

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

RICERCA GIOVANE IN PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

Associazione tra vitamina d totale e libera e
concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein
in una coorte di bambini asmatici

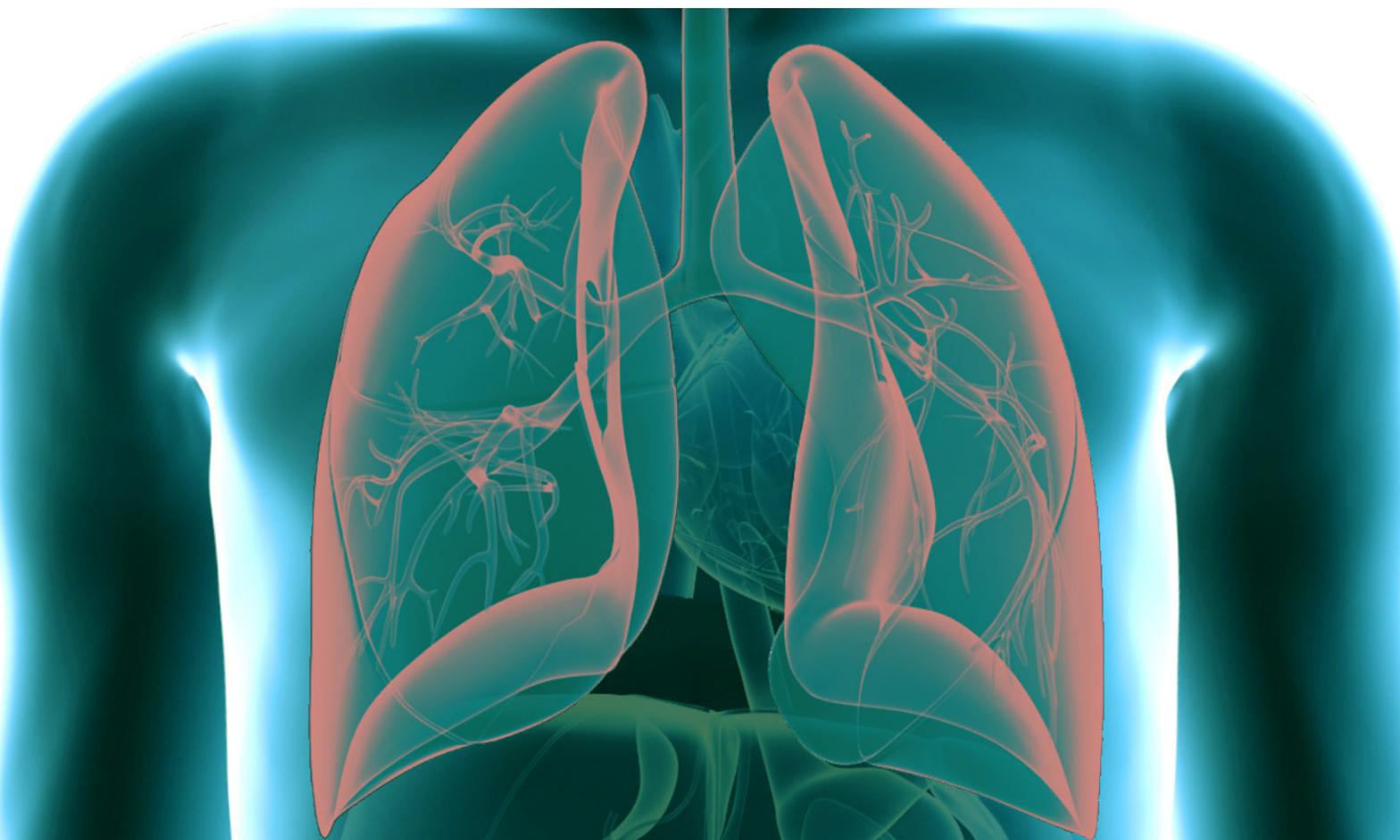
Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel
follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

L'asma nell'adolescenza

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo
su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

La bronchiolite



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

Associazione tra vitamina d totale e libera e concentrazioni sieriche della vitamina d-binding protein in una coorte di bambini asmatici

Association between total vitamin d, free vitamin d and serum vitamin d-binding protein levels in a cohort of asthmatic children

Annalisa Allegorico, Laura Ruggiero, Michele Miraglia Del Giudice, Carlo Capristo

Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Mechanical ventilation in neuromuscular disorders

Serena Caggiano, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Maria Beatrice Chiarini Testa, Serena Soldini, Renato Cutrera

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

Role of cardiopulmonary exercise testing (cpet) during the follow-up of children with cistic fibrosis

Chiara Chiabotto, Lorenzo Appendini, Gabriela Ferrera, Sara Dal Farra, Aleksandar Veljkovic, Manuela Goia, Elisabetta Bignamini

L'asma nell'adolescenza

Asthma during adolescence

Diletta De Benedictis, Sara Macone

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

Aetiology of chronic cough: a retrospective study on a large pediatric population

Violetta Mastrorilli, Anna Rita Cappiello, Paola Passoforte, Giorgia Borrelli, Giuseppina Mongelli, Arianna Goffredo, Fabio Cardinale

La bronchiolite

Bronchiolitis

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Fabio Midulla

Pneumologia Pediatrica

Volume 16, n. 63 - settembre 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Misurina)

Attilio L. Boner (Verona)

Mario Canciani (Udine)

Carlo Capristo (Napoli)

Fabio Cardinale (Bari)

Salvatore Cazzato (Bologna)

Renato Cutrera (Roma)

Fernando M. de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Mario La Rosa (Catania)

Massimo Landi (Torino)

Gianluigi Marseglia (Pavia)

Fabio Midulla (Roma)

Luigi Nespoli (Varese)

Giorgio L. Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Giancarlo Tancredi (Roma)

Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi

Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Realizzazione Editoriale e

Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli

SpA

Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di ___

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano e in inglese, così come le parole chiave (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1700 caratteri ciascuno, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da didascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, an-

che documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene pubblicata sul sito della società www.simri.it, ed è disponibile online solo per i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili.

Per i non soci i prezzi di abbonamento annuo per poter accedere alla rivista sono i seguenti: Italia ed Estero: €72,00; singolo fascicolo: €20,00.

Editoriale

Questo numero della Rivista è interamente composto da articoli proposti da alcuni dei tanti colleghi italiani che si interessano di ricerca in Pneumologia Pediatrica. Scopo principale è far conoscere gli autori giovani che, sotto la guida di colleghi senior che promuovono la ricerca scientifica nei loro gruppi, contribuiscono a far crescere il patrimonio culturale della nostra Società. Inoltre, come scrisse tempo fa Franca Rusconi sulle pagine di questa stessa rivista, abbiamo perseguito questa iniziativa anche perché *“il ricercatore deve sempre essere “curioso” e questo è anche il senso di potere sfogliare il numero e scoprire argomenti nuovi e possibilità di collaborazioni”*.

Inutile elencare e riassumere gli argomenti affrontati nel numero corrente: leggeteci ed, anzi, fateci conoscere attraverso il nostro sito web societario se esistono altre ricerche che desiderate diffondere attraverso le pagine di Pneumologia Pediatrica. Molti giovani hanno condotto studi in collaborazione con qualificati gruppi stranieri, iniziati in occasione di brevi o lunghi periodi di formazione in centri europei o statunitensi. La *joint venture* da poco avviata dalla SIMRI con la *European Respiratory Society* e l'*American Thoracic Society* è un esempio, importante ed innovativo, di quanto la nostra Società stia crescendo. Ben vengano, dunque, fascicoli interamente dedicati come questo alla ricerca scientifica realizzata da giovani studiosi italiani sulle malattie respiratorie dei bambini e degli adolescenti. Anche questo fa aumentare la “statura” della SIMRI.

Buona lettura, dunque, e continuiamo a crescere insieme!

Francesca Santamaria

Associazione tra vitamina D totale e libera e concentrazioni sieriche della vitamina D-binding protein in una coorte di bambini asmatici

Association between total vitamin D, free vitamin D and serum vitamin D-binding protein levels in a cohort of asthmatic children

Annalisa Allegorico, Laura Ruggiero, Michele Miraglia del Giudice, Carlo Capristo
Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli

Corrispondenza: Annalisa Allegorico **email:** aallegorico@gmail.com

Riassunto: La recente scoperta che tutti i tessuti del corpo umano hanno recettori per la vitamina D e che la vitamina D ha effetti pleiotropici ha suscitato un crescente interesse per questo ormone. Si è scoperto che molti effetti della vitamina D sono indipendenti dal ciclo a *feedback* tra osso e sistema endocrino e dai livelli sierici di calcio, fosforo e paratormone. La carenza di vitamina D può essere causa di infezioni respiratorie e scatenare riacutizzazioni asmatiche. La vitamina D *binding protein* (DBP) è il principale *carrier* plasmatico della vitamina D e dei suoi metaboliti. La forma 25(OH)D è usata come *marker* dello stato metabolico della vitamina; quest'ultima circola per gran parte legata alla DBP, per circa il 10% ad altre proteine di trasporto come l'albumina e solo in minima parte (l'1% circa) è libera nel plasma. Scopo del nostro studio è valutare i livelli di vitamina D totale e libera in un gruppo di bambini con asma allergico con l'obiettivo di verificare se i loro livelli di vitamina D totale siano ridotti rispetto alla popolazione generale e se a ridotti livelli di vitamina D totale corrispondano anche bassi livelli di vitamina D libera. I risultati non hanno evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa nei livelli di vitamina D (totale e libera) tra soggetti asmatici e non. La nostra attenzione si è focalizzata sul valutare l'affidabilità del valore ematico della vitamina D totale rispetto alla quota libera, che rappresenta la quota biologicamente attiva. Sono necessari ulteriori studi scientifici per confermare i nostri risultati.

Parole chiave: Vitamina D, Vitamina D *binding-protein*, asma allergico.

Summary: Recent discoveries about the distribution of vitamin D receptor in all human tissues and about vitamin D pleiotropic effects resulted in a growing interest in this hormone. Many effects of vitamin D are independent from the feedback system between bones and endocrine system and from serum levels of calcium, phosphorus and parathormone. Vitamin D deficiency can cause respiratory infections and asthma exacerbations. Vitamin D binding protein (DBP) is the main carrier of serum vitamin D and its metabolites. 25(OH)D is a marker of the vitamin metabolic status, as it is mostly carried by DBP. Only 10% of vitamin D is bound to other transport proteins such as albumin, while a small part circulates free in serum. Aim of our study is to determine serum total and free vitamin D levels in a group of children with allergic asthma compared to the general population in order to verify whether reduced total vitamin D levels are related to low free vitamin D levels. Our results showed no statistically significant difference in total and free vitamin D levels between asthmatic and non-asthmatic children. Our attention then focused on the reliability of the total vitamin D blood value compared to the free vitamin D value, which represents the biologically active portion. More studies are needed to confirm our findings.

Key words: Vitamin D, Vitamin D binding-protein, allergic asthma.

La recente scoperta che tutti i tessuti del corpo umano hanno recettori per la vitamina D e che la vitamina D ha effetti pleiotropici ha suscitato un crescente interesse per questo ormone. Si è scoperto che molti effetti della vitamina D sono indipendenti dal ciclo a *feedback* tra osso e sistema endocrino e dai livelli sierici di calcio, fosforo e paratormone. Recenti studi indicano che la carenza di vitamina D è associata a molte condizioni non riguardanti l'osso, come cancro, malattie autoimmuni, sindrome metabolica, malattie cardiovascolari e disturbi respiratori (1). Con il termine vitamina D indichiamo un gruppo di steroidi liposolubili, di cui la vitamina D₃ o colecalciferolo è il componente più importante per l'uomo (2). Il colecalciferolo può essere

assunto dall'uomo tramite gli alimenti oppure sintetizzato a livello cutaneo dopo esposizione alle radiazioni solari UVB. In realtà la quota di vitamina D assunta con gli alimenti è davvero scarsa e la fonte principale di vitamina per l'uomo è la luce solare. Numerosi fattori influenzano l'efficacia delle radiazioni solari, come la pigmentazione cutanea, la latitudine, il momento della giornata e la stagione dell'anno in cui ci si espone al sole, l'inquinamento atmosferico, la percentuale di cute esposta, il tipo di vestiario e l'utilizzo di filtri solari. Studi osservazionali in adulti e bambini sani hanno documentato una diffusa insufficienza di vitamina D nei bambini neri ispanici e non, con un andamento stagionale che dimostra livelli sierici più alti in estate (3, 4). Numerose evidenze epidemiologiche mostrano come i soggetti obesi siano una categoria a rischio di sviluppo di ipovitaminosi D. Il tessuto adiposo costituisce infatti il sito di deposito della 25(OH)D, sostanza liposolubile, che quindi si trova in concentrazioni sieriche ridotte (5). Attualmente gli studi indicano che l'obesità determina una riduzione dei livelli di vitamina D e non che la sua carenza predisponga all'obesità. L'esatta natura del rapporto tra obesità e deficit di vitamina D non è ancora del tutto chiara e le molecole chiave alla base di questo processo non sono perfettamente conosciute. Walker et al. hanno supposto che l'anello di congiunzione tra obesità e carenza di vitamina D sia l'adinopectina, un'adipochina prodotta dal tessuto adiposo, i cui livelli risultano essere ridotti nei soggetti obesi che presentino un deficit di vitamina D (6). Il deficit di vitamina D nel bambino obeso può incrementare la resistenza all'insulina, punto di partenza per lo sviluppo della sindrome metabolica. I pochi studi condotti sulla supplementazione di vitamina D nel bambino obeso suggeriscono che essa sia in grado di ridurre il rischio di insulino-resistenza e quindi di sindrome metabolica. La carenza di vitamina D può anche essere secondaria a celiachia, fibrosi cistica con malassorbimento ed utilizzo di farmaci come anticonvulsivanti, rifampicina ed antiretrovirali. La vitamina D è strettamente associata alla risposta contro infezioni diverse e la sintesi tessuto-specifica della forma attiva della vitamina D è implicata nella risposta immunitaria sia innata sia adattativa. È stato dimostrato che la vitamina D ha proprietà immuno-modulatorie potenti, esercitando un'azione d'inibizione della produzione di citochine pro-infiammatorie e di induzione della sintesi del peptide antimicrobico sulle cellule del sistema immunitario innato (7). Questo peptide è centrale nella difesa dell'ospite contro patogeni respiratori (8). La vitamina D sembra anche rafforzare la barriera fisica epiteliale, facilitando così le difese naturali (9). Inoltre modula il sistema immunitario adattativo con effetti diretti sull'attivazione delle cellule T e su fenotipo e funzione delle cellule presentanti l'antigene. I livelli di vitamina D sono associati ad una riduzione dose-dipendente della trascrizione di citochine Th-1 (IL-2, INF- γ) e ad un'aumentata espressione di citochine Th-2 (IL-4) (2,7,8). In conclusione la vitamina D è un modulatore della funzione innata ed adattativa del sistema immunitario e ha un ruolo chiave nell'equilibrio Th1-Th2. A causa del noto ruolo immunomodulante del recettore della vitamina D (VDR) e della sua associazione con severe malattie immuno-mediate, il gene che codifica per il VDR potrebbe essere responsabile della suscettibilità all'asma. Alcuni studi identificano le varianti del gene VDR come fattore di rischio genetico per asma/atopia (10). Vi sono numerosi studi sul ruolo della vitamina D nella difesa contro le infezioni delle vie aeree superiori ed inferiori. La carenza di vitamina D può essere causa di infezioni respiratorie e scatenare riacutizzazioni asmatiche (11). Livelli di vitamina D <30 ng/ml sono associati ad aumentata reattività delle vie aeree superiori e ad elevati livelli sierici di eosinofili e di IgE (12). Un secondo aspetto importante nel rapporto vitamina D-asma è la compromissione polmonare. I bambini con insufficienti livelli di vitamina D hanno un FEV₁ medio inferiore rispetto ai bambini con livelli normali (13). Un terzo aspetto relativo al rapporto vitamina D-asma riguarda il possibile ruolo della vitamina D nel rimodellamento delle vie aeree. È stato dimostrato che la vitamina D influenza l'espressione genica delle cellule muscolari lisce bronchiali, con effetti su rimodellamento, crescita e sopravvivenza cellulare, morfogenesi e matrice extracellulare (14). I livelli di vitamina D possono anche influenzare l'efficacia della terapia anti-asma. Bassi livelli di vitamina D, infatti, sono correlati ad un maggior uso di corticosteroidi per via orale o inalatoria. Una spiegazione potrebbe derivare dal fatto che la vitamina D modula gli effetti dei glucocorticoidi (15). La

vitamina D sembra anche essere coinvolta nello sviluppo di allergie alimentari e numerose malattie della pelle, come la psoriasi e l'eczema.

È stato dimostrato che la vita fetale è di fondamentale importanza per lo sviluppo futuro di malattie croniche come l'asma e le allergie. Numerosi sono gli studi di associazione tra asma infantile e/o sviluppo del sistema immunitario e l'assunzione materna di alcuni nutrienti durante la gravidanza (selenio, vitamina E, acidi grassi polinsaturi) (16,17). La vitamina D è stata implicata nello sviluppo e maturazione del sistema polmonare ed è stato suggerito che ci sia un sistema alveolare paracrino (18).

VITAMINA D BINDING PROTEIN

La vitamina D *binding protein* (DBP) è il principale *carrier* plasmatico della vitamina D e dei suoi metaboliti. La forma 25(OH)D è usata come *marker* dello stato metabolico della vitamina, che circola per gran parte legata alla DBP, per circa il 10% ad altre proteine di trasporto, come l'albumina, e solo in minima parte (l'1% circa) libera nel plasma. La DBP presenta almeno tre funzioni (19):

- inibisce la formazione di actina F (filamentosa), che viene rilasciata dalle cellule danneggiate e che induce vaso-occlusione;
- aumenta l'effetto chemiotattico dei peptidi del complemento nei confronti dei neutrofili e del complemento;
- attiva i macrofagi in seguito alla sua conversione in fattore di attivazione macrofagico da parte di enzimi linfocitari.

La DBP è una α_2 -globulina sierica con un peso molecolare di 52-59 kDa, è costituita di 458 aminoacidi e presenta tre domini, di cui due legano la vitamina D. Il gene che codifica la proteina (GC) è localizzato sul braccio lungo del cromosoma 4, contiene 13 esoni e 12 introni e fa parte di un *cluster* di geni che include anche quelli dell'albumina e dell' α -fetoproteina. Il GC è caratterizzato da numerosi polimorfismi a singolo nucleotide responsabili delle varianti fenotipiche della proteina, di cui le più frequenti sono GC1F, GC1S e GC2 (20). I polimorfismi influenzano sia l'attività intrinseca della proteina, sia la sua capacità di legame alla vitamina D. La variante GC2, ad esempio, mostra una minore tendenza ad essere convertita nel fattore di attivazione dei macrofagi, da cui deriva una minore attività macrofagica. La biodisponibilità di vitamina D dipende dalla concentrazione della DBP o di altre proteine, quali l'albumina, e dalla differente affinità delle diverse isoforme di DBP per la vitamina D. La forma biodisponibile è la quota di vitamina D non legata alla DBP, ossia la quota costituita dalla porzione libera più quella legata all'albumina, in considerazione della debole affinità per quest'ultima. Nei soggetti sani la concentrazione plasmatica di DBP è di 300-600 $\mu\text{g/ml}$. La sua sintesi epatica è estrogeno-dipendente ed aumenta significativamente durante la gravidanza e la terapia estrogenica. Mentre la vitamina D ha un'emivita di 12 giorni, la DBP ha un'emivita plasmatica più breve (circa 2.5 giorni). La DBP è rimossa dal circolo da diversi tessuti tra cui fegato, rene, muscolo scheletrico, cuore, intestino, polmone ed osso. In condizioni di malnutrizione, sindrome nefrosica o epatopatie, i livelli sierici di DBP sono ridotti per diminuita sintesi o eccessiva perdita della stessa. A differenza di altre proteine plasmatiche, non sono state osservate variazioni di concentrazione della DBP nel corso della vita. Nei bambini obesi è stata da sempre riscontrata una riduzione dei livelli totali di 25(OH)D circolante. Recenti studi hanno però dimostrato che la quota di vitamina D biodisponibile, e dunque biologicamente attiva, nei bambini obesi è simile a quella dei non obesi. Nei bambini obesi è stata però riscontrata una riduzione della concentrazione di DBP inversamente proporzionale all'aumento di insulina, suggerendo un possibile ruolo dell'insulino-resistenza nella soppressione della produzione della DBP come meccanismo di compenso in modo da mantenere sufficienti i valori di vitamina D biodisponibile. Una significativa correlazione è presente anche tra livelli di adiponectina e di DBP (21). Numerosi studi stanno concentrando l'attenzione sull'influenza che la vitamina D e la DBP possano avere sullo sviluppo di patologie polmonari, quali la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO),

l'asma e la tubercolosi (22). L'attivazione dei macrofagi e dell'infiammazione neutrofila sono alcune delle attività svolte dalla DBP e possono rilevarsi cruciali nella fisiopatologia delle patologie infiammatorie ed infettive a carico del polmone. Dato l'elevato polimorfismo del gene codificante la DBP, sono state identificate differenze di funzione della proteina che potrebbero aumentare o diminuire il rischio di queste patologie. Ad esempio, nell'insorgenza della BPCO sembrano avere un possibile ruolo le diverse varianti del gene GC. In particolare, la variante GC1S non è stata associata a BPCO in nessun gruppo razziale, la variante GC1F è stata associata con vari fenotipi di BPCO nella popolazione asiatica e la variante GC2 si è rilevata protettiva nei caucasici (23). Anche nell'asma la vitamina D e la DBP sembrano svolgere un importante ruolo. Ad esempio, Bratke et al. hanno riportato un aumento della DBP e della vitamina D nel secreto bronchiolo-alveolare di soggetti con asma allergico moderato (24). Altri studi hanno osservato come la variante GC2 rappresenti un fattore di rischio per asma nella popolazione cinese (25). Navas-Nazario et al. hanno osservato che il genotipo GC1S è protettivo nei bambini ispanici, mentre non hanno identificato alcuna correlazione tra genotipi ad alto rischio di sviluppare asma e livelli circolanti di vitamina D (26). Sono necessari ulteriori studi per chiarire il meccanismo con il quale alcuni genotipi influenzano la capacità della DBP di legare la vitamina D e, quindi, modificare la quota di vitamina D biodisponibile.

LA NOSTRA ESPERIENZA

La maggior parte degli studi condotti sull'associazione tra vitamina D ed asma si concentrano sui livelli circolanti totali di vitamina D, senza misurare né la sua quota libera né la concentrazione di DBP. Scopo del nostro studio è valutare i livelli di vitamina D totale e libera in un gruppo di bambini con asma allergico, con l'obiettivo di verificare se i loro livelli di vitamina D totale siano ridotti rispetto alla popolazione generale e, inoltre, se a ridotti livelli di vitamina D totale corrispondano anche bassi livelli di vitamina D libera. Abbiamo inoltre valutato il rapporto esistente tra livelli di vitamina D e grado di controllo della sintomatologia asmatica determinato con l'*asthma control test* (ACT), funzionalità respiratoria valutata mediante esame spirometrico basale e dopo somministrazione di 400 µg di salbutamolo per via inalatoria ed infiammazione eosinoflica bronchiale determinata mediante misurazione dell'ossido nitrico esalato. I pazienti reclutati sono stati suddivisi in asmatici e non asmatici. I primi hanno effettuato prelievo ematico per il dosaggio di paratormone, albumina, IgE totali, vitamina D totale, vitamina D libera e DBP. I risultati non hanno evidenziato differenze statisticamente significative nei livelli di vitamina D totale e libera tra soggetti asmatici e non. In particolare, non è stata riscontrata una correlazione inversa tra livelli di vitamina D totale e libera e gravità dell'asma, punteggio ACT o funzionalità respiratoria. I valori di DBP erano tendenzialmente più elevati nei pazienti con più basso FVC all'esame spirometrico, anche se tale correlazione non era statisticamente significativa. In conclusione, nei pazienti asmatici non sono stati riscontrati livelli di vitamina D totale e libera ridotti rispetto ai non asmatici. Con il nostro studio abbiamo voluto approfondire il rapporto tra vitamina D ed asma, tenendo conto del complesso metabolismo di tale vitamina. La nostra attenzione si è focalizzata sul valutare l'affidabilità del valore ematico della vitamina D totale rispetto alla quota libera, che rappresenta la quota biologicamente attiva. Sono necessari ulteriori studi per confermare i nostri risultati.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Holick MF. *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med 2007; 357: 266-281.
- (2) Di Mauro G, Saggese G, Vierucci F, et al. . *CONSENSUS 2015-Vitamina D in età pediatrica*. Ped Prev Soc; Supp 3 2015; ISSN 1970: 8165.
- (3) Mansbach JM, Ginde AA, Camargo CA. *Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D?* Pediatrics 2009; 124: 1404-1410.
- (4) Gordon CM, De Peter KC, Feldman AH, et al. *Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents*. Arch Pediatr Adolesc Med 2004; 158: 531-537.
- (5) Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, et al. *Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts*. PLoS Med 2013; 10: e1001383.
- (6) Walker GE, Ricotti R, Roccio M, et al. *Pediatric obesity and vitamin D deficiency: a proteomic approach identifies multimeric adiponectin as a key link between these conditions*. PLoS One 2014; 9: e83685.
- (7) Adams JS, Hewison M. *Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008; 4: 80-90.
- (8) White JH. *Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future*. J Steroid Biochem Mol Biol 2010; 121: 234-238.
- (9) Schwalfenberg GK. *A review of the critical role of vitamin D in the functioning of the immune system and the clinical implications of vitamin D deficiency*. Mol Nutr Food Res 2011; 55: 96-108.
- (10) Poon A, Laprise C, Jimnez-Corona A, et al. *Comparative genetic study of tuberculosis and asthma susceptibilities*. Am J Hum Genet 2003; 73: S385.
- (11) Jartti T, Ruuskanen O, Mansbach JM, et al. *Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with increased risk of viral coinfections in wheezing children*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1074-1076.
- (12) Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica*. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 765-771.
- (13) Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. *Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the childhood asthma management program study*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 52-58.
- (14) Bossé Y, Maghni K, Hudson TJ. *1 α ,25-dihydroxy-vitamin D₃ stimulation of bronchial smooth muscle cells induces autocrine, contractility, and remodeling processes*. Physiol Genomics 2007; 29: 161-168.
- (15) Bossé Y, Lemire M, Poon AH, et al. *Asthma and genes encoding components of the vitamin D pathway*. Respir Res 2009; 10: 98.
- (16) Marin L, Dufour ME, Nguyen TM, et al. *Maturation changes induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in type II cells from fetal rat lung explants*. Am J Physiol 1993; 265: 45-52.
- (17) Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, et al. *1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 bisphosphatase*. J Steroid Biochem Mol Biol 2004; 89-90: 93-97.
- (18) Sakurai R, Shin E, Fonseca S, et al. *1 α ,25(OH)₂D₃ and its 3-epimer promoter at lung alveolar epithelial-mesenchymal interactions and inhibit lipofibroblast apoptosis*. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009; 297: 496-505.
- (19) Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, et al. *Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc – globulin) and its polymorphism*. Clin Chim Acta 2006; 372: 33-42.
- (20) Braun A, Bichlmaier R, Cleve H. *Molecular analysis of the gene for the human vitamin D-binding protein (group-specific component): allelic differences of the common genetic Gc types*. Hum Genet 1992; 89: 401-406.
- (21) Miraglia del Giudice E, Grandone A, Cirillo G, et al. *Bioavailable vitamin D in obese children: the role of insulin resistance*. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 3949-3955.

- (22) Chishimba L, Thickett DR, Stockley RA, et al. *The vitamin D axis in the lung: a key role for vitamin D-binding protein*. Thorax 2010; 65: 456-462.
- (23) Hersh CP, Demeo DL, Lange C, et al. *Attempted Replication of Reported Chronic Obstructive Pulmonary Disease Candidate Gene Associations*. Am J Respir Cell Mol Biol 2005; 33: 71-78.
- (24) Bratke K, Wendt A, Garbe K, et al. *Vitamin D binding protein and vitamin D in human allergen-induced endobronchial inflammation*. Clin Exp Immunol 2014; 177: 366-372.
- (25) Li F, Jiang L, Willis-Owen SA, et al. *Vitamin D binding protein variants associate with asthma susceptibility in the Chinese han population*. BMC Med Genet 2011; 12: 103.
- (26) Navas-Nazario A, Li F, Shabanova V, et al. *Effect of Vitamin D Binding Protein (DBP) Genotype on the Development of Asthma in Children*. Ann Allergy Asthma Immunol 2014; 112: 519-524.

Ventilazione assistita nelle malattie neuromuscolari

Lung function tests in uncooperative children

Serena Caggiano, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Maria Beatrice Chiarini Testa, Serena Soldini, Renato Cutrera

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

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

Riassunto: L'insufficienza respiratoria cronica (IRC), che generalmente caratterizza la storia naturale delle malattie neuromuscolari, è una delle principali indicazioni alla ventilazione assistita.

In questi pazienti l'IRC è determinata principalmente dal deficit di pompa muscolare.

Tuttavia la scoliosi, l'aumento della rigidità della cassa toracica e le microatelettasie polmonari concorrono ad aumentare il lavoro respiratorio. Lo scopo della ventilazione meccanica (VM) è di assistere i muscoli respiratori, migliorare l'ipercapnia notturna e gli scambi gassosi diurni, prevenire le atelettasie ed incrementare la pervietà delle vie aeree. La letteratura dispone di esperienze e linee guida inerenti la VM focalizzate in particolare su due delle patologie neuromuscolari più diffuse: la distrofia muscolare di Duchenne e l'atrofia muscolare spinale.

Una buona ventilazione prevede la scelta del ventilatore, della modalità e del setting ventilatorio più adeguato al paziente. In considerazione del *comfort* che riesce a fornire al malato, la ventilazione non invasiva (NIV) è spesso il primo approccio considerato, prevedendo la selezione attenta dell'interfaccia più adatta. In caso di fallimento della NIV, aumentato fabbisogno o controindicazioni in atto, la ventilazione invasiva è l'intervento terapeutico in grado di fornire l'assistenza ventilatoria necessaria. La VM, in un contesto di valida assistenza multidisciplinare, si è dimostrata in grado di poter incrementare la sopravvivenza dei pazienti neuromuscolari.

Parole chiave: Ventilazione assistita, Ventilazione Non Invasiva, Ventilazione Invasiva, Malattie neuromuscolari, Atrofia Muscolare Spinale, Distrofia Muscolare di Duchenne.

Summary: Chronic respiratory failure (CRF) in neuromuscular disorders is one of the indication for mechanical ventilation (MV). In these patients, CRF is mainly due to muscular pump deficit. However, scoliosis, increased chest stiffness and pulmonary microatelectasis may increase breathing work. Aims of MV are to assist breathing muscles, improve nocturnal hypercapnia and diurnal gas exchange, prevent atelectasis and improve airway patency. Several publications and guidelines on MV are currently available, particularly in two of the most common neuromuscular diseases: Duchenne muscular dystrophy and spinal muscular atrophy. Adequate ventilation relies on the selection of the most appropriate mode and ventilator settings according to the patient's needs. Due to its comfort to the patient, non-invasive ventilation (NIV) is often considered the first approach, that requires careful selection of the most suitable interface. In the case of NIV failure, increased needs or contraindications, invasive ventilation is the therapeutic intervention of choice to provide the necessary assistance. MV has proved to increase the survival of neuromuscular patients in a setting of effective multidisciplinary assistance.

Key words: Mechanical ventilation, Non Invasive Ventilation, Invasive ventilation, Neuromuscular disorders, Spinal Muscular Atrophy, Duchenne Muscular Dystrophy.

INTRODUZIONE

Le patologie neuromuscolari rappresentano la causa più frequente d'insufficienza respiratoria cronica (IRC) in età pediatrica, tale da richiedere il ricorso alla ventilazione meccanica (VM). Nella tabella 1 sono riportate le principali patologie neuromuscolari in relazione alla localizzazione del danno.

Tab. 1. Patologie neuromuscolari che possono essere causa di insufficienza respiratoria cronica.

MIDOLLO SPINALE

Lesione del midollo cervicale post-traumatica
Siringomielia
Mielite trasversa

MOTONEURONE

Atrofie muscolo spinali (SMA I, II, III)
Poliomielite
Sindrome post-poliomielite

NEUROMIOPATIE PERIFERICHE

Lesione del nervo frenico post-intervento cardiocirurgico
Sindrome di *Charcot Marie Tooth*
Sindrome di *Guillain-Barrè*

GIUNZIONE NEURO-MUSCOLARE

Miastenia

MUSCOLO

Distrofie Muscolari: di Duchenne; di Beker; dei cingoli; fascio-scapolo-omeroale; di *Emery-Dreyfuss*; distrofie muscolari congenite (CDM merosino-negativa, CDM con sindrome del rachide rigido, CDM di Ullrich); distrofia miotonica congenita

Miopatie congenite: nemalinica; centronucleare; miotubulare

Miopatie mitocondriali

Dermatomiosite giovanile

Per garantire una ventilazione spontanea efficace, il centro del respiro controlla l'equilibrio tra la *performance* dei muscoli respiratori ed il carico respiratorio, determinato a sua volta dalle caratteristiche dei polmoni, delle vie aeree e della gabbia toracica (1). L'IRC può essere causata, quindi, da differenti condizioni, tra cui il deficit di pompa muscolare, l'insufficienza d'organo polmonare ed i disordini del controllo centrale della respirazione. In questi pazienti, l'incremento del carico respiratorio può essere causato da un progressivo aumento della rigidità della gabbia toracica, le micro/macro-atelettasie polmonari secondarie ai movimenti toracici insufficienti e la ridotta *clearance* delle secrezioni. La scoliosi toracica, secondaria alla debolezza dei muscoli paravertebrali, può aggravare questo squilibrio perché aumenta il carico respiratorio, aggiungendo uno svantaggio meccanico ai muscoli intercostali ed al diaframma. Al fine di risolvere l'ipoventilazione alveolare, in presenza di questo scompenso il centro del respiro induce un aumento dello sforzo dei muscoli respiratori, destinato tuttavia a divenire insufficiente con il progredire della debolezza muscolare (figura 1).

Fig. 1. Principali fattori causanti insufficienza respiratoria cronica.



Il sonno è una potenziale situazione di pericolo poiché determina cambiamenti fisiologici della dinamica respiratoria, favorendo un incremento del *mismatch* ventilazione/perfusione, un aumento delle resistenze delle vie aeree, una riduzione della capacità funzionale residua ed una sensibilità ridotta dei chemocettori e del *drive* respiratorio. Laddove il diaframma è risparmiato, si assiste ad una graduale compromissione dei muscoli intercostali e della muscolatura delle

alte vie aeree. Tuttavia, nei pazienti affetti da patologie neuromuscolari in cui è presente un coinvolgimento diaframmatico, il rischio d'ipoventilazione notturna aumenta fortemente e richiede l'esecuzione precoce dello studio del sonno (2, 3). Il sonno REM rappresenta un ulteriore *challenge* per la respirazione, in quanto caratterizzato da un'ulteriore riduzione, seppur ciclica e quindi intermittente, della funzione respiratoria in tutte le componenti già descritte.

Nel caso dell'IRC associata a disordine della ventilazione, l'ipercapnia insorge in modo progressivo ed è inizialmente esclusivamente notturna e presente solo nelle fasi di sonno REM (ipercapnia intermittente). Con il progredire dell'IRC, però, l'ipercapnia tende ad estendersi anche alle fasi di sonno NREM, esitando nell'ipoventilazione notturna. Ne derivano disordini respiratori legati al sonno caratterizzati proprio da ipoventilazione. Nello stadio successivo, l'IRC tende a coinvolgere anche le ore giornaliere, con il riscontro di un'ipercapnia notturna e diurna (3).

LA VENTILAZIONE ASSISTITA

In questo contesto, gli obiettivi della VM sono la correzione dell'ipoventilazione, il miglioramento della funzione dei muscoli respiratori e la riduzione del carico di lavoro del sistema respiratorio.

La VM è indicata come trattamento dell'insufficienza respiratoria acuta oppure in caso di ri-acutizzazione di una forma di IRC. Tuttavia, essa può essere iniziata anche elettivamente in caso di comparsa progressiva di differenti gradi di IRC o per la gestione di disturbi respiratori nel sonno con ipercapnia (4). Un approccio non invasivo può essere considerato nei pazienti con ipoventilazione sia notturna, sia diurna. Con la ventilazione non invasiva (NIV) il supporto ventilatorio è fornito al paziente tramite un'interfaccia costituita generalmente di una maschera nasale, oronasale o facciale. La NIV lascia intatte le vie respiratorie superiori, consentendo di evitare lesioni alle corde vocali o alla trachea, salvaguarda i meccanismi di difesa delle vie respiratorie e permette al paziente di alimentarsi, parlare ed eliminare in modo efficace le secrezioni.

Tra le possibili complicanze locali della NIV devono essere considerate le lesioni cutanee, come decubiti, ulcere, necrosi ed irritazione corneale e della mucosa orale e/o nasale e, nei casi di trattamento protratto, l'ipoplasia medio-facciale. In presenza di alcune situazioni è controindicato l'utilizzo della NIV e preferibile, invece, l'uso della ventilazione meccanica invasiva (VMI). Queste sono:

- presenza di disordini della deglutizione;
- storia personale di episodi di inalazione o di paralisi delle corde vocali;
- aumentata produzione di secrezioni bronchiali;
- patologie respiratorie ad evoluzione ingravescente;
- scarsa o assente tolleranza alla NIV;
- fallimento della NIV o elevato livello di dipendenza dalla VM ($\geq 16-20$ ore) (5).

Nella VMI le vie respiratorie superiori sono bypassate tramite l'utilizzo di una via aerea artificiale, come il tubo endotracheale, la maschera laringea o il tubo tracheostomico.

DATI INTERNAZIONALI

Dai dati della letteratura emerge che l'uso della VM è in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti neuromuscolari e di rallentarne il declino funzionale (6-10).

Tuttavia, gli studi sono stati focalizzati prevalentemente su casi di distrofia muscolare di Duchenne (DMD) ed atrofia muscolare spinale (SMA). Nello studio di Goodwin et al, la DMD, la SMA tipo 1 e 2 e la miopatia nemalinica rappresentano le patologie neuromuscolari più frequentemente sottoposte a NIV (11).

Chatwin et al. hanno analizzato retrospettivamente una casistica che comprendeva 254 bam-

bini affetti da patologia neuromuscolare trattati con NIV tra il 1993 ed il 2011, riscontrando risultati notevoli in termini di sopravvivenza a favore della ventilazione a lungo termine (12). Questo studio ha riportato che 1/3 dei pazienti affetti da DMD sopravviveva fino a 30-40 anni, le miopatie e le distrofie congenite erano in grado di raggiungere l'età adulta ed, infine, anche i pazienti affetti da SMA 1 e 2 presentavano un incremento significativo della sopravvivenza. Infatti, prima dell'avvento della VM i bambini affetti da SMA tipo 1 avevano un'aspettativa di vita di circa 2 anni (13). Ad oggi, anche se allungare la vita di questi pazienti può non essere lo scopo primario delle terapie, è stato osservato che nei soggetti con SMA tipo 1 necessitanti il supporto ventilatorio dopo i primi 9 mesi di vita vi è una maggior sopravvivenza oltre i 2 anni di vita, incremento non osservato nei bambini che hanno avuto bisogno di assistenza ventilatoria ad un'età inferiore (14). L'età di inizio della NIV si è dimostrata un fattore prognostico anche nel caso della DMD, in cui i pazienti ventilati ad un'età ≥ 19 anni hanno presentato un andamento più favorevole della malattia (15). Sicuramente in quest'ultimi il trattamento chirurgico della scoliosi, la terapia steroidea, la fisioterapia ed il trattamento della cardiomiopia dilatativa avevano contribuito a ritardare l'occorrenza della VM. Anche in questa patologia, la VMI è indicata quando la NIV diventa insufficiente, per esempio con l'aggravarsi dei disordini della deglutizione (16).

Buoni risultati sono stati osservati anche nelle distrofie e nelle miopatie congenite, anche se, per l'eterogeneità delle patologie, è difficile eseguire paragoni in termini di sopravvivenza.

In generale, si è visto che la sopravvivenza dei pazienti trattati con NIV è significativamente maggiore rispetto ai soggetti sottoposti a VMI (17). L'età mediana di inizio della ventilazione è significativamente più bassa nei pazienti in VMI rispetto ai soggetti in NIV (18). L'uso della NIV favorisce la riduzione annuale del numero di visite in pronto soccorso e dei giorni di degenza in ospedale e soprattutto in terapia intensiva, nonché sembra associarsi ad una minore mortalità rispetto alla VMI (19).

Nella *survey* condotta in Italia nel 2007, Racca et al hanno confermato l'età mediana inferiore all'inizio della VMI rispetto alla NIV (1.0 *versus* 8.0 anni) (19), ribadendo che le malattie neuromuscolari, seguite dalle patologie respiratorie croniche, rappresentano le indicazioni più frequenti alla VM e che i pazienti ventilati per 12 o più ore al giorno sono più frequentemente tracheostomizzati e ventilati in VMI (20).

LINEE GUIDA

L'indicazione ad iniziare la NIV viene posta in bambini o adulti affetti da patologia neuromuscolare con ipoventilazione notturna o ipercapnia diurna (21). Nei pazienti più piccoli si preferisce usare ventilatori pressometrici, in cui la variabile di controllo è la pressione, poiché più semplici da usare, ed impostare un tempo inspiratorio fisso al fine di garantire una ventilazione assistita.

Nei pazienti più grandi, che richiedono una ventilazione diurna con boccaglio e/o tecniche di assistenza alla tosse effettuabili con l'aiuto dello stesso ventilatore, talvolta si preferiscono modalità volumetriche, in cui ad ogni atto respiratorio il ventilatore garantisce al paziente un predeterminato volume corrente, oppure ibride. Quando si usano le maschere facciali è necessario disporre di valvole anti-asfissia, che consentano di respirare l'aria ambiente qualora il ventilatore smetta di funzionare. Nei bambini più piccoli o comunque nei pazienti incapaci di rimuovere la maschera oronasale autonomamente, occorre sempre considerare il rischio di vomito ed inalazione.

A seconda dell'autonomia respiratoria del paziente, si sceglierà se impostare una ventilazione spontanea, assistita o controllata. La ventilazione positiva bifasica (BiPAP) delle vie aeree è una modifica introdotta da Sanders e Kern nel 1990, basandosi sulla teoria fisiologica che le forze coinvolte nel collasso delle vie aeree superiori sono diverse durante l'inspirazione e l'espiazione (22). Le BiPAP erogano una pressione positiva inspiratoria più alta di quella espiratoria, ove una pressione espiratoria minima di 4 cmH₂O serve ad evitare il *re-breathing* della CO₂ espirata.

La pressione inspiratoria ottimale, invece, sarà quella che determina un'adeguata espansione toracica e la risoluzione del respiro paradossale. Nei malati neuromuscolari, una modalità ventilatoria *bi-level* è in grado di assistere e defaticare il paziente durante la respirazione.

Se il supporto ventilatorio è richiesto per più di 16 ore al giorno, è doveroso fornire il paziente di due ventilatori per assicurare la VM in caso di guasto di uno degli apparecchi.

Una volta iniziata la VM, è indicato eseguire una polisonnografia o un'ossicapnografia per valutare l'effettiva risoluzione dell'ipoventilazione notturna ed eventualmente apportare le modifiche necessarie al *setting* del ventilatore; i controlli successivi saranno stabiliti, sulla base dell'andamento clinico del paziente, entro i 12 mesi successivi (20).

Bisogna sempre valutare l'adeguatezza delle interfacce o dei tubi tracheostomici al fine di evitare o minimizzare le complicanze cutanee, facciali e tracheali.

LINEE GUIDA SULLA DMD

Le più recenti raccomandazioni sulla diagnosi e la gestione della DMD forniscono le indicazioni ai vari interventi respiratori, suddivise per *step* (23, 24). Nello *step* 3 vengono elencati i criteri per il trattamento con NIV. Nel dettaglio, la NIV notturna è indicata in un paziente che presenti una delle seguenti condizioni:

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

In condizioni ottimali, l'uso del reclutamento dei volumi polmonari (*step* 1) e delle tecniche di assistenza alla tosse (*step* 2) dovrebbe sempre precedere l'inizio della NIV.

Nello *step* 4 vengono riportate le indicazioni ad associare la ventilazione nelle ore diurne alla NIV notturna.

La ventilazione diurna è indicata in caso di anomalie della deglutizione secondarie alla dispnea, che è alleviata dall'assistenza ventilatoria, o se il paziente presenta impossibilità a finire una frase a causa di mancanza di respiro e/o sintomi da ipoventilazione, con SpO₂ basale <95% e/o CO₂ ematica >45 mmHg in veglia. La NIV continua, associata a tecniche di assistenza meccanica alla tosse, può facilitare l'estubazione endotracheale in pazienti che siano stati intubati durante una riacutizzazione o una procedura anestesiológica; essa dovrebbe essere sostituita quanto prima, se possibile, dalla NIV notturna.

Lo *step* 5, infine, fornisce le indicazioni all'esecuzione della tracheostomia. Esse comprendono:

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

CONSENSUS SMA

Il "Consensus Statement for Standard of Care in Spinal Muscular Atrophy" (Consensus SMA) riporta l'algoritmo per la gestione dei problemi respiratori dei pazienti con SMA (25).

Esso considera ed associa la storia naturale, l'inquadramento del paziente e gli interventi consigliati in maniera graduale. In caso di comparsa di disturbi respiratori del sonno REM-cor-

relati associati a presenza di tosse inefficace o picco di flusso durante la tosse ridotto, sono consigliati l'esecuzione di radiografia del torace, lo studio del sonno ed il trattamento con NIV. L'indicazione alla NIV viene rafforzata in presenza di disturbi respiratori del sonno REM- e NREM-correlati, associati a disfunzione della deglutizione (in tal caso è indicata anche l'esecuzione dei test di valutazione della deglutizione) e/o ad infezioni respiratorie.

Infine, è consigliata la NIV notturna o continua in caso di insufficienza ventilatoria anche diurna, in considerazione dell'aumentato rischio di morte in questi casi.

Nel 2015 è stato pubblicato il documento "1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III" (26). In questa *consensus* sono state formulate indicazioni specifiche e separate relativamente agli aspetti pediatrici (SMA tipo 1 e 2). Per la SMA tipo 1 vengono suggerite due opzioni terapeutiche:

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

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

Nei pazienti affetti da SMA tipo 2, la NIV è indicata nei casi di ipercapnia diurna, disturbi respiratori del sonno con eventuale ipercapnia, respiro paradossale e deformità della gabbia toracica, infezioni respiratorie ricorrenti che richiedono ricoveri ospedalieri (>3/anno) e crescita insufficiente. Nei pazienti che già utilizzano la NIV notturna, i criteri per associare anche la NIV diurna sono sovrapponibili a quelli elencati per la DMD.

CONCLUSIONI

Le malattie neuromuscolari si associano a IRC ipossiémica e/o ipercapnica.

È bene ricordare che in questi casi l'IRC è caratterizzata prevalentemente dall'ipoventilazione alveolare; pertanto, la sola ossigenoterapia non è efficace, dimostrandosi al contrario potenzialmente pericolosa, potendo causare indirettamente aumento della ritenzione di CO₂. La VM si pone come il trattamento più adeguato ed efficace nel controllare i sintomi secondari all'ipoventilazione notturna e/o diurna, ridurre il lavoro respiratorio, assistere i muscoli respiratori, prevenire le atelettasie e migliorare la pervietà delle vie aeree, riducendo il numero delle ospedalizzazioni causate dalle infezioni respiratorie. Per raggiungere tali risultati, oltre ad un appropriato settaggio del ventilatore, è necessario educare le famiglie affinché siano collaboranti e ben addestrate, affiancando sempre alla VM un'efficace fisioterapia respiratoria.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Fauroux B, Khirani S. *Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective*. *Respirology* 2014; 19: 782-791.
- (2) Fauroux B. *Noninvasive ventilation in cystic fibrosis*. *Expert Rev Resp Med* 2010; 4: 39-46.
- (3) Khatwa UA, Dy FJ. *Pulmonary Manifestations of Neuromuscular Diseases*. *Indian J Pediatr* 2015; 82: 841-851.
- (4) Pavone M, Verrillo E, Caldarelli V, et al. *Non-invasive positive pressure ventilation in children*. *Early Human Development* 2013; 89: 25-31.
- (5) Amin RS, Fitton CM. *Tracheostomy and Home Ventilation in Children*. *Semin Neonatol* 2003; 8: 127-135.
- (6) Chatwin M, Bush A, Simonds AK. *Outcome of goal-directed non-invasive ventilation and mechanical insufflation/exsufflation in spinal muscular atrophy type 1*. *Arch Dis Child* 2011; 96: 426-432.

- (7) Eagle M, Baudouin SV, Chandler C, et al. *Survival in Duchenne muscular dystrophy: improvements in life expectancy since 1967 and the impact of home nocturnal ventilation*. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 926-929.
- (8) Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, et al. *Duchenne muscular dystrophy: survival by cardiorespiratory interventions*. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 47-51.
- (9) Oskoui M, Levy G, Garland CJ, et al. *The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1*. *Neurology* 2007; 69: 1931-1936.
- (10) McDougall CM, Adderley RJ, Wensley DF, et al. *Long-term ventilation in children: longitudinal trends and outcomes*. *Arch Dis Child* 2013; 98: 660-665.
- (11) Goodwin S, Smith H, Langoton H, et al. *Increasing Prevalence of Domiciliary Ventilation: Changes in service demand and provision in South West of the UK*. *Eur J Pediatr* 2011; 170: 1187-1192.
- (12) Chatwin M, Tan HL, Bush A, et al. *Long Term Non-Invasive Ventilation in Children: Impact on Survival and Transition to Adult Care*. *PLoS One* 2015; 10: e0125839.
- (13) Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. *Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications*. *Arch Neurol* 1995; 52: 518-523.
- (14) Bach JR. *The use of mechanical ventilation is appropriate in children with genetically proven spinal muscular atrophy type1: the motion for*. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9: 45-50.
- (15) P. Kieny, S. Chollet, P. Delalande, et al. *Evolution of life expectancy of patients with Duchenne muscular dystrophy at AFM Yolaine de Kepper centre between 1981 and 2011*. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 56 (2013) 443-454
- (16) Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, et al. *Impact of invasive ventilation on survival when non-invasive ventilation is ineffective in patients with Duchenne muscular dystrophy: A prospective cohort*. *Respir Med* 2016; 115: 26-32.
- (17) McDougall CM, Adderley RJ, Wensley DF, et al. *Long-term ventilation in children: longitudinal trends*. *Arch Dis Child* 2013; 93: 660-665.
- (18) Amin R, Sayal P, Syed F, et al. *Pediatric Long-Term Home Mechanical Ventilation: Twenty Years of Follow-Up From One Canadian Center*. *Pediatr Pulmonol* 2014; 49: 816-824.
- (19) Racca F, Berta G, Segui M, et al. *Long-term home ventilation of children in Italy: a national survey*. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 566-572.
- (20) Hull J, Aniapravan R, Chan E, et al. *British thoracic society guideline for respiratory management of children with neuromuscular weakness*. *Thorax* 2012; 67: 1-40.
- (21) *Mechanical Ventilation Beyond the Intensive Care Unit*. Report of a Consensus Conference of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998 113 (5): 289S-344S.
- (22) M. H. Sanders, N. B. Kern, J. P. Costantino et al. *Adequacy of prescribing positive airway pressure therapy by mask for sleep apnea on the basis of a partial-night trial*. *Am Rev Respir Dis*. 1993 May;147(5):1169-74
- (23) Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care*. *Lancet Neurol* 2010; 9: 177-189.
- (24) Birnkrant DJ, Bushby KM, Amin RS, et al. *The respiratory management of patients with duchenne muscular dystrophy: a DMD care considerations working group specialty article*. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 739-748.
- (25) Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. *Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy*. *J Child Neurol* 2007; 22: 1027-1049.
- (26) Sansone VA, Racca F, Ottonello G, et al. *Italian SMA Family Association. 1st Italian SMA Family Association Consensus Meeting: Management and recommendations for respiratory involvement in spinal muscular atrophy (SMA) types I-III*. *Neuromuscul Disord* 2015; 25: 979-989.

Ruolo del test da sforzo cardiopolmonare (cpet) nel follow-up della fibrosi cistica in età pediatrica

Role of cardiopulmonary exercise testing (CPET) during the follow-up of children with Cistic Fibrosis

Chiara Chiabotto¹, Lorenzo Appendini², Gabriela Ferreyra¹, Sara Dal Farra³, Aleksandar Veljkovic¹, Manuela Goia¹, Elisabetta Bignamini¹

¹*AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, presidio Regina Margherita – Sant’Anna, S.C. Pneumologia, Centro Regionale di riferimento: Fibrosi Cistica Piemonte – Valle D’Aosta ed Insufficienza respiratoria cronica in età evolutiva, Torino.*

²*ASL CN1, Presidio Ospedaliero di Saluzzo, S.S.D. Fisiopatologia Respiratoria e Ventiloterapia, Saluzzo (CN).*

³*Humanitas research hospital, I.R.C.C.S., Dipartimento di Medicina Generale e Pneumologia, Rozzano (MI).*

Corrispondenza: Lorenzo Appendini **email:** lappendini451@vodafone.it

Riassunto: La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica ereditaria letale più comune nella razza caucasica. Dall’analisi della letteratura emerge tuttavia come l’attività fisica nei bambini affetti da FC possa dare benefici in termini di aspettativa e qualità di vita.

È stato condotto un test da sforzo cardiopolmonare (CPET) massimale incrementale in 20 pazienti tra i 7 e i 17 anni affetti da FC ed i risultati del test sono stati messi a confronto con quelli ottenuti da un gruppo composto di 18 bambini sani, paragonabili per sesso, età ed indice di massa corporea. Successivamente, sono stati messi in relazione i risultati del CPET dei bambini affetti da FC con alcune informazioni cliniche raccolte retrospettivamente.

Tra i due gruppi è emersa una differenza statisticamente significativa in termini di riduzione del consumo di ossigeno ($V'O_2$) e, quindi, di tolleranza allo sforzo. Sono poi emerse correlazioni significative tra numero di riacutizzazioni, numero di ricoveri, numero di esami batteriologici positivi per infezione delle vie aeree o declino degli indici di funzionalità respiratoria nei 24 mesi precedenti al test ed alcuni parametri del CPET, quali massimo carico, $V'O_2$ al picco, $V'O_2$ max/peso, V_D/V_T al picco, SpO_2 al picco. Questi risultati confermano l’esistenza di una differenza significativa in termini di capacità di esercizio tra soggetti sani e pazienti affetti da FC già in età precoce. Dato nuovo e rilevante è la dimostrazione dell’esistenza di una valida correlazione tra un’alterata tolleranza all’esercizio e un decorso di malattia più sfavorevole. È auspicabile quindi una maggiore attenzione all’inserimento precoce del CPET nel *follow-up* clinico di questa patologia, al fine di individuare i pazienti maggiormente a rischio.

Summary: Cystic fibrosis (CF) is the most common fatal genetic disease in Caucasian subjects. However, it seems that exercise in children with CF may result in improved expectation and quality of life. Therefore, an incremental cardiopulmonary exercise testing (CPET) was performed on 20 patients with CF aged 7 to 17 years. Results were compared with those obtained from a group of 18 healthy children, matched for sex, age and body mass index. Moreover, results obtained at CPET in CF children were correlated with clinical information collected retrospectively from their medical records. There was a significant difference in the reduction of oxygen uptake ($V'O_2$), and thus in exercise capacity between the two groups. Furthermore, in CF children significant correlations between number of exacerbations, number of hospitalizations, number of bacteriological tests positive for airways infection, or FEV₁ decline and CPET parameters including maximum load, $V'O_2$ at peak, $V'O_2$ max/weight, V_D/V_T ratio at peak, and SpO_2 at peak were found. These results confirm the presence of a significant difference in exercise capacity between CF patients and healthy children. Nevertheless, in CF subjects there is a relationship between CPET results and disease clinic course. It is therefore desirable that CPET is included in the clinical management of CF patients in order to identify patients at higher risk of disease progression.

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC) è la malattia genetica letale più comune nella razza caucasica.

La sopravvivenza è aumentata negli anni grazie alla scoperta di meccanismi patogenetici che hanno portato ad interventi mirati alla cura precoce delle infezioni respiratorie, dell'infiammazione, delle alterazioni della *clearance* mucociliare e dello stato nutrizionale.

La recente introduzione di nuove terapie attive sul difetto molecolare ha ravvivato nella comunità dei pazienti/famiglie ed in quella scientifica la speranza di una soluzione terapeutica definitiva. Nonostante la FC sia una malattia multisistemica, il coinvolgimento dell'apparato respiratorio rappresenta la più importante causa di morbilità e mortalità per i pazienti affetti (1). Su questo aspetto si sono concentrate le ricerche volte all'identificazione precoce dei fattori prognostici di peggioramento clinico e degli indicatori di sopravvivenza mirati a scelte terapeutiche strategiche (2). In questo contesto, i pazienti con FC presentano una ridotta capacità di esercizio da limitazioni ventilatorie, alterati scambi gassosi, carenze nutrizionali e disfunzione muscolo-scheletrica, che si associa ad una prognosi più grave (3-7).

Nei pazienti FC, Nixon et al, hanno trovato una correlazione significativa tra massimo consumo di O₂ e sopravvivenza ad 8 anni (8), dato confermato nel 2005 da Pianosiet et al (9). Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) rappresenta quindi un importante indicatore di prognosi (8,9). Secondo una recente revisione, sono pochi gli studi sulla capacità di esercizio nella FC e molte delle risposte fisiologiche all'esercizio descritte presentano luci ed ombre interpretative (10). L'esercizio fisico di per sé può costituire un importante strumento terapeutico poiché, se svolto regolarmente, sembra apporti benefici sul piano della capacità di esercizio, della funzionalità polmonare e della qualità di vita in questi pazienti (11-13). Ciò ha suggerito l'inclusione della prescrizione di esercizio fisico nella gestione clinica della FC (11-13). In definitiva, vi sono evidenze scientifiche a supporto del CPET per individuare i pazienti a rischio e per programmare interventi atti a migliorarne le capacità aerobiche ed anaerobiche. Tuttavia, la maggior parte degli studi prende in esame popolazioni adulte, limitando l'applicabilità di un tale approccio nei pazienti più giovani.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Obiettivo principale del presente studio è stato verificare nei pazienti affetti da FC in età evolutiva, afferenti presso il centro regionale di riferimento (CRR) per la diagnosi e cura della fibrosi cistica di Piemonte e Valle d'Aosta, se la capacità di esercizio fisico sia limitata rispetto ad un gruppo di soggetti sani, di pari età, utilizzando il CPET quale strumento di indagine. Inoltre, dato il significativo potere prognostico delle alterazioni della capacità di esercizio fisico (8,9), abbiamo valutato le possibili correlazioni con i principali aspetti clinici caratterizzanti l'evoluzione della FC. Si è voluto infine testare l'ipotesi che il CPET possa differenziare sottopopolazioni di pazienti FC a diverso decorso clinico.

MATERIALI E METODI

Pazienti

Sono stati studiati soggetti di età compresa tra i 7 ed i 17 anni, suddivisi in due gruppi.

Nel primo gruppo sono stati inclusi pazienti con FC afferenti al CRR, diagnosticati sulla base della presenza di >60mEq/l di Cl⁻ nel sudore e di due mutazioni del gene *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* all'analisi molecolare. Il *follow-up* consisteva di visite di controllo mensili/bimestrali, comprendenti esame clinico, funzionale e batteriologico, e di un bilancio annuale di parametri ematologici e strumentali. Dal 01/03/12 presso il CRR è stato inserito il CPET nel percorso assistenziale; pertanto, sono stati inclusi in questo studio tutti i pazienti di età <18 anni che abbiano eseguito il CPET nel periodo compreso tra il 03/09/13 ed il 07/10/14 e che, all'atto dello studio, risultassero seguiti presso il CRR da almeno due anni, allo scopo di ottenere le informazioni cliniche necessarie. Criterio di esclusione è stata la presenza di riacutizzazioni respi-

ratorie o gastrointestinali all'atto del reclutamento nello studio.

Il gruppo di controllo (C) era composto di pazienti negativi ad un CPET eseguito per sospetto di asma da sforzo nell'intervallo temporale programmato per lo studio. Criteri d'inclusione erano l'assenza di patologie respiratorie o cardiovascolari di rilievo e valori di funzionalità respiratoria nella norma. Il protocollo di studio è stato approvato dal comitato etico interaziendale di riferimento. Il consenso informato è stato ottenuto dai genitori di tutti i pazienti.

Protocollo

Le caratteristiche cliniche dei pazienti FC sono state ricavate successivamente dalle cartelle cliniche e, in particolare, sono stati registrati:

- il tipo di mutazione genetica;
- la presenza di insufficienza pancreatica;
- la presenza di colonizzazione delle vie aeree da parte di *Pseudomonas aeruginosa*;
- l'inserimento in lista per trapianto polmonare;
- il ricorso alla ventilazione non invasiva notturna (NIV);
- il numero di ricoveri;
- il numero di riacutizzazioni respiratorie nei due anni precedenti al test.

I valori di funzionalità respiratoria misurati all'inizio del periodo di controllo, due anni prima dell'esecuzione dello studio, sono stati utilizzati per calcolare la velocità di decadimento della funzionalità respiratoria.

Prove di funzionalità respiratoria

Le modalità d'esame ed i valori normali di riferimento si sono uniformati alle linee guida internazionali (14). Prima dell'inizio dell'esame sono stati misurati peso, altezza ed indice di massa corporea (BMI). Sono stati valutati FVC, FEV₁, rapporto FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅, FEF₅₀ e PEF, espressi come valori assoluti e come percentuale del predetto.

Test da sforzo cardiopolmonare

Successivamente alle valutazioni spirometriche, al mattino è stato eseguito un CPET incrementale su cicloergometro (Ebike V2, GE Fairfield, CT, USA per soggetti di altezza >135 cm; EXCALIBUR, Lode, BV, NL per soggetti di altezza <135 cm), in accordo con le linee guida internazionali (15). Il protocollo incrementale è stato personalizzato in base a sesso, età, peso e stato di allenamento, con lo scopo di raggiungere il massimo sforzo entro 6-12 minuti. I test sono stati condotti ed interrotti secondo le indicazioni della letteratura (15) e, durante il loro svolgimento, sono stati visualizzati e registrati in continuo flussi, volumi e gas respiratori con un sistema di acquisizione Vyntus[™] CPX (CareFusion Australia Pty LTD, Sydney, Australia, a Becton-Dickinson Company) integrato da elettrocardiogramma a 12 derivazioni (GE Cardiosoft, GE Healthcare, Little Chalfont, UK). I parametri sono stati misurati come media degli ultimi 30s di ogni minuto durante la prova incrementale e ad 1, 3 e 5 minuti durante il periodo di recupero.

La saturazione di O₂ (SpO₂) è stata monitorizzata in continuo. Sono stati valutati i seguenti segnali:

- massimo carico lavorativo (W_{peak});
- frequenza cardiaca massima (HR_{peak});
- ventilazione/minuto massima (V_{Epeak});
- riserva respiratoria (BR);
- spazio morto fisiologico al picco di esercizio fisico calcolato con metodo di Bohr ed espresso come frazione del volume corrente V_T (V_D/V_{Tpeak});
- consumo di O₂ ($V'O_{2peak}$);
- produzione di CO₂ ($V'CO_{2peak}$);
- quoziente respiratorio (RER) al massimo carico (15).

La soglia anaerobica è stata calcolata con il metodo del *V-slope* (16). I valori predetti sono stati calcolati in base alle equazioni di riferimento (17). Il limite di normalità è stato arbitrariamente identificato per valori di $V'O_{2peak}$ <90% del teorico. In caso di interruzione

spontanea, al termine della prova è stato chiesto al paziente di spiegarne il motivo (dispnea e/o affaticamento muscolare).

ANALISI STATISTICA

Sono state utilizzate variabili quantitative, quali età, BMI e misure spirometriche, e qualitative, quali sesso, mutazione genetica, presenza di insufficienza pancreatica o colonizzazione delle vie aeree da *Pseudomonas*, ricorso alla NIV ed inserimento almeno una volta nella vita in lista per trapianto.

Le variabili quantitative sono state riportate come media \pm deviazione standard, mentre le variabili qualitative come frequenza relativa e percentuale. Per le variabili quantitative le differenze tra i due gruppi sono state valutate mediante t-test per dati non appaiati (18).

Le correlazioni tra i parametri del CPET e le variabili cliniche, quali numero delle riacutizzazioni, numero delle ospedalizzazioni, numero di tamponi positivi e declino del FEV₁ nei due anni precedenti il test, sono state valutate mediante regressione lineare semplice e con il coefficiente di correlazione di Pearson. Il gruppo FC è stato suddiviso in quattro categorie:

- pazienti colonizzati da *Pseudomonas*;
- pazienti con insufficienza pancreatica;
- pazienti che necessitano di NIV;
- pazienti inseriti in lista per trapianto almeno una volta nella vita.

Le differenze tra questi sottogruppi di pazienti sono state valutate mediante t-test per dati non appaiati. Un valore di $p \leq 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Parametri demografici e funzionalità respiratoria

Le caratteristiche cliniche e demografiche ed i parametri di funzionalità respiratoria dei soggetti arruolati sono riportati in tabella 1. I due gruppi sono risultati omogenei per età, BMI e distribuzione maschi/femmine, ma il gruppo FC ha presentato una compromissione della funzionalità respiratoria di tipo ostruttivo.

Tab. 1. Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti.			
<i>Legenda: Gruppo FC, pazienti affetti da Fibrosi Cistica; Gruppo C, soggetti sani di controllo; BMI, Body Mass Index; FEV₁, volume espiratorio massimo in 1 secondo; FVC, capacità vitale forzata; NIV, ventilazione meccanica non invasiva; %teor, % del valore teorico; NS, non significativo; (1) = risultati espressi come valore medio \pm deviazione standard; (2) = risultati espressi come frequenza (percentuale) dei pazienti.</i>			
Dati	Gruppo FC (n=20)	Gruppo C (n=18)	p
Età (anni) ⁽¹⁾	12.80 \pm 3.0	11.4 \pm 2.4	NS
BMI (kg/m²) ⁽¹⁾	18.20 \pm 3.0	19.05 \pm 3.40	NS
Maschi ⁽²⁾	13/20 (65%)	14/18 (78%)	NS
Femmine ⁽²⁾	7/20 (35%)	4/18 (22%)	NS
FEV₁ (%teor) ⁽¹⁾	74.10 \pm 26.0	99.5 \pm 10.0	0.0005
FVC (%teor) ⁽¹⁾	82.70 \pm 24.0	93.72 \pm 10	NS
FEV₁/FVC (%teor) ⁽¹⁾	88.15 \pm 13.0	105.61 \pm 6	<0.0001
Mutazione omozigote per Δf508 ⁽²⁾	5/20 (25%)	----	----
Insufficienza pancreatica ⁽²⁾	14/20 (70%)	----	----
Colonizzazione da <i>Pseudomonas</i> ⁽²⁾	9/20 (45%)	----	----
NIV notturna ⁽²⁾	2/20 (10%)	----	----
Inserimento in lista per trapianto ⁽²⁾	2/20 (10%)	----	----

TEST DA SFORZO CARDIOPOLMONARE

In tabella 2 sono riassunti i principali risultati del CPET. Il gruppo FC presentava valori di $\dot{V}O_{2peak}$ significativamente ridotti rispetto al gruppo C ($88.7 \pm 23\%$ versus $105 \pm 14\%$, rispettivamente).

Tab. 2. Test da sforzo cardiopolmonare nei due gruppi di soggetti.			
<i>Gruppo FC, pazienti affetti da Fibrosi Cistica; Gruppo C, soggetti sani di controllo; W_{peak}, carico di lavoro al picco di esercizio fisico; $\dot{V}O_{2peak}$, consumo di ossigeno al picco di esercizio fisico; $\dot{V}O_{2peak}/kg$, consumo di ossigeno per chilo di peso corporeo al picco di esercizio fisico; AT, soglia anaerobica; V_{Epeak}, ventilazione minuto al picco di esercizio fisico; BR, riserva ventilatoria al picco di esercizio fisico; MVV, massima ventilazione volontaria; V_D/V_{Tpeak}, spazio morto fisiologico al picco di esercizio fisico calcolato con metodo di Bohr ed espresso come frazione del volume corrente V_T; SpO_{2peak}, saturazione ossiemoglobinica; %teor, % del valore teorico. Risultati espressi come valore medio \pm deviazione standard.</i>			
	Gruppo FC (n=20)	Gruppo C (n=18)	p
W_{peak} (watt)	110 \pm 67	140 \pm 57	NS
W_{peak} (%teor)	82 \pm 29	95 \pm 13	NS
$\dot{V}O_{2peak}$ (L/min)	1.61 \pm 0,73	1,85 \pm 0,60	NS
$\dot{V}O_{2peak}$ (%teor)	94 \pm 22	99 \pm 14	NS
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (ml/kg/min)	39 \pm 10	42 \pm 7	NS
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (%teor)	89 \pm 23	105 \pm 14	0.014
AT (ml/kg/min)	24 \pm 10	27 \pm 6	NS
AT (%teor)	54 \pm 17	62 \pm 14	NS
V_{Epeak} (L/min)	57 \pm 24	62 \pm 20	NS
BR (%MVV)	14 \pm 26	33 \pm 11	0.006
V_D/V_{Tpeak}	0.19 \pm 0.04	0.15 \pm 0.02	0.006
SpO_{2peak} (%)	95 \pm 3	97 \pm 1	0.006

Ancor più significativa era la differenza tra i due gruppi relativamente alla BR ($p = 0.006$) e al rapporto V_D/V_{Tpeak} ($p = 0.006$). Infine, il gruppo FC mostrava una minore SpO_2 al massimo carico lavorativo ($p < 0.006$).

Correlazioni tra CPET ed indicatori clinici

Nel gruppo FC sono state riscontrate correlazioni statisticamente significative tra CPET ed i quattro indicatori clinici studiati. Le correlazioni tra $\dot{V}O_{2peak}/kg$ ed indicatori clinici sono illustrate in figura 1.

Il numero degli esami batteriologici positivi è risultato statisticamente correlato con la progressiva riduzione della capacità di esercizio (W_{peak} %teor: $R=0.63$, $p=0.0029$; $\dot{V}O_{2peak}$ %teor: $R=0.56$, $p=0.0045$; $\dot{V}O_{2peak}/kg$: $R=0.48$, $p=0.03$; $\dot{V}O_{2peak}/kg$ %teor: $R=0.47$, $p=0.036$), con l'aumento del rapporto V_D/V_{Tpeak} ($R=0.55$, $p=0.012$) e con il grado di desaturazione di O_2 (SpO_{2peak}) al picco di esercizio ($R=0.53$, $p=0.015$). Il numero delle riacutizzazioni infettive polmonari è risultato correlato con W_{peak} %teor ($R=0.76$, $p=0.0001$), $\dot{V}O_{2peak}$ %teor ($R=0.69$, $p=0.0008$), $\dot{V}O_{2peak}/kg$ ($R=0.66$, $p=0.0015$), $\dot{V}O_{2peak}/kg$ %teor ($R=0.61$, $p=0.0045$), V_D/V_{Tpeak} ($R=0.67$, $p=0.0013$) e SpO_{2peak} ($R=0.61$, $p=0.0044$). Il numero di ospedalizzazioni nei due anni precedenti lo studio correlava inversamente con W_{peak} %teor ($R=0.61$, $p=0.0045$), $\dot{V}O_{2peak}$ %teor ($R=0.55$, $p=0.0125$) e $\dot{V}O_{2peak}/kg$ ($R=0.47$, $p=0.034$). Infine, vi era correlazione significativa tra ΔFEV_1 e $\dot{V}O_{2peak}/kg$ ($R=0.50$, $p=0.024$), $\dot{V}O_{2peak}/kg$ %teor ($R=0.52$, $p=0.019$) e V_D/V_{Tpeak} ($R=0.72$, $p=0.0004$).

Fig. 1. Correlazione tra la capacità di esercizio fisico misurata con CPET e parametri clinico/funzionali di outcome nei pazienti affetti da Fibrosi Cistica.

Legenda: $V'O_{2peak}/kg$, consumo di ossigeno per chilo di peso corporeo al picco di esercizio fisico; ΔFEV_1 , variazione annuale del volume espiratorio forzato in un secondo.

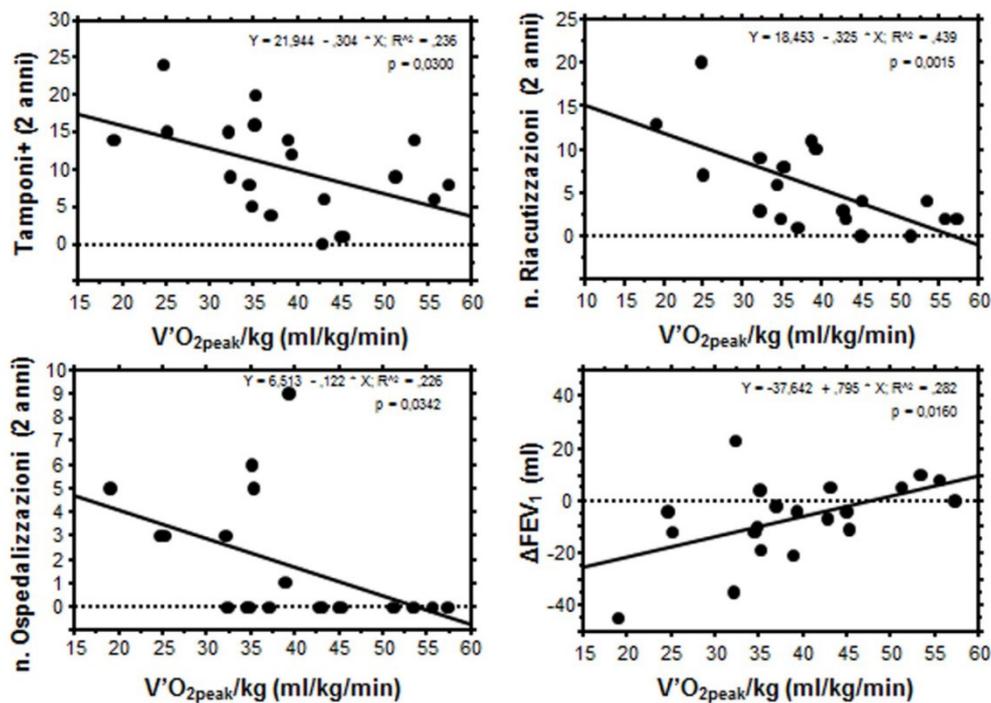
Pannello superiore sinistro: correlazione tra $V'O_{2peak}/kg$ e numero di tamponi faringei positivi per germi patogeni nei due anni precedenti lo studio.

Pannello superiore destro: correlazione tra $V'O_{2peak}/kg$ e numero di riacutizzazioni infettive a carico dell'apparato respiratorio nei due anni precedenti lo studio.

Pannello inferiore sinistro: correlazione tra $V'O_{2peak}/kg$ e numero di ospedalizzazioni nei due anni precedenti lo studio.

Pannello inferiore destro: correlazione tra $V'O_{2peak}/kg$ e ΔFEV_1 .

Le equazioni di regressione lineare e la loro significatività sono riportate nelle rispettive figure.



CPET e sottoclassi di pazienti FC

In tabella 3 sono riportati i risultati del t-test condotto all'interno delle diverse categorie di pazienti FC.

Nei pazienti con insufficienza pancreatica due parametri su dieci ($W_{peak}\%teor$ e BR) sono risultati significativamente ridotti rispetto ai pazienti con sufficienza. Quattro parametri hanno differenziato i pazienti colonizzati da *Pseudomonas* rispetto ai non colonizzati: $W_{peak}\%teor$ ($p < 0.05$), $V'O_{2peak}/kg\%teor$ ($p < 0.05$), V_D/V_{Tpeak} ($p < 0.01$) e SpO_{2peak} ($p < 0.05$). Tranne che per il rapporto V_D/V_{Tpeak} (aumentato), tutti questi parametri sono risultati significativamente ridotti. I pazienti in NIV ed i pazienti inseriti almeno una volta in lista per trapianto hanno presentato riduzioni significative per $W_{peak}\%teor$ ($p < 0.05$), $V'O_{2peak}/kg$ ($p < 0.05$), BR ($p < 0.01$) e SpO_{2peak} ($p < 0.001$).

Tab. 3. Test da sforzo cardiopolmonare: pazienti FC a confronto.

Legenda: W_{peak} , carico di lavoro al picco di esercizio fisico; $\dot{V}O_{2peak}$, consumo di ossigeno al picco di esercizio fisico; $\dot{V}O_{2peak}/kg$, consumo di ossigeno per chilo di peso corporeo al picco di esercizio fisico; AT, soglia anaerobica; \dot{V}_{Epeak} , ventilazione minuto al picco di esercizio fisico; BR, riserva ventilatoria al picco di esercizio fisico; MVV, massima ventilazione volontaria; V_D/V_{Tpeak} , spazio morto fisiologico al picco di esercizio fisico calcolato con metodo di Bohr ed espresso come frazione del volume corrente V_T ; SpO_{2peak} , saturazione ossiemoglobinica.

Risultati espressi come valore medio \pm deviazione standard; SI versus NO: * $p \leq 0.05$, † $p \leq 0.01$, ‡ $p \leq 0.001$.

	Insufficienza		Colonizzazione		NIV		Inserimento in	
	pancreatica		da <i>Pseudomonas</i>		notturna		lista per trapianto	
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
	(n=14)	(n=6)	(n=9)	(n=11)	(n=2)	(n=18)	(n=2)	(n=18)
W_{peak} (watt)	99 \pm 47	138 \pm 101	114 \pm 95	107 \pm 36	54 \pm 6	117 \pm 68	54 \pm 6	117 \pm 68
W_{peak} (%teor)	74 \pm 24*	101 \pm 31	69 \pm 29*	93 \pm 24	45 \pm 1*	86 \pm 27	45 \pm 1*	86 \pm 27
$\dot{V}O_{2peak}$ (L/min)	1,52 \pm 0,56	1,8 \pm 1,06	1,67 \pm 1,01	1,56 \pm 0,43	1,18 \pm 0,13	1,66 \pm 0,75	1,18 \pm 0,13	1,66 \pm 0,75
$\dot{V}O_{2peak}$ (%teor)	90 \pm 17	106 \pm 29	85 \pm 21	103 \pm 20	73 \pm 2	97 \pm 22	73 \pm 2	97 \pm 22
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (ml/kg/min)	38 \pm 9	41,5 \pm 14	36 \pm 13	42 \pm 7	25 \pm 0,3*	41 \pm 10	25 \pm 0,3*	41 \pm 10
$\dot{V}O_{2peak}/kg$ (%teor)	83 \pm 19	103 \pm 29	76 \pm 22*	99 \pm 20	73 \pm 18	90 \pm 24	73 \pm 18	90 \pm 24
\dot{V}_{Epeak} (L/min)	56 \pm 22	59 \pm 29	60 \pm 31	55 \pm 17	39 \pm 7	59 \pm 24	39 \pm 7	59 \pm 24
BR (%MVV)	6 \pm 25*	34 \pm 17	4 \pm 32	22 \pm 18	-28 \pm 25†	19 \pm 23	-28 \pm 25†	19 \pm 23
V_D/V_{Tpeak}	0,19 \pm 0,04	0,18 \pm 0,05	0,21 \pm 0,05*	0,17 \pm 0,02	0,23 \pm 0,01	0,18 \pm 0,04	0,23 \pm 0,01	0,18 \pm 0,04
SpO_{2peak} (%)	95 \pm 3	97 \pm 2	94 \pm 3*	97 \pm 2	90 \pm 1‡	96 \pm 2	90 \pm 1‡	96 \pm 2

DISCUSSIONE

Il presente studio conferma la riduzione della capacità di esercizio fisico nei pazienti con FC ed estende quest'osservazione alla popolazione pediatrica (<18 anni), ad indicare che le alterazioni funzionali che influenzano l'esercizio fisico compaiono precocemente nel decorso della malattia, comportando una disabilità significativa già in età evolutiva.

I meccanismi che portano ad una ridotta capacità di esercizio fisico possono essere indagati in dettaglio con il CPET (19). Questo studio ha identificato quale causa della limitazione di esercizio negli adolescenti affetti da FC la combinazione di una significativa alterazione della distribuzione del rapporto ventilazione/perfusione (V_D/V_{Tpeak}) con una drastica riduzione della riserva respiratoria (BR), che impedisce di ottenere una ventilazione alveolare adeguata alle aumentate richieste metaboliche, con conseguente ipossiemia al picco dell'esercizio (SpO_{2peak}). La riduzione della SpO_2 rappresenta, a sua volta, un ulteriore fattore limitante l'esercizio fisico (4). Questi risultati sono in linea con la precedente letteratura (20) e ne estendono la validità anche ai pazienti di età inferiore a 18 anni, spostando l'attenzione per le alterazioni ventilatorie condizionanti l'esercizio fisico alle fasce di età più giovani. La correlazione degli indicatori clinici di gravità della FC con le alterazioni della capacità di esercizio fisico indica che la ricerca di precoci alterazioni di quest'ultima ha importanti risvolti prognostici. A tal proposito, nella popolazione adulta affetta da FC il consumo di O_2 al picco di esercizio è significativamente correlato alla

qualità di vita (11-13) e, dato ancor più rilevante, alla prognosi e alla sopravvivenza di questi soggetti (8,9).

Abbiamo valutato quattro parametri considerati indicatori dell'andamento clinico della malattia: il numero di tamponi faringei positivi per *Pseudomonas*, il numero di riacutizzazioni e di ospedalizzazioni ed il declino del FEV₁ nei due anni precedenti lo studio. Nei pazienti FC le relazioni che legano i primi due indicatori alla riduzione di capacità di esercizio fisico orientano verso meccanismi legati all'entità della flogosi, presente a livello polmonare, e giustificano gli attuali indirizzi terapeutici mirati allo stretto controllo delle infezioni e della flogosi per migliorare qualità di vita e sopravvivenza. Inoltre, il riscontro di parametri CPET in grado di individuare sottopopolazioni di pazienti con prognosi più sfavorevole in termini di declino funzionale e di evoluzione di malattia fornisce un importante strumento prognostico nel *follow-up* della FC.

Le alterazioni della capacità di esercizio fisico non hanno una distribuzione uniforme tra le sottopopolazioni di pazienti FC. A dimostrazione di ciò, sono stati evidenziati rapporti significativi tra quattro diverse categorie di pazienti ed il CPET. In particolare, il 70% dei pazienti con insufficienza pancreatica ha raggiunto un W_{peak} inferiore rispetto ai pazienti con normale funzionalità pancreatica ed anche la BR è risultata significativamente inferiore.

Il 45% dei pazienti colonizzati da *Pseudomonas*, oltre ad una limitata capacità di esercizio, ha presentato anche un incremento del rapporto V_D/V_{Tpeak}, fatto che lega l'alterazione degli scambi gassosi con la ridotta capacità di esercizio. Infine, come prevedibile, i pazienti che sono stati inseriti almeno una volta in lista per trapianto o che necessitano di NIV sono quelli in cui le differenze nella risposta all'esercizio sono state più evidenti. Nonostante a queste ultime categorie appartenesse solamente il 10% dei pazienti studiati, le differenze sono state notevoli e consistenti, in particolare per quanto riguarda la risposta ventilatoria all'esercizio; infatti, a fronte di valori medi di BR del 19% (n=18), i due pazienti appartenenti a queste categorie hanno presentato valori addirittura negativi (-27.5%). Appare evidente lo stretto legame tra la risposta all'esercizio fisico e l'andamento clinico nei pazienti FC pediatrici, seppur con i limiti legati alla numerosità del campione oggetto di studio. Comunque, va sottolineato come la risposta dei pazienti all'esercizio non sia univoca. Infatti, anomalie degli scambi gassosi o un'alterata risposta ventilatoria si sono variamente combinate tra loro nei singoli pazienti. Infine, 2 pazienti su 8, più compromessi per quanto riguarda la capacità di esercizio, non hanno presentato alterazioni spirometriche significative (definite come FEV₁ < 80% del teorico), laddove 3 pazienti con normale capacità di esercizio presentavano un FEV₁ solo di poco > 50% del teorico. Quest'ultimo risultato non sorprende se si tiene conto del fatto che il FEV₁ è in grado di spiegare solo un terzo della variabilità di risposta all'esercizio nella FC (3,6,21). Questi risultati evidenziano ulteriormente la complessità dei meccanismi coinvolti.

CONCLUSIONI

Il presente studio evidenzia la precocità della comparsa di limitazione all'esercizio fisico nei pazienti con FC rispetto ai controlli. Tale riscontro ha implicazioni sia cliniche sia sociali, data la potenziale disabilità dei pazienti, soprattutto in un periodo di vita in cui la motricità gioca un ruolo preponderante nelle relazioni interpersonali. Il suo riconoscimento precoce può, in questo contesto, portare ad interventi mirati tramite programmi specifici ed individualizzati di riabilitazione. La multidimensionalità della valutazione con CPET ha evidenziato nei pazienti con FC la presenza di significative alterazioni del rapporto V_D/V_T e di riduzioni della BR, identificando in queste alterazioni i meccanismi fisiopatologici condizionanti l'esercizio fisico. I valori di questi parametri confermano la presenza da una parte di una compromissione degli scambi gassosi legata ad alterazioni FC-correlate del parenchima polmonare e dall'altra di una ridotta riserva ventilatoria legata alla presenza di ostruzione delle vie aeree, meccanismi che si sommano nel limitare la capacità di esercizio.

Anche in questo caso, il monitoraggio con CPET dei pazienti FC in età adolescenziale può essere di aiuto nell'individualizzare gli interventi terapeutici. L'analisi multiparametrica operata con CPET ha evidenziato sia la significativa correlazione esistente tra capacità di esercizio fisico ed

importanti indicatori clinici, sia l'associazione di una ridotta capacità di esercizio fisico con la presenza di particolari condizioni cliniche aggravanti la diagnosi di FC.

Queste ultime evidenze sono rilevanti in termini prognostici e di pianificazione sanitaria, permettendo sia l'individuazione di una più rapida progressione di malattia e del rischio di complicanze, sia una più razionale programmazione dell'impiego di risorse in funzione della stadiazione dei pazienti. Ciò è rilevante ora che sono in fase di studio e di introduzione nuovi approcci terapeutici attivi sul difetto molecolare (ivacaftor, ivacaftor-lumacaftor), che necessitano di strumenti oggettivi di valutazione. È quindi auspicabile che il CPET trovi una definitiva collocazione nel *management* clinico della FC anche in età pediatrica.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Cribbs SK, Beck JM. *Microbiome in the pathogenesis of cystic fibrosis and lung transplant-related disease*. *Transl Res* 2016; 1931: 1-13.
- (2) Cohen-Cymbberknoh M, Shoseyov D, Kerem E. *Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life*. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1463-1471.
- (3) Almajed A, Lands LC. *The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis*. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13: 195-199.
- (4) Pastré J, Prévotat A, Tardif C, et al. *Determinants of exercise capacity in cystic fibrosis patients with mild-to-moderate lung disease*. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 74.
- (5) McKone EF, Barry SC, Fitzgerald MX, et al. *Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis*. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1012-1018.
- (6) Lands LC, Heigenhauser GJ, Jones NL. *Analysis of factors limiting maximal exercise performance in cystic fibrosis*. *Clin Sci* 1992; 83: 391-397.
- (7) Klijn PH, van der Net J, Kimpen JL, et al. *Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis*. *Chest* 2003; 124: 2215-2219.
- (8) Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, et al. *The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis*. *N Engl J Med* 1992; 327: 1785-1788.
- (9) Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. *Relationship between FEV₁ and peak oxygen uptake in children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 324-329.
- (10) Stevens D, Craig AW. *Exercise testing and training with the young cystic fibrosis patient*. *Journal of Sports Science and Medicine* 2007; 6: 286-291.
- (11) Selvadurai HC, Blimkie CJ, Meyers N, et al. *Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 194-200.
- (12) Selvadurai HC, Blimkie CJ, Cooper PJ, et al. *Gender differences in habitual activity in children with cystic fibrosis*. *Arch Dis Child* 2004; 89: 928-933.
- (13) Schneiderman-Walker J, Wilkes DL, Strug L, et al. *Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with cystic fibrosis*. *J Pediatr* 2005; 147: 321-326.
- (14) Brusasco V, Crapo R, Viegi G. *Series "ATS/ERS Task Force: Standardisation of Lung Function Testing". Standardisation of the measurement of lung volumes*. *Eur Respir J* 2005; 26: 511-522.
- (15) American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. *ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-277.
- (16) Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. *A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange*. *J Appl Physiol* 1986; 60: 2020-2027.
- (17) Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. *Predicted values for clinical exercise testing*. *Am Rev Respir Dis* 1984; 29: S49-S55.

- (18) Pagano M, Gauvreau K. *Fondamenti di Biostatistica*. Seconda Edizione. Napoli: Idelson-Gnocchi 2003.
- (19) Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. *Diagnostic specificity of exercise intolerance: a flowchart approach*. In: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Sietsema KE, Sun XG, Whipp BJ, (eds). "Principles of Exercise testing and Interpretation". Fifth Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2012: 71-106.
- (20) Coates AL, Canny G, Zinman R, et al. *The effects of chronic airflow limitation, increased dead space, and the pattern of ventilation on gas exchange during maximal exercise in advanced cystic fibrosis*. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 1524-1531.
- (21) Shah AR, Gozal D, Keens TG. *Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1145-1150.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la professionale dedizione del personale infermieristico-tecnico del Servizio di Fisiopatologia Respiratoria della SC Pneumologia del Regina Margherita di Torino (Cristina Badalotti, Loredana Bocco, Daniela Brandino, Sara Fenu, Giusy Plunari), inestimabile nel rendere possibile la realizzazione dello studio.

L'asma nell'adolescenza

Asthma during adolescence

Diletta de Benedictis¹, Sara Macone²

¹*Dipartimento Materno Infantile, Azienda Ospedaliera, Perugia, Italy*

²*University of Kansas Hospital, Kansas City, U.S.A.*

Corrispondenza: Diletta de Benedictis **email:** dilettadebenedictis@hotmail.it

Riassunto: L'asma, come molte altre malattie croniche, ha un significativo impatto sulla qualità di vita degli adolescenti e pertanto l'approccio a questo tipo di pazienti richiede una particolare attenzione alle loro specifiche caratteristiche cognitive, emotive e psicologiche.

Inoltre, le manifestazioni cliniche della malattia in questa fascia di età assumono spesso dei risvolti peculiari, che possono esporre il medico al rischio di un'errata diagnosi e, di conseguenza, di un errato o inappropriato trattamento. Nonostante i notevoli progressi avvenuti in materia, la disponibilità di buone terapie in questo ambito non è purtroppo la sola soluzione al problema, che deve essere invece approcciato in modo globale, con particolare attenzione alla diagnosi differenziale, ai bisogni degli adolescenti che si hanno in carico, all'aderenza alla terapia ed agli aspetti educativi, comunicativi e sociali.

Parole chiave: asma, adolescenza, educazione.

Summary: Asthma, as many other chronic conditions, has a significant impact on adolescents' quality of life. Thus, approaching this category of patients requires particular attention to their specific cognitive, emotional and psychological features. Moreover, the disease clinical manifestations in this age range may show peculiar aspects that may lead clinicians to the wrong diagnosis and consequently the wrong treatment. Despite the recent progresses in this field, the introduction of new therapies is not the only answer to improve outcomes in adolescents with asthma. This special group of patients requires a global approach, with particular attention to differential diagnosis, patients' needs, treatment adherence, and educational, communicative and social aspects.

Key words: asthma, adolescence, education.

INTRODUZIONE

L'asma rappresenta una tra le dieci principali condizioni morbose croniche più frequenti in età pediatrica e adolescenziale (1). I giovani asmatici presentano un rischio elevato di sottostimare i sintomi, a causa della tendenza degli adolescenti a minimizzare il problema, eseguire un trattamento inappropriato, aderire scarsamente alle terapie prescritte e intraprendere iniziative di automedicazione. Tutto questo rende gli adolescenti con asma una categoria particolarmente vulnerabile e ad alto rischio di presentare complicanze (2, 3).

L'adolescenza è uno specifico periodo dello sviluppo in cui i cambiamenti fisici e psicologici possono sfociare in rilevanti modifiche del comportamento, ma, nonostante la nota riservatezza degli adolescenti e il fastidio manifestato rispetto agli interventi degli adulti, la parte "sana" della loro psiche è disposta ad instaurare buone relazioni con gli adulti che possono aiutarli (4). Asma e problemi psicologici spesso coesistono e molti studi sostengono un legame tra i due problemi. In particolare, i soggetti con asma ben controllato non manifestano un incrementato rischio di depressione né di bassa autostima, mentre spesso i disagi psicologici incidono negativamente sul controllo della malattia ed il loro trattamento può influire positivamente sulla qualità della vita (5). Pertanto, trattare la depressione ed intervenire sui comportamenti a rischio è una priorità tanto quanto quella di provvedere alla salute fisica.

FATTORI DI RISCHIO

Le manifestazioni cliniche dell'asma possono modificarsi nel corso del tempo in relazione a diversi fattori. L'assenza di sensibilizzazione allergica e una malattia in forma lieve durante l'infanzia sono associati a maggiore probabilità di remissione, mentre una precoce ostruzione delle vie aeree, la sensibilizzazione allergica al pelo di animale, il basso peso alla nascita, la familiarità per rinite allergica e l'essere figlio primogenito rappresentano fattori di rischio per la persistenza dell'asma in età adulta.

Al di sotto dei 14 anni il rapporto di prevalenza maschi/femmine è circa 2/1, valore che tende ad invertirsi tra gli 11 e i 16 anni sia per un incremento dell'incidenza, sia per una ridotta remissione dell'asma nelle femmine rispetto ai maschi. Anche se sono ormai ampiamente descritte differenze di genere per incidenza, morbilità e mortalità di alcune malattie respiratorie, tra cui l'asma, le cause responsabili di questi risultati non sono state ancora del tutto comprese. Gli ormoni sessuali potrebbero giocare un importante ruolo in questo fenomeno, dato che estrogeni, progesterone e testosterone hanno azioni biologiche anche in organi periferici non riproduttivi, compreso il polmone, ma i meccanismi coinvolti non sono stati ancora individuati con chiarezza (6). Oltre che dai suddetti fattori di rischio intrinseci, l'asma può dipendere anche dall'influenza di fattori esterni, come l'inquinamento ambientale, gli allergeni o il fumo di sigaretta. Gli adolescenti modificano le loro abitudini rispetto all'infanzia e tanto il trascorrere maggior tempo in ambienti chiusi e insalubri, quanto trascorrerlo all'aperto, può rappresentare un *trigger* importante.

È stato recentemente dimostrato che una precoce esposizione al fumo passivo in utero o durante l'infanzia favorisce lo sviluppo di malattie allergiche fino all'adolescenza (7).

Inoltre, nonostante il fumo sia associato ad accelerato declino della funzionalità respiratoria, minore risposta al trattamento steroideo e riduzione del controllo della patologia, la percentuale di fumatori in questa vulnerabile popolazione rimane elevata (8).

Diversi studi hanno evidenziato che gli adolescenti con asma sono più portati rispetto ai loro coetanei non asmatici a manifestare comportamenti a rischio e ad intraprendere stili di vita dannosi, come l'abitudine al fumo, il consumo di alcolici o di droghe, la guida in stato di ebbrezza e altri comportamenti inadeguati, tra cui l'uso eccessivo di televisione, internet e videogame (9).

DIAGNOSI

La diagnosi di asma è clinica e non esistono *marker* patognomonic.

In particolare, negli adolescenti si può manifestare una discrepanza tra il livello di sintomi riportati e le misure obiettive. È frequente, infatti, trovare evidenza di ostruzione delle vie aeree alla spirometria, iperreattività alla stimolazione bronchiale o elevati *marker* infiammatori nell'esalato di pazienti che si dichiarano in condizioni di benessere. Ci sono una serie di "insidie" da tenere in mente nella diagnosi e nella gestione degli adolescenti con asma, soprattutto quando la risposta al trattamento è inaspettatamente scarsa. È fondamentale una buona storia clinica, che includa l'anamnesi presente e passata di tosse, *wheezing*, infezioni virali delle vie respiratorie, allergie, precedenti ospedalizzazioni, otiti, sinusiti, polmoniti, anamnesi farmacologica e indagini su ogni possibile *trigger* come allergeni, inquinanti ambientali, esposizione a funghi o a fumo di tabacco e la relazione di eventuali sintomi con esercizio fisico o assunzione di cibo.

Inoltre, dovrebbe essere eseguito un esame fisico completo, ponendo specifica attenzione a ogni segno che possa suggerire altre possibili patologie.

La diagnosi di asma e la valutazione della sua gravità richiedono misure obiettive dell'ostruzione delle vie aeree, dell'iperreattività bronchiale e dell'atopia. In alcuni casi possono essere utili ulteriori esami, come la valutazione dell'ossido nitrico esalato, l'esame emocromocitometrico, la radiografia del torace e la tomografia computerizzata dei seni paranasali.

DAGNOSI DIFFERENZIALI E CONDIZIONI COESISTENTI

Gli adolescenti possono essere pazienti difficili da trattare, poiché in questa fascia d'età diverse condizioni possono mimare l'asma, mentre altre possono coesistere ed essere responsabili della persistenza dei sintomi respiratori nonostante una terapia apparentemente appropriata.

Dispnea da sforzo

La dispnea legata all'esercizio fisico (EID) è molto comune negli adolescenti e spesso rappresenta il sintomo principale dell'asma in questa categoria di pazienti; tuttavia, le cause possibili possono essere anche altre. La broncocostrizione indotta dall'esercizio (EIB), un transitorio restringimento delle basse vie aeree provocato dall'esercizio, e l'ostruzione laringea indotta da esercizio (EILO), un'ostruzione al flusso di aria attraverso il laringe, possono avere simile sintomatologia e sono spesso coesistenti nonostante il differente *background* fisiopatologico; pertanto, è importante testare entrambe le patologie. Diversi studi hanno valutato le risposte ai test da sforzo di adolescenti con EID senza trovare una buona corrispondenza con la positività dei test per EIB o EILO (10).

A questo proposito, è rilevante osservare che spesso gli adolescenti asmatici riducono la propria attività fisica e che spesso le cause dell'EID sono da ricercarsi proprio nel mancato allenamento (11). In questi casi un programma di training associato a una buona gestione globale della patologia produce effetti positivi. È stato recentemente dimostrato, infatti, che l'esercizio fisico può ridurre l'infiammazione delle vie aeree; in particolare, il nuoto sembra migliorare la funzionalità respiratoria nei giovani asmatici (12). L'inattività fisica ha inoltre un impatto potenzialmente importante sullo sviluppo dell'obesità e sull'interazione sociale con il gruppo dei pari. L'EID può infine avere altre cause, quali malattie restrittive, sindrome da iperventilazione primaria, malattie cardiache e malformazioni congenite e questo sottolinea l'importanza di assicurare la corretta diagnosi dei sintomi correlati all'esercizio fisico.

Tosse

La tosse non rappresenta un buon *marker* di gravità dell'asma, ma nell'approccio ad adolescenti con sintomi asmatici le forme di origine psicogena, in cui la tosse è tipicamente assente durante il sonno o nei momenti di concentrazione, sono un'importante condizione da tenere presente.

In questi casi è consigliata una terapia comportamentale, spiegando bene ai pazienti cosa sta accadendo, rassicurandoli e suggerendo loro tecniche di aiuto per il controllo del sintomo; solo raramente sono necessari interventi psicologici più profondi.

Disfunzione delle corde vocali

La disfunzione delle corde vocali (VCD) comporta un'adduzione paradossa delle corde vocali durante l'inspirazione, provocando dispnea, senso di costrizione toracica, tosse, costrizione alla gola, *wheezing* ed alterazioni della voce. Il meccanismo fisiopatologico è sotteso da un'iperfunzione del riflesso di protezione delle vie aeree indotto da scolo retronasale, reflusso gastroesofageo, reflusso laringotracheale e particolari condizioni psicologiche. Frequentemente è presente una personalità a tendenza narcisistica in ragazzi con ottimi risultati in ambito scolastico e nella competizione sportiva. La VCD è facilmente confusa con l'asma, soprattutto tra gli adolescenti, ma le due patologie possono comunque coesistere in una percentuale che arriva fino al 50% dei casi, determinando rilevanti difficoltà diagnostiche (13). La VCD è tipicamente un problema intermittente e la spirometria eseguita al di fuori dell'episodio acuto è normale. La conferma della diagnosi richiederebbe la visualizzazione diretta dell'anomalia del movimento delle corde vocali, ma l'esecuzione dell'esame in presenza dei sintomi è molto spesso difficile da coordinare. Pertanto, per favorire la diagnosi è stato redatto un indice di valutazione clinica della patologia, ma si è ancora in attesa di una validazione definitiva della metodica (14).

Fibrosi Cistica

La fibrosi cistica è solitamente diagnosticata prima dei tre anni di vita, in particolare dove sono attivi programmi di *screening* perinatale, ma le diagnosi tardive in età adolescenziale sono circa il 6%; pertanto, i medici devono abituarsi a non considerare questa malattia di pertinenza esclusivamente pediatrica.

Obesità

La relazione tra obesità e asma è estremamente complessa ed ancora oggi ben lungi dall'essere conosciuta a fondo. Prevalenza e incidenza di asma sono aumentate nei soggetti obesi, in particolare nelle femmine. Le responsabilità di questo fenomeno sono attribuibili ai mutamenti della funzionalità respiratoria dovuti agli effetti del sovrappeso sulla meccanica polmonare, allo sviluppo di uno stato proinfiammatorio e ad altre comorbidità di origine genetica, ormonale o neurologica (15). La sola obesità non sembra influenzare la reattività delle vie aeree nei pazienti asmatici, né sembra rappresentare un fattore di rischio per l'asma, anche se si è dimostrata essere un fattore di rischio per l'incremento dell'infiammazione delle vie aeree valutata mediante la misurazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata, a sua volta associato ad un peggior controllo dell'asma (16).

Carenza di Vitamina D

In alcuni studi su bambini ed adolescenti è stato dimostrato che bassi livelli sierici di vitamina D correlano con l'aumento del *remodelling* delle vie aeree, con conseguente rischio di esacerbazioni asmatiche, e con l'asma indotto da esercizio fisico (17). Tuttavia, la supplementazione di vitamina D non si è dimostrata in grado di migliorare il controllo dell'asma nell'adulto (18). Purtroppo attualmente sono disponibili in età pediatrica esclusivamente studi osservazionali, che non permettono di valutare l'effetto della supplementazione sulle esacerbazioni asmatiche, sul controllo dei sintomi e sulla funzionalità respiratoria. Tantomeno essi non consentono di determinare se la carenza di vitamina D sia responsabile della riduzione della funzionalità respiratoria negli asmatici o se lo stile di vita associato all'asma, spesso determinato da un minor tempo trascorso all'aperto e quindi una ridotta esposizione ai raggi solari, o la ridotta introduzione con la dieta siano responsabili dei bassi livelli di vitamina D.

OBIETTIVI

Gli adolescenti con asma rappresentano una grande sfida professionale per il medico che li ha in carico. Infatti, questa è una fase molto delicata per i pazienti affetti da malattie croniche, in cui si verifica un picco di morbilità e mortalità in seguito al passaggio dalle cure pediatriche a quelle dei medici dell'adulto. Poiché una buona transizione tra queste due figure migliora l'*outcome* a lungo termine, si è dimostrato utile programmare accuratamente questo passaggio favorendo una comunicazione efficace tra tutti i soggetti coinvolti (19).

Prendere in carico gli adolescenti non significa solo prescrivere i farmaci adeguati, ma il grande obiettivo in questi pazienti così vulnerabili è di sviluppare un piano di gestione della malattia, con un programma di trattamento che minimizzi la morbilità, tenendo conto sia di strategie farmacologiche sia di altri accorgimenti, quali l'allontanamento degli allergeni, la correzione degli stili di vita non salutari, il monitoraggio regolare della funzionalità respiratoria, l'uso di diari di malattia e l'educazione alla salute.

Lo scopo del trattamento antiasmatico è di ottenere il controllo dei sintomi, permettere una vita attiva normale, mantenere una buona funzionalità respiratoria e prevenire le esacerbazioni asmatiche. Sia il medico sia i genitori dovrebbero incoraggiare una gestione gradualmente sempre più indipendente da parte dei ragazzi, con strategie su misura definite in base al loro grado di maturità e al livello di autonomia. Il trattamento dovrebbe essere il più possibile aderente ai bisogni e allo stile di vita e si dovrebbero programmare controlli ravvicinati per valutare il successo della terapia e per eseguire gli adattamenti ai bisogni che cambiano.

Secondo le linee guida attuali, la prima linea del trattamento preventivo è costituita dai corticosteroidi inalatori (ICS). Quando una dose moderata di ICS non è sufficiente ad ottenere un buon controllo dei sintomi, si consiglia l'associazione di β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA), preferibilmente formulati direttamente in associazione con l'ICS nell'inalatore.

Questa associazione incrementa l'aderenza alla terapia, migliora gli *outcomes* clinici, riduce il numero delle esacerbazioni e permette il controllo della sintomatologia in un maggior numero di pazienti in minor tempo e ad una dose più bassa di steroide (20). Allo scopo di migliorare la gestione dell'asma, recentemente è stata sviluppata la cosiddetta *SMART therapy*, che consiste nell'uso della stessa terapia di associazione LABA/ICS sia per il mantenimento sia al bisogno, con l'obiettivo di ridurre il rischio di esacerbazioni. La semplicità di questo regime lo rende più maneggevole delle terapie convenzionali, soprattutto negli adolescenti che devono imparare a gestire autonomamente la propria malattia (21).

I β_2 -agonisti a breve durata d'azione (SABA) sono il trattamento di scelta per la risoluzione dei sintomi durante gli attacchi acuti; tuttavia, avendo questi una rapida azione, i pazienti spesso li utilizzano al posto delle terapie di mantenimento. Purtroppo, l'abuso di questi farmaci ha un effetto pericoloso, riducendo l'efficacia della terapia di base, lasciando l'infiammazione delle vie aeree non trattata ed aumentando il rischio di effetti negativi cardiovascolari.

Pertanto, ridurre ed idealmente eliminare il loro utilizzo è un obiettivo importante ed una misura del successo del trattamento. Il concetto di prendere medicine per ridurre il rischio è spesso difficilmente compreso a quest'età; ciò può indurre una mancata aderenza alla terapia, predisponendo i pazienti ad uno scarso controllo ed a più frequenti riacutizzazioni.

Tra le problematiche relative all'assunzione della terapia, i *teenagers* riportano in particolare la paura di effetti collaterali, la diversità con il gruppo dei pari, gli impegni giornalieri, le notti fuori casa ed il cattivo sapore degli ICS.

In realtà, poi, ogni adolescente presenta le proprie barriere all'aderenza e problematiche comuni emergono in differenti momenti; pertanto, spesso si richiedono interventi d'aiuto individualizzati, mirati a creare una *partnership* con i genitori, semplificare il regime terapeutico, mantenere la continuità delle cure con lo stesso operatore, promuovere strategie di autogestione della malattia e considerare sessioni di educazione e piani di terapia individuali che tengano conto delle differenze di età, razza e genere (22). Un avanzato livello di conoscenza del problema tra gli operatori sanitari può garantire un approccio di successo al paziente adolescente, passando attraverso diverse fasi prima di arrivare alla prescrizione farmacologica.

Comprensione

Un approccio empatico, con ascolto attivo per identificare i bisogni e i comportamenti che possono rappresentare una barriera al trattamento, è la base migliore per un supporto di successo. La sola tecnica non rappresenta uno strumento vincente nel difficile compito di ottenere una relazione efficace con un altro essere umano, ma la reale curiosità e la sincera accettazione del particolare stato mentale e dell'esperienza che vivono questi *teenagers* sono il punto ideale di partenza per assistere questa categoria di pazienti.

Educazione

Per i pazienti con una malattia cronica come l'asma, è importante essere dotati di strumenti educativi che consentano loro di gestirla adeguatamente. A tale scopo, è utile fornire informazioni sulla malattia, favorire lo sviluppo di una strategia gestionale concordata, promuovere l'autogestione fornendo sempre un piano terapeutico scritto per mostrare come riconoscere e rispondere al peggioramento della malattia, programmare regolarmente gli appuntamenti di controllo ed effettuare *training* per l'utilizzo adeguato di inalatori e distanziatori, incoraggiando l'aderenza terapeutica e l'allontanamento di fattori scatenanti.

Gli strumenti educativi rivolti a queste categorie sono molteplici; soprattutto nei principali siti delle società scientifiche coinvolte è disponibile materiale educativo sia per i pazienti ed i loro genitori, sia per gli operatori sanitari.

Le scuole si sono dimostrate un ambiente ideale per interventi educativi rivolti agli adolescenti con asma, permettendo di ottenere un significativo miglioramento nel controllo dei sintomi, nell'uso di SABA, nell'utilizzo di risorse sanitarie, nell'assenteismo scolastico e nella limitazione delle attività.

Comunicazione

Comunicare con gli adolescenti può essere molto difficile. Sarebbe utile riceverli separatamente dai genitori, in modo da garantire la *privacy*, favorire la confidenza ed esporre materiale divulgativo che li riguardi e che faccia riferimento ai loro interessi. È importante avere un approccio globale, non solo diretto alla gestione dell'asma, parlare di tutte le cose importanti per gli adolescenti, compreso il loro corpo, il loro rapporto con i pari e le loro abitudini, ascoltarli in maniera non giudicante e fare raccomandazioni con motivazioni mediche e mai morali.

Non funziona mettersi al loro livello per cercare di impressionarli; gli adolescenti hanno comunque bisogno che il medico di cui fidarsi sia una persona esperta, che mantenga le proprie capacità professionali.

Gli studi recenti sull'uso della tecnologia per la gestione dell'asma negli adolescenti non hanno dato risultati positivi (23). Probabilmente questo è un aspetto che tenderà a modificarsi nel corso degli anni, perché determinati strumenti potrebbero essere molto utili per favorire l'aderenza terapeutica e incrementare l'assistenza mediante programmi d'interazione a distanza, di educazione continua o di *remainder* per assumere la terapia.

Pertanto va incoraggiata la formazione dei medici in questo senso, per poi trasmettere agli adolescenti queste innovazioni, potenzialmente molto utili per la gestione della loro malattia.

CONCLUSIONE

Nei paesi sviluppati, molti adolescenti con asma, purché complianti con il piano stabilito, possono condurre una vita normale, competere nello sport ad alti livelli e perdere pochi giorni di scuola.

Il principale sforzo dei medici per ottenere i migliori risultati deve essere diretto ad ottenere fiducia ed a sviluppare un programma "su misura" per il paziente che hanno di fronte.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Asher I, Pearce N. *Global burden of asthma among children*. Int J Tuberc Lung Dis 2014; 18: 1269-1278.
- (2) de Benedictis D, Bush A. *Asthma in adolescence: Is there any news?* Pediatr Pulmonol 2016. DOI:1002/ppul.23498.
- (3) Towns SJ, van Asperen PP. *Diagnosis and management of asthma in adolescents*. Clinic Respir J 2009; 3: 69-76.
- (4) Campbell ME. *Communicating with adolescents*. CME 2007; 25: 224-227.
- (5) Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, et al. *The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma*. Ann Allergy Asthma Immunol 2015; 115: 408-414.
- (6) Sathish V, Martin YN, Prakash YS. *Sex steroid signaling: Implications for lung diseases*. Pharmacol Ther 2015; 150: 94-108.
- (7) Thacher JD, Gruziova O, Pershagen G, et al. *Pre- and postnatal exposure to parental smoking and allergic disease through adolescence*. Pediatrics 2014; 134: 428-434.
- (8) Hedman L, Bjerg A, Sundberg S, et al. *Both environmental tobacco smoke and personal smoking is related to asthma and wheeze in teenagers*. Thorax 2011; 66: 20-25.
- (9) Paquet F. *Sex, drugs, and rock n' roll: the problems of adolescent cf and asthma*. Paediatr Respir Rev 2006; 7: 161-162.

- (10) Johansson H, Norlander K, Berglund L, et al. *Prevalence of exercise-induced bronchoconstriction and exercise-induced laryngeal obstruction in a general adolescent population.* Thorax 2015; 70: 57-63.
- (11) Pakhale S, Luks V, Burkett A, et al. *Effect of physical training on airway inflammation in bronchial asthma: a systematic review.* BMC Pulm Med 2013; 13: 38.
- (12) Beggs S, Foong YC, Le HC, et al. *Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under.* Cochrane Database Syst Rev 2013; 30: CD009607.
- (13) Idrees M, FitzGerald JM. *Vocal cord dysfunction in bronchial asthma. A review article.* J Asthma 2015; 52: 327-335.
- (14) Traister RS, Fajt ML, Landsittel D, et al. *A novel scoring system to distinguish vocal cord dysfunction from asthma.* J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 65-69.
- (15) Boulet LP. *Asthma and obesity.* Clin Exp Allergy 2013; 43: 8-21.
- (16) Quinto KB, Zuraw BL, Poon KY, et al. *The association of obesity and asthma severity and control in children.* J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 964-969.
- (17) Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. *Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2011; 184: 1342-1349.
- (18) Castro M, King TS, Kunselman SJ, et al. *Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial.* JAMA 2014; 311: 2083-2091.
- (19) Nagra A, McGinnity PM, Davis N, et al. *Implementing transition: Ready Steady Go.* Arch Dis Child Educ Pract Ed 2015; 100: 313-320.
- (20) *Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2015.* www.ginasthma.org
- (21) Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. *Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study.* Lancet 2006; 368: 744-753.
- (22) Desai M, Oppenheimer JJ. *Medication Adherence in the Asthmatic Child and Adolescent.* Curr Allergy Asthma Rep 2011; 11: 454-464.
- (23) Nickels A, Dimov V. *Innovations in technology: social media and mobile technology in the care of adolescents with asthma.* Curr Allergy Asthma Rep 2012; 12: 607-612.

Eziologia della tosse cronica: studio retrospettivo su un'ampia casistica di pazienti in età pediatrica

Aetiology of chronic cough: a retrospective study on a large pediatric population

Violetta Mastrorilli¹, Anna Rita Cappiello², Paola Passoforte¹, Giorgia Borrelli¹,
Giuseppina Mongelli¹, Arianna Goffredo¹, Fabio Cardinale³

¹ *Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università di Bari*

² *UOC di Pediatria, Ospedale "Veris Delli Ponti", Scorrano (LE)*

³ *UOC di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Consortiale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari*

Corrispondenza: Fabio Cardinale **email:** fabiocardinale@libero.it

Riassunto: La tosse cronica (TC) rappresenta una delle più frequenti cause di consulto pneumologico. Studi sull'eziologia della TC in età pediatrica hanno fornito risultati eterogenei in popolazioni differenti. Ad oggi non esistono dati italiani sulla eziologia della TC in età pediatrica. Scopo del nostro studio è stato valutare la distribuzione delle principali cause di TC in una popolazione di pazienti valutati presso un centro pneumologico pediatrico italiano di III livello, seguendo un protocollo diagnostico standardizzato. Sono stati studiati retrospettivamente 151 bambini di età media pari a 4.7 anni, affetti da TC, osservati tra giugno 2010 e luglio 2016.

La durata media dei sintomi nella popolazione osservata è stata di 17 settimane (*range*, 4-96 settimane). L'eziologia più frequente è stata rappresentata dalla TC post-infettiva (43.9%), di cui il 32% causata da *Mycoplasma*, seguita da bronchite batterica protratta (BBP) associata o meno a malacia delle vie aeree (12.8%), broncopolmonite a lenta risoluzione (10.8%), tosse psicogena (7.5%), malattia da reflusso gastroesofageo (4.1%), bronchiectasie (3.4%), tosse asma-equivalente (1.3%) e discinesia ciliare primitiva (1.3%). Solo nel 14.9% dei casi non è stata identificata alcuna eziologia (TC aspecifica idiopatica). Specifici elementi anamnestici sono risultati significativamente correlati con alcune cause di TC. Il nostro studio conferma che l'eziologia della TC in età pediatrica è molto variabile in rapporto al *setting* operativo e all'approccio diagnostico utilizzato.

In particolare, la TC post-infettiva rappresenta l'eziologia più frequente nella popolazione italiana. Un approccio diagnostico allargato e un'attenta raccolta anamnestica consentono di identificare la causa in oltre l'85% dei casi di TC nel bambino.

Parole chiave: bronchite batterica protratta, eziologia, tosse cronica, *Mycoplasma*, tosse psicogena.

Summary: Chronic cough is one of the most frequent reasons of pediatric pulmonologist consultation. Studies on the aetiology of chronic cough in children provided heterogeneous results in different populations. No data exist about the aetiology of chronic cough in Italian children.

Aim of this study was to evaluate the distribution of the main causes of chronic cough in a population of patients evaluated at a single Italian paediatric pulmonology referral center, according to a standardized diagnostic protocol. We retrospectively assessed 151 children with chronic cough (mean age, 4.7 years) observed between June 2010 and July 2016.

The mean duration of symptoms in the study population was 17 weeks (range, 4-96 weeks).

The most frequent aetiology was represented by post-infectious chronic cough (43.9 %; 32% of which due to *Mycoplasma*), followed by protracted bacterial bronchitis associated or not to airways malacia (12.8%), slow-resolving pneumonia (10.8%), psychogenic cough (7.5%), gastroesophageal reflux disease (4.1%), bronchiectasis (3.4%), cough-variant asthma (1.3%) and primary ciliary dyskinesia (1.3%). The aetiology of cough was not identified in only 14.9% of the cases (idiopathic non-specific chronic cough). Specific elements in the patient's history were significantly related to the aetiology of cough. Our study confirms that the aetiology of chronic cough in children varies widely, according to the population studied and the work-up adopted. In particular, post-infectious chronic cough represents the most frequent aetiology in the Italian population.

An expanded diagnostic approach and a careful medical history allow for a correct identification of the aetiology in over 85% of the cases of chronic cough in children.

Key words: protracted bacterial bronchitis, aetiology, chronic cough, *Mycoplasma*, psychogenic cough.

INTRODUZIONE

La tosse cronica (TC), intesa come tosse di durata superiore alle 4-8 settimane, si stima interessi circa il 7-10% della popolazione pediatrica (1), è responsabile del 7% delle visite pediatriche e, come sintomo isolato o prevalente, rappresenta una delle cause più importanti di consulto pneumologico ambulatoriale e di spesa sanitaria (2, 3).

Uno studio condotto da Marchant et al., svolto su 190 bambini, ha riportato che più dell'80% dei pazienti con TC aveva ricevuto almeno 5 consulti medici e che il 53% dei bambini aveva richiesto almeno 10 visite mediche nell'arco di un anno (4). È ben noto, d'altra parte, che la tosse ha un notevole impatto sul sonno, sul rendimento scolastico e sulla qualità di vita del bambino e della famiglia (5). Nel bambino, un ritardo diagnostico e terapeutico può determinare esiti importanti, come nel caso della bronchite batterica protratta (BBP) o della presenza di un corpo estraneo inalato (6). Uno studio australiano ha riportato che solo il 20% dei bambini con tosse cronica guarisce spontaneamente e che nel restante 80% è documentabile una causa ben definita suscettibile di trattamento. Alla luce di ciò, gli autori concludevano che il bambino affetto da TC deve essere opportunamente indagato allo scopo di accertare la presenza di patologie d'organo e/o sistemiche di base (7). Gli studi pubblicati sull'eziologia della TC hanno fornito risultati piuttosto eterogenei, in rapporto alla popolazione oggetto di studio, al *setting* operativo ed al *work-up* diagnostico adottato. Uno studio condotto da Marchant nel 2006 su una casistica di bambini con tosse prevalentemente di tipo produttivo ha riportato come causa più frequente di TC nel bambino la BBP (40% dei casi) (7), dato confermato dallo stesso gruppo di ricercatori nel 2012 (5). Altri 2 grossi *trials* hanno invece fornito risultati differenti, dimostrando rispettivamente come causa più frequente di TC la "cough variant asthma" nel 25% dei casi (8) ed il reflusso gastroesofageo (RGE) nel 28% dei casi (1).

Altri autori, nell'ambito di casistiche di bambini con sintomi respiratori cronici (la maggior parte dei quali affetti da TC o broncorrea) valutati con la broncoscopia e la pH-metria, hanno riportato un'alta incidenza di patologie malaciche delle vie aeree (9). In una percentuale variabile tra il 3 e il 25% nei diversi studi (1,8) non è stato possibile identificare alcuna eziologia. In una parte significativa di questi pazienti la sintomatologia andava incontro a risoluzione naturale, lasciando ipotizzare una TC post-infettiva. In molti casi, data la difficoltà di ottenere campioni biologici validi ai fini dell'analisi microbiologica, non si riesce ad identificare l'agente eziologico responsabile della tosse post-infettiva, anche se sono stati chiamati in causa numerosi virus respiratori (Virus Respiratorio Sinciziale, Adenovirus e virus influenzali e parainflenzali) e batteri (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e *Bordetella pertussis*).

È noto, comunque, come la coinfezione da parte di più microrganismi possa determinare un prolungamento della durata della tosse (10).

SCOPI DELLO STUDIO

Scopo principale del nostro studio è stato valutare la distribuzione delle principali cause di TC, con particolare riferimento alla TC post-infettiva e agli agenti eziologici coinvolti in quest'ultima, in una popolazione di pazienti afferenti ad un centro pneumologico pediatrico italiano di riferimento di III livello. Ulteriore scopo è stato quello di ricercare la presenza di elementi anamnestici correlati con una specifica eziologia.

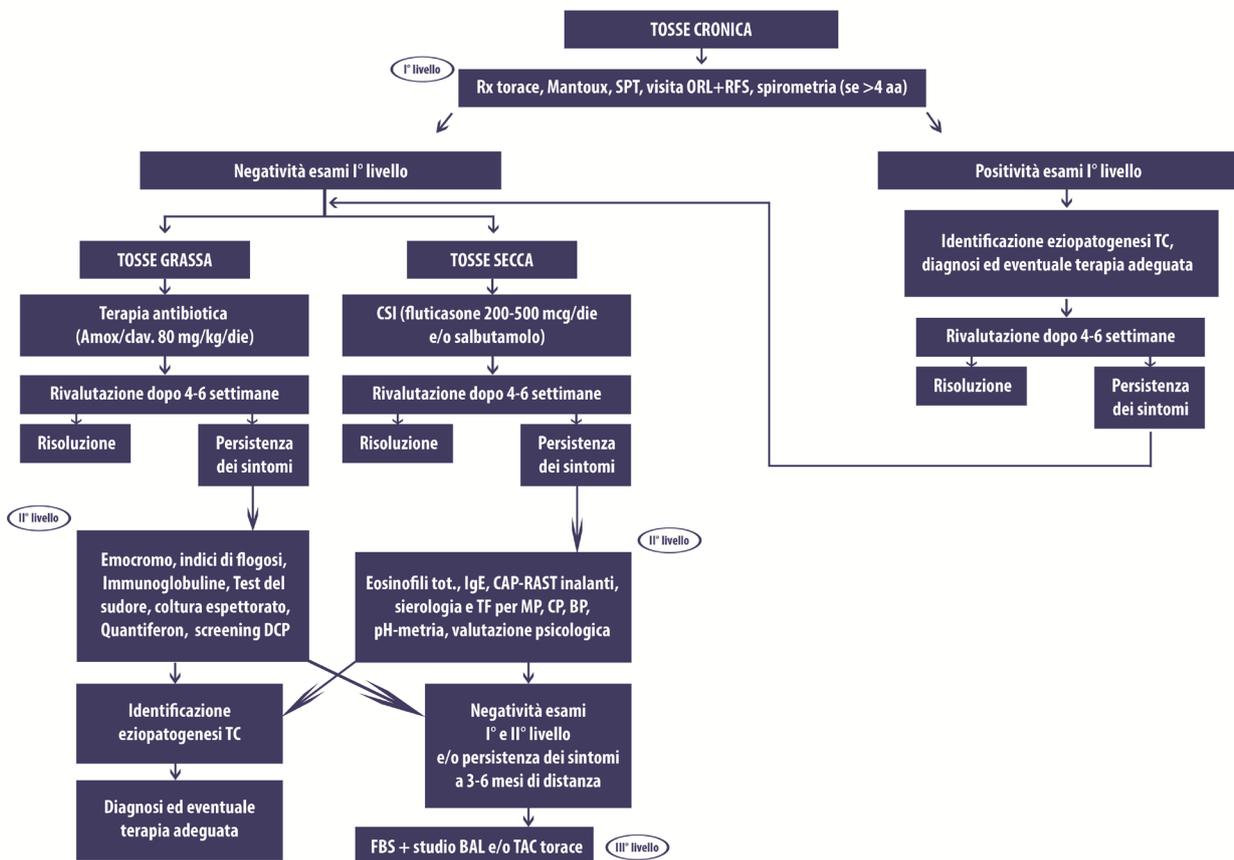
MATERIALI E METODI

Attraverso i record computerizzati ambulatoriali e le schede di dimissione ospedaliera di pazienti afferiti tra il 1 giugno 2010 e il 15 luglio 2016 alla Unità Operativa Complessa di Pediatria e Pneumologia dell'Ospedale clinico pediatrico Giovanni XXIII di Bari, sono stati identificati 151 bambini, di cui 82 maschi (54.7%), di età compresa tra i 2.1 e i 12.4 anni, affetti

da TC aspecifica di durata >4 settimane e che non presentavano specifici *pointers* per una patologia di base (11). Di questi, 132 (87%) erano stati osservati in regime di ricovero ordinario e/o day hospital, mentre i rimanenti 19 erano rappresentati da pazienti ambulatoriali afferiti prevalentemente per un sospetto diagnostico di allergia respiratoria o asma. Ogni paziente è stato sottoposto ad un'accurata anamnesi ed un attento esame obiettivo mirati ad escludere la presenza di sintomi e segni indicativi di patologie d'organo e/o sistemiche sottostanti. Sono stati esclusi pazienti affetti da prematurità (età gestazionale <35 settimane), broncodisplasia, malformazioni polmonari e/o toraciche note, patologie neuromuscolari o sindromiche, cardiopatie congenite ed immunodeficienze. Ogni paziente è stato sottoposto ad un protocollo diagnostico standardizzato, che prevedeva le seguenti indagini di primo livello: radiografia del torace, intradermoreazione secondo Mantoux, test allergologici cutanei, visita otorinolaringoiatrica con rinofibroscopia (figura 1).

Fig. 1: flow-chart riassuntiva del protocollo diagnostico utilizzato.

Legenda SPT: Skin Prick Test, ORL: otorinolaringoiatrica, RFS: rinofibroscopia, AMOX/CLAV: amoxicillina/clavulanato, CSI: corticosteroide inalatorio, TC: tosse cronica, DCP: discinesia ciliare primitiva, TF: tampone faringeo, MP: *Mycoplasma Pneumoniae*, CP: *Chlamydia Pneumoniae*, BP: *Bordetella Pertussis*, FBS: fibrobroncoscopia, BAL: lavaggio bronco-alveolare



I bambini di età superiore a 4 anni, se collaboranti, venivano anche sottoposti a spirometria con test di reversibilità bronchiale farmacologico. In caso di negatività delle indagini di I livello, in accordo con le linee guida i pazienti venivano valutati a distanza di 4-6 settimane, durante le quali, in caso di tosse produttiva, erano sottoposti ad un ciclo di 10-14 giorni di terapia antibiotica (Amoxicillina-clavulanato alla dose di 80 mg/Kg/die) o, in caso di tosse stizzosa, ad un ciclo di terapia con un cortisonico inalatorio (Fluticasone propionato alla dose di 200-500 mcg/die in base all'età) e salbutamolo al bisogno (11). In caso di persistenza della tosse produttiva, durante la visita di *follow-up* venivano eseguite le seguenti indagini: prelievo ematico per emocromo, indici di flogosi e dosaggio delle immunoglobuline totali; test del

sudore; coltura dell'espettorato e/o aspirato faringeo; Quantiferon; eventuale screening per discinesia ciliare primaria (DCP) (ossido nitrico nasale, studio della clearance muco-ciliare e/o ultrastruttura ciliare).

In caso di tosse secca persistente, venivano invece eseguiti: prelievo ematico per eosinofili, IgE totali e CAP-RAST per inalanti; sierologia e ricerca su tampone nasofaringeo dei patogeni intracellulari (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* e *Bordetella pertussis*); pH-impedenzometria gastroesofagea; valutazione psicologica nel sospetto di tosse psicogena. In tutti i casi di negatività delle indagini di I e II livello e/o di durata dei sintomi superiore a 3-6 mesi, i pazienti, in rapporto alla storia clinica, venivano sottoposti a indagini di terzo livello, comprendenti fibrobroncoscopia (FBS) con studio del lavaggio broncoalveolare (BAL) e/o tomografia computerizzata del torace.

Queste due indagini venivano eseguite, indipendentemente dalla durata dei sintomi, anche in presenza di alterazioni radiologiche persistenti alla radiografia, storia di broncopolmonite ricorrente (≥ 3 episodi) o sospetto di inalazione di corpo estraneo.

In rapporto al sospetto clinico e ai risultati dei test di I e II livello, i pazienti venivano sottoposti, in base al giudizio del medico, a indagini complementari mirate, quali tomografia dei seni paranasali, ossido nitrico bronchiale, radiografia dell'esofago-stomaco o analisi genetica per fibrosi cistica.

Per la definizione eziologica della TC sono stati applicati i seguenti criteri diagnostici:

- BBP: tosse produttiva da almeno 4 settimane in assenza di specifici *pointers*, a risoluzione completa dopo terapia antibiotica singola o ripetuta con Amoxicillina-clavulanato e/o aspetti alla FBS di bronchite purulenta e/o neutrofilia all'esame citologico del BAL con positività della coltura $>10^4$ colonie batteriche (7-12);
- bronchiectasie: tosse cronica associata a ectasie bronchiali alla tomografia polmonare (13);
- tracheo-broncomalacia (TBM) primitiva o secondaria: malacia delle vie aeree diagnosticata con FBS e/o TC;
- sindrome da compressione vascolare: tosse associata ad anelli o sling vascolari alla tomografia del torace, con evidenza di compressione alla FBS;
- malattia da RGE (MRGE): positività della pH-impedenzometria associata a significativo miglioramento dei sintomi dopo terapia con antiacidi (14);
- sindrome delle vie aeree superiori: tosse associata a sintomi clinico-obiettivi e strumentali di rinite allergica, rinosinusite o adenoidite, responsivi a terapia con steroidi nasali, antistaminici e/o antibiotici;
- tosse psicogena: tosse secca esclusivamente diurna associata a normalità dell'esame clinico e degli esami di I livello (15);
- sindrome pertussoide/tosse post-infettiva: tosse di qualsiasi qualità con evidenza di infezione recente o in atto da *Bordetella pertussis* (BP), *Mycoplasma pneumoniae* (MP) o *Chlamydia pneumoniae* (CP), responsiva a terapia con claritromicina e/o a risoluzione spontanea;
- broncopolmonite a decorso protratto: tosse associata ad evidenza radiografica e/o tomografica di consolidazione polmonare, con risoluzione dopo terapia antibiotica, in assenza di altre eziologie concomitanti;
- tosse asma-equivalente: tosse secca accentuata da sforzo fisico o allergeni, con evidenza di broncostruzione reversibile e/o test di reversibilità positivo alla spirometria, responsiva a terapia con cortisonici inalatori e beta-2 stimolanti;
- discinesia ciliare primaria/sindrome di Kartagener: tosse associata a evidenza di significativa compromissione della *clearance* muco-ciliare, con ultrastruttura patologica e/o ossido nitrico nasale persistentemente ridotto e/o genetica positiva (16);
- tubercolosi polmonare: tosse associata a positività della Mantoux e/o del Quantiferon in presenza di alterazioni radiografiche o tomografiche compatibili e/o positività della ricerca per micobatteri su aspirato gastrico o espettorato;

- tosse aspecifica idiopatica: tosse di durata >3 mesi associata a negatività del *work-up* diagnostico.

Per ogni paziente identificato è stata compilata una check list volta ad identificare eventuali fattori clinico-anamnestici in grado di predire l'assegnazione di ciascun paziente ad ognuna delle diagnosi sopra riportate, come durata, timbro, periodicità e caratteristiche di esordio della tosse, storia di *wheezing* e/o atopia, espettorazione, risposta ai broncodilatatori, storia d'infezioni ricorrenti a carico delle alte o basse vie respiratorie, esposizione a fumo passivo e familiarità per allergia o malattie respiratorie croniche (tabella 1).

Tab. 1. check-list compilata per ciascun paziente allo scopo di identificare eventuali fattori clinico-anamnestici in grado di predire la diagnosi.

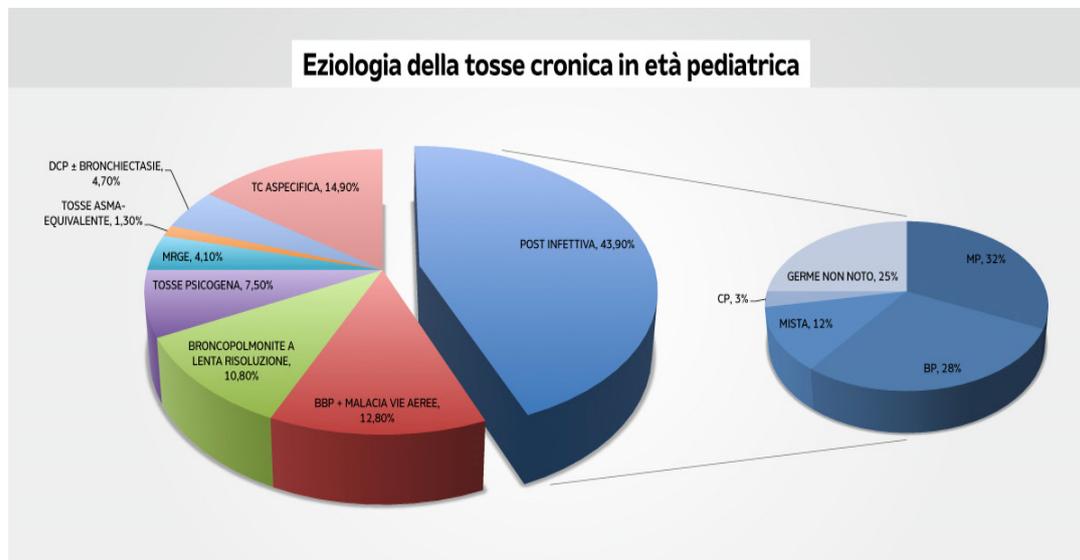
Domande	Si	No	Non determinato
C'è una storia di esposizione a fumo passivo (madre o padre o altro convivente fumatore)?			
Esiste familiarità di I grado per atopia (asma/rinite allergica/dermatite atopica)?			
Esiste familiarità di I grado per malattie polmonari croniche?			
C'è stato un esordio improvviso di tosse accessoriale notturna?			
Il paziente ha mai sofferto di asma o broncospasmo ricorrente diagnosticato dal medico?			
Il paziente riferisce sintomi di intolleranza allo sforzo o tosse dopo attività fisica o esposizione ad allergeni?			
Il paziente soffre o ha mai sofferto di dermatite atopica?			
Il paziente accusa pirosi retrosternale, senso di rigurgito o vomito postprandiale?			
La tosse è esordita con un episodio di soffocamento mentre il bambino giocava o stava mangiando?			
La tosse si accompagna ad espettorazione?			
Il paziente accusa sintomi di rinorrea o ostruzione nasale persistente?			
La tosse è prevalentemente stizzosa?			
La tosse è prevalentemente catarrale?			
La tosse si accompagna a rumore respiratorio udibile a distanza?			
Il paziente presenta rinorrea mucopurulenta sin dalle prime settimane di vita?			
Il paziente ha sofferto di distress respiratorio neonatale?			
La tosse è di timbro gutturale e ha comportato la sospensione della frequenza a scuola?			
La tosse è prevalentemente al mattino al risveglio e/o comporta la necessità di schiarirsi la voce?			
Il paziente ha accusato > 2 broncopolmoniti?			
Il paziente soffre di bronchiti catarrali frequenti?			
Il paziente soffre di OMA ricorrente?			
È stato fatto uso di terapie antibiotiche nelle ultime 3 settimane?			

Ai fini statistici, è stato adoperato il test del Chi-quadrato per il confronto tra frequenze ed un valore <0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

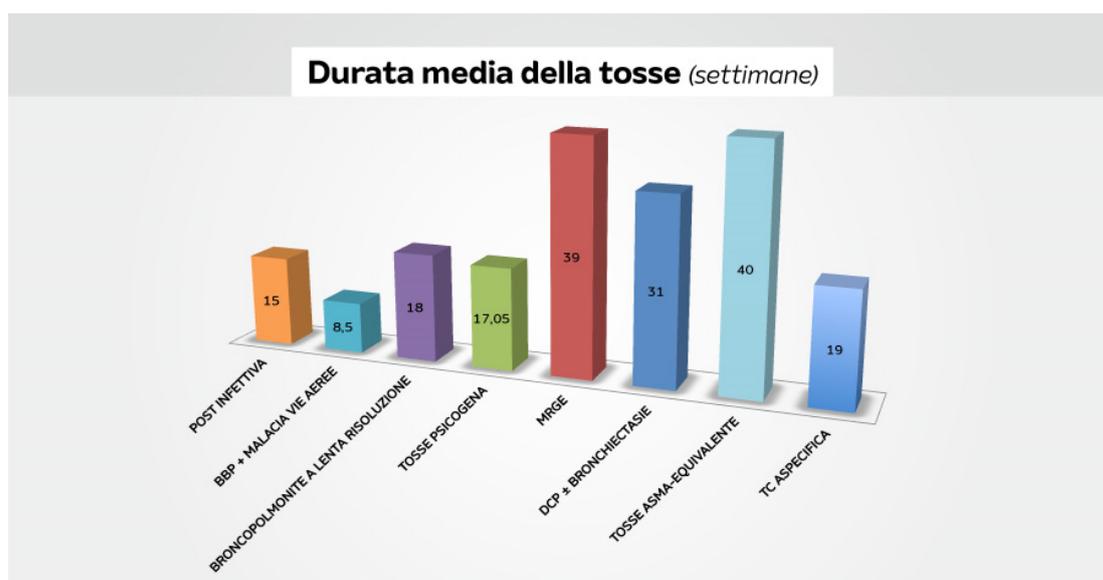
La causa della TC è stata identificata in 129 pazienti (85.1 % del campione esaminato). Le principali eziologie identificate sono riportate in figura 2.

Fig. 2. *Eziologia della tosse cronica in età pediatrica. Legenda: TC: tosse cronica, DCP: discinesia ciliare primitiva, MRGE: malattia da reflusso gastro-esofageo, BBP: bronchite batterica protratta, MP: Mycoplasma Pneumoniae, BP: Bordetella Pertussis, CP: Chlamydia Pneumoniae*



In particolare, quattro cause (la sindrome pertussioide/tosse post-infettiva, la BBP/TBM, la polmonite a lenta risoluzione e la tosse psicogena) sono state identificate in circa il 75% dei casi. La durata media della tosse nella popolazione studiata è risultata pari a 17.1 settimane. La durata dei sintomi è risultata comunque molto diversa in rapporto alla eziologia della TC, con un valore oscillante tra le 8 settimane per la BBP e 40 settimane per la tosse asma-equivalente (figura 3).

Fig. 3. *Durata media della tosse*



Anche l'età media di insorgenza è risultata significativamente differente nell'ambito delle diverse eziologie, con una media di 4 anni per la tosse post-infettiva e di 11 anni per la tosse asma-equivalente (figura 4).

Fig. 4. Età media di insorgenza della tosse cronica in età pediatrica



La sindrome pertussioide/tosse post-infettiva era l'eziologia più frequente (n= 66; 43.9%). In 21 pazienti su 66 (32%), l'agente eziologico era rappresentato dal MP, mentre in 19 pazienti (28%) dalla BP. Nel 12% dei casi di tosse post-infettiva è stata dimostrata una confezione da patogeni intracellulari, osservando nella maggior parte dei casi la presenza di MP. La BBP, associata o meno a TBM, è risultata essere la seconda causa in ordine di frequenza (n= 19; 12.8%). Nel 10.8% dei casi l'eziologia era rappresentata da una broncopolmonite a lenta risoluzione, mentre nel 7.5% dei bambini la tosse aveva una causa psicogena (tosse funzionale). In 8 pazienti (4.7%) è stata diagnosticata una malattia bronchiectasica polmonare non FC o una DCP associata o meno a *situs viscerum inversus* o destrocardia. Una minoranza esigua di pazienti ha presentato una TC da MRGE (n= 6; 4.1%) o una tosse asma equivalente (n= 3; 1.3%). In 22 bambini (14.9%) non è stato possibile identificare alcuna eziologia (TC aspecifica idiopatica). In nessun paziente sono state diagnosticate una sindrome delle vie aeree superiori, la presenza di corpi estranei o una tubercolosi polmonare. L'analisi statistica ha dimostrato che un esordio improvviso di tosse prevalentemente notturna era significativamente associato alla sindrome pertussioide/tosse post-infettiva ($\chi^2=4.0$, $p<0.05$), mentre la presenza all'anamnesi di espettorazione risultava significativamente associata ad una patologia bronchiectasica e/o a una DCP ($\chi^2=103.69$, $p<0.0001$). Viceversa, una tosse gutturale esclusivamente diurna con necessità di allontanamento dall'ambiente scolastico è risultata significativamente correlata con la tosse psicogena ($\chi^2=78.8$, $p<0.0001$).

DISCUSSIONE

Il nostro studio conferma che l'eziologia della TC in età pediatrica è variabile, in rapporto alla popolazione oggetto di studio, al *setting* clinico e al *work-up* diagnostico adottato. Un approccio allargato consente di identificare una causa in oltre l'85% dei casi. Le infezioni respiratorie e le loro sequele rappresentano, nella nostra esperienza, l'eziologia più frequente, spesso agevolmente identificabile attraverso un'attenta raccolta anamnestica. In particolare, il MP e la BP si sono dimostrati i principali agenti implicati nella nostra casistica. In molti paesi, Italia compresa, la pertosse continua ad essere l'infezione batterica meno controllata attraverso le campagne vaccinali, interessando bambini, adolescenti e lattanti di età

inferiore ai 6 mesi (17, 18). Il MP a sua volta rappresenta uno degli agenti eziologici più comuni nelle infezioni respiratorie delle alte e soprattutto delle basse vie aeree in età pediatrica.

La tosse persistente è una delle caratteristiche cliniche più rilevanti dell'infezione da MP che, per il suo ciclo vitale, è in grado di infettare in maniera cronica l'epitelio della mucosa bronchiale, determinando un danno continuo allo stesso e causando uno stato d'iperreattività bronchiale che può portare a una condizione di tosse persistente o cronica (19). Kim et al. hanno dimostrato che bambini con polmonite da MP presentano un'alta incidenza di bronchiectasie e sequele alla tomografia computerizzata del torace dopo 1-2 anni dall'episodio (20).

È interessante notare come un semplice dato anamnestico, rappresentato dall'esordio improvviso di una tosse notturna, costituisca nella nostra esperienza un elemento in grado di differenziare la tosse post-infettiva da altre categorie eziologiche.

Anche nella nostra esperienza, la BBP rappresenta una delle cause più frequenti di TC in età pediatrica, sebbene di gran lunga meno frequente rispetto a esperienze australiane, nelle quali la BBP rappresenta la causa più frequente di TC, ricoprendo da sola il 40% circa delle eziologie (5). Tale differenza è probabilmente da ascrivere al fatto che negli studi di Chang et al. venivano esaminati prevalentemente bambini con tosse produttiva, ma anche al maggior utilizzo di antibiotici beta-lattamici in Italia rispetto ad altre nazioni del mondo, il che potrebbe aver reso meno frequente l'instaurarsi di una flogosi subclinica suppurativa delle vie aeree di conduttanza, caratteristica della BBP (5, 7, 21). Stupisce la frequenza relativamente elevata di forme di TC legate a broncopolmoniti a lenta risoluzione. A questo proposito, va segnalato come ancora oggi non esista una definizione condivisa di polmonite a lenta risoluzione, sebbene in letteratura sia stata proposta di definirla come una polmonite con persistenza di sintomi e alterazioni radiografiche per più di 4 settimane (22).

È noto come il 10-30% dei pazienti possa avere evidenza di infiltrati persistenti alla radiografia del torace eseguita a distanza di 3-6 settimane dall'episodio (23).

Trattandosi di uno studio retrospettivo, in mancanza nella maggior parte dei casi di una radiografia del torace precedente, è impossibile stabilire se la presenza di un'opacità polmonare nei pazienti considerati fosse realmente espressione di una polmonite a decorso prolungato oppure soltanto di una polmonite in atto in un paziente con TC di altra natura. D'altra parte, la negatività delle altre indagini rende questa ipotesi poco probabile. Numerose sono comunque le cause di polmonite ricorrente o a lenta risoluzione, tra cui le anomalie anatomiche delle vie aeree, le immunodeficienze e lo stesso asma (24). È immaginabile come un ruolo venga svolto anche dal patogeno implicato e dalla terapia attuata. In particolare, è noto come i patogeni intracellulari e gli adenovirus siano frequentemente implicati in patologie infiammatorie a lenta risoluzione a carico delle basse vie aeree (24).

È interessante anche notare come il dato anamnestico di una tosse con espettorazione sia risultato significativamente correlato con la presenza di una patologia suppurativa cronica polmonare (bronchiectasie o DCP). Questo dato indica che l'espettorazione in età pediatrica, in particolare in pazienti con sintomi respiratori cronici, merita particolare attenzione e pone indicazione ad un attento monitoraggio del paziente e all'espletamento di indagini volte a escludere una malattia bronchiectasica primitiva o secondaria.

Merita menzione il dato che nessun paziente nella nostra casistica abbia ricevuto una diagnosi di sindrome delle vie aeree superiori, che in alcune casistiche rappresenta invece una delle eziologie più frequenti (dal 20 al 23%) (1, 8).

È possibile che ciò sia dipeso dal fatto che la larga maggioranza dei pazienti da noi studiati era rappresentata da soggetti osservati in regime di ricovero per sintomi di lunga durata e/o severi. Anche nella nostra esperienza esiste un 15% circa di bambini con TC non associata a specifici *pointers* che, al termine di un *work-up* diagnostico allargato, non presenta una eziologia evidente (TC aspecifica idiopatica). In considerazione anche della discreta probabilità di risoluzione spontanea della TC, riportata in alcuni lavori, è plausibile che anche nella TC idiopatica un ruolo importante venga svolto dalle infezioni (25).

In conclusione, la TC post-infettiva rappresenta la forma più frequente di TC in età pediatrica

nella popolazione italiana. Alcuni semplici indicatori anamnestici, integrati con pochi esami di laboratorio e strumentali, possono orientare nell'identificare alcune delle eziologie più frequenti.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, et al. *Associated factors in children with chronic cough*. Chest 2009; 136: 811-815.
- (2) Kamey RK. *Chronic cough in children*. Pediatr Clin North Am 1991; 38: 593-605.
- (3) Chang Ab. *Cough, cough receptors, and asthma in children*. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 59-70.
- (4) Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, et al. *What is the burden of chronic cough for families?* Chest 2008; 134: 303-309.
- (5) Chang AB, Robertson CF, Van Asperen PP, et al. *A multicenter study on chronic cough in children: burden and etiologies based on a standardized management pathway*. Chest 2012; 142: 943-950.
- (6) Kompare M, Weinberger M. *Protracted bacterial bronchitis in young children: association with airway malacia*. J Pediatr 2012; 160: 88-92.
- (7) Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. *Evaluation and outcome of young children with chronic cough*. Chest 2006; 129: 1132-1141.
- (8) Asilsoy S, Bayram E, Agin H, et al. *Evaluation of chronic cough in children*. Chest 2008; 134: 1122-1128.
- (9) De Baets F, De Schutter I, Aarts C, et al. *Malacia, inflammation and bronchoalveolar lavage culture in children with persistent respiratory symptoms*. Eur Respir J 2012; 39: 392-395.
- (10) Wang K, Chalker V, Bermingham A, et al. *Mycoplasma pneumoniae and respiratory virus Infections in children with persistent cough in England*. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 1047-1051.
- (11) Chang AB, Glomb WB. *Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2006; 129: 260-283.
- (12) Chang AB, Redding GJ, Everard ML. *Chronic wet cough: protracted bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis*. Pediatr Pulmonol 2008; 43: 519-531.
- (13) Goyal V, Grimwood K, Marchant J, et al. *Pediatric bronchiectasis: no longer an orphan disease*. Pediatric Pulmonol 2016; 51: 450-469.
- (14) Ghezzi M, Silvestri M, Guida E, et al. *Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children*. Respir Med 2011; 105: 972-978.
- (15) Niggemann B. *Functional symptoms confused with allergic disorders in children and adolescents*. Pediatr Allergy Immunol 2002; 13: 312-318.
- (16) Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. *Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children*. Eur Respir J 2009; 34: 1264-1276.
- (17) Wang K, Harnden A. *Pertussis-induced cough*. Pulm Pharmacol Ther 2011; 24: 304-307.
- (18) Kantar A. *Update on Pediatric Cough*. Lung 2016; 194: 9-14.
- (19) Principi N, Esposito S, Blasi F, et al. *Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumonia in children with community-acquired lower respiratory tract infections*. Clin Infect Dis 2001; 32: 1281-1289.
- (20) Kim CK, Chung CY, Kim JS, et al. *Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumonia*. Pediatrics 2000; 105: 372-378.
- (21) Clavenna A, Bonati M. *Differences in antibiotic prescribing in paediatric outpatients*. Arch Dis Child 2011; 96: 590-595.
- (22) Wald ER. *Recurrent and non-resolving pneumonia in children*. Semin Respir Infect 1993; 8: 46-58.

- (23) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. *The Management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2011; 53: 617-630.
- (24) Vaughan D, Katkin JP. Chronic and recurrent pneumonias in children. Semin Respir Infect 2002; 17: 72-84.
- (25) Yilmaz O, Bakirtas A, Ertoy Karagol HI, et al. Children with chronic nonspecific isolated cough. Chest 2014; 145: 1279-1285.

La bronchiolite

Bronchiolitis

Raffaella Nenna, Antonella Frassanito, Laura Petrarca, Fabio Midulla.

Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria, Università la Sapienza di Roma.

Corrispondenza: Fabio Midulla **email:** midulla@uniroma1.it

Riassunto: La bronchiolite è una delle patologie respiratorie di più frequente riscontro nei bambini al di sotto dell'anno di età e nel 2-3% dei casi richiede l'ospedalizzazione. Nonostante sia una patologia conosciuta da molto tempo, la definizione non è univoca ed alcuni aspetti rimangono ancora aperti, tra cui il ruolo dei virus respiratori e quello della risposta immunitaria dell'ospite nell'espressione clinica e nello sviluppo di esiti a distanza. Essa è una patologia ad eziologia virale ed il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è stato il primo virus isolato, attualmente implicato nel 75% dei casi. L'avanzamento delle conoscenze nel campo della biologia molecolare ha permesso di individuare diversi virus responsabili di infezioni delle basse vie aeree in età pediatrica, tra cui il Rhinovirus umano, il Metapneumovirus umano, il Bocavirus umano, i Virus Parainfluenzae 1-3, il Virus Influenzale e il Coronavirus umano. Le infezioni da VRS presentano un decorso più grave rispetto alle bronchioliti da altra eziologia e generalmente interessano i bambini più piccoli.

La bronchiolite ha una patogenesi multifattoriale, in cui l'immunità innata gioca un ruolo importante. Non è ancora chiaro il motivo per il quale alcuni bambini sani manifestano un quadro clinico più grave. Come è ormai noto, la bronchiolite può predisporre ad episodi di bronchite asmatica, soprattutto nei primi anni di vita. Non è però chiaro se il virus modifichi l'ospite causando lo sviluppo di asma o se solo evidenzia gli individui predisposti a sviluppare asma.

Parole chiave: Bronchiolite, Virus Respiratorio Sinciziale, eziologia, immunità, *follow-up*.

Summary: Bronchiolitis is the most common cause of lower respiratory tract infection in infants and the major factor responsible for hospitalization in infants under one year of age.

Despite being a well-known disease, the definition is not unique and some aspects are still open, including the roles of respiratory viruses and of the host immune response in the clinical expression and in the development of long-lasting sequelae. Bronchiolitis is a viral infection and Respiratory syncytial virus (RSV) was the first and still nowadays the most frequently isolated virus in affected infants. The improvement in viral detection techniques allowed the identification of other respiratory viruses associated with this disease, such as human Rhinovirus, human Metapneumovirus, human Bocavirus, Parainfluenzae viruses 1-3, Influenzae virus and human Coronavirus. RSV is more frequently isolated in previously healthy infants, is associated with a higher severity and affects younger children.

Actually, bronchiolitis has a multifactorial pathogenesis and immunity also plays a relevant role. It is still unclear why some healthy children develop a more severe clinical picture. Moreover, bronchiolitis may predispose to asthma, but it is debatable whether the virus modifies the host causing asthma or it only reveals individuals predisposed to develop asthma.

Key words: Bronchiolitis, Respiratory syncytial virus, etiology, immunity, *follow-up*.

La bronchiolite è la patologia delle basse vie respiratorie di più frequente riscontro nei bambini al di sotto dell'anno di età (1). L'incidenza mondiale stimata è di circa 150 milioni di casi l'anno, il 2-3% dei quali richiede l'ospedalizzazione (2). La diagnosi di bronchiolite è clinica. Nonostante sia una patologia conosciuta da molto tempo, la definizione non è univoca ed alcuni aspetti rimangono ancora aperti, tra cui il ruolo dei virus respiratori e quello della risposta immunitaria dell'ospite nell'espressione clinica e nello sviluppo di esiti a distanza dopo la bronchiolite.

In Europa la bronchiolite è considerata una patologia respiratoria acuta che interessa i bambini di età inferiore ai 12 mesi e che si presenta con corizza, talvolta febbre e, dopo qualche giorno, insorgenza di tosse, *distress* respiratorio e rantoli crepitanti (3).

Tale definizione è in contrasto con quella dell'*American Accademy of Pediatrics*, secondo la quale la bronchiolite è la più comune affezione respiratoria acuta virale dei bambini di età inferiore ai 24 mesi e si manifesta con *wheezing* (4). Queste controversie nella definizione della patologia causano difficoltà nell'interpretazione della letteratura in merito all'eziologia, al meccanismo patogenetico, all'efficacia dei farmaci ed alla possibile insorgenza di sequele a distanza.

Nel 75% dei casi di bronchiolite il virus implicato è il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), per anni ritenuto l'unico patogeno (1). Circa il 70% dei bambini contrae il VRS o un altro virus respiratorio nel primo anno di vita, ma solo il 22% dei bambini svilupperà la bronchiolite e solo il 2-3% richiederà il ricovero ospedaliero. Con l'avanzamento delle conoscenze in biologia molecolare è stato possibile individuare diversi virus responsabili di infezioni delle basse vie aeree in età pediatrica, tra cui il Rhinovirus umano (hRV) ed altri virus emergenti come il Metapneumovirus umano (hMPV) ed il Bocavirus umano (hBoV) (6). In uno studio condotto dal nostro gruppo su 182 bambini ricoverati per bronchiolite, abbiamo identificato il VRS nel 41.2% dei casi, il hBoV nel 12.2%, l'hRV nell'8.8% ed il hMPV nell'1.7% (7). Analizzando l'espressione fenotipica della bronchiolite, abbiamo evidenziato che il VRS più frequentemente interessa bambini più piccoli e meno allattati al seno ed è responsabile di una forma clinica più grave, mentre i bambini con hRV sono più grandi e presentano più frequentemente ipereosinofilia e familiarità per atopìa, come se fossero predisposti a sviluppare asma. I virus respiratori in corso di bronchiolite possono essere isolati in co-infezione nel 10-30% dei casi (4, 7, 8). Nostri dati recenti, in corso di pubblicazione, dimostrano che in undici stagioni epidemiche consecutive sono state riscontrate coinfezioni nel 12% dei bambini, prevalentemente da VRS associato a hRV o hBoV, ma la presenza contemporanea di più virus non sembrerebbe causare un quadro clinico più severo.

La bronchiolite da VRS presenta un picco stagionale durante i mesi invernali, approssimativamente da novembre a marzo, mentre le infezioni da virus differenti presentano una distribuzione costante in tutto l'anno (7, 9, 10). Nel 2016 abbiamo analizzato le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti ospedalizzati per bronchiolite in 10 stagioni consecutive, dal 2004 al 2014. I risultati hanno dimostrato un'anticipazione, con la massima incidenza di bronchiolite a dicembre-gennaio rispetto a febbraio-marzo. Questo fenomeno potrebbe essere spiegato dai cambiamenti climatici che si sono verificati negli ultimi 10 anni ed in particolare l'aumento della temperatura e dell'umidità (11). Abbiamo inoltre riscontrato un aumento dell'incidenza di bronchiolite ogni quattro anni, che potrebbe trovare la sua spiegazione nel fenomeno delle oscillazioni dell'immunità di gregge o nella circolazione di varianti genotipiche dei virus coinvolti. A tal proposito, un nostro studio recente ha dimostrato come un nuovo sierotipo del VRS-A identificato in Ontario nel 2010 (ON1) e individuato per la prima volta in Italia nella stagione 2011-2012 si sia rapidamente diffuso nella stagione successiva. Questa rapida diffusione può essere spiegata in parte dalla relativa benignità di questo ceppo e dal fatto che, essendo nuovo, ha incontrato una popolazione non immune (12).

La bronchiolite è una patologia a patogenesi multifattoriale e la sua espressione clinica può essere legata, oltre che ai fattori propri del patogeno e dell'ospite, anche a fattori ambientali. I fattori climatici potrebbero avere un effetto diretto o indiretto sulla sopravvivenza virale, sull'efficienza della trasmissione, sull'immunità dell'ospite e sul cambiamento del comportamento sociale. Ancora non è chiaro quale sia il motivo per cui alcuni bambini sviluppano la bronchiolite e perché alcuni in forma grave. Evidenze scientifiche sottolineano il ruolo della risposta immunitaria dell'ospite, che potrebbe essere deficitario nel contenimento del virus o incapace di limitare l'infiammazione conseguente alla malattia. Dai dati attualmente disponibili, riteniamo che il virus evidenzii o prediliga alcuni bambini in qualche modo predisposti a sviluppare la patologia. L'infezione da parte del VRS o dell'hRV attiva dapprima la risposta immunitaria innata, grazie al riconoscimento del virus da parte dei *toll like receptor* (TLR) con attivazione della risposta mediata da NF- κ B. Si ha così l'induzione di citochine e chemochine, con conseguente richiamo di neutrofili, macrofagi, cellule dendritiche e linfociti a livello delle vie aeree (12).

Tra i principali componenti della risposta adattativa troviamo i linfociti T, responsabili dell'attivazione di una risposta polarizzata di tipo *T-helper 1* o *T-helper 2* con produzione preponderante di IFN- γ o IL-4. Numerosi studi indicano che l'immunità innata possa influenzare l'insorgenza o meno della bronchiolite in corso d'infezione da parte di virus respiratori, oltre che la gravità della patologia stessa (14, 15).

Analizzando l'espressione dell'INF- λ , mediatore dell'immunità innata individuato recentemente, abbiamo dimostrato che il VRS elicitava maggiormente l'attivazione dell'INF- λ 1-3 rispetto all'hRV e che l'espressione dell'INF- λ 1 correla con la gravità della bronchiolite da VRS (16). Un altro punto ancora da definire nella bronchiolite è il suo rapporto con le sequele a distanza; infatti non è chiaro se il virus modifichi l'ospite causando lo sviluppo di asma o se solo evidenzia gli individui predisposti a sviluppare asma. Circa il 50% dei bambini che ha avuto la bronchiolite presenta episodi di bronchite asmatica ricorrente nei 12 mesi successivi al ricovero, frequenza che si riduce al 40% dopo 3 anni di *follow-up* (17). La maggior parte degli studi presenti in letteratura è stata condotta su bambini con bronchiolite da VRS, essendo questo il patogeno più frequentemente implicato (18). Uno studio recente del nostro gruppo evidenzia come un'elevata carica virale nei bambini con bronchiolite da VRS si associ più frequentemente a *wheezing* tre anni dopo. Si potrebbe ipotizzare che l'alta carica del virus provochi un'aumentata risposta infiammatoria, che potrebbe, a lungo termine, creare un *remodelling* delle vie aeree tale da spiegare un'iperreattività bronchiale (19). Dati recenti ottenuti analizzando 14 virus respiratori dimostrano che il rischio di sviluppare *wheezing* a 1 e 3 anni dalla bronchiolite è maggiore per i bambini con bronchiolite da hRV, soprattutto se presentavano ipereosinofilia e quindi una predisposizione all'atopia (20, 21). Questo dato è stato confermato da uno studio recente del nostro gruppo che ha valutato le differenze cliniche e demografiche tra i bambini ricoverati per bronchiolite durante i mesi di picco epidemico rispetto a quelli ricoverati nei restanti mesi dell'anno (11). Le bronchioliti da VRS, infatti, erano maggiormente concentrate durante i mesi di picco, mentre quelle da hRV erano equamente distribuite durante tutti i mesi. I pazienti ospedalizzati al di fuori dei mesi di picco epidemico avevano una maggiore familiarità per asma ed una minore esposizione al fumo materno durante la gravidanza, erano meno allattati al seno, avevano una maggiore concentrazione ematica di eosinofili e presentavano un più basso score clinico di severità. Abbiamo pertanto ipotizzato che esistano due popolazioni differenti di bambini: quelli ospedalizzati durante i mesi di picco con maggiore incidenza di VRS e con quadri clinici più gravi ed i pazienti ospedalizzati al di fuori dei mesi di picco, con incidenza maggiore per l'hRV, con quadri clinici meno gravi e più a rischio di sviluppare asma. In conclusione, si ipotizzano due differenti meccanismi patogenetici, scatenati uno dall'infezione da VRS e l'altro dall'hRV (22). Il VRS ha effetto citopatico, interessa prevalentemente i bambini più piccoli (nei quali causa una malattia grave), è responsabile di bronchiolite tipicamente nei mesi invernali ed induce un aumentato rischio di sviluppare *wheezing* in età prescolare a seguito di un'aumentata reattività bronchiale. L'hRV, invece, si riscontra in bambini più grandi e durante tutti i mesi dell'anno, si associa ad una malattia più lieve, ma interessa soprattutto soggetti con una predisposizione atopica e sembra agire da *trigger* per lo sviluppo di sequele a distanza.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Bronchiolitis in children. A national clinical guideline.* 2006 <http://www.sign.ac.uk>.
- (2) Nicolai A, Ferrara M, Schiavariello C, et al. *Viral bronchiolitis in children: a common condition with few therapeutic options.* Early Hum Dev 2013; 89: 7-11.
- (3) Smyth RL, Openshaw PJ. *Bronchiolitis.* Lancet 2006; 368: 312-322.
- (4) American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis.* Pediatrics 2006; 118: 1774-1793.
- (5) Meissner HC. *Viral Bronchiolitis in Children.* N Engl J Med 2016; 374: 62-72.
- (6) Kahn JS. *Newly discovered respiratory viruses: significance and implications.* Curr Opin Pharmacol 2007; 7: 478-483.
- (7) Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. *Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants.* Arch Dis Child 2010; 95: 35-41.
- (8) Paranhos-Bacalà G, Komurian-Pradel F, Richard N, et al. *Mixed respiratory virus infections.* J Clin Virol 2008; 43: 407-410.
- (9) Bush A, Thomson AH. *Acute bronchiolitis.* Brit Med J 2007; 335: 1037-1041.
- (10) Hervás D, Reina J, Yañez A, et al. *Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31: 1975-1981.
- (11) Cangiano G, Nenna R, Frassanito A, et al. *Bronchiolitis: Analysis of 10 consecutive epidemic seasons.* Perdiatr Pulmonol 2016. doi: 10.1002/ppul.23476. [Epub ahead of print].
- (12) Pierangeli A, Trotta D, Scagnolari C, et al. *Rapid spread of the novel respiratory syncytial virus AON1 genotype, central Italy, 2011 to 2013.* Euro Surveill 2014; 19: 20843.
- (13) Halfhide C, Smyth RL. *Innate immune response and bronchiolitis and preschool recurrent wheeze.* Paediatr Respir Rev 2008; 9 :251-262.
- (14) Lemanske RF. *The childhood origins of asthma (COAST) study.* Pediatr Allergy Immunol 2002; 13 Suppl 15: 38-43.
- (15) Jackson DJ, Lemanske RF. *The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception.* Immunol Allergy Clin North Am 2010; 30: 513-522.
- (16) Selvaggi C, Pierangeli A, Fabiani M, et al. *Interferon lambda 1-3 expression in infants hospitalized for RSV or HRV associated bronchiolitis.* J Infect 2014; 68: 467-477.
- (17) Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. *Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 661-75.
- (18) Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, et al. *Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life.* Thorax 2010; 65: 1045-1052.
- (19) Nenna R, Ferrara M, Nicolai A, et al. *Viral load in infants hospitalized for respiratory syncytial virus bronchiolitis correlates with recurrent wheezing at thirty-six-month follow-up.* Pediatr Infect Dis J 2015; 34: 1131-1132.
- (20) Midulla F, Pierangeli A, Cangiano G, et al. *Rhinovirus bronchiolitis and recurrent wheezing: 1-year follow-up.* Eur Respir J 2012; 39: 396-402.
- (21) Midulla F, Nicolai A, Ferrara M, et al. *Recurrent wheezing 36 months after bronchiolitis is associated with rhinovirus infections and blood eosinophilia.* Acta Paediatrica 2014; 103: 1094-1099.
- (22) Rossi GA, Colin AA. *Infantile respiratory syncytial virus and human rhinovirus infections: respective role in inception and persistence of wheezing.* Eur Respir J 2015; 45: 774-789.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

NOVITÀ DAL CONGRESSO SIMRI 2016

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Ottobre 2016

VACCINAZIONI COME QUANDO E PERCHÉ

Catania, 1 ottobre 2016

Segreteria organizzativa: Maya Idea Sud S.r.l, Catania

Tel: 091 104254

Mail: mayaideesudibero.it

4° CONGRESSO SIAIP LOMBARDIA.

OPINIONI CONFRONTO IN IMMUNO-PNEUMO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Pavia, 7-8 ottobre 2016

Segreteria organizzativa: Nadirex International S.r.l, Pavia

Tel: 0382 525714

Mail: info@nadirex.com

XX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Roma, 13-15 ottobre 2016

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 - Fax 081 19578071

Mail: info@centercongressi.com

PEDIATRIC LUNGE IN ROME

Roma, 15 ottobre 2016

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 - Fax 081 19578071

Mail: info@centercongressi.com

Novembre 2016

I SEI PASSI IN AMBITO VACCINALE

Modena, 2 novembre 2016

Segreteria organizzativa: Italian Medical Research, Benevento

Tel-Fax: 0824 23156

CORSO DI FORMAZIONE IN ECOCARDIOGRAFIA PEDIATRICA

Matera, 2-5 novembre 2016

Segreteria organizzativa: S.I.E.C, Milano

Tel: 02 9414913

Mail: info@siec.it

2 ND INTERNATIONAL NONINVASIVE PEDIATRICS CONFERENCE

Parigi, 3-4 novembre 2016

Fédération ANTADIR, Parigi

Tel : +33 1 56 81 40 60 - Fax : +33 1 56 81 40 61

Email: ntadir@antadir.com

NOI SIAMO QUELLO CHE MANGIAMO. LA NUTRIZIONE IN ETÀ PEDIATRICA: TRA CRESCITA PREVENZIONE E TERAPIA

Chieti, 4-5 novembre 2016

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli

Tel: 081 19578490 - Fax: 081 19578071

Mail: info@centercongressi.com

Dicembre 2016

VALUTAZIONE E TRATTAMENTO LOGOPEDISTICO DEL BAMBINO PICCOLO O IMMATURO DA 0 A 3 ANNI

Pisa, 2-3 dicembre 2016

Segreteria organizzativa: Medlearning S.a.s, Roma

Tel: 06 6873034

Mail: medlearning@medlearning.net

14° CONGRESSO POLISPECIALISTICO IN PEDIATRIA

Ariccia (RM), 3 dicembre 2016

Segreteria organizzativa: Fedra Congressi SAS, Roma

Tel: 06 5247328 - Fax: 06 5205625

Mail: info@cfedracongressi.com

5° CONGRESSO AMETIP.

LA RETE DELL'EMERGENZA PEDIATRICA: DAL TERRITORIO, AL PRONTO SOCCORSO, ALLA TERAPIA INTENSIVA

Milano, 15-17 dicembre 2016

Segreteria organizzativa: Congresslab, Milano

Tel: 055 553971 - Fax: 055 5539741

XX
CONGRESSO
NAZIONALE
SIMRI



Roma, 13-15 ottobre 2016

Programma preliminare avanzato



Roma 13-15 ottobre 2016

XX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Presidenti Onorari

Marzia Duse, *Roma*
Paolo Rossi, *Roma*

Presidente del Congresso

Renato Cutrera, *Roma*

Coordinamento Scientifico

Giancarlo Tancredi, *Roma*
Alberto Villani, *Roma*

Comitato Scientifico

Consiglio Direttivo SIMRI

Segreteria Scientifica

Giovanna De Castro, *Roma*
Antonio Di Marco, *Roma*
Luciana Indinnimeo, *Roma*
Fabio Midulla, *Roma*
Maria Giovanna Paglietti, *Roma*
Martino Pavone, *Roma*
Anna Maria Zicari, *Roma*

Consiglio Direttivo SIMRI

Presidente

Renato Cutrera, *Roma*

Vice Presidente

Massimo Pifferi, *Pisa*

Tesoriere

Fulvio Esposito, *Napoli*



Consiglieri

Elisabetta Bignamini, *Torino*
Carlo Capristo, *Napoli*
Salvatore Cazzato, *Ancona*
Massimo Landi, *Torino*
Deborah Sniijders, *Padova*
Giancarlo Tancredi, *Roma*

Revisori dei Conti

Fabio Decimo, *Napoli*
Ahmad Kantar, *Ponte San Pietro (BG)*

Direttore Pneumologia Pediatrica

Francesca Santamaria, *Napoli*

Direttore Sito Web

Stefania La Grutta, *Palermo*



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Cari Colleghi,

a nome mio, del Consiglio Direttivo SIMRI e dei colleghi del coordinamento scientifico Giancarlo Tancredi ed Alberto Villani, vi invito a Roma in occasione del XX Congresso Nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) che si svolgerà dal 13 al 15 ottobre 2016.

Il programma scientifico che stiamo elaborando, vuole rappresentare, per tutti i partecipanti, un valido aggiornamento sui principali aspetti fisiopatologici, clinici, diagnostici, terapeutici e gestionali delle malattie respiratorie infantili, nonché una fondamentale occasione di incontro e scambio di opinioni per tutti i pediatri che, inevitabilmente, si devono confrontare, nella loro pratica quotidiana, con patologie respiratorie acute o croniche.

Saranno coinvolti, i maggiori cultori della materia, che riporteranno non solo gli aspetti teorici e gli aggiornamenti scientifici sull'argomento da loro trattato, ma anche la loro esperienza nella gestione pratica. Il confronto ed il dibattito che ne scaturirà ci permetterà di approfondire le nostre conoscenze e di trasferirle nella pratica clinica, con l'obiettivo di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Questa edizione si focalizzerà, tra gli altri temi trattati, tutti molto attuali, su:

Infezioni e asma	Inquinamento outdoor e indoor
La gestione dell'asma difficile	Fumo di sigaretta e patologia respiratoria
Il futuro dell'asma	Alimentazione e malattie respiratorie
Le urgenze respiratorie	La medicina di transizione
Bronchiolite e wheezing prescolare	Ossigenoterapia
Patologia ciliare e bronchiectasie	Ventilazione a lungo termine
Disturbi respiratori del sonno	

Inoltre, per rendere più interattiva la partecipazione, saranno previsti specifici corsi teorico-pratici, a numero chiuso, riservati a coloro che vorranno approfondire specifiche tematiche.

Particolarità di questa edizione sarà quella di organizzare una giornata, parallela al nostro Congresso, congiunta con le sezioni pediatriche della European Respiratory Society (ERS) e dell'American Thoracic Society (ATS). L'incontro, in lingua inglese, dal titolo "Pediatric lung in Rome." si terrà Sabato 15 ottobre e vedrà la partecipazione di illustri relatori europei e di oltreoceano.

Infine, sulla scia di quanto organizzato a Torino, durante il Congresso SIMRI del 2015, abbiamo deciso di coinvolgere la cittadinanza e le scuole, proseguendo la campagna "Viviamo bene per respirare meglio" che quest'anno avrà il titolo "Dai un calcio al fumo...e vai!". Di tale iniziativa sarà data ampia diffusione attraverso i mass media e le testate giornalistiche nazionali e sin da adesso, posso anticiparvi che è nostra intenzione ripetere, nel 2017, la Manifestazione nella prossima sede del nostro Congresso. Nel corso del Congresso di Roma si svolgeranno anche le elezioni per il rinnovo delle cariche societarie del Presidente e di tre Consiglieri per il triennio 2018-2020.

Partecipate attivamente al Congresso ed alla vita della Società. Vi aspetto numerosi!

Cordiali saluti a tutti.




Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

SEDE Centro Congressi A. Roma Lifestyle Hotel - Via Giorgio Zoega 59, 00164 Roma

QUOTE D'ISCRIZIONE (IVA INCLUSA)

XX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Soci SIMRI (1)	€ 600,00
Non Soci (2)	€ 680,00
Specializzandi (3)	€ 150,00
Infermieri e Fisioterapisti (4)	€ 70,00

PEDIATRIC LUNG IN ROME

Socio SIMRI-ERS-ATS (5)	€ 150,00
Non Socio SIMRI-ERS-ATS (6)	€ 200,00
Junior (medici al di sotto dei 36 anni) - (7)	€ 100,00

(1) La quota è applicabile solo ai soci in regola con il pagamento della quota associativa a tutto il 2016.

(3) All'atto dell'iscrizione bisognerà inviare il certificato di frequenza della scuola di specializzazione o il certificato d'iscrizione al corso di laurea.

Le quote indicate comprendono:

(1)-(2)-(3) la partecipazione alle sessioni scientifiche, l'attribuzione dei crediti ECM, l'attestato di partecipazione, il kit congressuale, la pen-drive con gli abstract, i coffee break, le colazioni di lavoro dei giorni 13-14 e 15 ottobre, il cocktail e la cena di benvenuto (13 ottobre 2016).

(4) la partecipazione alle sessioni dedicate esclusivamente ad infermieri e fisioterapisti in programma Venerdì 14 ottobre, inclusi i coffee break ed i lunch della giornata, l'attestato di partecipazione e la certificazione ECM.

(5)-(6)-(7) la partecipazione alla giornata **Pediatric Lung in Rome**, i crediti formativi ECM o EACCME, il coffee break ed il lunch.

Per gli iscritti al Congresso, la partecipazione al **Pediatric Lung in Rome** è gratuita.

CORSI A NUMERO CHIUSO (inclusi nella quota d'iscrizione)

La partecipazione ai Corsi in programma è riservata agli iscritti al Congresso ma ciascun corso potrà avere un massimo di 50 partecipanti.

Al fine dell'assegnazione ai Corsi in programma, è indispensabile che i partecipanti esprimano la propria preferenza (1=prima scelta; 2=seconda scelta; 3=terza scelta; 4=quarta scelta). L'assegnazione sarà fatta, ad insindacabile giudizio del Comitato Scientifico, tenendo conto della data di ricezione della richiesta di iscrizione al corso (farà fede la data di registrazione delle preferenze sul sito: www.centercongressi.com/simri2016), e alla preferenza espressa. Pertanto, qualora si esaurissero i posti disponibili, potrà verificarsi il caso in cui un partecipante venga assegnato ad un corso che non era indicato come "prima scelta".

ECM All'evento, accreditato per un massimo di 500 partecipanti presso la Commissione Nazionale per la formazione Continua, saranno assegnati, secondo la normativa vigente, 3,5 crediti ECM.

I crediti ECM verranno richiesti per la professione di **Medico Chirurgo** con le seguenti specialità: Allergologia ed Immunologia Clinica, Continuità Assistenziale, Farmacologia e Tossicologia Clinica, Gastroenterologia, Genetica Medica, Igiene degli Alimenti e della Nutrizione, Igiene-Epidemiologia e Sanità Pubblica, Malattie dell'Apparato Respiratorio, Malattie Infettive, Medicina Generale (medici di famiglia), Medicina Interna, Medicina Termale, Medicina dello Sport, Medicina e Chirurgia d'Accettazione e d'Urgenza, Microbiologia e Virologia, Neonatologia, Otorinolaringoiatria, Pediatria, Pediatria (pediatri di libera scelta).

Si precisa, inoltre, che potranno essere accreditati alcuni corsi teorico-pratici per i quali saranno attribuiti crediti "ad hoc". Sarà, inoltre, prevista una sessione per **Infermieri, Infermieri Pediatrici e Fisioterapisti**, in programma il 14 ottobre, per la quale sarà fatto uno specifico accreditamento.



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



10.00 Registrazione Partecipanti al Congresso

13.00-16.00 CORSI PRE-CONGRESSUALI

SALA A
GESTIONE DELLE VIE AEREE IN URGENZA*
Moderatori:
A. Barbato, R. Lubrano

Anatomia e fisiologia delle vie aeree dal lattante all'adolescente
G. Ciccarone

Insufficienza respiratoria acuta (vie aeree superiori)
S. Zampogna

Insufficienza respiratoria acuta (vie aeree inferiori)
R. Nenna

"Ossigenare" in urgenza: aspetti teorico-pratici
I. Chinellato

Esercitazioni pratiche: gestione vie aeree (con manichini)
I. Gentile - M. De Filippo

*Sessione Congiunta SIMRI-SIMEUP

SALA B
DIAGNOSTICA FUNZIONALE RESPIRATORIA
Moderatori:
M. Verini, M. Pifferi

La spirometria nell'ambulatorio del pediatra
S. Di Pillo

Indicazioni delle prove di funzionalità respiratoria: non solo polmone
G. Tancredi

I markers dell'infiammazione
S. Carraro

Nuovi e vecchi parametri spirometrici: LCI
M. Barreto

Quali test da sforzo per il bambino con asma
V. Ragazzo

Esercitazioni pratiche con spirometri con tutti i Relatori

SALA C
MALATTIE RESPIRATORIE E CORRETTI STILI DI VITA
Moderatori:
L. Morcaldi, G. Di Mauro

Inquinamento indoor: non solo fumo
S. La Grutta

Il counselling ai giovani che fumano
P. Martucci

Ambiente e soggiorni in alta quota
A. Boccaccino

Attività fisica e patologie respiratorie croniche
S. Zanconato

Sport: tra indicazione e certificazione
A. Turchetta

Corretta alimentazione e patologia respiratoria
D. Peroni

SALA D
INSUFFICIENZA RESPIRATORIA CRONICA E DISTURBI DEL SONNO
Moderatori:
L. Masini, L. Brunetti

OSAS
L. Nosetti

Le malocclusioni: un intervento precoce?
E. Bernkopf

CPAP e non solo
M. Pavone

Ipoventilazione centrale
M.G. Paglietti

ALTE, BRUE, SIDS, SUID, SUEND...ed altro ancora
R. Plumelli

Esercitazione due tavoli: ALTE-CPAP poligrafia cardiorespiratoria
L. Nosetti - M. Pavone M.G. Paglietti- R. Plumelli

SALA E
PROBLEMI RESPIRATORI NEL BAMBINO AD ALTA COMPLESSITA' ASSISTENZIALE*
Moderatori:
A. Bartuli, L. Memo

La pediatria della disabilità
G. Zampino

I problemi del bambino ad alta complessità
A. Selicorni

I problemi respiratori del bambino ad alta complessità
A. Schiavino

La diagnostica dei problemi respiratori: lo studio del sonno
E. Verrillo

Ventilazione a lungo termine
G. Ottonello

Caso clinico su simulatore: paziente in ventilazione non invasiva a lungo termine
G. Ottonello - E. Verrillo

*Sessione Congiunta SIMRI-SIMGePeD



16.00-17.00

SALA A
BREAKING NEWS

Le malattie respiratorie dei bambini - *R. Cutrera*

Tabagismo ed effetti sulla salute - *R. Pacifici*

Attività fisica e salute del bambino - *G. Piacentini*

Il pediatra di famiglia e gli stili di vita del bambino - *G. Chiamenti*

La transizione dal bambino all'adulto - *G. Corsello*

17.00-19.30

SALA A

SESSIONE INAUGURALE

- Saluto del Presidente SIMRI e dei Coordinatori Scientifici
- Saluto Autorità

Lettura Magistrale

Introduce: *R. Cutrera*

Lo stato di salute del nostro servizio sanitario nazionale - *G. Ricciardi*

- Saluto dei Presidenti delle Società Scientifiche SIP - FIMP - SIAIP - AIPO - SIMEUP - SIAIC - SIPO - SIMGEPED - SIPPS - SIOF
- Saluto delle Associazioni dei Pazienti: Federasma - Alama - Respirando

Lecture Magistrali

Introduce: *A.G. Ugazio*

Come la genetica sta cambiando la professione del pediatra - *B. Dallapiccola*

Introduce: *F.M. de Benedictis*

Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra - *G. Viegi*

PREMAZIONI:

Soci Emeriti SIMRI: *G. Antognoni - A. Barbato - F.M. de Benedictis - M. La Rosa - G.A. Rossi*
Cinque migliori contributi scientifici presentati

20.30 **Welcome dinner**





Venerdì 14 ottobre 2016

8.30-10.30

SALA A	SALA B: CORSO 1	SALA C: CORSO 2	SALA D: CORSO 3	SALA E: CORSO 4	SALA F: CORSO 5
<p>ASMA: DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA Moderatori: <i>M. La Rosa, G. Longo</i></p> <p>Inquadramento clinico dal wheezing all'asma: quali fenotipi <i>S. Miceli Sopo</i></p> <p>Asma e infezioni <i>F. Paravati</i></p> <p>Asma: terapia della crisi <i>L. Indinnimeo</i></p> <p>Asma: terapia di mantenimento <i>M. Miraglia del Giudice</i></p>	<p>E-HEALTH: APPLICAZIONI NELLA PRATICA CLINICA Moderatori: <i>S. Tripodi, C. Offidani</i></p> <p>E-health e malattie respiratorie <i>A.E. Tozzi</i></p> <p>Istruzioni per l'uso...cosa è veramente utile <i>G. Pingitore</i></p> <p>Il mondo social per i pazienti <i>M.E. Di Cicco</i></p> <p>La telemedicina: applicazioni pratiche <i>I. Esposito, G. Ferrante</i></p> <p>Internet e rischio medico legale <i>C. Offidani</i></p>	<p>IMAGING DEL POLMONE Moderatori: <i>G.A. Rossi, R. Vitiello</i></p> <p>Quali domande al radiologo <i>E. Lombardi</i></p> <p>Ecografia polmonare vista dal pediatra <i>C. Casini</i></p> <p>Ecografia polmonare vista dal radiologo <i>C. De Filippi</i></p> <p>TC del torace <i>P. Tomà</i></p> <p>RMN del torace <i>P. Ciet</i></p>	<p>CITOLOGIA NASALE</p> <p>Anatomia microscopica della mucosa nasale. Cellule e agenti della flogosi <i>M. Gelardi</i></p> <p>Dal prelievo citologico all'osservazione microscopica <i>M. Landi</i></p> <p>Quadri citologici delle principali rinopatie <i>M. Gelardi</i></p> <p>Casi clinici <i>M. Landi</i></p> <p>Cito quiz con sistema multimediale <i>M. Gelardi, M. Landi</i></p> <p>Esercitazioni pratiche ai microscopi <i>M. Gelardi, M. Landi</i></p>	<p>COME PROGETTARE, SCRIVERE E LEGGERE UN LAVORO SCIENTIFICO Moderatori: <i>S. La Grutta, F. Santamaria</i></p> <p>Dall'idea ai risultati: disegno, analisi e presentazione dei risultati di uno studio <i>S. Fasola</i></p> <p>How to write a scientific article & Tips of Scientific English <i>J. Gilder</i></p> <p>Il "Journal Club". Come leggere un lavoro scientifico <i>G. Simeone</i></p>	<p>APPROCCIO INTEGRATO NELLE MALATTIE RESPIRATORIE. IL BAMBINO IN OSPEDALE Moderatori: <i>C. Tinari, L. D'Isanto</i></p> <p>Triage infermieristico e monitoraggio condizioni cliniche <i>P. Barbierato</i></p> <p>Ossigenoterapia tra bassi ed alti flussi in ospedale <i>N. Ullmann</i></p> <p>Protocolli di valutazione del dolore e bisogni assistenziali <i>E. Rufini</i></p> <p>Monitoraggio cardio respiratorio <i>V. Caldarelli</i></p> <p>(Per medici, infermieri e fisioterapisti)</p>



Venerdì 14 ottobre 2016

10.30-12.00

SALA A	SALA B: CORSO 6	SALA C: CORSO 7	SALA D: CORSO 8	SALA E: CORSO 9	SALA F: CORSO 5 (continuo)
<p>ASMA: QUANDO NON RISPONDE ALLA TERAPIA Moderatori: <i>R. Ronchetti, N. Oggiano</i></p> <p>Asma grave: il database SIMRI <i>F. Rusconi</i></p> <p>La diagnosi differenziale <i>F. Santamaria</i></p> <p>Il ruolo dell'endoscopia delle vie aeree <i>S. Cazzato</i></p> <p>Le nuove terapie con farmaci biologici <i>G. Placentini</i></p>	<p>COSA FARE QUANDO E COME... Moderatori: <i>R. Bernardini, G. De Castro</i></p> <p>...sospettare un'immunodeficienza <i>V. Moschese</i></p> <p>...sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente <i>I. Dello Iacono</i></p> <p>...un bambino ha già avuto l'anafilassi <i>M. Calvani</i></p> <p>...prevenire l'infezione da VRS <i>F. Cardinale</i></p>	<p>PATOLOGIE INFETTIVE DEL POLMONE Moderatori: <i>U. Pelosi, V. Lucidi</i></p> <p>Lo Pneumococco <i>C. Azzari</i></p> <p>Lo Pseudomonas <i>S. Esposito</i></p> <p>VRS e non solo <i>F. Midulla</i></p> <p>Miceti <i>P. D'Argenio</i></p>	<p>PEDIATRI ED OTORINI A CONFRONTO* Moderatori: <i>A.M. Zicari, N. Mansi</i></p> <p>Le rinosinuiti <i>F. Franceschini</i></p> <p>Antibioticoterapia ragionata <i>C. Caffarelli</i></p> <p>La chirurgia nel bambino con ipertrofia adeno-tonsillare <i>G. De Vincentiis</i></p> <p>La chirurgia delle vie aeree <i>S. Bottero</i></p> <p><small>*Sessione Congiunta SIMRI - SIOIP</small></p>	<p>DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA Moderatori: <i>F. Decimo, L. Chini</i></p> <p>Diagnostica allergologica in vivo <i>E. Galli</i></p> <p>Diagnostica allergologica in vitro <i>A. Flocchi</i></p> <p>I test non convenzionali <i>A. Martelli</i></p> <p>Endoscopia nasale <i>G.L. Marseglia</i></p>	<p>APPROCCIO INTEGRATO NELLE MALATTIE RESPIRATORIE: OSSIGENOTERAPIA E VENTILAZIONE A LUNGO TERMINE Moderatori: <i>R. Cutrera, E. Bignamini</i></p> <p>L'organizzazione domiciliare: lavorare in rete <i>V. Mantini</i></p> <p>Modelli organizzativi per la patologia cronica: tra ospedale e territorio <i>M. Raponi</i></p> <p>La gestione dei bambini in ventilazione a lungo termine <i>S. Soldini</i></p> <p>La gestione dei bambini in ossigenoterapia a lungo termine <i>A. Cesaretti</i></p> <p>(Per medici, infermieri e fisioterapisti)</p>

12.00-12.30

SALA A
LETTURA - AIT ed asma: quali novità in pediatria - *L. Pescollerung*

12.30-13.30

AREA POSTER
DISCUSSIONE POSTER Moderatori: *A. Naclerio, F. Antonelli, A. Di Marco, F. Scalercio, C. Calogero, C. Capristo*

12.30-13.30 Lunch





Roma 13-15 ottobre 2016

XX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Venerdì 14 ottobre 2016

13.30-15.30

SALA A

LETTURA - Terapia delle Infezioni respiratorie ricorrenti: dalla ricerca alla clinica
P. Marchisio

LETTURA - Nuove evidenze scientifiche sul VRS come fattore di rischio del wheezing e asma
E. Baraldi

LETTURA - Dieci anni di esperienza nella gestione dell'asma difficile
G. Piacentini

SALA B

Tavola Rotonda

APPROCCIO INTEGRATO NELLE MALATTIE RESPIRATORIE. IL PAZIENTE CON TRACHEOTOMIA
Presidente: *N. Bianchi* Moderatori: *A. Querciati - A. Schiavino*

C. Tinari
A. Cesaretti
R. D'Amodio
V. Abagnale

E. Rufini
M. Rubin - B. Schiavino
S. Porcelli

(Per infermieri e fisioterapisti)

15.30-17.00

SALA A

LE VIE AEREE UNITE*

Moderatori: *G. Cavagni, L. Nespoli*

Percorso terapeutico integrato nei disturbi respiratori nel sonno
M.P. Villa

Terapia della tosse
S. Barberi

Challenge alimentare: sempre necessario?
M. Duse

Immunoterapia specifica: tra SCIT e SLIT
G. Pajno

*Sessione Congiunta SIMRI-SIAIP

SALA B

LE MALATTIE RESPIRATORIE RICORRENTI E CRONICHE

Moderatori: *D. Minasi, L. Pescollerungo*

Microbioma delle vie aeree ed infezioni respiratorie
M. Pifferi

Le infezioni respiratorie ricorrenti
A.A. Niccoli

Tosse e Per...tosse
L. Terracciano

La bronchite batterica protratta: quando pensarci?
A. Kantar

SALA C: CORSO 5 (continuo)

APPROCCIO INTEGRATO NELLE MALATTIE RESPIRATORIE.

PRESIDI E DEVICE: ASPETTI EDUCAZIONALI

Moderatori: *L. Capra, C. Mastella*

L'educazione terapeutica nell'asma
S. Guarnaccia

La terapia inalatoria: il lungo viaggio dal naso ai bronchi
A. Volpini

Nozioni di fisioterapia respiratoria
T. Perelli

Utilizzo assistenti tosse
P. Leone

(Per medici, infermieri e fisioterapisti)

17.00 **Assemblea Soci SIMRI**



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili



Roma 13-15 ottobre 2016

XX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Sabato 15 Ottobre 2016

8.30-9.30

SALA A
COMUNICAZIONI ORALI

Moderatori: *D. Snijders, S. La Grutta*

9.30-11.30

SALA A

DAI CASI CLINICI ALLE RACCOMANDAZIONI PRATICHE

Moderatori: *F. Macri, M. Miraglia del Giudice*

1^a caso: Insufficienza respiratoria cronica: l'esempio della malattia di pompe
M.B. Chirini Testa

2^a caso: Polmonite
M. Canciani

3^a caso: Lattante con wheezing e malattia da reflusso gastroesofageo
S. Montella

4^a caso: Il bambino con croup ricorrente
D. Snijders

SALA B

MALATTIE POLMONARI COMPLESSE

Moderatori: *F. Esposito, E. Novembre*

I difetti del surfattante
F. Esposito

Le polmoniti da inalazione
O. Sacco

Tubercolosi: una "novità" per il pediatra
L. Lancellata

Patologia chirurgica del polmone
A. Insera

11.30-13.30

SALA A

IL BAMBINO CON PATOLOGIA RESPIRATORIA DIVENTA GRANDE...*

Presidente: *D. Galeone* - Moderatori: *F. De Michele, R. Cutrera*

Fibrosi cistica: come i nuovi farmaci cambiano la malattia
E. Bignamini - V. Carnovale

Il bambino in ventilazione a lungo termine
R. Cutrera - A. Vianello

Problemi respiratori nel bambino ex prematuro - COPD precoce
A. Villani - C. Micheletto

*Sessione Congiunta SIMRI-AIPO

13.30 **Conclusioni ed appuntamento a NAPOLI**



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Sabato 15 Ottobre 2016

8.30-17.30

SALAC

PEDIATRIC LUNG IN ROME

Welcome address

Renato Cutrera
Robin Deterding
Enrico Lombardi
Fabio Midulla

Paediatric Respiratory Physiology and Sleep

Chairmen: R. Cutrera, A. Kantar

08.30 Lung Function in young children

E. Lombardi

09.00 Pediatric OSAS: a systemic disease?

R. Ersu

09.30 Ventilation strategy in OSAS

S. Verhulst

10.00 Discussion

10.30 Coffee break

Pediatric Asthma

Chairmen:
G. Piacentini, F. Santamaria

11.00 From Bronchiolitis to Asthma

F. Midulla

11.30 Asthma: Genetics and the Environment

F. Martinez

12.00 Severe asthma in children

J. Grigg

12.30 New drugs and Personalized Treatment in Asthma

E. Baraldi

13.00 Discussion

13.30 Lunch

Up to date in Rare Respiratory Diseases

Chairmen:
F.M. de Benedictis, G.A. Rossi

15.00 Non invasive ventilation in rare diseases

B. Fauroux

15.30 Cystic Fibrosis

T. Ferkol

16.00 Primary Ciliary Dyskinesia

A. Bush

16.30 Surfactant Protein deficiency

R. Deterding

17.00 Discussion

17.30 Closing works

This meeting is endorsed by:



We help the world breathe®
PULMONARY • CRITICAL CARE • SLEEP



ERS EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Sabato 15 Ottobre 2016

14.00 - 17.00

CAMPAGNA EDUCAZIONALE

VIVERE BENE PER RESPIRARE MEGLIO: "Dai un Calcio al Fumo...e vai!"

Parteciperanno attivamente la cittadinanza e l'Istituto Comprensivo Parco della Vittoria "Scuola Belli".

Di tale iniziativa sarà data ampia diffusione attraverso i mass media e le testate giornalistiche nazionali.



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Roma 13-15 ottobre 2016 **Faculty** CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Vincenzo Abagnale, *Firenze*
 Giuseppina Antognoni, *Roma*
 Fabio Antonelli, *Napoli*
 Chiara Azzari, *Firenze*
 Francesca Baldo, *Pisa*
 Eugenio Baraldi, *Padova*
 Angelo Barbato, *Padova*
 Salvatore Barberi, *Milano*
 Paola Barbierato, *Padova*
 Mario Barreto, *Roma*
 Andrea Bartuli, *Roma*
 Roberto Bernardini, *Empoli*
 Edoardo Bernkopf, *Vicenza*
 Natalia Bianchi, *Roma*
 Elisabetta Bignamini, *Torino*
 Alfredo Bocaccino, *Misurina*
 Attilio Boner, *Verona*
 Sergio Bottero, *Roma*
 Luigi Brunetti, *Bari*
 Andrew Bush, *London - UK*
 Carlo Caffarelli, *Parma*
 Valeria Caldarelli, *Reggio Emilia*
 Claudia Calogero, *Firenze*
 Mauro Calvani, *Roma*
 Mario Canciani, *Udine*
 Luccetta Capra, *Ferrara*
 Angelo Capristo, *Napoli*
 Carlo Capristo, *Napoli*
 Fabio Cardinale, *Bari*

Vincenzo Carnovale, *Napoli*
 Silvia Carraro, *Padova*
 Carolina Casini, *Roma*
 Giovanni Cavagni, *Parma*
 Salvatore Cazzato, *Ancona*
 Alessandra Cesaretti, *Ancona*
 Giampietro Chiamenti, *Verona*
 Maria Beatrice Chiarini Testa, *Roma*
 Iolanda Chinellato, *Taranto*
 Loredana Chini, *Roma*
 Giovanni Ciccarone, *Corato*
 Pierluigi Ciet, *Rotterdam - NL*
 Claudio Colistra, *Roma*
 Giovanni Corsello, *Palermo*
 Renato Cutrera, *Roma*
 Rosa D'Amodio, *Napoli*
 Patrizia D'Argenio, *Roma*
 Livio D'Isanto, *Battipaglia*
 Bruno Dallapiccola, *Roma*
 Fernando Maria de Benedictis, *Ancona*
 Giovanna De Castro, *Roma*
 Claudio De Filippi, *Firenze*
 Maria De Filippo, *Roma*
 Fausto De Michele, *Napoli*
 Giovanni Carlo De Vincentiis, *Roma*
 Fabio Decimo, *Napoli*
 Iride Dello Iacono, *Benevento*
 Robin Deterding, *Aurora, CO-USA*
 Maria Elisa Di Cicco, *Pisa*

Antonio Di Marco, *Roma*
 Giuseppe Di Mauro, *Aversa*
 Sabrina Di Pillo, *Chieti*
 Marzia Duse, *Roma*
 Mariella Enoch, *Roma*
 Refika Ersu, *Istanbul - TR*
 Fulvio Esposito, *Napoli*
 Irene Esposito, *Torino*
 Susanna Esposito, *Milano*
 Salvatore Fasola, *Palermo*
 Brigitte Fauroux, *Paris - F*
 Thomas Ferkol, *St. Louis, MO - USA*
 Giuliana Ferrante, *Palermo*
 Alessandro Fiocchi, *Roma*
 Fabrizio Franceschini, *Ancona*
 Sandra Frateiacci, *Roma*
 Daniela Galeone, *Roma*
 Elena Galli, *Roma*
 Matteo Gelardi, *Bari*
 Isotta Gentile, *Roma*
 Jean Ann Gilder, *Napoli*
 Johnatan Grigg, *London - UK*
 Sebastiano Guarnaccia, *Brescia*
 Luciana Indinnimeo, *Roma*
 Alessandro Insera, *Roma*
 Ahmad Kantar, *Ponte San Pietro*
 Stefania La Grutta, *Palermo*
 Mario La Rosa, *Catania*
 Laura Lancellata, *Roma*

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Roma 13-15 ottobre 2016 **Faculty** CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Massimo Landi, *Torino*
 Paola Leone, *Roma*
 Enrico Lombardi, *Firenze*
 Giorgio Longo, *Trieste*
 Riccardo Lubrano, *Roma*
 Vincenzina Lucidi, *Roma*
 Francesco Macri, *Roma*
 Nicola Mansi, *Napoli*
 Valentino Mantini, *Roma*
 Paola Marchisio, *Milano*
 Gian Luigi Marsegaglia, *Pavia*
 Alberto Giuseppe Martelli, *Garbagnate Milanese*
 Fernando Martinez, *Tucson, AZ - USA*
 Paola Martucci, *Napoli*
 Luigi Masini, *Napoli*
 Chiara Mastella, *Milano*
 Luigi Memo, *Belluno*
 Stefano Miceli Sopa, *Roma*
 Claudio Micheletto, *Legnago*
 Fabio Midulla, *Roma*
 Domenico Minasi, *Polistena*
 Michele Miraglia Del Giudice, *Napoli*
 Silvia Montella, *Napoli*
 Luigi Morcaldi, *Eboli*
 Viviana Moschese, *Roma*
 Anna Naclerio, *Napoli*
 Raffaella Nenna, *Roma*
 Luigi Nespoli, *Varese*
 Antonio Augusto Niccoli, *Spoletto*

Luana Nosetti, *Varese*
 Elio Novembre, *Firenze*
 Caterina Offidani, *Roma*
 Nicola Oggiano, *Ancona*
 Giancarlo Ottonello, *Genova*
 Roberta Pacifici, *Roma*
 Maria Giovanna Paglietti, *Roma*
 Giovanni Battista Pajno, *Messina*
 Francesco Paravati, *Crotone*
 Martino Pavone, *Roma*
 Umberto Pelosi, *Iglesias*
 Tamara Perelli, *Roma*
 Diego Peroni, *Pisa*
 Lydia Pescolderungg, *Bressanone*
 Giorgio Piacentini, *Verona*
 Massimo Pifferi, *Pisa*
 Giuseppe Pingitore, *Roma*
 Raffaele Piumelli, *Firenze*
 Santa Porcelli, *Bari*
 Alessandra Querciatì, *Roma*
 Vincenzo Ragazzo, *Lido di Camaiore*
 Massimiliano Raponi, *Roma*
 Gualtiero Ricciardi, *Roma*
 Roberto Ronchetti, *Roma*
 Giovanni Arturo Rossi, *Genova*
 Mariella Rubin, *Padova*
 Emilia Rufini, *Roma*
 Franca Rusconi, *Firenze*
 Oliviero Sacco, *Genova*
 Francesca Santamaria, *Napoli*

Fabrizio Scalercio, *Roma*
 Alessandra Schiavino, *Roma*
 Barbara Schiavon, *Padova*
 Angelo Selicorni, *Monza*
 Giovanni Simeone, *Brindisi*
 Deborah Snijders, *Padova*
 Serena Soldini, *Roma*
 Giancarlo Tancredi, *Roma*
 Luigi Terracciano, *Milano*
 Filippo Tesi, *Prato*
 Cristiana Tinari, *Torino*
 Paolo Tomà, *Roma*
 Alberto Eugenio Tozzi, *Roma*
 Salvatore Tripodi, *Roma*
 Attilio Turchetta, *Roma*
 Alberto G. Ugazio, *Roma*
 Nicola Ullmann, *Roma*
 Stijn Verhulst, *Antwerp - B*
 Marcello Verini, *Chieti*
 Elisabetta Verrillo, *Roma*
 Andrea Vianello, *Padova*
 Giovanni Viegi, *Palermo*
 Maria Pia Villa, *Roma*
 Alberto Villani, *Roma*
 Renato Vitiello, *Torre del Greco*
 Alessandro Volpini, *Senigallia*
 Giuseppe Zampino, *Roma*
 Stefania Zampogna, *Catanzaro*
 Stefania Zanonato, *Padova*
 Anna Maria Zicari, *Roma*

Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Roma 13-15 ottobre 2016

XX CONGRESSO NAZIONALE SIMRI

Patrocini



Patrocini richiesti

Ministero della Sanità
Ordine Provinciale di Roma dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri



Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

XX
CONGRESSO
NAZIONALE
SIMRI

Roma, 13-15 ottobre 2016

Sul sito: www.centercongressi.com/simri2016 sarà possibile effettuare la registrazione al congresso, la scelta dei corsi a numero chiuso, la prenotazione alberghiera. Sul sito sono anche presenti le politiche di cancellazione ed i termini di registrazione.

Per maggiori info:
Segreteria Organizzativa e Provider ECM

center
comunicazione
& congressi

Via G. Quagliariello, 27 • 80131 Napoli
tel 081.19578490 • fax 081.19578071

www.centercongressi.com/SIMRI2016 • info@centercongressi.com

