



Il congresso ERS 2016: il resoconto dei giovani della SIMRI



Anche quest'anno la SIMRI ha incentivato i suoi membri Junior alla partecipazione all'importante appuntamento annuale con l'ERS! 10 membri SIMRI, vincitori di altrettante borse di studio, hanno quindi partecipato insieme ad un altro folto numero di membri al 26° congresso ERS che si è tenuto ad inizio Settembre a Londra. Di seguito potete leggere i report dei membri Juniores SIMRI di alcune delle interessanti sessioni a cui hanno assistito durante il congresso.



Il congresso ERS 2016: il resoconto dei giovani della SIMRI

INDICE

- 1.** *Paediatric asthma: lessons learned from studies with large sample sizes and multi-centre drug studies- Poster Discussion (Ambra Nicolai).*
- 2.** *Highlights in primary ciliary dyskinesia and asthma in childhood - Poster Discussion (Giuliana Ferrante).*
- 3.** *Meet the expert - Paediatric Bronchoscopy (Valeria Caldarelli e Michele Ghezzi).*
- 4.** *Pediatric year in Review: Ventilazione non-invasiva nel lattante e nel bambino - (Laura Moschino).*
- 5.** *Childhood wheeze: are we making any progress? (Francesca Lucca e Luigi Lubrano).*
- 6.** *Environmental threats to paediatric respiratory health- Paediatric year in review (Antonella Frassanito).*
- 7.** *Reducing RSV infection will have a significant impact on future respiratory health? (Serena Caggiano).*
- 8.** *Pediatric Year in Review - Respiratory health in refugee children (Laura Petrarca).*

I. PAEDIATRIC ASTHMA: LESSONS LEARNED FROM STUDIES WITH LARGE SAMPLE SIZES AND MULTI-CENTRE DRUG STUDIES.

Ambra Nicolai - Medico in Formazione Specialistica in Malattie dell'Apparato Respiratorio,
Seconda Università di Napoli,
Ospedale Monaldi, Napoli

In questa interessante sessione, si sono avvicinati a presentare i propri lavori giovani medici da tutto il mondo. Argomento principale era l'asma, analizzata sotto diversi aspetti in studi con un grande numero di pazienti, studi multicentrici, revisioni sistematiche e metanalisi. Le discussioni spaziavano su diversi ambiti relativi all'asma come ad esempio i fenotipi dell'asma, la relazione tra asma dell'infanzia e performance scolastica/universitaria, il rapporto tra inquinamento atmosferico e asma, la terapia (tiotropio, teofillina, montelukast) ed i fattori di rischio per questa patologia. Particolarmente interessanti due lavori riguardanti il primo (Dr. F. Ahmadizar) la relazione, non confermata tra obesità e scarso controllo dell'asma e un maggior numero di riacutizzazioni; il secondo (Dr. E. White) uno studio molto approfondito e ben realizzato studiando un campione di pazienti dall'età di 6 anni seguiti fino ai 22 anni, circa la determinazione di fattori di rischio per asma persistente, remittente e late-onset. Per quanto riguarda il primo gruppo di pazienti con asma persistente sono stati identificati come fattori di rischio l'obesità, le allergie e la rinite allergica; nel gruppo di pazienti con asma remittente le apnee notturne e la dermatite atopica sembrano i due fattori maggiormente significativi; nell'ultimo gruppo dei late-onset i fattori di rischio maggiori sono il sesso femminile e le allergie. Alla luce di questi risultati, si potrebbero valutare ed intraprendere interventi precoci, ove applicabili, per la prevenzione dello sviluppo di asma dopo i 6 anni di età.

II. HIGHLIGHTS IN PRIMARY CILIARY DYSKINESIA AND ASTHMA IN CHILDHOOD – POSTER DISCUSSION

Giuliana Ferrante - Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno-Infantile, Università degli Studi di Palermo.

Anche quest'anno i poster presentati nell'ambito della sessione dedicata alla discinesia ciliare ed all'asma in pediatria hanno destato grande interesse fra i partecipanti, fornendo spunti di riflessione utili sia nella pratica clinica che in ambito di ricerca scientifica. Tra gli elaborati presentati, tre sono frutto del lavoro di gruppi di ricercatori italiani che afferiscono alla SIMRI.

Dr. D. Snijders: *“Mutational screening in Italian patients with primary ciliary dyskinesia by next-*

che causano la malattia è stata eseguita mediante NGS. Per ogni soggetto sono state identificate circa 300 varianti geniche. Sono state osservate 5 mutazioni in omozigosi, 14 mutazioni in eterozigosi composta e 21 nuove mutazioni; la diagnosi molecolare è stata ottenuta per il 43% dei pazienti. Lo studio evidenzia alcuni elementi rilevanti nella diagnosi molecolare di PCD: i) la definizione della patogenicità delle mutazioni dovrebbe essere integrata nei database dalle indagini funzionali; ii) l'identificazione di una singola variante patogena di genoma in 6 pazienti suggerisce la necessità di nuove strategie utili ad individuare mutazioni non convenzionali; iii) la frequenza delle mutazioni osservate conferma che DNAH5 e DNAH11 sono le più comuni cause di PCD anche in Italia, anche se alcune specificità sono state registrate nell'ambito della popolazione in studio.

Dr. Giuliana Ferrante: *"Measuring lung function in asthmatic children: a spirometry and forced oscillation technique (FOT) comparison"* (di: G. Cilluffo, S. Fasola, V. Malizia, G. Ferrante, L. Montalbano, M. Montalbano, G. Viegi, S. La Grutta).

Scopo dello studio era confrontare spirometria e FOT nella definizione dei livelli di gravità dell'asma pediatrico secondo le linee guida GINA. I dati funzionali di 176 bambini asmatici (età 5-16 anni), 100 con asma persistente (in assenza di terapia steroidea) e 76 con asma intermittente, sono stati utilizzati nell'elaborazione di due Analisi delle Componenti Principali (PCA). In base alle percentuali di varianza spiegata ($\geq 70\%$) sono state selezionate due componenti per ciascuna delle due PCA. Tali componenti sintetizzano le variabili originali ottenute mediante spirometria (FEV1%pred, FVC1%pred, FEV1/FVC, FEF25-75%pred) e FOT (Rrs4 e Xrs4, Rrs6 e Xrs6, Rrs8 e Xrs8, Rrs10 e Xrs10). Al fine di distinguere i soggetti con asma persistente da quelli con asma intermittente, usando le componenti selezionate per ciascuna PCA, sono stati costruiti due alberi di classificazione che hanno mostrato tassi di errata classificazione bassi, molto vicini e statisticamente non significativi. Questi risultati suggeriscono che con la tecnica FOT, così come con la spirometria, è possibile identificare i diversi livelli di gravità dell'asma pediatrico. Pertanto, l'uso di tale tecnica andrebbe considerato nei bambini asmatici che non sono in grado di eseguire correttamente la spirometria.

Dr. Giuliana Ferrante: *"Latent class identification in wheezing preschool children"* (di: S. Fasola, G. Cilluffo, V. Malizia, G. Ferrante, L. Montalbano, M. Montalbano, G. Viegi, S. La Grutta).

Lo scopo dello studio era quello di integrare la funzione polmonare misurata mediante tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) nella fenotipizzazione del wheezing in età prescolare, ottenuta mediante Latent Class Analysis (LCA). Sono stati utilizzati dati clinici e funzionali di 256 bambini di età inferiore a 5 anni con diagnosi di wheezing. La LCA ha identificato due classi distinte caratterizzate rispettivamente da: maggiori percentuali di wheezing persistente, resistenza respiratoria a 8 Hz elevata e infezioni respiratorie ricorrenti vs maggiori percentuali di wheezing late-onset, resistenza respiratoria a 8 Hz bassa, atopia, eczema e rinite nella vita. Fattori di rischio per l'appartenenza alle due classi erano rispettivamente: non essere primogenito ed avere avuto la bronchiolite nel primo anno di vita vs età media più elevata, storia familiare di allergia ed esposizione a muffe nella vita. In conclusione, i risultati di questo studio sottolineano l'importanza della funzione respiratoria valutata con tecnica FOT nella definizione dei fenotipi di wheezing in età prescolare. L'analisi longitudinale dei dati potrà fornire ulteriori informazioni sull'andamento temporale dei sintomi nella popolazione studiata.

III. MEET THE EXPERT - PAEDIATRIC BRONCHOSCOPY

Valeria Caldarelli - Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia

Michele Ghezzi - Policlinico San Pietro, Bergamo

Tra le attività promosse dalla Pediatric Assembly dell' ERS vi sono le sessioni "Post Graduate Course" e le sessioni "Meet the Expert" che offrono la possibilità, specie ai broncopneumologi più "giovani", di confrontarsi con i professionisti più esperti nell'ambito delle più importanti tematiche specifiche della pneumologia pediatrica.

Quest'anno è stato proposto il tema della fibrobroncoscopia in ambito pediatrico. La sessione è stata presieduta dal Professor Angelo Barbato, il quale ha prima di tutto introdotto gli aspetti tecnici di questa procedura e le possibili applicazioni a scopo diagnostico e terapeutico. Successivamente la sessione ha analizzato attraverso casi clinici e filmati endoscopici i possibili riscontri anatomo-patologici in ambito pediatrico, dalle malformazioni congenite fino al riscontro di corpi estranei. Particolarmente istruttivo ed insolito è stato il caso di un bimbo di pochi mesi con tosse abbaiente che non rispondeva alle comuni terapie e che quindi ha eseguito una broncoscopia con riscontro di compressione ab-estrinseco, conseguenza di un'acalasia esofagea.

Come del resto auspicabile in ragione degli obiettivi della sessione, il dibattito conclusivo ha rappresentato un momento costruttivo, estremamente coinvolgente ed ha toccato le principali tematiche e controversie soprattutto tecniche legate a questa procedura.

Ringraziando l'ERS per aver consentito questa importante opportunità formativa e la SIMRI per aver permesso ad alcuni dei suoi giovani membri di poterla cogliere grazie alle borse di studio messe a disposizione anche quest'anno, non resta che consigliare per i congressi futuri la partecipazione a queste preziose sessioni didattiche!

IV. PEDIATRIC YEAR IN REVIEW - NONINVASIVE VENTILATION IN INFANTS AND CHILDREN

Laura Moschino - Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova

Uno dei quattro "hot topics" presentati nel Pediatric Year in Review durante il Congresso ERS 2016 è stato "Ventilazione non invasiva nei lattanti e nei bambini". Charles Christoph Roehr (John Radcliffe Hospital, Oxford), ha fornito un'elegante e completa panoramica degli ultimi dati di letteratura pubblicati sull'argomento.

La ventilazione non invasiva rappresenta un importante supporto terapeutico nell'unità di terapia intensiva neonatale (TIN). Forme meccaniche e invasive di ventilazione, infatti, possono danneggiare facilmente il polmone dei piccoli prematuri, che è più suscettibile a causa della sua immaturità strutturale, del deficit di surfactante, e della mancanza di una parete toracica rigida. Nei lattanti più prematuri, anche la minima

supplementazione di ossigeno ed esposizione a ventilazione meccanica possono essere sufficienti per contribuire all'insorgenza della displasia broncopolmonare (BPD), con conseguente maggior rischio di ospedalizzazioni frequenti nei primi due anni di vita e di una ridotta funzionalità respiratoria da adolescenti. Per questa ragione, numerosi studi si sono focalizzati sul valutare i benefici della ventilazione a pressione positiva continua per via nasale (nCPAP) e di altre forme di ventilazione non invasiva per il supporto respiratorio iniziale neonatale.

Una review sistematica pubblicata nel 2013 ha valutato l'effetto della nCPAP rispetto all'intubazione alla nascita in soggetti pretermine sotto le 32 settimane gestazionali (SG) nel prevenire la mortalità e/o lo sviluppo di BPD. I risultati hanno dimostrato una significatività borderline in favore della nCPAP per lo sviluppo di BPD a 36 settimane gestazionali di età corretta, ma non differenze in merito alla mortalità. Tuttavia, l'analisi di aggregazione ha mostrato un beneficio significativo della nCPAP a 36 SG corrette per gli outcomes combinati, sia presi singolarmente, che quando considerati insieme.

In maniera simile, Fischer e Bühler hanno pubblicato nel 2013 una metanalisi che ha riassunto tutti gli studi clinici randomizzati paragonanti la ventilazione meccanica endotracheale ad altre strategie di ventilazione non invasiva in neonati sotto 30 SG. Gli autori hanno concluso che evitare la ventilazione meccanica entro 24 ore dalla nascita sembra ridurre la mortalità o l'incidenza di BPD a 36 SG (OR combinato 0.83, CI 95%), senza incrementare il rischio di emorragia intraventricolare.

Negli ultimi anni sta suscitando rilevante interesse l'utilizzo degli alti flussi via cannula nasale (high flow nasal cannula, HFNC) nell'ambito neonatale, che sembra essere promettente. Questa tecnica ha i vantaggi maggiori di promuovere la rimozione della CO₂, ridurre la resistenza inspiratoria e il lavoro legato alla respirazione, e di migliorare la conduttanza e la compliance attraverso alti flussi di ossigeno riscaldato ed umidificato somministrato mediante cannule nasali. Una recente Cochrane review ha comparato la nCPAP, la ventilazione non invasiva a pressione positiva (NIPPV), la HFNC non umidificata e tecniche di HFNC come supporto respiratorio primario o come strategia di ventilazione post-estubazione in lattanti prematuri. I risultati hanno evidenziato simile efficacia della HFNC rispetto ad altre forme di ventilazione non invasiva quando utilizzata come supporto primario per prevenire il fallimento terapeutico, la morte o la malattia polmonare cronica (CLD). Risultati analoghi si sono riscontrati quando la HFNC è stata usata come strategia post-estubazione, senza differenze negli outcomes primari (morte o CLD). In particolare, gli alti flussi sono stati associati ad un tasso minore di traumi nasali e di pneumotorace se confrontati con quelli della nCPAP.

In aggiunta a questi dati, due recenti studi clinici randomizzati condotti in Grecia e in Italia hanno valutato i vantaggi della HFNC rispetto alla NIPPV, alla nCPAP e alla BIPAP sul distress respiratorio neonatale in soggetti prematuri, dimostrando una differenza non statisticamente significativa nell'incidenza di intubazione e di outcomes polmonari e non.

Ventilazione non invasiva nei bambini

Gli alti flussi riscaldati ed umidificati mediante cannule nasali si sono ampiamente diffusi nelle unità di terapia intensiva pediatrica e nei reparti di pediatria, e la maggior parte degli studi ha valutato gli effetti di questa tecnica nella bronchiolite, con risultati positivi. Tuttavia, una Cochrane review pubblicata nel 2014 ha concluso che non ci sono evidenze disponibili per determinare la sicurezza o l'efficacia della HFNC come forma di supporto respiratorio nei bambini, quando vengono esclusi i dati riguardanti la diagnosi di bronchiolite.

Se si considerano altre forme di supporto respiratorio non invasivo in età pediatrica, la NIPPV sembra poter essere vantaggiosa nei bambini con sindrome da distress respiratorio acuto, specialmente in quelli con patologia lieve, come recentemente affermato in un Consensus Document. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per indagare l'utilizzo delle tecniche non invasive di ventilazione nei soggetti in questa fascia di età.

Alla luce delle evidenze soprariportate, la ventilazione non invasiva sembra essere una buona alternativa alla ventilazione meccanica nel setting neonatale, senza presentare differenze nella mortalità o nell'incidenza di BPD nei neonati pretermine. Inoltre, gli alti flussi mediante cannule nasali possono giocare un ruolo importante come supporto respiratorio primario o come strategia di ventilazione post-estubazione in questi soggetti, e sono in via di pubblicazione le linee guida sull'utilizzo della HFNC con ossigeno riscaldato ed umidificato nella terapia intensiva neonatale. Nei bambini più grandi, invece, ulteriori studi sono necessari per valutare l'efficacia delle strategie di ventilazione non invasiva rispetto all'intubazione nelle diverse patologie respiratorie acute.

V. CHILDHOOD WHEEZE: ARE WE MAKING ANY PROGRESS?

Francesca Lucca - Università di Verona

Luigi Lubrano - centro fibrosi cistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Eosinophils are out of fashion: the only way forward is to target the neutrophils (A. Beigelman)

Il relatore ha portato all'attenzione del pubblico studi relativi alla preponderanza di neutrofili ad esempio nel BAL di bambini con wheezing severo ricorrente rispetto ai controlli sani di pari età (Le Bourgeois 2002). Viene quindi analizzato l'utilizzo dei Costicosteroidi orali (OCT). L'impiego di OCT nel wheezing episodico in età prescolare trova fondamento nei benefici noti nei bambini asmatici in età scolare, nei quali è ben provata l'efficacia nelle esacerbazioni acute. I bambini in età prescolare con wheezing severo intermittente hanno però evidenza di maggior livello di infiammazione neutrofilica. I trials randomizzati su OCT nel wheezing acuto in età prescolare non hanno evidenziato effetti sulla durata di ospedalizzazione (Oommen 2003, Grant 1995, Csonka 2003, Panickar 2009). Solo uno studio condotto su 74 soggetti (Tal 1990) mostrava riduzione del tasso di ospedalizzazione. Sono necessarie però ulteriori evidenze, in particolare, nel trial su pazienti ambulatoriali più numerosi (Oomen 2003) un limite era costituito dall'aderenza sub ottimale al trattamento; nei trial sui pazienti ospedalizzati emergeva una gravità relativamente moderata delle esacerbazioni (Panickar 2009).

Un'analisi post-hoc in due coorti di pazienti ambulatoriali con wheezing episodico in età prescolare ha evidenziato come l'aggiunta di OCS al regime terapeutico durante le affezioni severe del tratto respiratorio inferiore non riduca la gravità dei sintomi, ma l'assenza di studi prospettici a riguardo limita le considerazioni a riguardo (Beigelman 2013). Il relatore ha poi considerato la prevenzione dell'esacerbazione acuta, analizzando l'utilizzo dei cortisonici inalatori (ICS). L'impiego di ICS continuo o intermittente riduce il tasso di esacerbazione acuta del 40%, ma non previene completamente le esacerbazioni, probabilmente anche per l'aderenza al trattamento sub ottimale, soprattutto nella terapia quotidiana (40-50%, Kaiser 2016). Inoltre un limite a questo approccio è l'effetto pur se di ridotta entità sulla riduzione della crescita

lineare nei bambini in età prescolare, solo parzialmente reversibile dopo sospensione di ICS (Jonasson 2000).

Nella prevenzione degli episodi di wheezing un razionale può essere ricercato per l'utilizzo di terapie con proprietà antineutrofile e/o antibatteriche. In particolare, il ruolo potenziale dei macrolidi nella prevenzione-trattamento del wheezing acuto è oggetto di ricerca. Le infezioni virali sono il trigger più comune per il wheeze acuto, ma il ruolo dei batteri nella patogenesi è emergente e influenza la gravità della malattia (Beigelman 2016). Gli antibiotici macrolidi sono un'attraente opzione terapeutica per l'attività anti neutrofilica in vivo, per i benefici ottenuti in altre patologie (quale la Fibrosi Cistica). Un RCT su 600 bambini età 12-71 mesi con storia di affezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI) ricorrenti severe ha impiegato l'azitromicina una volta al giorno per 5 giorni dall'onset di RTI e si è visto come essa riducesse rispetto al placebo la progressione da RTI a severo LRTI. Sono necessarie ulteriori indagini per chiarire il ruolo nella prevenzione secondaria delle esacerbazioni nei bambini in età prescolare con storia di wheeze episodico severo (Bacharier 2015). Inoltre un RCT su 72 bambini di 1-3 anni con sintomi asthma-like ricorrenti, sottoposti a trattamento con azitromicina per tre giorni, ha mostrato riduzione della durata media dell'episodio nel gruppo trattato (-83%) entro i 6 giorni dall'esordio, altrimenti la riduzione rispetto al placebo era meno significativa (Stokholm 2016).

Una riflessione sulla bronchiolite da RSV è infine stata condotta dal relatore. RSV è un fattore di rischio per successivi episodi di wheezing e asma (Bacharier 2012). I trattamenti convenzionali (ICS, OCS, montelukast) possono avere effetto solo limitato sul controllo del wheezing post-RSV, forse per il loro limitato effetto sull'infiammazione non eosinofila delle vie aeree. Giocando infatti i neutrofili un ruolo importante nell'infiammazione nella bronchiolite virale acuta, un farmaco con azione anti-neutrofilica quale il macrolide potrebbe avere potenziale utilità. In un RCT condotto su 40 lattanti di età tra 1-18 mesi ricoverati per bronchiolite, la somministrazione di azitromicina per 14 giorni ha ridotto i livelli di IL-8 nel lavaggio nasale rispetto al placebo, senza però alcun effetto su IL-8 sierico (Beigelman 2015). Interessante inoltre la relativa abbondanza di *M. catarrhalis* al sequenziamento del rRNA 16S dal lavaggio nasale alla fine di trattamento nel gruppo placebo; una riduzione del wheezing post-RSV dopo azitromicina potrebbe derivare da questo effetto su *M. Catarrhalis* (Zhou 2016).

In conclusione gli agenti infettivi mostrano un ruolo significativo nell'onset, progressione e attività del preschool wheeze; l'infiammazione neutrofila ha un ruolo importante e questo può concorrere a spiegare la scarsa risposta alla terapia antieosinofila. Ulteriori studi sono necessari per capire se utilizzare i neutrofili come target terapeutico possa prevenire il wheeze acuto e trattare e prevenire il wheezing post RSV. Inoltre una migliore caratterizzazione dei fenotipi può aiutare modelli diagnostici e condurre alla terapia "fenotipo-guidata".

Asthma diagnosis and monitoring: do we have anything useful in addition to history and examination?
(Carlsen KCL)

La diagnosi precoce e il monitoraggio clinico e terapeutico sono fondamentali per wheezing e asma. La relatrice nell'interrogarsi se il wheezing ricorrente in età prescolare sia un'asma in divenire o una condizione di "happy wheezer", porta i dati americani che mostrano che un terzo dei bambini ha wheeze ricorrente, tosse o dispnea nei precedenti 6 mesi, il 70% dei pazienti con bronchiolite severa avrà successivo wheeze ricorrente ed il 50% svilupperà asma (Bacharier 2015). Dati epidemiologici poi mostrano come il wheeze persistente sotto i due anni sia legato a malacia delle vie respiratorie centrali nel 46%. Il

BALF in pazienti con wheezing persistente può mostrare nel 51% dei casi *M. catarralis*, nel 28% *H. influenzae*, nel 13% *S. pneumoniae*, 10% *S. aureus* (De Baets 2012).

Nella necessità di destreggiarsi tra le “etichette”, la relatrice appunta come rispetto ai dati del Consensus 2008, la distinzione tra episodical viral wheeze (EVW) e multiple-trigger wheeze (MTW) non sia chiara e si modifichi dinamicamente col passare del tempo in molti bambini (Brand 2014).

La relatrice accenna poi all'asma grave nei bambini (che non risponde a terapia standard con ICS alte dosi e terapia addizionale). In questa categoria di pazienti la conferma di diagnosi, la valutazione delle comorbidità, della compliance alla terapia, sono parte di una presa in carico sistematica. Più del 50% ha un asma difficile da trattare che migliorerà con management ottimale; l'asma severo resistente alla terapia che rimane incontrollato nonostante la risoluzione di tutti i fattori su cui si può intervenire rappresenta un insieme di pazienti per i quali un piano di trattamento personalizzato va sviluppato (De Benedictis 2012). Tra gli accertamenti di diagnosi e monitoraggio l'esame clinico trova un limite nella necessità di concordanza sulla descrizione dei rumori polmonari. Una discordanza indebolisce il valore diagnostico dei suoni udibili all'auscultazione del torace. (Malby 2016)

La relatrice descrive quindi in una panoramica le metodiche routinariamente impiegate per l'esclusione di diagnosi alternative e la valutazione della funzione respiratoria (baseline e bronco reversibilità per diagnosi e monitoraggio della risposta al trattamento, test di provocazione istamina/meta colina per diagnosi, monitoraggio e classificazione di gravità, exercise induced asthma test), l'imaging (RX torace, HRCT scan), test immunologici, funzione cardiocircolatoria, test allergici, pHmetria, test del sudore, ossimetria transcutanea, LTBS, biopsia polmonare. Una metanalisi sulla risposta al broncodilatatore nell'età prescolare ha mostrato come il test delle resistenze e la pletismografia siano completati più della spirometria, ma l'eterogeneità degli studi non ha consentito di evidenziare una tecnica superiore alle altre; la risposta al broncodilatatore in età prescolare ha consentito di evidenziare differenze significative tra sani e asma/wheezing ricorrente, ma solo in alcuni studi. Non c'è pertanto evidenza per suggerire un test al broncodilatatore basato sulla spirometria nella valutazione del bambino in età prescolare con wheezing (Raywood 2016). Nel sospetto di EIA un recente lavoro ha identificato un percorso a step per evidenziare la broncoreattività, con challenge con meta colina, seguito, se negativo da test al mannitolo (Sanchez-Garcia 2015).

Gli accertamenti della funzione polmonare nell'età prescolare si avvalgono di curve flusso volume tidal (TFV), Rint (interrupter resi stance), Oscillometria (FOT, iOS), spirometria. Il cambiamento delle resistenze respiratorie nel respiro a volume corrente tramite una tecnica di oscillazione forzata (FOT) rappresenta una tecnica potenziale nella valutazione dell'ostruzione nei bambini piccoli con sensibilità del 92% e specificità dell'89% (Czovek 2016).

Per quanto riguarda il monitoraggio, esso va condotto in modo più intenso se il bambino è stato condotto presso il Pronto soccorso, o è stato ricoverato, in presenza di basso FEV1, uso di OCS, basso stato socioeconomico, comorbidità (rinite, sinusite, reflusso), asma severo, fumo attivo o passivo, ridotta percezione dei sintomi, ridotta compliance alla terapia. Esistono delle aree da chiarire, quali le strategie di monitoraggio migliori, la scelta degli strumenti e della frequenza delle valutazioni (Carlsen 2015). Nella ricerca gli strumenti di monitoraggio impiegati sono i questionari sulla qualità di vita (QoL), Asthma Control Test, la valutazione dei sintomi, della limitazione delle attività, l'utilizzo di terapia rescue, la frequenza delle esacerbazioni; questi ultimi sono anche utilizzati anche nella pratica clinica (Le Brand 2015)

Le prove di funzionalità respiratoria hanno limitata disponibilità nell'età prescolare (solo il 20-40% nelle cure primarie), la spirometria è sicuramente uno strumento utile ma quale sia il parametro migliore da monitorare non è chiaro. Non si hanno a disposizione adeguati dati per valutare l'efficacia della pletismografia. I test di reversibilità mancano di studi a supporto ma probabilmente sono un metodo saggio per aggiustare terapia. FeNO ed escreato indotto non paiono utili nel monitoraggio (Rottier 2015).

Alcuni studi hanno testato dei modelli di e-monitoring (sms reminder) in cui la compliance è risultata aumentata, ma non si è apprezzata differenza in QoL o nel tasso di esacerbazioni; questo ha evidenziato l'importanza di un programma personalizzato anche di e-Health, magari nei sottogruppi particolari quali gli adolescenti (Vasbinder 2016).

In conclusione nella diagnosi la storia e l'esame da soli sono spesso non concludenti e richiedono integrazioni; la fenotipizzazione del wheezing basata sul tempo non è utile ai singoli pazienti al momento; la funzione respiratoria è utile, ma può essere normale tra esacerbazioni ; è fondamentale la diagnosi differenziale e l'accertamento di eventuali comorbidità; il test al broncodilatatore nell'età prescolare necessita di altri studi, ma è utile per mostrare risposta al trattamento; un attento work up è necessario nel riconoscimento dell'asma grave, per distinguere una forma difficile da trattare da una forma grave. Per quanto riguarda il monitoraggio, si evidenzia necessità di studi clinici validi; la spirometria adeguata in molti, ma in pazienti selezionati sono necessari talvolta altri studi selezionati; FeNO e ACT non si sono rivelati utili per monitoraggio e aggiustamento terapia; E- monitoring può essere una sfida per il futuro, al momento non ha ancora un ruolo chiaro.

VI. ENVIRONMENTAL THREATS TO PAEDIATRIC RESPIRATORY HEALTH

Antonella Frassanito - Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università "Sapienza" di Roma.

All'interno di una delle sessioni del Congresso il prof. Peter D. Sly ha fatto il punto sulle novità in letteratura riguardo agli effetti che l'ambiente ha sulle patologie respiratorie in età pediatrica. E' noto da tempo che l'ambiente può incidere sullo sviluppo respiratorio nei bambini. Questo accade perchè l'epoca prenatale e l'infanzia sono le due fasi della vita più vulnerabili ed è per questo che la maggior parte delle patologie hanno inizio durante questo periodo. Il prof. Sly si è soffermato in modo particolare sui danni che l'esposizione al fumo materno, sia di sigaretta che di sigaretta elettronica, provocano sul bambino durante la gravidanza e le epoche successive, in primo luogo l'ormai accertato aumentato rischio di asma. Anche l'esposizione agli inquinanti ambientali aumenta il rischio di malattie respiratorie. Pertanto, fondamentale è il ruolo della prevenzione primaria sulle madri in gravidanza poiché vi è possibilità di intervenire in maniera tale da evitare l'esposizione ai fattori di rischio. Di seguito alcuni spunti bibliografici di studio proposti dal prof. Sly:

Hua M, Talbot P. *Potential health effects of electronic cigarettes: a systematic review of case reports*. *Prev Med Resp* 2016 Jun 10;4:169-78.

Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Resp J* 2016 Jul;48(1):115-24.

Cakmak S, Hebborn C, Cakmak JD, et al. *The modifying effect of socioeconomic status on the relationship between traffic, air pollution and respiratory health in elementary school children.* *JK Environ Manage* 2016 Jul 15;177:1-8.

VII. REDUCING RSV INFECTION WILL HAVE A SIGNIFICANT IMPACT ON FUTURE RESPIRATORY HEALTH?

Serena Caggiano, UOC Broncopneumologia, Ospedale pediatrico IRCCS Bambino Gesù

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) ad oggi costituisce la più frequente causa di infezione respiratoria nei bambini al di sotto dei 2 anni e la bronchiolite è la principale causa di ospedalizzazione sotto l'anno di vita. L'infezione da VRS nel lattante può interferire con il normale sviluppo immunologico e polmonare e può associarsi ad un incremento dell'incidenza di broncospasmo ricorrente in età pre-scolare, asma e ad una ridotta funzionalità respiratoria in età scolare. Per comprendere se riducendo l'infezione da VRS possiamo ottenere un vantaggio significativo sulla salute futura del sistema respiratorio, il Prof. Louis Bont, dell'Università di Utrecht, Olanda, ha riportato alcune delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura. Ad oggi rimane difficile definire se le infezioni da virus respiratori causino un quadro sintomatologico più grave in bambini già predisposti all'atopia oppure se tali processi infettivi in età infantile siano di per sé un fattore di rischio per il danno polmonare, a prescindere dalla diatesi allergica o dalla predisposizione individuale all'iperreattività bronchiale. In uno studio di follow up eseguito nel 1984 a Rochester, Stati Uniti, è stato osservato che i lattanti che hanno contratto infezione da VRS nei primi mesi di vita, hanno sviluppato, entro i successivi 8 anni di osservazione, alterazioni permanenti della funzionalità respiratoria, suggerendo una forte associazione tra l' infezione del tratto respiratorio inferiore da VRS ed il broncospasmo ricorrente indipendentemente dalla presenza di uno stato atopico o di altri cofattori genetici e/o ambientali [C.B. Hall et al. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *Journal of Pediatrics* 1984; 105: 358-364]. E l'infezione respiratoria da VRS nei primi anni di vita predispone allo sviluppo di atopia, oltre che di iperreattività bronchiale? Bambini che avevano avuto infezione da VRS nei primi 3 anni di vita hanno mostrato un aumento significativo della suscettibilità bronchiale e dell'incidenza di broncospasmo fino all'età di 6 anni, con graduale riduzione di tale differenza rispetto al gruppo di controllo negli anni successivi. L'infezione da VRS appare dunque come un fattore di rischio per lo sviluppo di respiro sibilante nella prima decade di vita, ma non successivamente, inoltre l'infezione da VRS non correla con un rischio aumentato di sviluppare sensibilizzazione allergica [R.T. Stein et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354: 541-5]. L'evoluzione delle complicanze postinfettive da VRS a lungo termine possono essere descritte come l'espressione di tre differenti fenotipi temporali di wheezing che esordiscono con la bronchiolite per evolversi in wheezing ricorrente in età prescolare ed infine in asma. Circa il 50% dei pazienti con anamnesi

patologica remota positiva per bronchiolite severa da VRS, hanno successivamente ricevuto diagnosi di asma. [L. B. Bacharier et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2012;130:91-100]. È ancora da chiarire se il punto di partenza sia una suscettibilità individuale preesistente su cui l'episodio di bronchiolite è in grado di innescare un processo infiammatorio che condurrà allo sviluppo di wheezing ricorrente oppure è sufficiente la sola infezione da VRS per scatenare l'iperreattività bronchiale, seppure in assenza di altri fattori di rischio. La patogenesi del wheezing ricorrente dopo l'infezione da VRS è ancora poco conosciuta. La bronchiolite da VRS può interferire con il normale sviluppo polmonare e del sistema immunitario e di conseguenza causare episodi ricorrenti di respiro sibilante. Inoltre l'infezione da VRS può essere il *primum movens* per lo sviluppo di wheezing nei bambini predisposti geneticamente all'asma o con patologie sistemiche o polmonari preesistenti alla nascita, quali prematurità, displasia broncopolmonare, cardiopatie congenite, immunodeficienze e malattie neuromuscolari. In uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco, mediante la somministrazione dell'anticorpo monoclonale contro il VRS, palivizumab, hanno dimostrato che la prevenzione del VRS ha ridotto il numero totale di giorni wheezing nel primo anno di vita tra i neonati pretermine con età gestazionale tra 33 e 35 settimane. L'effetto post-profilassi per la prevenzione della bronchiolite da VRS è la prova che tale infezione è un meccanismo importante nella patogenesi della patologia respiratoria durante il primo anno di vita tra i neonati pretermine [M.O. Blanken et al. Respiratory Syncytial Virus and Recurrent Wheeze in Healthy Preterm Infants. *New England Journal of Medicine* 2013; 368: 25-37]. La risposta immunitaria dei bambini che sviluppano bronchiolite da VRS si caratterizza per una importante infiammazione neutrofila delle vie aeree. L'azione delle cellule neutrofile è quella di limitare la replicazione e la diffusione virale, nonché di stimolare una risposta immunitaria adattativa antivirale efficace. Tuttavia, i neutrofili possono mediare effetti collaterali locali che inducono un rimodellamento delle vie respiratorie in un momento di delicato sviluppo polmonare del bambino con conseguenze negative durature sulla struttura polmonare tale da poter favorire l'insorgenza di asma in soggetti predisposti. Pertanto il controllo dell'infiammazione neutrofila si pone come possibile futura terapia per la bronchiolite indotta da VRS in corso di terapia antivirale e profilassi antibiotica. [R. J. Geerdink et al. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection: A target for asthma prevention. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*; 136: 838-847]. Il livello di maturità polmonare è strettamente dipendente dall'età del bambino al momento della prima infezione da VRS, la quale dunque appare come il principale determinante della produzione di citochine e mediatori dell'infiammazione, essenziali nel determinare l'esito sulla funzionalità respiratoria a lungo termine. Così, semplicemente ritardando l'infezione da VRS oltre i primi anni di vita, si potrebbe ridurre la successiva morbilità respiratoria nella tarda infanzia [Culley et al. Age at first viral infection determines the pattern of T Cell-mediated disease during reinfection in adulthood" *JEM Home* 2002. 196: 1381]. Mediante tutte queste evidenze, che certamente supportano i 5 criteri di causalità di Hill, quali la consistenza, la forza, la specificità, la temporalità e la plausibilità, Bont ha sostenuto la tesi che ridurre l'incidenza dell'infezione da VRS potrebbe generare un netto miglioramento nell'avvenire della salute respiratoria globale. Tuttavia, il prof. Hans Bisgaard, dell'Università di Copenhagen, chiamato a riportare le ipotesi che supportano il concetto che combattere l'infezione da VRS non condurrebbe ad alcun vantaggio significativo sulla prevenzione dell'asma, ci ha ricordato che le vie aeree delle persone sane non sono sterili bensì ospitano in circa il 30% dei casi virus e/o batteri potenzialmente patogenici. Il microbiota umano infatti è costituito approssimativamente da 10-100.000 miliardi di cellule microbiche simbiotiche quali batteri, funghi e virus. Numerosi sono i germi che causano episodi infettivi a carico delle vie aeree di gravità e durata analoga (Picornavirus, VRS, Coronavirus, Parainfluenzavirus, Influenzavirus, Metapneumovirus, Mycoplasma Pneumonie, Clamidia e Adenovirus). In particolare le infezioni respiratorie da Picornavirus, VRS e Coronavirus hanno un decorso simile e, come riportato in alcuni dati della letteratura, si associano alla stessa incidenza di sviluppo di asma [Carlsson et al.

Short-term respiratory symptoms are independent of the microbial species. The Journal of Allergy & Clinical Immunology 2015]. Inoltre non bisogna dimenticare che il wheezing virale nel 55% dei casi si associa a coinfezione batterica, mentre appare secondario ad infezione virale isolata solo nel 10% dei casi ed unicamente a eziologia batterica nel 31% dei casi. Le infezioni che innescano il wheezing persistente e l'asma hanno dunque una eziopatogenesi infettiva di entità multipla a cui concorrono agenti virali, batterici e fungini. Pertanto tipizzare l'infezione e agire su un singolo virus come il VRS non corrisponderebbe ad avere un vantaggio significativo sul bilancio della salute respiratoria futura. Considerando lo stato dell'arte, probabilmente vale comunque la pena di tentare.

VII. PEDIATRIC YEAR IN REVIEW - RESPIRATORY HEALTH IN REFUGEE CHILDREN

Laura Petrarca - Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università "Sapienza" di Roma.

La relazione della professoressa La Grutta, inclusa nella sessione Paediatric Year in Review dell'ERS ha affrontato il delicato tema della salute respiratoria nei bambini rifugiati. L'intervento si è inizialmente concentrato sulle difficoltà riscontrate nel reperire i dati in quanto, se da un lato i dati numerici relativi ai rifugiati vengono riportati e frequentemente aggiornati dalle organizzazioni umanitarie (quali WHO e UNHCR), dall'altro sono pochissime le pubblicazioni scientifiche sull'argomento (ad esempio su Pubmed).

La presentazione si è poi focalizzata sui termini di base quali: rifugiato, richiedente asilo e migrante. Il rifugiato è stato definito nel 1951 come colui che viene perseguitato nel proprio paese per ragioni di razza o religione e che si trova ad essere fuori dal paese in cui abitava ed in cui non può o non vuole ritornare. I richiedenti asilo sono invece coloro che sono arrivati in un altro paese in cerca di protezione e non sono ancora stati identificati come rifugiati. I migranti, infine, sono coloro che si muovono oltre i confini della nazione solitamente per motivi socio-culturali, educativi o economici.

La relatrice ha riportato i dati più aggiornati sul numero dei rifugiati: circa 21,3 milioni in tutto il mondo, la metà dei quali provengono da solo 3 paesi (Somalia, Afghanistan e Siria). Il 51% sono minorenni e seguono la rotta dei Balcani giungendo in Italia ed in Grecia. La professoressa La Grutta ha poi mostrato i risultati dei tre lavori pubblicati su Pubmed sui migranti nel 2016. Il primo di Ernst et al. (1) che prende in esame la prevalenza di atopia ed asma nei bambini ed adolescenti figli di migranti confrontandoli con i nati da genitori tedeschi. In questo lavoro, utilizzando un questionario, gli autori hanno dimostrato che non vi è alcuna differenza fra i due gruppi. Lo studio presenta tuttavia dei limiti. Infatti il campione era costituito da bambini ed adolescenti di seconda e terza generazione, la maggior parte nati in Germania. Inoltre, l'utilizzo del questionario, seppur tradotto in molte lingue, potrebbe aver sottostimato la prevalenza di asma nel gruppo a casua della barriera linguistica.

Il secondo lavoro presentato è quello di Trovato et al. (2) che riporta le caratteristiche demografiche e cliniche dei migranti giunti nel 2014 al Porto di Augusta durante l'operazione Mare Nostrum. Il 17% dei migranti era costituito da minori, in un quarto dei casi non accompagnati. Nel 21% dei migranti (bambini e adulti) sono stati riscontrati problemi respiratori, che hanno rappresentato la terza causa di invio in

ospedale. Si tratta di uno studio condotto su un grande campione di casi ed è il primo che si è occupato di descrivere le caratteristiche demografiche e cliniche dei migranti del mare in Europa. Tuttavia non viene fatta alcuna distinzione nè fra bambino ed adulto, nè per singola patologia.

Il terzo lavoro, di Dara et al. (3), si è occupato di descrivere la condotta europea nell'ambito dello screening della tubercolosi nei migranti. Ciò che è emerso è che la maggior parte dei paesi (circa l'86%) effettua lo screening in modo sistematico, ad eccezione di Italia, Monaco e Portogallo, dove viene condotto solo in caso di presenza di sintomi. I punti di forza dello studio sono l'alto tasso di risposta dei Paesi Europei ed il riscontro di dati sovrapponibili a quelli riportati precedentemente. Tuttavia non sono disponibili dati per l'età pediatrica.

La professoressa La Grutta ha quindi auspicato un miglioramento nell'assistenza e nella protezione dei bambini rifugiati, affinché ricevano le cure sanitarie appropriate. L'intervento si è concluso con l'invito a registrare in modo sistematico i dati relativi alla salute respiratoria dei bambini rifugiati per migliorare la conoscenza e la formazione degli operatori sanitari ed il livello di assistenza.

Bibliografia

Ernst SA, et al. *Lower Prevalence of Atopic Dermatitis and Allergic Sensitization among Children and Adolescents with a Two-Sided Migrant Background*. Int J Environ Res Public Health. 2016; 13: E265. Trovato A, et al. *Dangerous crossing: demographic and clinical features of rescued sea migrants seen in 2014 at an outpatient clinic at Augusta Harbor, Italy*. Confl Health. 2016; 10: 14. Dara M, et al. *Tuberculosis care among refugees arriving in Europe: a ERS/WHO Europe Region survey of current practices*. Eur Respir J. 2016; 48: 808-17.



Il congresso ERS 2016: il resoconto dei giovani della SIMRI

