia stessa e sui metodi per la diagnosi.

La Prof.ssa Bignamini ha riferito che lo screening neonatale (per la FC) arriva a coprire soltanto l'80-85% delle mutazioni. A sostegno di questo presenta alcuni casi clinici di pazienti affetti da FC risultati negativi allo screening e rimarca come, proprio per natura della malattia, sia possibile incorrere in risultati dubbi. Per identificare correttamente la presenza della FC, nel caso di uno screening neonatale positivo diviene centrale il test del sudore, tutt'oggi gold standard per la valutazione della funzione della proteina CFTR, accompagnato dal test genetico. Inoltre, per prevenire i falsi negativi diventa rilevante identificare i soggetti da sottoporre a test del sudore che presentano segni e sintomi clinici di "allarme": sinusite cronica, asma difficile o tosse umida in bambini con infezioni respiratorie ricorrenti e/o poliposi nasale, polmoniti ricorrenti, bronchiectasie, scarso accrescimento, alcalosi metabolica, iponatriemia, ipocloremia, stipsi cronica e prolasso rettale.

Il test del sudore consiste nel dosaggio dei livelli di cloro nel secreto delle ghiandole sudoripare; valori al di sopra di 60 mmol/l sono compatibili con la diagnosi di FC mentre valori al di sotto di 30 in epoca neonatale o a 40 in epoche successive possono far escludere ragionevolmente tale diagnosi. L'interessante contributo ha posto come elemento centrale la FC vista come un "concetto dinamico", terminologia utilizzata dagli esperti in materia. Negli ultimi tempi, infatti, non si parla più e soltanto di FC ma di anche di FC SPID e di FC Related Disorders. Nello specifico i bambini positivi allo screening neonatale con il test del sudore dubbio (valori compresi tra 30 e 59 mmol/l) e/o nei quali siano state identificate due mutazioni CFTR, (delle quali almeno una non chiaramente riconosciuta come causante fibrosi), soddisfano la diagnosi di FC SPID. L'evoluzione di questa porta alla comparsa di sintomi e alla positivizzazione del test del sudore.

L'intervento della Prof.ssa perciò si è concluso rimarcando l'importanza di prestare attenzione alla diagnosi della FC in bambini che portano segni clinici di malattia. Infatti i falsi negativi allo screening sono tra il 2 e il 4%, che rendono l'ipotesi diagnostica di FC non trascurabile. Il test del sudore assume così un ruolo centrale tanto da dover essere ripetuto negli anni in caso di forme borderline (come la FC SPID). Rimane, purtroppo, vero anche il contrario riscontrando tassi di falsi negativi al test del sudore che vanno dall'1 al 2%. La FC rimane tutt'oggi la patologia cronica respiratoria su base ereditaria più diffusa nel mondo caucasico ed è per questo che sforzi nel campo clinico, così come nella ricerca, sono necessari in modo da identificare una patologia che tutt'oggi non è ancora pienamente conosciuta.

11 - Vaccinazioni in gravidanza: proteggere la mamma e il neonato? **(A.G. Ugazio)**

Paola Di Filippo - difilippopaola@libero.it – Scuola di Specializzazione in Pediatria - Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. D'Annunzio" - Chieti

PERTOSSE - Dal 2000 è stata segnalata la ricomparsa della pertosse, una malattia respiratoria causata dalla *Bordetella pertussis*, più grave nei primi 3 mesi di vita e cioè nei bambini non ancora sottoposti alla vaccinazione. Fino al 1995 è stato utilizzato un vaccino a cellule intere, in seguito è stato introdotto un vaccino acellulare, meno efficace ma che induce meno effetti collaterali, in particolare ha una ridotta propensione a provocare la febbre. Il vaccino cellulare comprende diverse componenti, tra cui la tossina pertussioide e la pertactina, una delle molecole antigeniche della cellula batterica e che permette al microorganismo di aderire alla cellula. La pertactina è stata usata nel vaccino per sviluppare l'immunità contro l'infezione. Nel tempo, inoltre, è stato visto che la *Bordetella* ha reagito alla pressione selettiva andando incontro a mutazioni, che coinvolgono principalmente le proteine superficiali, quelle riconosciute dal sistema immunitario. È stata riportata, di recente, la comparsa di ceppi di *Bordetella pertussis* pertactina-negativi. La diffusione di ceppi che ne sono privi, quindi, porta a una riduzione dell'efficacia del vaccino attualmente in uso. Pertanto, sono stati messi in atto dei provvedimenti per contrastare la diffusione di questo batterio ai neonati. La prima strategia adottata è stata quella del cocooning, cioè circondare il neonato di persone non suscettibili in quanto vaccinate. Ma è una strategia teorica, che nella pratica si è rivelata un fallimento perché non è possibile vaccinare tutti i contatti del neonato. Per cui la seconda strategia che è stata tentata è la vaccinazione in gravidanza: la vaccinazione intorno alla 30° settimana di gestazione permette la produzione materna delle IgG e la loro trasmissione al feto attraverso la placenta durante le ultime 4 settimane di gestazione.

INFLUENZA - Il vaccino antinfluenzale è stato utilizzato in gravidanza soprattutto per proteggere la gestante dalle complicanze cardiovascolari, ma ne è stato dimostrato l'effetto protettivo anche sul neonato.

VACCINI RACCOMANDATI E NON IN GRAVIDANZA - Pertanto, in gravidanza sono fortemente raccomandati:

- Vaccino antinfluenzale: il Ministero della Salute ne raccomanda l'effettuazione durante il 3° trimestre di gravidanza, quando gli effetti benefici si esplicano soprattutto sul neonato, ma lascia la gestante suscettibile nel corso dei primi due trimestri; tale raccomandazione dovrebbe pertanto essere rivista
- Tdap (vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare)

Sono raccomandati in casi specifici:

- Vaccino contro i virus dell'epatite A e B
- Vaccino antimeningococcico
- Vaccino antipneumococcico

Non sono raccomandati a causa dell'assenza di trials:

- Vaccino contro il Papillomavirus
- Vaccino coniugato contro lo Pneumococco

- Vaccino contro il Meningococco B

Assolutamente controindicati i vaccini con virus vivi attenuati:

- MPR
- Vaccino per la Varicella
- Vaccino per la Febbre gialla
- Vaccino per Influenza LAIV (Live Attenuated Influenza Virus, che si somministra per via nasale)

Vaccini che sarebbe auspicabile avere a disposizione in futuro sono quello contro lo Streptococco di gruppo B, responsabile di sepsi neonatali precoci e tardive e quello contro il Virus Respiratorio Sinciziale, responsabile della bronchiolite, una malattia relativamente lieve nei bambini sani ma che mette in pericolo di vita molti lattanti nati pretermine o affetti da malattie polmonari o cardiache.

12 - Il vaccino anti-meningococco (C. Mameli e G.V. Zuccotti)

Marianna I. Petrosino - marianna.petrosino@yahoo.it - Scuola di Specializzazione in Pediatria - Clinica Pediatrica, Università degli Studi "G. D'Annunzio" - Chieti

Secondo l'ultimo report "ISS Malattie invasive", in Italia tra il 2011-2014 si è registrato un andamento stabile dei casi di Meningite, con una incidenza di 0.27 casi per 100.000 e con tassi di copertura vaccinale media del 75% (<95%); tra il 2015-2016 è stato segnalato un aumento del MenC in giovani adulti, dovuto ad una epidemia in Toscana; è stato inoltre registrato un lieve aumento di malattia invasiva da Meningococco in Lombardia (30 casi nel 2011, 34 nel 2012, 42 nel 2013, 45 nel 2014). L'incidenza maggiore di meningite si ha nella fascia di età 0-4 anni, con più di 4 casi/100.000 nel primo anno di vita. L'incidenza si mantiene elevata fino alla fascia di età 15-24 anni. In Italia il maggior numero di casi di malattia invasiva da Meningococco è causato dal sierotipo B (48-65%), seguito dal C (17-31%) e dall'Y (13-17%). Il vaccino antimeningococco C, già offerto in molte regioni, è calendarizzato a livello nazionale (PNPV 2012-2014) tra il 13°-15° mese e a 11-18 anni. Il Meningococco B è responsabile di malattie invasive ad elevata morbilità e mortalità soprattutto nei bambini più piccoli (età inferiore a 12 mesi, picco intorno ai 5 mesi). Il 10-15% dei bambini non sopravvive all'infezione, il 10-20% presenta sequele a lungo termine come perdita dell'udito e deficit neurologici e più di 1/3 dei bambini presenta deficit cognitivi e psicologici. In Italia il Meningococco B nel 2012 e 2013 è stato il principale responsabile di meningiti e sepsi. In età pediatrica la più alta incidenza di meningiti e sepsi da sierogruppo B si ha nel primo anno di vita con un picco tra 4 e 8 mesi e il 30% dei decessi avviene nei bambini con meno di 12 mesi. Il vaccino anti meningococco B è stato approvato dall'EMA il 14 gennaio 2013 e a maggio 2013 l'AIFA ha rilasciato l'autorizzazione. È indicato per l'immunizzazione nei soggetti a partire dai 2 mesi di vita. I vaccini anti meningococco B si distinguono in base ad un **approccio basato sulla capsula**, che comprende:

- i **vaccini polissaccaridici**, che sono scarsamente immunogenici e sono a rischio di autoimmunità (il polisaccaride della capsula del sierogruppo B è un polimero dell'acido

polisialico presente anche nelle glicoproteine di adesione *CAM, Cell Adesione Molecules*, espresse nel periodo pre- e post-natale dai tessuti neuronali adulti);

- **N-propionyl coniugati**, dove gli Abs indotti non hanno attività funzionale riconosciuta;

e in base ad un **approccio basato su antigeni non capsulari**, che comprende:

- **Vaccini OMV**, che conferiscono protezione solo nei confronti dei ceppi omologhi, sono limitati dalla variabilità antigenica di MenB (antigenic shift e delezione genica), hanno una durata di protezione non nota ma che sembra essere limitata, e MenZB necessita di 4 dosi;
- **Vaccini ceppo-specifici**.

Gli antigeni di 4CMenB sono importanti per la sopravvivenza e virulenza del meningococco. La maggior parte degli antigeni noti mostra variabilità antigenica e non rappresenta dei candidati ideali per lo sviluppo di un vaccino capace di proteggere contro i vari ceppi di meningococco B. I dati ottenuti dal MATS hanno permesso di stimare la copertura del 78% dei ceppi circolanti in Europa. Di questi, la maggior parte è protetta da più di un antigene (il vaccino mantiene la sua efficacia anche in caso di mutazione o perdita di uno o più degli antigeni espressi sulla superficie del batterio). In Italia la stima di copertura è dell'87% (ISS). Ma ci sono problematiche relative all'inserimento del vaccino contro MenB:

- L'inserimento di nuovi appuntamenti nel primo anno di vita è a rischio di un calo delle coperture per tutti i vaccini.
- Il ritorno a 3 iniezioni per seduta (esavalente, pneumo coniugato, MenB) è a rischio di scarsa accettazione da parte dei genitori.

È stata condotta una indagine conoscitiva tra maggio-luglio 2013, mediante un **questionario** distribuito presso la ASL di Milano e Provincia **ai genitori** di lattanti che dovevano ricevere l'esavalente e mediante un **questionario** distribuito a **Pediatrî, Assistenti Sanitari, Infermieri dell'ASL e Igenisti**.

Gli ITEM erano:

- Anagrafica (etnia, età, titolo di studio)
- Conoscenza "self-reported" sulla meningite
- Conoscenza della prevenzione vaccinale
- Disponibilità alla vaccinazione
- Accettabilità della schedula

Sono stati coinvolti 1842 genitori (76.7% caucasici, 23.3% non caucasici). Il 78.9% aveva età compresa tra 25 e 40 anni. Lo 0.96% dei genitori non aveva alcun titolo di studio, il 14.16% aveva il titolo di scuola media, il 37.34% era in possesso del diploma superiore e il 47.54% era laureato. Alla domanda: "è disponibile a far eseguire al proprio figlio il vaccino contro il meningococco B nel 1° anno di vita?", il 5.1% dei genitori aveva fornito una risposta negativa, il 30.5% era incerto e il 64.4% aveva fornito una risposta affermativa (di questi, il 66.9% dei genitori era propenso ad accettare le 3 iniezioni nella medesima seduta vaccinale, l'11.3% non era disposto a fare eseguire 3 iniezioni e il 21.8% era incerto).

All'analisi multivariata:

- **Consapevolezza degli outcomes della meningite** (molto alta vs bassa OR=2.3; p<0.0001)
- **Conoscenza "self-reported" discreta della meningite** (OR=1.3; p=0.0474).

- **Consapevolezza dell'utilità della prevenzione vaccinale** (molto alta vs scarsa OR=6.4; $p < 0.0001$)
- **Conoscenza dell'esistenza di un vaccino contro MenC** (OR=1.4; $p = 0.0063$)

Un dato importante era che, al contrario, i laureati erano più propensi a rifiutare la vaccinazione. Pertanto è fondamentale puntare sulla necessità di fornire un'informazione adeguata e "scientifica", sul miglioramento dei mezzi di comunicazione e provare a considerare i "suggerimenti" dei genitori.

Cenni sul Meningococco X:

- identificato nel 1960
- considerato fino a poco tempo fa un colonizzante degli individui sani a bassa virulenza
- recenti epidemie segnalate in Africa ed in Spagna con alta mortalità
- stabilità della capsula polisaccaridica: facilità di sintesi di un vaccino polisaccaridico o coniugato?

Una sfida per il futuro è un vaccino pentavalente A-B-C-W-Y!

Concludendo:

- L'introduzione del vaccino contro il MenB potrebbe aprire una nuova era nell'ambito della prevenzione della malattia meningococcica
- Fondamentale è aumentare la consapevolezza di malattia
- Indispensabile è sensibilizzare nei confronti della pratica vaccinale
- Importante è aumentare i tassi di copertura vaccinale

***European Paediatric Cough Seminar
& Paediatric Boot Camp***



Bergamo, 8-9 settembre 2016

SIMRI
società italiana per le malattie
respiratorie infantili

