

INDICE

Editoriale

View point

Luigi Terracciano

Lo stato di salute del nostro SSN

Walter Gualtieri Ricciardi

Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra (e dello pneumologo)

How environment is changing paediatrician's (and pulmonologist's) profession

Giovanni Viegi, MD, FERS

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica

Update on Pediatric Pulmonary Invasive Aspergillosis

Lorenza Romani, Livia Gargiullo, Patrizia D'Argenio

I test non convenzionali

Unconventional tests

Alberto Martelli, Lorenza Serradori, Giovanni Traina, Francesca Atzeri

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente

Suspecting food allergy in children with recurrent wheezing

Iride Dello Iacono, Marcello Bergamini, Maria Carmen Verga, Antonella Casani, Angela La Marca, Giovanni Simeone, Journal Club on Line SIMRI

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Specific immunotherapy: between SLIT and SCIT

Fernanda Chiera, Giuseppe Crisafulli, Lucia Caminiti, Francesco Paravati, Giovanni B. Pajno

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

The child with respiratory disease becomes an adult

Claudio Micheletto

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI

3

4

7

15

23

29

34

41

45

Pneumologia Pediatrica

Volume 16, n. 64 - dicembre 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 gennaio 2016

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

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

NORME EDITORIALI GENERALI

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

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano 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 A:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

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

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene 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.

Cari colleghi,

ogni anno l'ultimo numero della nostra Rivista è dedicato ai contributi del congresso nazionale, svoltosi quest'anno a Roma dal 13 al 15 Ottobre.

Come sempre e più di sempre si è trattato di una occasione imperdibile di incontro culturale e amicale per tutti i pediatri, soci e non, ed il livello delle relazioni e dei contributi è stato tanto elevato da spingere la Redazione della rivista ad un notevole ampliamento del numero di contributi congressuali inseriti nel fascicolo attuale.

Abbiamo comunque eseguito una selezione degli argomenti degli articoli pubblicati, basata non tanto sulla qualità che per tutti è stata altissima e meritevole di pubblicazione, quanto sull'attualità degli argomenti e sul tentativo di evitare ripetizioni rispetto a quanto già editato negli ultimi numeri. Inoltre sono presenti i lavori dei brillantissimi giovani ricercatori premiati al Congresso e tutti gli abstract dei poster presentati, e questo rappresenta una novità assoluta.

Il numero inizia con un contributo non strettamente pneumologico, un articolo del Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità Prof Ricciardi dedicato allo stato di salute del SSN. Si tratta di una relazione che esplora ad ampio raggio i punti di forza e le criticità del nostro sistema sanitario che produce comunque eccellenze nell'assistenza, sia pure con qualche disomogeneità territoriale, e che si trova a vivere un momento di profondo cambiamento, stretto tra numerose difficoltà: economiche e di risorse umane, demografiche, di ricambio generazionale della classe medica. Una riflessione appassionata e eccezionalmente ben documentata da leggere con orgoglio e con profonda presa di coscienza del nostro ruolo presente e futuro.

Gli argomenti trattati successivamente nel numero spaziano in diversi settori della pneumologia pediatrica.

Per le malattie infettive è presente un aggiornamento sull'aspergillosi polmonare, con ampio spazio alle peculiarità pediatriche per facilitarne la diagnosi precoce e la corretta gestione; il ruolo della qualità dell'aria e dell'inquinamento atmosferico nella salute del bambino è potentemente descritto in un articolo profondo e ben documentato che contiene anche un forte richiamo etico al ruolo del pediatra nel ridurre l'impatto.

Una finestra allergologica ampia è fornita da ben tre articoli dedicati rispettivamente alla diagnostica allergologica non convenzionale, che ci aiuta a districarci in una zona grigia della diagnosi di allergia, al ruolo dell'allergia alimentare nell'asma, talvolta misconosciuto ed all'origine di fenotipi di asma non facilmente controllato e all'utilizzo dell'Immunoterapia specifica, chiarendoci il ruolo dei diversi tipi di Immunoterapia disponibili (sublinguale versus iniettivo).

Completa questo numero un articolo che definirei prospettico che esplora i rapporti tra flogosi respiratorie persistenti nei primi anni di vita e rischio di BPCO in età adulta, e che delinea scenari di intervento inattesi fino a pochi anni fa, con il valore di un'assoluta proiezione nella pneumologia pediatrica del futuro, per gli aspetti di possibile prevenzione in età pediatrica di una quota dei casi di BPCO dell'adulto.

Si tratta come potrete apprezzare di un numero della Rivista particolarmente godibile e ricco, riflesso della straordinaria qualità del nostro ultimo congresso, in occasione del quale si sono anche rinnovate alcune cariche della SIMRI.

Ho avuto l'onore ed il piacere di essere eletto come consigliere nel Direttivo della Società e contestualmente quindi lascio l'incarico nella Redazione della Rivista, completando il mio percorso con questo numero.

Devo un ringraziamento alle Proff. Francesca Santamaria e Stefania La Grutta, un saluto deferente a tutti i lettori, e un impegno con tutti i Soci a ben lavorare nel Direttivo.

Cari saluti

Luigi Terracciano

Lo stato di salute del nostro SSN

Walter Gualtierio Ricciardi

Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità, Roma

Corrispondenza: Walter Gualtierio Ricciardi **email:** vpresidenza@iss.it

Il nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è un sistema pubblico a carattere universalistico e solidaristico, che pone le sue fondamenta nei principi di responsabilità pubblica per la tutela del diritto alla salute della comunità e della persona, di universalità, di libertà di scelta, di gratuità delle cure nei limiti stabiliti dalla legge e di uguaglianza ed equità di accesso ai servizi sociali, sanitari, educativi, d'informazione e di partecipazione dei cittadini.

La conquista di un sistema come questo permette alla maggior parte dei cittadini italiani di non aver bisogno ancora oggi di alcuna assicurazione privata perché lo Stato sostiene in larga parte le cure sanitarie di base per tutti. Inoltre, lo Stato Italiano, con uno dei tassi più bassi di spesa sanitaria pro-capite, si classifica ai primi posti a livello mondiale per lo stato delle cure mediche a cui si può accedere anche senza possedere un'assicurazione privata.

Per le sue caratteristiche il SSN è, dunque, considerato il primo in Europa in termini di efficienza e la quasi totalità dei cittadini italiani lo supporta ancora oggi fortemente.

L'attuale condizione del nostro paese sembra, però, caratterizzata da un paradosso: un SSN con risultati di salute eccellenti e un sistema che non investe affinché tale valore sia mantenuto. Si è, infatti, a poco a poco ridotta soprattutto la sua capacità di tutelare la salute dei cittadini, oltre a quella di essere erogatore di prestazioni.

Abbiamo tutti i dati per riprogrammare la rotta, ma questi sono raramente trasformati in informazioni operative che siano in grado di fronteggiare le modifiche sostanziali delle caratteristiche della popolazione verificatesi negli ultimi anni.

Oggi l'Italia è uno fra i Paesi al mondo in cui si vive più a lungo e pochi Paesi presentano un'aspettativa di vita alla nascita superiore alla nostra.

Tuttavia, a quest'allungamento dell'aspettativa di vita ha corrisposto un altrettanto impressionante calo delle nascite, tanto che l'Italia è oggi tra gli ultimi paesi Europei quando si considerano gli indicatori di natalità. Il fenomeno interessa tutto il Paese, anche quelle Regioni un tempo considerate ad alto tasso di natalità.

Ad aggravare la situazione, complice anche l'alto tasso di disoccupazione giovanile che, sebbene oggi stia pur lentamente decrescendo, nel 2015 aveva raggiunto un nuovo record (44.2%), c'è la costante emorragia di giovani in cerca di fortuna all'estero.

Oggi in Italia metà della popolazione ha un'età superiore a 45 anni e gli attuali lavoratori, quando invecchieranno, troveranno pochi giovani a sostenere il sistema pensionistico.

Questo fenomeno ha interessato molti Paesi nel mondo, ma non c'è dubbio che in Italia l'aumento della proporzione di anziani sul totale dei residenti sia particolarmente marcato.

Indubbiamente, politiche a sostegno delle famiglie e dell'occupazione potrebbero stimolare le nascite e favorire la stabilità del sistema. Solo i residenti stranieri sono in grado di dare un significativo contributo al mantenimento della popolazione giovane, pur senza riuscire a compensare l'invecchiamento globale del Paese (circa il 93% degli stranieri ha infatti un'età inferiore ai 55 anni). Il futuro volto del Paese, se i trend non cambieranno nel breve termine, appare, dunque, multietnico ed anziano.

Com'è noto, i soggetti più anziani sono quelli a maggior rischio di essere affetti da almeno una malattia cronica, come il diabete, le patologie cardiovascolari, i problemi osteoarticolari e respiratori, le demenze e diversi tumori.

Negli ultimi venti anni, la proporzione di Italiani affetti da almeno una malattia cronica è aumentata dal 35.4 al 38.9%, mentre la proporzione di soggetti affetti da almeno due malattie croniche è aumentata dal 18.1 al 20.4%.

In valori assoluti, questo significa un incremento di circa 2.7 milioni di pazienti con almeno

una malattia cronica, di cui circa 2 milioni con almeno due patologie croniche.

Molte delle patologie croniche si possono efficacemente prevenire contrastando i fattori di rischio comportamentali associati, quali fumo, alcol, abitudini alimentari non salutari e sedentarietà, e riducendo la diffusione dell'obesità.

Anche se è stata osservata un'importante riduzione della proporzione di Italiani fumatori ed una lieve diminuzione nella proporzione di consumatori abituali di sostanze alcoliche, negli ultimi dieci anni sono aumentati nettamente i soggetti in sovrappeso (oggi oltre il 35%) e sono ancora troppo pochi gli Italiani che praticano regolarmente attività fisica (appena il 21%), fattori che si rifletteranno inevitabilmente in un'alta prevalenza di malattie cardiovascolari, diabete e disturbi muscolo-scheletrici.

Peraltro, le alte proporzioni di sovrappeso che si osservano anche nell'età infantile nel nostro paese (oltre il 30%) sono ai vertici mondiali, dietro solo a Grecia, Gran Bretagna, USA e Nuova Zelanda. Inquietanti segnali vengono inoltre dal campo delle vaccinazioni.

Oggi la copertura vaccinale per tutte le vaccinazioni del ciclo base è inferiore al 95% in ben otto regioni italiane, mentre solo nelle Marche si registra una copertura vaccinale superiore al 90% per il vaccino MPR (morbillo, parotite e rosolia).

Oltre a ciò, molto deve essere ancora fatto in termini di adesione ai test di screening.

Anche in questo caso, forti differenze sono state osservate tra le varie Regioni e, specialmente nel Mezzogiorno, l'adesione ai test di screening per i tumori della cervice uterina, della mammella e del colon-retto è ancora troppo bassa.

Potrebbe aiutare, in questi termini, una maggiore scolarizzazione. Molti Italiani hanno difficoltà a interpretare anche semplici grafici e tabelle, distinguere farmaci ed analizzare etichette e istruzioni. Rispetto ai cittadini di altri Paesi OCSE, gli Italiani sono fanalino di coda in termini di padronanza degli alfabeti e dei linguaggi.

In definitiva, da un lato abbiamo l'invecchiamento della popolazione, l'aumento delle patologie, dei bisogni e della domanda ed una scarsa *health literacy* (alfabetizzazione alla salute) ed attenzione da parte dei cittadini alla tutela della propria salute ed al mantenimento di stili di vita salutari improntati alla prevenzione, con un grado d'irresponsabilità personale a più livelli.

Dall'altro lato ci sono le resistenze e l'autoreferenzialità da parte dei professionisti, la mancanza di trasparenza e di *accountability* da parte dei manager, la debolezza dei sistemi di monitoraggio e una politica che finora è stata spesso invasiva ed inefficiente, mancando di visione e programmazione ed incapace di fronteggiare la contemporanea diminuzione delle risorse umane e finanziarie.

La spesa sanitaria italiana (che copre, oltre a farmaci e prestazioni, immobili, tecnologie e personale) è cresciuta, sin dagli anni Novanta, meno che negli altri Paesi e, ad oggi, è sotto la media europea sia in percentuale del PIL, sia in valori assoluti.

Nel 2001 la spesa sanitaria totale pro-capite in Italia era inferiore di circa il 20% rispetto ai Paesi appartenenti all'EU e con il prolungato ristagno dell'economia italiana tale gap si è ulteriormente allargato. Circa un terzo della spesa è impiegato per il personale sanitario.

Un personale sanitario che, anche a causa del blocco del turnover, sta invecchiando.

L'età media infatti è pari a 50.3 anni per i medici e 44.5 anni per gli infermieri. Inoltre, sebbene grazie a recenti interventi si stia raggiungendo un nuovo equilibrio, a partire dal 2008 si è assistito ad una vistosa e progressiva contrazione dell'organico. Rimane urgente invertire la tendenza al progressivo invecchiamento del personale, soprattutto nelle Regioni del Sud, gravate dal maggior peso della disoccupazione giovanile e dai piani di rientro, ed investire adeguatamente nel loro aggiornamento professionale e nella formazione continua. E con giovani, adeguati (per numero) ed aggiornati professionisti sanitari bisognerà prevedere adeguati investimenti nel campo della ricerca e dello sviluppo, dove attualmente il Paese risulta meno all'avanguardia e meno competitivo per quanto riguarda non soltanto la sfera pubblica, ma anche le imprese private.

A gravare sul SSN si aggiungono poi corruzione, interessi di parte ed evasione fiscale. Il tasso medio di corruzione e frode in sanità è pari al 5.6% della spesa sanitaria (circa 6 miliardi di euro

l'anno). Cartabellotta et al., applicando i risultati di uno studio americano condotto da Berwick e Hackbarth, identificano nel 21% la quota di spreco derivante da frodi ed abusi sul totale degli sprechi in sanità, per un impatto economico sul nostro paese di circa 5 miliardi di euro.

A questi vanno aggiunti altri 5 miliardi (il 19% degli sprechi in sanità) dovuti all'acquisto a costi eccessivi delle tecnologie sanitarie.

In questo caso, la mancata definizione di costi standard, l'assenza di regole ben definite ed una scarsa propensione del paese ad utilizzare metodologie rigorose per la valutazione delle tecnologie fanno sì che le tecnologie sanitarie vengano acquistate a prezzi molto più elevati del loro valore reale, con differenze regionali assolutamente ingiustificate.

Oltre a instabilità finanziaria, interessi della sfera politica e non, formazione inadeguata, precarietà del personale e contrazione degli stipendi, pesano sul nostro sistema anche i fattori normativi, politici, burocratici e finanziari, che vincolano fortemente l'azione dei direttori generali operanti nella sanità, limitati spesso dalla brevità del loro mandato.

In media, infatti, un direttore generale in Italia resta in carica solo 3.6 anni.

Questi fattori possono giustificare un ulteriore 22% di spreco in sanità, identificabile nell'inadeguato coordinamento dell'assistenza (10%) e nelle complessità amministrative (12%). Inoltre, sempre con riferimento alla "tassonomia degli sprechi", una categoria su cui sarebbe necessario intervenire con la massima urgenza è l'inappropriatezza, di cui appare utile evidenziare i due aspetti speculari: da un lato il sovra-utilizzo d'interventi sanitari inefficaci e inappropriati (che pesa per il 26% degli sprechi in sanità) e dall'altro il sottoutilizzo d'interventi sanitari efficaci e appropriati (12%). Conseguenza di tutto ciò è che in alcune regioni i servizi offerti dal SSN non sono adeguati per molteplici ragioni (qualità, tempi d'attesa e/o costi), costringendo i cittadini a "scappare" verso altre Regioni o pagare di tasca propria il sistema privato.

Le Regioni possono raggiungere flussi di emigrazione piuttosto consistenti rispetto ai ricoveri effettuati dai propri residenti. Ne sono chiari esempi la Calabria (17.2%), l'Abruzzo (16.5%) e la Provincia Autonoma di Trento (15.5%). I cittadini più poveri però non possono permettersi continui spostamenti e, qualora i servizi offerti dal SSN dovessero essere seriamente ridimensionati, ne soffrirebbero certamente più degli altri, accentuando le già consistenti disuguaglianze registrate nel Paese. Sono stati elencati molti dei dati utili a identificare le priorità del nostro Paese e le criticità del sistema attuale, indispensabili quindi a disegnare le future politiche sanitarie.

Ai dati è necessario aggiungere una chiara visione e precisi obiettivi, cercare e creare coerenza tra questi ultimi e le risorse umane, finanziarie, tecnologiche e logistiche a disposizione ed identificare una strada logica, razionale e fattibile per raggiungere i risultati auspicati.

Se si vuole un Paese sano che offra servizi sanitari equi, efficaci ed efficienti è necessario guidare con decisione le singole Regioni e armonizzarne il lavoro affinché non siano ulteriormente accentuate le differenze nella qualità dei servizi, lo stato di conflitto latente e la frammentazione esasperata alla quale assistiamo oggi. Bisogna preservare la salute degli Italiani con le risorse attualmente a disposizione. Ciò non è impossibile, purché siano utilizzate correttamente, ad esempio riducendo gli sprechi e riallocando le risorse disponibili, facendo attenzione all'andamento degli indicatori di processo e di risultato, premiando le buone pratiche ed incentivando trasparenza e merito. È necessario che i cittadini comprendano le regole essenziali per una vita lunga ed in salute, che adottino comportamenti e stili di vita adeguati e che non cadano in "trappole" di disinformazione e di ciarlatani. Dobbiamo ambire a spostare risorse economiche e umane dalla cura delle malattie alla loro prevenzione, che potrebbe aiutare ad abbattere i costi sostenuti dal SSN.

Questo imporrà di dover "re-ingegnerizzare" l'intero sistema formando una nuova classe di professionisti (costantemente aggiornati) e trasformare, mettendole in rete, le strutture già esistenti sul territorio per educare attivamente i cittadini alla tutela della propria salute, favorendo e premiando i comportamenti virtuosi. In Italia questa sfida è stata già intrapresa e lo scenario più catastrofico è stato evitato, ma ci sono ancora molte iniziative da intraprendere, molteplici e profonde modifiche da apportare, disuguaglianze da riequilibrare e contraddizioni da superare e non sarà più possibile basarsi su soluzioni di breve periodo o su azioni di emergenza.

Come l'ambiente sta modificando la professione del pediatra (e dello pneumologo)

How environment is changing paediatrician's (and pulmonologist's) profession

Giovanni Viegi, MD, FERS

Istituti di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM) CNR, Palermo, e di Fisiologia Clinica (IFC) CNR, Pisa

Corrispondenza: Giovanni Viegi **email:** viegi@ibim.cnr.it; viegig@ifc.cnr.it

Riassunto: Il rapporto 2015 dell'Agenzia Europea dell'Ambiente e due rapporti 2016 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sottolineano l'enorme impatto sanitario dell'inquinamento atmosferico su mortalità e morbidità premature ed evitabili. La piramide degli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute comprende le variazioni fisiologiche non notate dalle persone, i sintomi, l'uso di farmaci, la riduzione di performance, le visite mediche, le visite al pronto soccorso, i ricoveri ospedalieri e le morti premature.

Gli studi epidemiologici internazionali ed italiani indicano che l'impatto sui bambini, fragili per definizione, inizia durante la vita in utero e continua ad esercitarsi per tutta l'infanzia e l'adolescenza. L'avvento delle scienze omiche ha portato nuove evidenze sull'interazione gene-ambiente.

La pratica clinica del pediatra e dello pneumologo, quindi, non può prescindere dalle conoscenze delle relazioni ambiente-salute, visto il loro profondo impatto sulla storia naturale delle malattie respiratorie ed allergiche.

Per dare gli opportuni consigli per evitare le esposizioni, è fondamentale la conoscenza degli inquinanti ambientali, come il fumo di seconda e terza mano e l'indice di prossimità alle strade con molto traffico veicolare. L'Unione Europea, a differenza degli USA, non ha ridotto i limiti accettabili di qualità dell'aria, rimasti molto più alti di quelli raccomandati dalla OMS. Le Società scientifiche nazionali, come la SIMRI, devono supportare la *European Respiratory Society* nella promulgazione (*advocacy*) di buone pratiche politiche per il diritto a respirare aria pura, in favore dei cittadini e, in particolare, dei pazienti con disturbi respiratori.

Parole chiave: ambiente; salute; bambini.

Summary: The 2015 Report of the European Environment Agency and two reports published in 2016 by the World Health Organization (WHO) underscore the health burden caused by air pollution in terms of premature and avoidable mortality and morbidity. The pyramid of health effects caused by air pollution includes silent physiological changes, symptoms, medication use, reduced performance, visits to doctor, emergency department visits, hospital admissions and premature mortality. International and Italian epidemiological studies indicate that the impact on children, fragile individuals by definition, starts in utero and continues for the entire childhood and adolescence. The advent of omic sciences has brought new evidence on gene-environment interactions.

Paediatrician's and pulmonologist's clinical practice can not overlook knowledge of environment-health relationship, given its huge impact on the natural history of respiratory and allergic diseases. Knowing air pollutants, like second- and third-hand smoke and proximity index to heavily trafficked roads, is crucial in order to provide appropriate advises on how to avoid exposures. The European Union, differently from the US, has not reduced the acceptable limits of air quality, which remain much higher than those recommended by WHO. National scientific societies, such as SIMRI, should support the European Respiratory Society in the advocacy for wise policies to guarantee citizens' right of breathing clean air, particularly for patients with respiratory disorders.

Key words: environment; health; children.

INTRODUZIONE

Nel dicembre 2015, l'agenzia europea dell'ambiente ha pubblicato un importante rapporto sulla qualità dell'aria in Europa (<http://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2015>). Esso ha chiarito le differenze tra la direttiva dell'Unione Europea (EU) sulla qualità dell'aria e le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (tabella 1) ed ha

stimato la percentuale di popolazione urbana dei 28 paesi dell'EU esposta a concentrazioni superiori ai valori raccomandati dall'EU e dall'OMS. Ad esempio, per le particelle corpuscolate di diametro aerodinamico inferiore a 2.5 micron ($PM_{2.5}$), 9-14% se si considerano i limiti dell'EU e 87-93% se si contemplano quelli dell'OMS, mentre per l'ozono (O_3) 14-15% e 97-98% rispettivamente.

Tab. 1. Limite di qualità dell'aria e valori di riferimento (e altri obiettivi ambientali) per il PM_{10} e il $PM_{2.5}$ e standard di qualità dell'aria per l' NO_2 , l' NO_X e l' O_3 in base alle stime dell'Agenzia Europea dell'Ambiente e alle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

		Direttive sulla qualità dell'aria della EU		Linee guida OMS
Inquinante	Periodo di stima	Obiettivo, natura legale e concentrazione	Commenti	
PM_{10}	1 giorno	Valore limite: $50 \mu g/m^3$	Da non superare per più di 35 giorni all'anno	$50 \mu g/m^3$ *
PM_{10}	Anno solare	Valore limite: $40 \mu g/m^3$		$20 \mu g/m^3$
$PM_{2.5}$	1 giorno			$25 \mu g/m^3$ *
$PM_{2.5}$	Anno solare	Valore di riferimento: $25 \mu g/m^3$		$10 \mu g/m^3$ *
		Obiettivo e natura legale	Concentrazione	
O_3	Massima media giornaliera di 8 ore	Valore di riferimento per la salute umana	$120 \mu g/m^3$, da non superare per più di 25 giorni all'anno per 3 anni	$100 \mu g/m^3$
O_3	1ora	Soglia di informazione	$180 \mu g/m^3$	
O_3	1ora	Oltre la soglia	$240 \mu g/m^3$	
NO_2 , NO_x	1ora	Valore limite per la salute umana	$200 \mu g/m^3$, da non superare per più di 18 ore all'anno	$200 \mu g/m^3$
NO_2 , NO_x	Anno solare	Valore limite per la salute umana	$40 \mu g/m^3$	$40 \mu g/m^3$
NO_2 , NO_x	1ora	Soglia di allerta [§]	$400 \mu g/m^3$	

* 99th percentile (3 giorni/anno).

§ da misurare per oltre 3 ore consecutive in località rappresentative della qualità dell'aria su almeno 100 km² oppure in una zona o agglomerato se inferiore.

Questa enorme differenza di stima ha implicazioni importanti per la prevenzione. Con le stime EU, infatti, si penserebbe che la maggioranza dei cittadini europei non sono a rischio per gli effetti dell'inquinamento atmosferico, mentre una conclusione opposta deriva dall'adozione delle stime OMS. Tra l'altro, le mappe di concentrazione degli inquinanti atmosferici riportate dal rapporto, prevalentemente $PM_{2.5}$, PM_{10} ed O_3 , evidenziano che la pianura padana è una delle regioni più inquinate d'Europa, così come valori elevati di concentrazione si trovano anche nelle principali aree metropolitane italiane. Si stima che gli anni di vita persi attribuibili a $PM_{2.5}$, O_3 e biossido di azoto (NO_2) nei 28 Paesi dell'EU siano 4494000, 197000 e 800000, rispettivamente; gli analoghi valori per l'Italia sono 652200, 40500 e 237300, rispettivamente. Infine, il rapporto descrive il numero di morti premature attribuibili all'esposizione a $PM_{2.5}$, O_3 e NO_2 nel 2012: 403000, 16000 e 72000 per i 28 paesi UE, rispettivamente, e 59500, 3300

e 21600, rispettivamente per l'Italia. Tali valori non sono cumulabili in quanto si è esposti simultaneamente ad una miscela di inquinanti. Quindi si può riferire correttamente la cifra di circa sessantamila decessi anticipati determinati dall'esposizione ai valori reali di concentrazione in Italia. Di fronte a tali cifre, è evidente che le conoscenze dei fattori determinanti l'inquinamento atmosferico e dei conseguenti effetti sulla salute non possono essere limitate ai tecnici ambientali, ma devono diventare patrimonio degli operatori sanitari per la pratica clinica quotidiana e per la programmazione delle attività di prevenzione.

Nel 2016 l'OMS ha pubblicato due importanti documenti sul tema.

Il primo descrive una valutazione globale dell'esposizione all'inquinamento atmosferico ambientale e del conseguente carico di malattie (1). Basandosi sui modelli di dispersione, si stima che il 92% della popolazione mondiale sia esposta a concentrazioni di $PM_{2.5}$ superiori alla media annuale corrispondente al valore di qualità raccomandato dall'OMS ($10 \mu g/m^3$). Ad eccezione della regione delle Americhe, tutte le altre regioni hanno meno del 20% di popolazione residente in zone che rispettano tale limite. Considerando la mortalità ed il carico di malattie misurato in anni di vita aggiustati per invalidità (DALYs), derivabili da statistiche sanitarie di routine, si nota che l'impatto maggiore si ha in Asia per entrambi gli indicatori ed in Africa per il secondo indicatore. L'altro documento dell'OMS tratta della prevenzione delle malattie, perseguibile attraverso la realizzazione di ambienti salubri (2). Nel 2012, il 22.7% delle morti (12.6 milioni nel mondo) erano attribuibili all'ambiente, come lo erano il 21.8% dei DALYs (596 milioni).

Restringendo le analisi alla popolazione di età inferiore a 5 anni, nel 2010 erano attribuibili all'esposizione a $PM_{2.5}$ ed O_3 230000 decessi per malattie acute delle vie aeree inferiori (3); tale cifra salirà a 346000 nel 2050. Per quanto riguarda i DALYs per malattie acute delle vie aeree inferiori, il documento dell'OMS stima che il 7.9% siano attribuibili all'inquinamento atmosferico esterno ed il 33% all'inquinamento atmosferico interno. Si riporta, inoltre, che il 44% dei casi di asma è attribuibile alla combinazione di rischi occupazionali ed ambientali. I principali inquinanti atmosferici ed i loro effetti sulla salute sono stati descritti in un capitolo dell'*Handbook: Respiratory Medicine* della *European Respiratory Society* (ERS), manuale utilizzato dai giovani pneumologi e pediatri che sostengono l'esame, durante il Congresso annuale ERS, per ottenere il diploma europeo in pneumologia (4). Ciò dimostra l'importanza, anche per i clinici, di conoscere i principali fattori di rischio prevenibili.

Van Brusselen e collaboratori hanno rielaborato la piramide degli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute, già proposta da Kunzli (5), evidenziando la progressiva riduzione della popolazione colpita al crescere della gravità degli effetti sulla salute (6). Tale piramide include variazioni fisiologiche non notate dalle persone, sintomi, uso di farmaci, riduzione di performance, visite mediche, visite al pronto soccorso, ricoveri ospedalieri e morti premature.

Mentre il progetto ESCAPE, finanziato nell'ambito del 7° programma quadro EU, facendo un pool di 5 studi di coorte, ha mostrato associazioni non significative tra inquinanti atmosferici ed asma nei bambini a 4 e ad 8 anni (7), il precedente progetto Aphecom ha stimato la proporzione di popolazione con malattie croniche in 10 città europee la cui patologia è attribuibile al vivere vicino a strade trafficate (8). Per quanto riguarda l'asma nella popolazione pediatrica, tale percentuale varia tra il 7% a Granada e il 23% a Barcellona, mentre a Roma la percentuale è del 10%. D'altro canto, esaminando i dati di una coorte di nascita olandese seguita per otto anni, la forza dell'associazione tra esposizione a inquinanti (NO_2 , $PM_{2.5}$, nerofumo) e *outcome* sanitari, quali prevalenza e incidenza di asma, sibili e rinite, aumentava con il crescere dell'età (9).

RECENTI EVIDENZE BIBLIOGRAFICHE INTERNAZIONALI

Nel 2016 è stato pubblicato un articolo contenente revisione sistematica e meta-analisi dell'impatto del $PM_{2.5}$ sulle visite in pronto soccorso per asma (10). I bambini risultano essere più suscettibili degli adulti per un incremento di $10 \mu g/m^3$ nella concentrazione di $PM_{2.5}$ [incremento delle visite, 3.6% (95% CI, 1.8-5.3%) *versus* 1.7% (95% CI, 0.7-2.8%), rispettivamente].

Perera ha recentemente rivisto le evidenze sulle minacce multiple per la salute infantile derivanti dall'uso di combustibili fossili, focalizzandosi sugli impatti dell'inquinamento atmosferico e dei cambiamenti climatici (11). L'inquinamento è associato a mortalità infantile, basso peso alla nascita, allergie, asma, disordini dello sviluppo neurale e cancro. I cambiamenti climatici sono associati a malnutrizione, malattie infettive, traumi fisici, disturbi della salute mentale, riacutizzazioni asmatiche e malattie legate al caldo eccessivo. Le due categorie di fattori interagiscono, elevando i rischi. L'autrice pertanto afferma la necessità morale di proteggere le popolazioni più vulnerabili, oltre a considerare argomenti scientifici ed economici, che sostanziano l'urgenza di azioni efficaci a ridurre il carico dei combustibili fossili.

Korten et al hanno rivisto gli effetti diretti ed indiretti dell'inquinamento atmosferico durante la gravidanza sulla funzione polmonare e la salute respiratoria dei bambini (12). Tali effetti comprendono l'infiammazione sistemica ed i cambiamenti endoteliali nella madre, lo stress ossidativo, la placenta di dimensioni minori e/o con alterato trasporto di O_2 e nutrienti, l'effetto diretto delle nano-particelle e le variazioni epigenetiche sia nella madre, sia nel sistema placenta-feto, sia nel bambino, e la morbilità e le alterazioni del peso alla nascita, del sistema immunitario e della funzione polmonare nel bambino.

Deng e collaboratori hanno osservato, in 2598 bambini cinesi di età compresa tra i 3 ed i 6 anni, associazioni tra l'esposizione ad inquinanti atmosferici [anidride solforosa (SO_2) e NO_2] durante la gravidanza e l'asma sia durante l'intera gravidanza, sia per il primo e per il secondo trimestre (13). Effetti di minore entità sono stati descritti anche sulla rinite allergica per esposizione a PM_{10} , SO_2 e NO_2 durante l'intera gravidanza e per il terzo trimestre.

Mendola et al, comparando le cartelle cliniche di 223502 parti avvenuti negli USA e quelle dei modelli multi-scala di qualità dell'aria nei luoghi di residenza delle partorienti, hanno rilevato che le madri asmatiche, dopo esposizione ad inquinanti legati al traffico auto-veicolare quali NO_2 e monossido di carbonio, possono presentare elevato rischio di parto pre-termine, particolarmente per esposizioni avvenute nell'ultimo trimestre e nelle prime settimane di gravidanza (14).

Kim e co-autori, studiando 1129 coppie madre-figlio in Corea del Sud, hanno valutato l'associazione negativa tra esposizione pre- e post-natale a PM_{10} e peso dei bambini dalla nascita all'età di 60 mesi (15). In particolare, i bambini continuamente esposti ad elevati livelli di PM_{10} ($>50 \mu g/m^3$) dalla gravidanza ai 24 mesi di età avevano uno z-score del peso 0.44 volte inferiore rispetto ai bambini meno esposti. Inoltre, venivano influenzati più negativamente i bambini con peso alla nascita <3.3 kg.

Un ulteriore studio ha valutato le traiettorie dell'asma in una coorte di nascita comprendente oltre 65000 bambini canadesi seguiti per oltre dieci anni (16). Utilizzando un modello (*Group Based Trajectory Modeling*), hanno identificato quattro traiettorie: assenza di asma (88.8% della coorte), asma transitoria (5.6%), asma cronica durante la prima infanzia ad inizio precoce (<1 anno: 1.5%) ed asma cronica durante la prima infanzia ad inizio tardivo (<3 anni: 4.1%). Un aumento interquartile di concentrazione nell'esposizione a NO_2 aumenta del 50% il rischio di far parte della traiettoria di asma cronica ad inizio precoce e del 20% il rischio di far parte della traiettoria di asma cronica ad inizio tardivo. Bowatte et al hanno affrontato la problematica dell'interazione gene-ambiente in una coorte di 620 bambini ad alto rischio per asma ed allergie (*Melbourne Atopy Cohort Study*), utilizzando i polimorfismi dei geni *GSTT1*, *GSTM1* e *GSTP1* ed un indicatore di esposizione ad inquinamento da traffico auto-veicolare durante il primo anno di vita (lunghezza cumulativa delle strade principali entro 150 metri dalla residenza) (17). Hanno osservato che, nei portatori di *GSTT1* nullo, ogni aumento di 100 metri nell'indicatore di esposizione era associato ad un incremento di 2.31 volte del rischio di sibili e di 2.15 volte del rischio di asma a 12 anni.

Gruzieva e collaboratori hanno realizzato una meta-analisi della metilazione epigenomica del DNA tratto dal cordone ombelicale di 1508 bambini europei ed americani con *follow-up* di circa il 50% a 4 e 8 anni (18). La variabile era l'esposizione a NO_2 stimata all'indirizzo di residenza della madre durante la gravidanza. Sono emerse alcune associazioni di NO_2 con metilazioni del

DNA in geni mitocondriali e con l'espressione di geni coinvolti nei meccanismi antiossidanti. Un ulteriore recente studio ha analizzato la frazione extracellulare della saliva di 80 bambini olandesi per valutare gli effetti delle particelle ultrafini ($<0.1 \mu$) (UFP) sull'RNA, rilevando un incremento dell'espressione di miRNA-222 pari al 23.5% (95%CI, 3.5-41.1%) ed al 29.9% (95%CI, 10.6-49.1%) per ciascun incremento del *range* interquartile di UFP nell'aula scolastica (+8504 UFP/cm³) e nello spazio ricreativo (+28776 UFP/cm³), rispettivamente (19). Gli autori hanno interpretato i risultati come possibile meccanismo epigenetico tramite cui le cellule rispondono rapidamente a piccole particelle. Godri Pollitt et al hanno analizzato le concentrazioni di metalli in tracce di 217 campioni di aria ottenuti per dieci giorni consecutivi con campionatori personali di 70 scolari asmatici a Montreal (20). Giornalmente i bambini si sottoponevano a misure di FeNO eseguite secondo gli standard raccomandati. Sono emerse associazioni significative tra variabili ambientali e FeNO, che ha presentato, per un aumento del *range* interquartile, incrementi dell'8.9% (95%CI, 2.8-15.4%) per il bario, del 7.6% (95%CI, 0.1-15.8%) per il vanadio e dell'8.9% (95%CI, 2.8-15.4%) per il bario per quanto riguarda concentrazioni rilevate nello stesso giorno della misurazione del FeNO e del 10.3% (95%CI, 4.2-16.6%) per l'alluminio e del 7.5% (95%CI, 1.5-13.9%) per il ferro per le concentrazioni ottenute il giorno precedente alla misurazione del FeNO.

Pinault e collaboratori hanno esaminato le differenze socio-economiche nell'esposizione a NO₂ nei bambini delle tre principali città canadesi (Toronto, Montreal e Vancouver), utilizzando i dati del censimento del 2006 messi in relazione con modelli di esposizione derivati utilizzando il *land use regression model*, dimostrando che i bambini appartenenti allo stato socio-economico basso, valutato mediante il reddito familiare, erano esposti a livelli superiori di NO₂ (21). La differenza media tra il più basso ed il più alto quintile di reddito era di 2 ppb (corrispondenti a 3.76 μ g/m³).

STUDI ITALIANI

La relazione ambiente e salute è stata affrontata negli ultimi anni anche in indagini epidemiologiche condotte in Italia. Maio et al, paragonando i dati di due indagini epidemiologiche del CNR su campioni di popolazione generale residenti nel Delta del Po e a Pisa, hanno riscontrato un'associazione tra la residenza urbana e l'iperreattività bronchiale aspecifica valutata mediante test con metacolina (22). Il valore medio dello *slope* della curva dose-risposta era significativamente superiore a Pisa, sia negli uomini sia nelle donne. Il rischio di avere uno *slope* elevato era del 41% superiore nei residenti in zona urbana rispetto ai residenti in zona rurale (valore simile all'incremento di rischio dei fumatori rispetto ai non fumatori, pari al 39%).

La fascia di età tra 8 e 14 anni aveva il rischio più elevato di iper-reattività (+152% rispetto alla categoria di riferimento compresa tra i 25 ed i 34 anni). Nuvolone e collaboratori, geo-referenziando le abitazioni di tutti i partecipanti all'indagine epidemiologica del CNR di Pisa, che comprende i comuni di Pisa e di Cascina, ed utilizzando un indice di prossimità della residenza dalla strada statale Tosco-Romagnola (<100 metri, 100-250 metri e >250 metri), hanno dimostrato che gli abitanti più vicini alla strada avevano rischi maggiori di avere sibili, broncopneumopatia cronica ostruttiva ed un rapporto FEV₁/FVC <0.70 tra i maschi e di avere dispnea, asma, attacchi asmatici e *skin prick test* positivo tra le femmine (23). Uno studio recente, nell'analizzare i tre studi trasversali condotti nei venticinque anni dell'indagine epidemiologica del CNR di Pisa, ha descritto la tendenza all'aumento dei sintomi e delle malattie respiratorie ed allergiche, confermando il fattore urbano come rischio ambientale per rinite atopica (+19%) (24).

Migliore et al, analizzando i dati dello studio multicentrico SIDRIA su scolari e studenti della scuola media inferiore, hanno dimostrato associazioni statisticamente significative tra variabili di esposizione in prossimità dell'abitazione di residenza, come l'elevata densità di traffico, il transito continuo di autoveicoli ed il transito continuo di camion, ed i sintomi asmatici e bronchitici (25). Per questi ultimi, il rischio più elevato (+60%) era associato al transito conti-

nuo di autoveicoli e di camion. Bono e collaboratori, analizzando i dati dei ricoveri ospedalieri urgenti avvenuti in un periodo di 29 mesi nella popolazione compresa tra 0 e 18 anni in un ospedale pediatrico di Torino, unitamente alle concentrazioni di background di $PM_{2.5}$, NO_2 , O_3 ed aero-allergeni (*Corylaceae*, *Cupressaceae*, *Graminaceae*, *Urticaceae*, *Ambrosia* e *Betulla*), hanno osservato che i ricoveri aumentavano dell'1.3% (95%CI, 0.3-2.2) cinque giorni dopo un incremento di $10 \mu g/m^3$ di NO_2 e dello 0.7% (95%CI, 0.1-1.2%) un giorno dopo un incremento di 10 granelli/ m^3 di aero-allergeni (26).

RELAZIONE AMBIENTE-SALUTE E PRATICA CLINICA

Gli studi fin qui considerati hanno confermato che gli inquinanti atmosferici hanno effetti avversi sulla salute umana. L'impatto sui bambini inizia durante la vita *in utero* e continua ad esercitarsi per tutta l'infanzia e l'adolescenza. L'avvento delle scienze omiche ha portato nuove evidenze sull'interazione gene-ambiente. La pratica clinica del pediatra e dello pneumologo non può prescindere dalle conoscenze della relazione ambiente-salute, dato il suo profondo impatto sulla storia naturale delle malattie respiratorie e allergiche. La conoscenza degli inquinanti ambientali, come il fumo di seconda e terza mano e l'indice di prossimità alle strade con molto traffico veicolare, è fondamentale per dare gli opportuni consigli su come evitare le esposizioni. Inoltre, la pratica clinica non può oggi prescindere dal continuo aggiornamento professionale, che si può realizzare appieno partecipando alla vita delle società scientifiche. La SIMRI, come altre società scientifiche italiane, ha firmato un accordo di *dual membership* con l'ERS, consentendo una più facile disseminazione delle attività da questa portate avanti nei tre ambiti principali: scienza, aggiornamento professionale e promulgazione (*advocacy*) di buone pratiche politiche in favore dei cittadini, in particolare dei pazienti con disturbi respiratori. L'ERS è molto attiva nel campo dell'*advocacy* per un ambiente salubre (27).

PREVENZIONE

L'alleanza globale contro le malattie respiratorie croniche, nel definire l'agenda sulle priorità di ricerca per la prevenzione ed il controllo di tali malattie, ne ha indicato i determinanti precoci: inquinamento atmosferico interno ed esterno, infezioni, allergeni, mancanza di consapevolezza e di richiesta di servizi sanitari ed, infine, mancanza di accesso a cure appropriate (28). Il comitato ambiente e salute dell'ERS, in occasione dell'anno europeo dell'Aria 2013 dedicato dall'EU alla revisione delle principali politiche di controllo dell'inquinamento, ha pubblicato un decalogo di brevi principi sull'aria pura (tabella 2) (29). Nonostante ciò e nonostante l'intensa attività di convincimento portata avanti dall'ERS a Bruxelles, i limiti europei di qualità dell'aria non sono stati abbassati, rimanendo molto più alti di quelli raccomandati dall'OMS.

Tab. 2. Decalogo di brevi principi sull'aria pura.

1	Tutti i cittadini hanno diritto all'aria pura
2	L'inquinamento dell'aria esterna è oggi una delle più grandi minacce di salute ambientale in Europa
3	Le particelle fini e l'ozono sono gli inquinanti più gravi
4	L'inquinamento stradale rappresenta una seria minaccia per la salute, da regolare attualmente con la riduzione dell'emissione delle particelle fini e dell'ozono ed in futuro anche con la riduzione di particelle ultra-fini e <i>black carbon</i>
5	Le emissioni non da tubo di scappamento, come per esempio da freni, pneumatici e manto stradale, costituiscono una minaccia per la salute degli utenti della strada e dei residenti vicino a strade con intenso traffico veicolare

6	Le emissioni di biossido di azoto dei moderni motori diesel sono molto più alte del previsto, con picchi di concentrazione di breve termine durante le ore di punta e nei periodi di stagnazione delle condizioni climatiche
7	Il riscaldamento globale porterà a maggiori ondate di calore durante le quali le temperature calde e gli inquinanti atmosferici agiscono in sinergia in modo da produrre effetti più gravi sulla salute
8	La combustione di combustibili da biomassa (come in caminetti, stufe a legna e fuochi agricoli) produce sostanze tossiche inquinanti
9	Il rispetto degli attuali valori limite dei principali inquinanti atmosferici in Europa non conferisce protezione per la salute pubblica
10	Sono necessarie politiche dell'EU per ridurre l'inquinamento atmosferico tali da rendere l'aria pulita ed eliminare gli effetti avversi significativi sulla salute dei cittadini europei.

Tradotto e riassunto dalla voce bibliografica 26.

In effetti, i limiti europei sono troppo alti e non forniscono alcun incentivo all'implementazione di limiti nazionali e di strategie locali in direzione di mete più ambiziose. In contrasto, nel 2012 l'agenzia di protezione ambientale degli USA ha ridotto la media annuale dello standard nazionale di qualità dell'aria ambientale a 12 µg/m³. Se lo possono fare gli USA, anche l'Europa ne dovrebbe essere capace (30). Del resto, questa è l'unica strada da percorrere se si vuole perseguire l'obiettivo OMS della riduzione, entro il 2025, del 25% della mortalità prematura causata dalle quattro principali malattie croniche, quali malattie cardio-vascolari, tumori, diabete e malattie respiratorie croniche.

RINGRAZIAMENTI

L'Autore ringrazia per la preziosa collaborazione Sandra Baldacci, Sara Maio, Marzia Simoni, Patrizia Silvi (IFC CNR, Pisa) e Stefania La Grutta (IBIM, CNR).

BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organization. *Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease*. Geneva: WHO Report 2016 (<http://who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en>).
- (2) Prüss-Ustün A, Wolf J, Corvalán C, Bos R, Neira M. *Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks*. Geneva: WHO Report 2016 (http://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventing-disease/en/).
- (3) Lelieveld J, Evans JS, Fnais M, et al. *The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale*. *Nature* 2015; 525: 367-371.
- (4) Viegi G, Simoni M, Maio S, et al. *Indoor and outdoor pollution*. In "ERS Handbook: Respiratory Medicine. 2nd Edition". Palange P, Simonds A eds. Charlesworth Press (UK). Latimer Trend & Co. Ltd, Plymouth 2013; 345-351.
- (5) Künzli N, Perez L, Rapp R. *Air Quality and Health*. In: *European Respiratory Society Report 2010*. 31.
- (6) Van Brusselen D, Arrazola de Oñate W, Maiheu B, et al. *Health impact assessment of a predicted air quality change by moving traffic from an urban ring road into a tunnel. The Case of Antwerp, Belgium*. *PLoS One* 2016; 11: 154052.
- (7) Mölter A, Simpson A, Berdel D, et al. *A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project*. *Eur Respir J* 2015; 45: 610-624.
- (8) Perez L, Declercq C, Iniguez C, et al. *Chronic burden of near-roadway traffic pollution in 10 European cities (APHEKOM network)*. *Eur Respir J* 2013; 42: 594-605.

- (9) Gehring U, Wijga AH, Brauer M, et al. *Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181: 596-603.
- (10) Fan J, Li S, Fan C, et al. *The impact of PM_{2.5} on asthma emergency department visits: a systematic review and meta-analysis*. Environ Sci Pollut Res Int 2016; 23: 843-850.
- (11) Perera FP. *Multiple threats to child health from fossil fuel combustion: impacts of air pollution and climate change*. Environ Health Perspect 2016 (in press).
- (12) Korten I, Kathryn R, Latzin P. *Air pollution during pregnancy and lung development in the child*. Paediatr Respir Rev 2016 (in press).
- (13) Deng Q, Lu C, Li Y, et al. *Exposure to outdoor air pollution during trimesters of pregnancy and childhood asthma, allergic rhinitis, and eczema*. Environ Res 2016; 150: 119-127.
- (14) Mendola P, Wallace M, Hwang BE, et al. *Preterm birth and air pollution: critical windows of exposure for women with asthma*. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 432-440.
- (15) Kim E, Park H, Park EA, et al. *Particulate matter and early childhood body weight*. Environ Int 2016; 91: 591-599.
- (16) Sbihi H, Koehoorn M, Tamburic L, et al. *Asthma trajectories in a population-based birth cohort: Impacts of air pollution and greenness*. Am J Respir Crit Care Med 2016 (in press).
- (17) Bowatte G, Lodge CJ, Lowe AJ, et al. *Do variants in GSTs modify the association between traffic air pollution and asthma in adolescence?* J Mol Sci 2016; 17: 485-497.
- (18) Gruzieva O, Xu CJ, Breton CV, et al. *Epigenome-wide meta-analysis of methylation in children related to prenatal NO₂ air pollution exposure*. Environ Health Perspect 2016 (in press).
- (19) Vriens A, Nawrot TS, Saenen ND, et al. *Recent exposure to ultrafine particles in school children alters miR-222 expression in the extracellular fraction of saliva*. Environ Health 2016; 15: 80-88.
- (20) Godri Pollitt KJ, Malkawa CL, Wheeler AJ, et al. *Trace metal exposure is associated with increased exhaled nitric oxide in asthmatic children*. Environ Health 2016; 15: 94-104.
- (21) Pinault L, Crouse D, Jerrett M, et al. *Socioeconomic differences in nitrogen dioxide ambient air pollution exposure among children in the three largest Canadian cities*. Health Rep 2016; 27: 3-9.
- (22) Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. *Urban residence is associated with bronchial hyper-responsiveness in Italian general population samples*. Chest 2009; 135: 434-441.
- (23) Nuvolone D, Della Maggiore R, Maio S, et al. *Geographical information systems and environmental epidemiology: a cross-sectional spatial analysis of the effects of traffic-related air pollution on population respiratory health*. Environ Health 2011; 10: 12-23.
- (24) Maio S, Baldacci S, Carrozzi L, et al. *Respiratory symptoms/diseases prevalence is still increasing: a 25yr population study*. Respir Med 2016; 110: 58-65.
- (25) Migliore E, Berti G, Galassi C, et al. *Respiratory symptoms in children living near busy roads and their relationship to vehicular traffic: results of an Italian multicenter study (SIDRIA 2)*. Environ Health J 2009; 8: 27-42.
- (26) Bono R, Romanazzi V, Bellisario V, et al. *Air pollution, aeroallergens and admissions to pediatric emergency room for respiratory reasons in Turin, northwestern Italy*. BMC Public Health 2016; 16: 722.
- (27) Sculier JP. *The European Lung Corner*. Eur Respir J 2013; 42: 1433-1434.
- (28) Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, et al. *Prioritized research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases*. Eur Respir J 2010; 36: 995-1001.
- (29) Brunekreef B, Annesi Maesano I, Ayres JG, et al. *Ten principles for clean air*. Eur Respir J 2012; 39: 525-528.
- (30) Brunekreef B, Kunzli N, Pekkanen J, et al. *Clean air in Europe*. Eur Respir J 2015; 45: 7-10.

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età pediatrica

Update on Pediatric Pulmonary Invasive Aspergillosis

Lorenza Romani, Livia Gargiullo, Patrizia D'Argenio

Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero di ImmunoInfettivologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma.

Corrispondenza: Lorenza Romani **email:** lorenza.romani@opbg.net

Riassunto: L'aspergillosi invasiva è una delle principali cause di morbidità e mortalità nei pazienti pediatrici immuno-compromessi. Essa è descritta ampiamente nell'età adulta.

In età pediatrica, invece, dati riguardanti l'epidemiologia, i fattori di rischio, gli strumenti diagnostici ed il trattamento sono riportati solamente in piccole coorti di studio. Pertanto, nella pratica clinica in ambito pediatrico si fa spesso riferimento a dati estrapolati dall'adulto.

Tra le forme di aspergillosi invasiva, quella polmonare è la più frequente in età sia pediatrica sia adulta.

La diagnosi di tale forma è spesso resa difficile dall'assenza di segni clinici, radiologici e laboratoristici patognomonici per l'infezione da *Aspergillus*.

Questa review propone un aggiornamento sugli aspetti epidemiologici e diagnostici dell'infezione polmonare invasiva da *Aspergillus*, al fine di aiutare il clinico in una diagnosi precoce ed un inizio tempestivo della terapia.

Parole chiave: Aspergillosi polmonare, diagnosi, fattori di rischio.

Summary: Invasive aspergillosis is a major cause of morbidity and mortality in immunocompromised pediatric patients. It is widely described in adults, but its epidemiology, risk factors, diagnostic tools, and treatment for pediatric patients are described only in small cohorts.

In clinical practice, pediatricians usually refer to adult literature. Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA) is the most common type of aspergillosis at any age. Due to the absence of pathognomonic symptoms/signs and laboratory markers, the diagnosis of IPA is difficult. This review provides an update about epidemiology and diagnostic tools of IPA in order to help pediatricians in making an early diagnosis and promptly starting the adequate therapy.

Key words: Pulmonary aspergillosis, diagnosis, risk factors.

INTRODUZIONE

Le infezioni fungine invasive (IFI) costituiscono un'importante causa di morbidità e mortalità nei pazienti immunodepressi, anche in età pediatrica.

Le specie appartenenti all'*Aspergillus*, un fungo ubiquitario, rappresentano il principale agente eziologico. Esso possiede conidi di piccolo diametro (2-4 µm) dispersi nell'aria, in grado di penetrare all'interno del tratto respiratorio tramite inalazione; pertanto, più del 90% delle infezioni sono localizzate nel polmone.

Delle 185 specie conosciute, solo 20 sono note come causa d'infezione nell'uomo.

Il 65% delle IFI è dovuto all'*Aspergillus fumigatus*, più frequente nelle forme polmonari.

Meno comuni, ma pur sempre rilevanti, sono l'*Aspergillus niger*, l'*Aspergillus terreus* e l'*Aspergillus nidulans* (1). La germinazione dei conidi con sviluppo e crescita delle ife, indice d'infezione, dipende dallo stato immunologico del paziente. Una classificazione di tipo clinico suddivide l'aspergillosi polmonare in infezione saprofitica, malattia allergica e malattia invasiva (tabella 1).

Tab. 1. Classificazione clinica dell'infezione polmonare da *aspergillus*.

Infezione saprofitica	• colonizzazione • aspergilloma
Malattia allergica	• alveolite allergica estrinseca • aspergillosi broncopolmonare allergica • asma allergico
Malattia invasiva- aspergillosi polmonare invasiva	• aspergillosi acuta angio-invasiva • broncopneumopatia cronica • aspergillosi necrotizzante

Le prime due sono caratterizzate rispettivamente da assenza di risposta immunologica e da reazione di tipo allergico. L'aspergillosi polmonare invasiva (API), invece, è tipica dei pazienti neutropenici o con stato d'immunosoppressione da trapianto di midollo osseo (TMO) (1,2).

La comprensione della risposta immunologica verso l'*Aspergillus* e la relazione ospite-patogeno sono fondamentali per definire le categorie di pazienti a rischio d'infezione.

Tra i componenti del sistema immunitario, i macrofagi fungono da prima linea di difesa nei confronti dei conidi dell'*Aspergillus*, uccidendo le spore mediante processi non ossidativi a livello intracellulare.

La seconda forma di difesa è la produzione da parte dei neutrofili di super-ossido, meccanismo che permette di uccidere le ife del fungo.

Tutte le condizioni che determinano un'alterazione numerica o funzionale dei macrofagi e/o dei neutrofili sono per l'ospite un fattore di suscettibilità per aspergillosi invasiva (AI).

Pertanto, i pazienti onco-ematologici o sottoposti a TMO o con immunodeficienza hanno un maggior rischio di API (1). La morbilità e mortalità per API sono ancora oggi molto elevate, con un'incidenza che aumenta progressivamente e risulta superiore alla candidiasi invasiva. Obiettivo di tale review è di fornire un aggiornamento su fattori di rischio ed aspetti epidemiologici e diagnostici dell'API in età pediatrica.

FATTORI DI RISCHIO ED EPIDEMIOLOGIA

Dati di letteratura riportano il TMO e le patologie maligne onco-ematologiche tra le principali condizioni di rischio per AI in età sia adulta, sia pediatrica. I fattori che predispongono questi pazienti all'infezione includono la persistente e grave neutropenia (conta assoluta dei neutrofili ≤ 500 cellule/ μ l per ≥ 10 giorni), l'uso di gluco-corticoidi a dosi elevate (≥ 0.3 mg/kg/die di prednisone o equivalente), la *graft versus host disease* e la chemioterapia (4).

La letteratura riporta un rischio del 3.7%-28% in caso di leucemia mieloide acuta (LMA) e 4-9% nella recidiva di leucemia linfoblastica acuta (LLA), fino ad uno 0.6-2% nei casi di nuova diagnosi di LLA (3,4,5). In particolare, il TMO comporta un rischio maggiore se il donatore è *un-related*, aumentando progressivamente all'aumentare della discrepanza tra donatore e ricevente (3). La chemioterapia nel trattamento dei linfomi e tumori solidi rappresenta un importante fattore di rischio per AI. Zaoutis et al, riportano che in età pediatrica un'incidenza di AI dello 0.4% nei casi di linfoma e dello 0.1% nei tumori solidi rispetto al 3.7% e allo 0.6% dell'LMA e LLA, rispettivamente (7). Nei pazienti con trapianto di organo solido, l'incidenza di AI è compresa tra il 20 ed il 40%, mantenendo sempre una mortalità elevata (pari a quella dell'adulto), sebbene ridotta nel tempo. La terapia immunosoppressiva di lunga durata costituisce il principale fattore di rischio per i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, soprattutto in caso di trapianto polmonare (8). Difetti congeniti dell'immunità, come anomalia congenita nel numero o funzione di neutrofili, l'anemia aplastica, la mielo-displasia, la

malattia granulomatosa cronica e l'immunodeficienza da mutazione dei geni STAT3 e GATA2, costituiscono importante fattore di rischio (1, 3).

Uno studio italiano multicentrico prospettico sui casi di IFI riporta l'isolamento di *Aspergillus* nel 75% dei casi, la maggior parte dei quali con coinvolgimento polmonare (80%) (9).

Tra le diverse specie di *Aspergillus*, il *fumigatus* è la principale causa di AI tra i pazienti con patologia neoplastica e sottoposti a TMO, seguito da *Aspergillus flavus* ed *Aspergillus terreus* (4,10). Nei pazienti affetti da malattia granulomatosa cronica è segnalata un'elevata incidenza d'infezione polmonare da *Aspergillus nidulans* (11).

In uno studio del 2000, Zaoutis riportava un incremento di rischio di mortalità per AI di 3.8 volte per i pazienti sottoposti a TMO, di 4.7 volte nei casi di trapianto di organo solido, di 11 volte nei pazienti con leucemia ed, infine, di 14 volte nei pazienti affetti da tumore solido (7).

In uno studio più recente, lo stesso autore riporta un tasso di mortalità del 53% (73 su 139 casi) tra pazienti in trattamento antifungino per AI (10).

Il medesimo studio individua nel trattamento chirurgico un fattore protettivo di sopravvivenza, poiché il rischio di morte è ridotto del 70% nei pazienti sottoposti ad intervento (10).

I fattori di rischio per API sono riassunti nella tabella 2.

Tab. 2. Fattori rischio per Aspergillosi Invasiva Polmonare.
Neutropenia (conta assoluta di neutrofili ≤ 500 cellule/ μ L per ≥ 10 giorni) (2-4)
Uso prolungato di terapia corticosteroidica ad alte dosi (2-4)
Patologia onco-ematologia (massimo rischio nella leucemia) (3,4)
Trapianto (rischio massimo nel TMO e trapianto di polmone) (2)
Chemioterapia (3)
<i>Graft versus host disease</i> (3)
Immunodeficienza (es. Malattia Granulomatosa Cronica) (3)

DIAGNOSI

Le manifestazioni cliniche di API (tosse, febbre, espettorato purulento) sono spesso indistinguibili da qualunque altra forma di broncopolmonite batterica, comportando importanti difficoltà diagnostiche (2). L'infezione da *Aspergillus* può disseminarsi per via ematogena ad altri organi, più frequentemente a livello cerebrale, determinando la comparsa di convulsioni, infarto cerebrale, emorragia intracranica, meningite ed ascessi cerebrali. Meno frequente è il coinvolgimento di altri organi quali cute, reni, pleura, cuore, esofago e fegato (2).

La persistenza di un'infezione polmonare in corso di terapia antibiotica ad ampio spettro in presenza di alterazioni alla TC polmonare e di uno dei fattori di rischio per API è di per sé un'indicazione alla ricerca di *Aspergillus* di suoi *markers* specifici su siero e campioni respiratori (5). La difficoltà diagnostica dell'API risiede nell'assenza di elementi clinici, laboratoristici e radiologici patognomonicamente dell'infezione, oltre alla problematicità dell'isolamento culturale, che richiede procedure invasive e tempi lunghi.

Spesso nella pratica clinica la diagnosi di API è suggerita da una valutazione complessiva dei fattori di rischio e dei dati di laboratorio e/o radiologici.

La *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group* hanno definito tre differenti categorie diagnostiche di IFI: certa, probabile e possibile (12). Questa classificazione si basa su elementi istologici, radiologici e laboratoristici, oltre che su i fattori di rischio della popolazione in esame.

DIAGNOSI RADIOLOGICA

La radiografia del torace può mostrare noduli singoli o multipli, consolidazioni, *pattern* a vetro smerigliato, fino a delle vere e proprie cavitazioni.

Nei casi di diagnosi certa, la radiografia presenta una scarsa sensibilità rispetto alla tomografia computerizzata (TC) polmonare (30-40% *versus* 90%, rispettivamente).

L'uso routinario della TC polmonare ad alta risoluzione in corso di API permette una diagnosi precoce, con miglioramento dell'*outcome* (4).

Il quadro radiologico dell'API è strettamente dipendente dallo stato immunologico del paziente. Nei soggetti neutropenici con forma angio-invasiva, un segno diagnostico frequente alla TC è l'*halo sign*, un alone a vetro smerigliato che circonda un nodulo o una consolidazione polmonare (13). Tale nodulo coincide con la necrosi, indice di invasione dei funghi filamentosi nei vasi sanguigni e successiva trombosi; di conseguenza, l'alone circostante coincide con l'emorragia intra-alveolare. L'*halo sign* compare nella prima fase dell'infezione, in genere a 5 giorni dall'inizio della febbre, perdurando circa 5 giorni.

Un aumento di numero o dimensioni delle lesioni nei primi 7-10 giorni dall'inizio dell'infezione, anche in corso di adeguata terapia antifungina, non dovrebbe essere considerato come progressione di malattia, bensì come decorso naturale dell'evoluzione delle lesioni, che raggiungono dopo tale periodo una fase di *plateau*, per poi regredire (13).

Nella fase di risalita dei neutrofili, si assiste ad una modifica del quadro radiologico.

I neutrofili, mediante il rilascio di proteasi, riassorbono l'area necrotica; ciò determina un nuovo segno radiologico, detto *air crescent sign*, ovvero una mezza luna che progressivamente si sostituisce al nodulo.

Vi è sospetto di inefficacia terapeutica se, dopo 2-3 settimane di trattamento, non si assiste alla riduzione del numero o delle dimensioni delle lesioni o alla comparsa dell'*air crescent sign* (13). Più autori riportano che in età pediatrica entrambi i segni (*air crescent sign* e *halo sign*) sono poco frequenti e più spesso si riscontrano noduli polmonari aspecifici (10,13).

La TC polmonare nell'API assume un ruolo importante anche nella valutazione dell'efficacia terapeutica e della prognosi. L'inizio della terapia antifungina sulla base dell'*halo sign*, si associa ad una migliore risposta clinica ed a un aumento della sopravvivenza, mentre la grandezza o il numero iniziale delle lesioni polmonari non risulta predittivo dell'*outcome* (13).

D'altra parte, l'assenza di cavitazione e la mancata riduzione in numero e grandezza delle lesioni dopo 2 settimane di trattamento sono segni suggestivi di fallimento terapeutico (13).

Indicatori di reinfezione sono, invece, la ricomparsa dell'*halo sign* o di nuove lesioni a 2 settimane dall'inizio del trattamento (13). L'*halo sign* e l'*air crescent sign* non sono segni patognomici d'infezione polmonare da *aspergillus*, in quanto possono essere presenti anche in infezioni polmonari causate da altri funghi filamentosi, micobatteri, *Staphylococcus aureus*, *Nocardia* e gram-negativi (13).

DIAGNOSI MICROBIOLOGICA

Il *gold standard* per la diagnosi di AI rimane l'identificazione diretta dell'*Aspergillus* con esame microscopico e colturale su campioni biologici prelevati dal sito di infezione o su biopsia tissutale (2,3). L'*Aspergillus* presenta una buona crescita su terreno di coltura e la conferma colturale permette di differenziare tra le altre forme di funghi filamentosi, come *Fusariosis* e *Scedosporiasis*. L'esame colturale richiede non solo tempi lunghi, tanto da condizionare l'inizio della terapia, ma anche procedure semi-invasive [lavaggio bronco-alveolare (BAL)] o invasive (biopsia), di difficile esecuzione in età pediatrica (3).

L'esecuzione di emocolture in caso di AI può avere una scarsa utilità, in quanto persino in corso di infezione disseminata possono risultare negative (14).

False negatività si riscontrano inoltre in pazienti sottoposti a terapia antifungina (14).

L'assenza di colture positive o la negatività della ricerca diretta, non escludono la diagnosi di AI, soprattutto nei pazienti immunodepressi (2, 14).

Un vantaggio dell'isolamento diretto del fungo è la valutazione della suscettibilità agli antifungini e il riscontro di eventuali resistenze emergenti (5, 14).

L'interpretazione di *Aspergillus* isolato su espettorato dipende dallo stato immunologico del paziente. Mentre nei pazienti immunocompetenti coincide con uno stato di colonizzazione, nei pazienti immunodepressi acquisisce un valore altamente predittivo di infezione invasiva (2).

Nei casi in cui la ricerca e l'isolamento diretto del patogeno non siano possibili, un ausilio diagnostico è dato dalla ricerca del galattomannano, antigene dell'*Aspergillus*, su siero o BAL (3). Il galattomannano è un polisaccaride della parete cellulare che viene rilasciato durante la fase di replicazione ed identificato in laboratorio mediante tecnica di immunoistochimica.

Il monitoraggio del galattomannano è di ausilio anche durante la fase terapeutica, poiché una sua riduzione coincide con una ridotta replicazione fungina (2, 5).

Tra gli studi condotti in età pediatrica, prevalentemente in pazienti onco-ematologici o sottoposti a TMO, la sensibilità e specificità del galattomannano su siero risultano essere del 76% e 86% rispettivamente, sovrapponibili a quelle riportate in età adulta (73% e 90% rispettivamente) (4). Anche se il *cut-off* diagnostico ottimale del galattomannano non è ben definito, nei bambini la soglia di 0,5 (indice di densità ottica) viene considerata come risultato positivo (4).

Falsi positivi si possono verificare:

- nel caso di un'infezione da un fungo diverso dall'*Aspergillus*, come l'*Histoplasma spp* ed il *Penicillium marneffi*;
- in concomitanza di somministrazione endovena di prodotti derivanti dai funghi, come antibiotici beta-lattamici;
- in corso di infusione di emoderivati.

Falsi negativi sono possibili anche in corso di terapia con posaconazolo o voriconazolo, che ostacolano la liberazione, del galattomannano (4).

L'uso combinato del dosaggio del galattomannano su siero e della TC polmonare permette una diagnosi precoce di API e l'inizio tempestivo della terapia antifungina (14).

La ricerca del galattomannano su BAL è una metodica validata nell'adulto, mentre non lo è ancora in età pediatrica. Da uno studio condotto su 59 bambini immunodepressi, è emersa una correlazione significativa tra il galattomannano su BAL e la diagnosi di API, con sensibilità e specificità del 78% e 100% rispettivamente nei casi di API probabile/certa (14, 15).

La ricerca del galattomannano sul BAL è, inoltre, un prezioso strumento diagnostico nei pazienti non neutropenici (5).

La ricerca del Beta-D-glucano, antigene di parete fungina, è inclusa tra i criteri diagnostici dell'EORTC/MSG, sebbene vi siano poche evidenze scientifiche in età pediatrica (4).

La *Polimerase chain reaction* (PCR) eseguita su sangue, siero o BAL è un ulteriore strumento per la ricerca di *Aspergillus*. I dati di letteratura nell'adulto mostrano che la PCR su BAL ha una sensibilità e specificità del 67-100% e 55-95% rispettivamente, mentre su campioni di siero presenta sensibilità del 100% e specificità del 65%.

La mancanza di studi standardizzati in età pediatrica induce a considerare l'esecuzione della PCR su sangue, siero o BAL priva di raccomandazioni (4).

PROFILASSI PRIMARIA E SECONDARIA

Considerata l'elevata mortalità associata all'API, la profilassi è percepita come un'importante approccio terapeutico (16).

In età pediatrica il farmaco di prima scelta è il posaconazolo (15).

La composizione per os è caratterizzata da una buona biodisponibilità, che aumenta se assunto con cibi grassi; l'assorbimento non è inoltre modificato da variazioni dell'acidità gastrica.

Un vantaggio del posaconazolo è rappresentato dall'azione ad ampio spettro verso le principali specie di *Aspergillus* e *Candida* (17).

L'itraconazolo, sebbene efficace, risente di un'eventuale variazione del pH gastrico, non possiede un buon assorbimento sistemico e presenta numerose interazioni con altri farmaci, rendendone difficile l'impiego (16,17).

Nella quarta edizione dell'*European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL-4) si riporta una raccomandazione A-II per l'utilizzo di profilassi (la cui scelta del farmaco deve basarsi sul target del precedente isolato) per tutta la durata della fase neutropenica o di immunosoppressione.

Altri dati di letteratura mettono invece in discussione l'efficacia della profilassi, dando maggiore enfasi, nei pazienti a rischio, alla ricerca dei segni d'infezione, dei *markers* di laboratorio e dei segni radiologici, favorendo una terapia precoce e un *outcome* migliore (16).

Il rischio di recidiva di un'infezione fungina invasiva è del 30-50% (4).

Da studi condotti sull'adulto, farmaci quali voriconazolo, itraconazolo, caspofungina ed amfotericina B liposomiale riducono la recidiva nel paziente che ha risposto con successo alla terapia iniziale. In età pediatrica, studi limitati indicano che pazienti sottoposti a terapia con amfotericina B liposomiale seguita da voriconazolo, durante e dopo il TMO, hanno un rischio di recidiva minore (4).

TERAPIA EMPIRICA

Le linee guida pediatriche raccomandano l'inizio di una terapia antifungina empirica nei pazienti ad alto rischio con febbre ricorrente o persistente per più di 96 ore dall'inizio di una terapia antibiotica ad ampio spettro. Per il trattamento dell'API sono disponibili tre classi di agenti antifungini: gli azoli (voriconazolo, posaconazolo, itraconazolo), l'amfotericina B e le echinocandine. Dai *trial* condotti in età pediatrica, risulta come l'amfotericina B liposomiale (1-3 mg/kg/die) sia superiore all'amfotericina deossicolato (1 mg/kg/die) in termini di efficacia e nefrotossicità, mentre la caspofungina (50 mg/m²/die) presenta la stessa efficacia dell'amfotericina B liposomiale (3 mg/kg/die) ma migliore tolleranza (3, 4).

La terapia empirica antifungina dovrebbe essere considerata nei pazienti persistentemente febbrili con una patologia a basso rischio se sono presenti grave neutropenia e danno mucosale severo. Non ci sono dati riguardo la terapia empirica per pazienti che assumono già una profilassi antifungina; risulta ragionevole in tali situazioni cambiare la classe rispetto a quella usata in precedenza (4).

TERAPIA MIRATA

I principi fondamentali del trattamento dell'API includono (4):

- tempestivo inizio della terapia antifungina;
- controllo dei fattori di rischio;
- riduzione della terapia immunosoppressiva;
- utilizzo di *colony-stimulating factors* se vi è neutropenia;
- interruzione della terapia steroidea;
- eventuale intervento chirurgico.

La durata ottimale della terapia non è definita. Molto dipende dai tempi di risoluzione dei segni e sintomi suggestivi dell'infezione e dalla ripresa della condizione d'immunodepressione sottostante (4). Farmaci raccomandati per il trattamento iniziale dell'API sono:

- voriconazolo (solo per pazienti di età >2 anni) associato a monitoraggio farmacologico (raccomandazione A-I);
- amfotericina B liposomiale (B-I);
- amfotericina B in complessi lipidici (B-II).

L'*Infectious Diseases Society of America* e l'ECIL-4 raccomandano l'utilizzo orale o endovenoso del voriconazolo per adulti e bambini con API, preferendo la somministrazione endovenosa per i casi severi.

I dati attualmente disponibili non suggeriscono alcuna superiorità nell'utilizzo di una duplice terapia.

Nei pazienti che assumono già una profilassi antifungina è consigliato uno *switch* di classe. Ulteriori opzioni approvate in età pediatrica sono la caspo-fungina e l'amfotericina B in complessi lipidici (4). Pochissimi sono gli studi in merito alla terapia combinata come trattamento di salvataggio e riguardano associazioni tra voriconazolo o amfotericina B ed echinocandine, al momento senza raccomandazioni precise (4).

La terapia mirata è riassunta nella tabella 3.

Tab. 3. Terapia mirata dell'Aspergillosi invasiva (4).

Voriconazolo	Bambini di età tra i 2 ed i 12 anni o tra i 12 ed i 14 anni con peso <50 Kg: 8mg/kg (giorno 1, 9 mg/kg) due volte al giorno endovena o 9 mg/kg due volte al giorno per os. Bambini di età ≥15 anni o tra i 12 ed i 14 anni con peso ≥50 Kg: 4 mg/kg (giorno 1, 6 mg/kg) due volte al giorno o 200 mg due volte al giorno, con TDM (A-I)
Amfotericina B liposomiale	3 mg/kg al giorno endovena in singola dose (B-I)
Amfotericina B in complesso lipidico	5 mg/kg al giorno endovena in singola dose (B-II)
Terapia antifungina combinata	Echinocandine più polieni o triazoli (C-III)

BIBLIOGRAFIA

- (1) Warris A. *The biology of pulmonary aspergillus infections*. J Infection 2014; 69:36-41.
- (2) Kousha M, Tadi R, Soubani AO. *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. Eur Respir Rev 2011; 20:156-174.
- (3) Frange P, Bougnoux ME, Lanternier F, et al. *An update on pediatric invasive aspergillosis*. MedMal Infect 2015; 45: 189-198.
- (4) Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. *Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation*. Lancet Oncol 2014; 15: 327-340.
- (5) Bassetti M, Righi E, De Pascale G, et al. *How to manage aspergillosis in non-neutropenic*. Crit Care 2014; 18: 458.
- (6) Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. *Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)*. Clin Infect Dis 2010; 50: 1091-1100.
- (7) Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, et al. *Epidemiology, Outcomes, and Costs of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Children in the United States, 2000*. Pediatrics 2006; 117: 711.
- (8) Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. *Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)*. Clin Infect Dis 2010; 50: 1101-1111.
- (9) Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, et al. *Fungal Infections in Children With Cancer*. Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 634-639.

- (10) Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. *Pediatric Invasive Aspergillosis: A Multicenter Retrospective Analysis of 139 Contemporary Cases*. Pediatrics 2008; 121: 1286.
- (11) Henriët SVS, Verweij PE, Warris A. *Aspergillus nidulans and Chronic Granulomatous Disease: A Unique Host–Pathogen Interaction*. Infect Dis J 2012; 206: 1128-1137.
- (12) Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. *Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immuno-compromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus*. Clin Infect Dis 2002; 34: 7-14.
- (13) Toma P, Bertaina A, Castagnola E, et al. *Fungal infections of the lung in children*. Pediatr Radiol 2016; 46: 1856-1865.
- (14) Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. *Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-360.
- (15) Desai R, Ross LA, Hoffman JA. *The Role of Bronchoalveolar Lavage Galactomannan in the Diagnosis of Pediatric Invasive Aspergillosis*. Pediatr Infect Dis J 2009; 28: 283-286.
- (16) De Pauw BE, Peter Donnelly JP. *Prophylaxis and Aspergillosis — Has the Principle Been Proven?* New Engl J Med 2007; 356: 409-411.
- (17) Nagappan V, Deresinski S. *Posaconazole: A Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent*. Clin Infect Dis 2007; 45: 1610-1617.

I test non convenzionali

Unconventional tests

Alberto Martelli, Lorenza Serradori, Giovanni Traina, Francesca Atzeri

Unità Operativa Complessa di Pediatria, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese, Milano

Corrispondenza: Alberto Martelli **email:** albmartelli@tiscali.it

Riassunto: I test non convenzionali sono test meno utilizzati nella diagnostica allergologica. Si tratta di un gruppo eterogeneo di indagini tra cui si annoverano test utilissimi in situazioni particolari, come il dosaggio della triptasi ematica, e test utilizzati attualmente soltanto in ambiti di ricerca, come i *patch test* e il test di attivazione dei basofili.

In un altro ambito vanno considerati i test alternativi, che non trovano alcun riconoscimento scientifico e che vanno scoraggiati in tutti i casi. Il pediatra dovrebbe, almeno in alcuni casi, fare propri i cardini della comunicazione, poiché il ricorso a questi ultimi test è in netto incremento nel nostro territorio nazionale.

Parole chiave: test alternativi, allergia alimentare, diagnosi.

Summary: Unconventional tests are not greatly used in allergy diagnostics. They represent a miscellaneous group of tools that may be very useful in particular situations (e.g., blood tryptase levels) or are currently performed for research purposes, such as atopy patch test and basophil activation test. Other “alternative” tests should be discouraged in all cases as they do not have any scientific validation. Pediatricians should, at least in some cases, pay attention to the communication with patients as the use of “alternative” tests is progressively increasing in Italy.

Key words: alternative tests, food allergy, diagnosis.

INTRODUZIONE

Il termine non convenzionale, applicato ai test diagnostici per l'allergia, indica i test che non vengono abitualmente e tradizionalmente eseguiti per la diagnosi, cioè i test diagnostici non ordinari. Entro questo ambito dobbiamo considerare alcuni test, come il test di attivazione dei basofili (BAT) e gli *atopy patch test* (APT), che sono ancora in fase di ricerca ma possono avere uno specifico interesse, anche se solo in casi selezionati, ed altri test che, seppur usati raramente, possono essere estremamente utili, come il dosaggio della triptasi ematica.

Esistono poi test utilizzati senza alcun rigore scientifico, ma purtroppo sempre più richiesti, che vengono più frequentemente definiti “alternativi”, ma che potremmo meglio etichettare come “inutili”.

IL TEST DI ATTIVAZIONE DEI BASOFILI

Dopo l'identificazione dei basofili circolanti su campione, il BAT si propone di verificare, in seguito a reazione in vitro, la capacità di questo granulocita di esporre alcune glicoproteine sulla superficie della membrana cellulare come effetto dell'esposizione ad un allergene noto. Nel basofilo quiescente, tali glicoproteine sono presenti nei lisosomi citoplasmatici.

La lettura quantitativa del CD63 avviene attraverso un test in citofluorimetria, ancora molto operatore-dipendente. Le applicazioni sono state innumerevoli nel campo dell'allergia sia alimentare (AA), sia a farmaci.

La vera novità del BAT è rappresentata dal fatto che, testando il “rilascio” dei basofili, evita l'aspetto confondente di tutti i parametri che sono a monte di tale reazione allergica, come il livello sierico di IgE e il numero di loro recettori sulle membrane cellulari di mastociti e basofili, l'affinità di legame con i recettori e la capacità di restare legate a lungo (di norma due

settimane). Per questo motivo, nell'AA il BAT è stato correlato alla severità della reazione allergica in bambini con allergia alle proteine del latte vaccino (1). Vi sono anche segnalazioni che riguardano la capacità del BAT di discriminare tra bambini solo sensibilizzati da quelli effettivamente allergici all'uovo ed all'arachide, sottendendo che in caso di conferma del dato si possa evitare, in alcuni casi, il test di provocazione orale (2).

I risultati del BAT sembrano correlarsi anche con l'acquisizione della tolleranza in corso di desensibilizzazione orale per alimenti (3). In questo caso il test sembra accompagnare quanto già evidente clinicamente in caso di tolleranza in via di acquisizione per l'alimento indice. Altrettanto stimolanti le applicazioni del BAT nel campo dell'allergia a farmaci, dove le nostre armi diagnostiche appaiono più "spuntate" rispetto a quelle a disposizione per l'AA.

I limiti del BAT tuttavia non sono pochi:

- scarsa standardizzazione del test;
- non univoca standardizzazione degli allergeni;
- variabilità della reattività dei basofili di giorno in giorno;
- tecnica molto operatore-dipendente, problema intrinseco del citofluorimetro;
- poco studiato in età pediatrica;
- campione ematico necessariamente processato entro 6-8 h;
- numerose variabili coinvolte nella reazione severa (4).

Nella diagnosi di allergia, il BAT è molto utile se (5):

- l'allergene può determinare false positività alle prove cutanee (SPT);
- non è disponibile la fonte allergenica per poter eseguire SPT o dosaggio delle IgE sieriche specifiche;
- c'è discordanza fra anamnesi (suggestiva per allergia) e test di sensibilizzazione (negativi);
- l'anamnesi sconsiglia l'esecuzione di SPT per la possibile comparsa di reazioni sistemiche;
- effettuato prima del test di provocazione per determinare il possibile agente causale della reazione.

ATOPY PATCH TEST

L'APT non può ancora essere utilizzato routinariamente nella diagnostica dell'AA non-IgE mediata. Dopo i primi entusiasmi, infatti, il test è stato molto ridimensionato nel suo significato, soprattutto in virtù dei risultati davvero dissimili osservati.

Tentativi di standardizzazione dell'APT sono stati proposti, ma la letteratura non si è mai uniformata. Anche i *Practice parameters* ribadiscono che l'uso routinario degli APT per alimenti non è raccomandato (6).

Uno dei problemi cruciali riguarda la standardizzazione del test. Occorre allestire studi con significatività del campione osservato, in cui si possa confrontare l'esito degli APT come test di sensibilizzazione ritardata con il test di provocazione orale con alimento in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) come test di diagnosi di AA, ritenuto ancora il *gold standard* nella diagnostica delle reazioni non-IgE mediate.

Per quanto ci siano stati sforzi per uniformare la metodica, ad oggi non possiamo ancora affermare di poter fruire di una metodica standardizzata.

È proprio questo che rende così diversi i risultati ottenuti. È vero che alcuni punti sono stati chiariti come la sede del dorso quale punto ottimale di applicazione, la dimensione del supporto di 12 mm e la lettura a 72 ore (7), ma troppe sono ancora le variabili intra-test che non sono ancora state uniformemente definite, dalla quantità di alimento da applicare e sua preparazione alla modalità di interpretazione del test, che dovrebbe sempre riguardare l'infiltrato e non l'eritema (8).

L'APT è una tecnica diagnostica semplice, sicura ed economica, ma solo potenzialmente utile nell'approccio diagnostico al bambino con sospetta AA non-IgE mediata.

Tuttavia, l'APT non è l'unica tipologia di test disponibile per questo tipo di paziente, dal momen-

to che il DBPCFC rappresenta ancora il *gold standard* di riferimento nella diagnosi di questi casi. Negli ultimi anni sono stati compiuti significativi progressi nella standardizzazione del test, che peraltro non rimane del tutto definita.

In attesa di ulteriori dati, necessari per una maggiore definizione dell'accuratezza dell'APT nelle diverse forme di AA non IgE-mediata, è auspicabile una migliore standardizzazione.

Il test necessita di un po' di esperienza, in particolare nella lettura della reazione cutanea, ed il risultato deve essere sempre interpretato nell'ambito di un'attenta valutazione di storia clinica, risposta alla dieta di eliminazione e risultato del DBPCFC.

Ricordiamo che un alimento non va mai tolto solo sulla base di un APT positivo.

DOSAGGIO TRIPTASI EMATICA

Il dosaggio della triptasi ematica, *marker* di degranulazione mastocitaria, può avere numerose applicazioni in ambito pediatrico. L'utilizzo classico è per i casi incerti di anafilassi, quando la manifestazione clinica, osservata o riferita, non consente una diagnosi definitiva di anafilassi. Di norma, livelli elevati di triptasi possono essere rilevati da 3 a 6 ore dopo la reazione anafilattica, con normalizzazione entro 12-14 ore dal rilascio.

Consolidate applicazioni sono inerenti all'allergia da punture di imenotteri.

Infatti, un livello di triptasi basale elevato può rappresentare un fattore di rischio significativo per gravi reazioni ripetute alle punture di imenotteri, in accordo con altri reperti clinici che possono indicare la necessità di immunoterapia (9).

Il dosaggio della triptasi ematica può guidare il trattamento ipo-sensibilizzante.

Se il paziente con reazione severa alle punture da imenottero ha elevati livelli basali di triptasi, va rivolta particolare attenzione ad ogni trattamento, poiché il paziente può essere predisposto a reazioni importanti.

Se gravi reazioni si verificano dopo la somministrazione dell'immunoterapia, la triptasi dovrebbe essere dosata per confermare l'attivazione mastocitaria (10).

Un'altra applicazione riguarda la decisione di trattamento immunoterapico a lungo termine.

I pazienti allergici ai veleni di imenottero con mastocitosi sottostante dovrebbero essere considerati per l'immunoterapia a lungo termine in considerazione del maggiore rischio di recidiva in caso di immunoterapia discontinuata (11).

I TEST ALTERNATIVI

Per la diagnosi di AA sono in commercio test diagnostici per i quali non è sufficientemente dimostrata l'efficacia o, peggio, è stata già dimostrata l'inefficacia diagnostica.

Alcuni fra i più diffusi trovano però largo impiego ed espongono le famiglie a costi elevati ed a diagnosi inevitabilmente errate.

È indispensabile ribadire che tutti questi test non hanno alcuna validità diagnostica dimostrata e determinano non solo diagnosi erronee, ma anche allungamento nei tempi di diagnosi definitiva (12). Tali test comprendono:

- test citotossico di Bryant;
- test di provocazione e neutralizzazione sublinguale e intradermico;
- kinesiologia applicata;
- test del riflesso cardio-auricolare;
- Pulse test;
- test elettrotermico o elettroagopuntura secondo Voll;
- Vega test;
- Sarm test;
- biostrength test e sue varianti;
- biorisonanza;
- analisi del capello (Hair analysis);
- Natrix o FIT 184 Test.

L'elenco dei test non convenzionali è stato anche oggetto di uno dei “*chosing wisley*” della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia pediatrica (SIAIP).

Attraverso la realizzazione di questa iniziativa, denominata con traduzione letterale “scegliendo con saggezza”, si è voluto puntualizzare l'inutilità di alcune procedure in ambito allergologico. Talvolta si assiste anche a diagnosi di AA da parte dei genitori e dati americani indicano che fino al 30% dei bambini mostra sintomi o segni che i genitori interpretano come reazioni avverse ad alimenti (13).

Questo porta spesso ad intraprendere diete di eliminazione anche senza consultare un pediatra (14). D'altra parte, l'offerta diagnostica allergologica sul territorio italiano, per quanto vasta, è piuttosto disomogenea per metodiche e standardizzazione (15) e soprattutto non è in grado di fronteggiare una domanda di valutazione così imponente.

Il DBPCFC, unico vero strumento per la diagnosi definitiva di AA, è tuttora condotto solo in un ristretto numero di strutture pediatriche, per carenza di personale, per mancanza di esperienza nella procedura e per i costi ed il “*time consuming*” che determina (4).

Forse anche questa è la causa del sempre più frequente ricorso alle metodiche diagnostiche alternative da parte delle famiglie.

La medicina alternativa sembra avere popolarità crescente nel mondo occidentale e l'utilizzo di tali procedure è nettamente in aumento.

Le diagnosi erranee di AA sono potenzialmente pericolose in età pediatrica in quanto possono determinare una serie di conseguenze, che è compito del pediatra evitare nel modo più assoluto:

- diete di eliminazione in bambini che non sono allergici;
- diete inadeguate dal punto di vista nutrizionale;
- diete costose per le famiglie;
- ansia ed iperprotezione della famiglia nei confronti del bambino;
- alterazione delle dinamiche relazionali familiari;
- isolamento sociale della famiglia;
- disappunto per la mancata efficacia della dieta;
- angoscia e frustrazione in caso di reazione;
- scarsa compliance e conseguente ritardata guarigione.

In particolare, occorre ricordare che le diete inadeguate da un punto di vista nutrizionale possono comportare gravi conseguenze cliniche, specie se protratte (16).

LA COMUNICAZIONE PEDIATRICA: SBAGLIAMO QUALCOSA?

Nella pratica allergologica quotidiana, è esperienza comune incontrare genitori un po' smarriti e che non sanno come comportarsi in merito ad una diagnosi sommaria di AA diagnosticata al proprio figlio.

Spesso il fenomeno del “*medical shopping*”, probabile premonitore di diagnosi e terapie alternative, genera ancora più insicurezza, anche indotta dal differente approccio diagnostico che ciascun specialista propone per il bambino.

Dal momento che i centri che effettuano il DBPCFC sul territorio nazionale è assolutamente insufficiente per far fronte alla richiesta, vi è un'elevata percentuale di diagnosi di AA basata sui soli test di sensibilizzazione e quindi spesso erranee.

Ciò comporta l'inizio di diete inutilmente troppo rigide oppure la mancata eliminazione dell'alimento responsabile, con conseguente persistenza dei sintomi.

Le madri, che talvolta sono sottoposte esse stesse a dieta di eliminazione per evitare il passaggio di allergeni nel latte, hanno pertanto la netta percezione di una dieta inefficace per il loro piccolo (17).

La persistenza dei sintomi condiziona inevitabilmente la qualità della vita non solo dei bambini, ma di tutto il nucleo familiare (18).

Da questo la ricerca spasmodica dei genitori di un rimedio che possa finalmente porre fine alle

loro difficoltà. Pertanto non c'è dubbio che il ricorso alle diagnosi alternative trovi anche la propria genesi nella cattiva gestione allergologica e della comunicazione.

La comunicazione del pediatra dovrebbe essere volta a scoraggiare con fermezza l'utilizzo dei test alternativi da parte della famiglia.

Probabilmente, anche se siamo convinti tutti di essere degli ottimi comunicatori, non sempre siamo efficaci e ciò spiegherebbe il frequente ricorso alle procedure diagnostiche alternative. Il problema della comunicazione non investe solo la terminologia (19), ma anche e soprattutto le strategie utilizzate per ottenere il risultato voluto di aderenza alle indicazioni suggerite. La comunicazione dovrebbe essere modulata in base alle condizioni socio-economiche cui è rivolta (20), anche se un'informazione semplice, chiara e obiettiva è trasversalmente raccomandata. Un esempio parallelo alla comunicazione per la dissuasione dai test alternativi arriva dal recente calo dell'adesione alle vaccinazioni sul nostro territorio.

Nel caso dei test alternativi, occorre dissuadere i genitori dall'eseguire tali procedure; nel caso invece delle vaccinazioni, è indispensabile convincere i genitori che si tratta di una pratica indispensabile e talvolta salvavita.

Ad esempio, sottolineare i rischi delle gravi complicanze di alcune malattie infettive è il percorso comunicativo più corretto per convincere i genitori a sottoporre i figli alle vaccinazioni (21). Non sono al momento noti studi mirati sulle strategie di comunicazione per dissuadere dall'uso dei test alternativi, ma i messaggi corretti ed equilibrati da trasmettere alla famiglia per scoraggiare l'utilizzo dei test diagnostici alternativi potrebbero essere i seguenti:

nessuno studio della letteratura internazionale ne conferma l'utilizzo;

non sono contemplati nel rimborso degli esami da parte del sistema sanitario nazionale e, pertanto, sono inutilmente molto costosi;

i conseguenti ritardi di una corretta diagnosi determinano effetti sfavorevoli sul bambino e sulla famiglia;

avete mai visto uscire un bambino da questi ambulatori alternativi che non avesse alcuna allergia?

CONCLUSIONI

Occorre essere molto fermi nel controindicare l'utilizzo di test alternativi che non hanno alcuna evidenza scientifica. Le strategie di comunicazione dovrebbero essere modulate, in base all'esperienza del Pediatra, in maniera diversa rispetto alla tipologia di genitore con il quale si deve affrontare l'argomento.

Anche esperti di comunicazione potrebbero suggerire il percorso più corretto per ridurre il ricorso a tali procedure. Occorre, nel contempo, incrementare la possibilità di rendere fruibile su tutto il territorio nazionale il percorso corretto della diagnosi di AA con l'esecuzione del test di provocazione orale, che rimane nei casi dubbi l'esame dirimente per la diagnosi. Dovranno essere, nello stesso tempo, implementate le ricerche per capire in quali fenotipi allergici possano trovare la loro giusta collocazione test come il BAT e l'APT.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Rubio A, Vivinus-Nébot M, Bourrier T, et al. *Benefit of the basophil activation test in deciding when to reintroduce cow's milk in allergic children*. Allergy 2011; 66: 92-100.
- (2) Ocmant A, Mulier S, Hanssens L, et al. *Basophil activation tests for the diagnosis of food allergy in children*. Clin Exp Allergy 2009; 39: 1234-1245.
- (3) Vila L, Moreno A, Gamboa PM, et al. *Decrease in antigen-specific CD63 basophil expression is associated with the development of tolerance to egg by SOTI in children*. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 463-468.

- (4) Turner PJ, Baumert JL, Beyer K, et al. *Can we identify patients at risk of life-threatening allergic reactions to food?* Allergy 2016; 71: 1241-1255.
- (5) Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. *The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease.* Allergy 2015; 70: 1393-1405.
- (6) Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. *Food allergy: A practice parameter update-2014.* J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1016-1025.
- (7) Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, et al. *EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test.* Allergy 2006; 61: 1377-1384.
- (8) Heine RG, Verstege A, Mehl A, et al. *Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2006; 17: 213-217.
- (9) Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, et al. *International consensus on (ICON) anaphylaxis.* World Allergy Organ J 2014; 7: 9.
- (10) Ruëff F, Vos B, Oude Elberink J, et al. *Predictors of clinical effectiveness of hymenoptera venom immunotherapy.* Clin Exp Allergy 2014; 44: 736-746.
- (11) Bonifazi F, Jutel M, Biló BM, et al. *Prevention and treatment of hymenoptera venom allergy: guidelines for clinical practice.* Allergy 2005; 60: 1459-1470.
- (12) Niggemann B, Grüber C. *Unproven diagnostic procedures in IgE-mediated allergic diseases.* Allergy 2004; 59: 806-808.
- (13) Altman DR, Chiaramonte LT. *Public perception of food allergy.* J Allergy Clin Immunol 1996; 97: 1247-1251.
- (14) Eggesbo M, Botten G, Stigum H. *Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents.* J Pediatr 2001; 139: 583-587.
- (15) Martelli A, Bouygue GR, Isoardi P, et al. *Oral food challenges in children in Italy.* Allergy 2005; 60: 907-911.
- (16) Le Louer B, Lemale J, Garcette K, et al. *Severe nutritional deficiencies in young infants with inappropriate plant milk consumption.* Arch Pediatr 2014; 21: 483-488.
- (17) Isolauri E, Tahvanainen A, Peltola T, et al. *Breast-feeding of allergic infants.* J Pediatr 1999; 134: 27-32.
- (18) Kiebert G, Sorensen SV, Revicki D, et al. *Atopic dermatitis is associated with a decrement in health-related quality of life.* Int J Derm 2002; 41: 151-158.
- (19) Kantor R, Thyssen JP, Paller AS, et al. *Atopic dermatitis, atopic eczema or eczema? A systematic review, meta-analysis and recommendation for uniform use of "atopic dermatitis".* Allergy 2016; 71: 1480-1485.
- (20) Bellin MH, Land C, Newsome A, et al. *Caregiver Perception of Asthma Management of Children in the Context of Poverty.* J Asthma 2016; 15: 1-11.
- (21) Mayor S. *Highlighting risk of diseases is most effective in changing attitudes to vaccines, US study finds.* BMJ 2015; 351: 4233.

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con wheezing ricorrente

Suspecting food allergy in children with recurrent wheezing

Iride Dello Iacono¹, Marcello Bergamini², Maria Carmen Verga³, Antonella Casani⁴, Angela La Marca¹, Giovanni Simeone⁵, Journal Club on Line SIMRI

¹ UOS Pediatria Ospedale Fatebenefratelli, Benevento; ² Pediatria di famiglia AUSL, Ferrara;

³ Pediatria di famiglia ASL Salerno, Vietri sul Mare; ⁴ Pediatria di famiglia ASL Benevento;

⁵ Pediatria di famiglia ASL Brindisi, Mesagne

Corrispondenza: Iride Dello Iacono [email: iridedello@gmail.com](mailto:iridedello@gmail.com)

Riassunto: Il *wheezing* e le allergie alimentari (AA) sono patologie relativamente frequenti in età prescolare, fra le quali è spesso ipotizzata una relazione causale. Il Gruppo di studio SIMRI “*Journal Club on Line*” ha sviluppato due *Critically Appraised Topics* per chiarire se l'AA possa essere un fattore causale di *wheezing* ricorrente, quando non rispondente alle comuni terapie, in una popolazione di bambini in età prescolare ed in bambini affetti da dermatite atopica (DA). I risultati della ricerca, condotta secondo gli specifici criteri di selezione gerarchica e saturazione teoretica, e la valutazione delle evidenze hanno portato alla formulazione delle seguenti raccomandazioni:

- non è raccomandato ricercare una AA in un bambino con *wheezing* ricorrente e storia familiare di atopia in assenza di una clinica che evidenzii un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori;
- nei bambini con DA e *wheezing* ricorrente è raccomandabile praticare un *work-up* completo per la eventuale diagnosi di AA solo quando si sospetti un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori.

Parole chiave: *Wheezing* ricorrente, Asma, Allergia Alimentare, Dermatite Atopica.

Summary: Wheezing and food allergy (FA) are relatively common disorders in preschool children for which it is often assumed a causal relationship. The SIMRI Study Group “*Journal Club on Line*” has developed two *Critically Appraised Topics* to clarify whether FA can be a causative factor for recurrent wheezing not responsive to common treatments in a population of preschool children and in children with atopic dermatitis (AD).

Research results, obtained according to specific hierarchical selection and theoretical saturation criteria, and evidence evaluation have led to the following recommendations:

- looking for FA in a child with recurrent wheezing and family history of atopy, but no evidence of manifestations entailing a causal relationship between the ingestion of a specific food and the onset of respiratory symptoms is not recommended;
- in children with recurrent wheezing and DA a thorough work-up for the diagnosis of FA is recommended only when a causal relationship between the ingestion of a specific food and the onset of respiratory symptoms is suspected.

Key words: Recurrent wheezing, Asthma, Food Allergy, Atopic Dermatitis.

INTRODUZIONE

Studi di popolazione hanno mostrato che, approssimativamente, uno su tre bambini manifesta almeno un episodio di *wheezing* prima del terzo compleanno e che il fenotipo più comune, nei bambini piccoli, è rappresentato dal *wheezing* virale episodico o ricorrente (1).

Una recente metanalisi ha stimato la prevalenza del *wheezing* nel mondo ed in particolare del *wheezing* ricorrente in bambini di età inferiore ai due anni.

Nei paesi europei la prevalenza di *wheezing* è risultata del 30.68% (95%CI, 35.17–36.96), mentre quella del *wheezing* ricorrente era del 19.27% (95%CI, 18.44–20.11) (2).

Si tratta quindi di un problema clinico molto comune che impegna i pediatri di tutto il mondo. Negli ultimi 20 anni numerosi studi hanno confermato l'eterogeneità clinica del *wheezing* prescolare in termini di *pattern* temporali, prendendo in considerazione variabili come l'età di inizio e di potenziale risoluzione dei sintomi, i fattori di rischio, la storia familiare e personale di atopia, l'esposizione ambientale, i fattori intrauterini, la predisposizione genetica e l'evoluzione verso l'asma dei differenti fenotipi (3).

La relazione tra asma ed allergia alimentare (AA) è stata a lungo studiata e la gestione dei bambini che presentano entrambe le condizioni costituisce un problema crescente.

L'asma e l'AA sono in stretta relazione poiché riconoscono gli stessi fattori di rischio, quali la familiarità per allergia, la dermatite atopica (DA) e la sensibilizzazione allergica, e possono coesistere nello stesso paziente ed influenzarsi reciprocamente nel loro decorso (4).

La relazione tra *wheezing* prescolare ed AA, di contro, è molto dibattuta.

Il presente articolo è suddiviso in due parti. Nella prima, partendo da uno scenario clinico, abbiamo realizzato un *Critically Appraised Topic* (CAT) per dare una risposta al quesito specifico sulla possibile relazione tra AA e *wheezing* ricorrente in bambini senza DA.

Nella seconda parte, invece, abbiamo elaborato lo stesso CAT in bambini con concomitante DA.

PRIMO SCENARIO CLINICO

Giovanni, 16 mesi, è nato a termine da parto eutocico con peso di 3450 g.

Non vi è stata sofferenza neonatale. All'età di 4 mesi viene diagnosticata una bronchiolite e, da allora, ogni 3 settimane presenta *wheezing* di media entità con assenza di sintomi negli intervalli intercritici. La madre è affetta da asma bronchiale allergico e da piccola, a causa di una DA, ha seguito una dieta priva di proteine del latte.

Giovanni non ha ancora eseguito alcun test allergometrico per alimenti e/o allergeni inalatori. I genitori chiedono all'allergologo se è possibile che un *wheezing* di media entità che ricorre ogni 3 settimane (che quindi necessita di trattamento combinato con corticosteroidi orali e beta-2 agonisti a breve durata d'azione) possa essere legato ad una AA.

Seguendo il criterio di selezione gerarchica delle evidenze si è, per prima cosa, verificato se esistono delle linee guida *evidence based* che forniscano una risposta al quesito specifico, ovvero se tra le manifestazioni di AA vi possa essere anche il *wheezing* ricorrente.

Sono state esaminate 3 linee guida sulla AA (5-7) ed una più specificamente orientata all'allergia alle proteine del latte vaccino (8). Le linee guida della *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* evidenziano che "*Respiratory manifestations of IgE-mediated Food Allergy (FA) occur frequently during systemic allergic reactions and are an important indicator of severe anaphylaxis. However, FA is an uncommon cause of isolated respiratory symptoms, namely those of rhinitis and asthma*" (5). Le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* danno indicazioni generali sull'opportunità di consulenza allergologica specialistica qualora, in un determinato caso, si possa supporre l'esistenza di un rapporto specifico tra sintomi respiratori ed AA (6). In particolare, le linee guida sottolineano che "*Evidence from two low quality studies showed that asthma and other respiratory symptoms, such as acute laryngoedema or bronchial obstruction with difficult breathing, were indications to refer a child to secondary or specialist care*". Nessuna menzione relativamente al nostro quesito specifico nelle altre due linee guida (7-8).

Sono state esaminate tre ulteriori linee guida, di cui le prime due tra le più autorevoli sull'asma e la terza sul *wheezing* dei primi due anni di vita (9-11). Qualche riferimento è stato trovato nella linea guida della *Global Initiative for Asthma*, la quale evidenzia che "*In patients with confirmed food allergy, it is important to assess for asthma. Children with food allergy have a four-fold increased likelihood of having asthma compared with children without food allergy. Refer patients with suspected food allergy or intolerance for specialist allergy assessment*".

This may include appropriate allergy testing such as skin prick testing and/or blood testing for specific IgE. On occasion, carefully supervised food challenges may be needed" (9).

Non vi è invece alcun elemento dirimente nella linea guida prodotta dallo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (10). Maggiore rilievo alla relazione AA-*wheezing* viene dato dalla linea guida della *American Thoracic Society*, nella quale vengono definiti "*infants with persistent wheezing*" i bambini di età inferiore ai 24 mesi con episodi di *wheezing* ricorrente o persistente. Il documento in relazione allo specifico quesito, oggetto della nostra ricerca, si pone la seguente questione: "*Should infants without eczema who have persistent wheezing despite treatment with bronchodilators, inhaled corticosteroids, or systemic corticosteroids undergo empiric food avoidance?*" (11) La raccomandazione che scaturisce dall'analisi delle evidenze è la seguente: "*For infants without eczema who have persistent wheezing despite treatment with standard therapies, we do NOT suggest to use empiric food avoidance (conditional recommendation, very low quality of evidence). We recommend research to determine whether or not empiric food avoidance is beneficial for the subgroup of infants who are IgE-positive to food antigens*" (11).

Tra le revisioni sistematiche, quella di Dick et al valuta l'associazione fra numerose "esposizioni", di cui molte di natura "alimentare", e lo sviluppo di asma acuto o *wheezing* ricorrente, non indagando, tuttavia, la relazione diretta tra assunzione di un alimento e comparsa del *wheezing* (12). Infine, abbiamo esaminato gli studi originali, selezionandone tre (13-15), di cui però solo uno valuta l'eventuale relazione causale tra AA e *wheezing*, anche se in bambini di 6-8 anni (15).

Lodge et al nel 2014 hanno eseguito uno studio su una coorte di 620 bambini ad alto rischio di allergia alle proteine del latte, presentando i dati di *follow-up* a 12 anni relativi all'effetto di differenti fattori di esposizione nelle prime epoche di vita sui diversi fenotipi di *wheezing* (13). L'intervento randomizzato originale era costituito dall'assunzione di tre tipi di latte: una formula convenzionale, una formula di soia ed un idrolisato parziale di sieroproteine del latte vaccino.

Tra i fattori alimentari presi in considerazione, l'allattamento al seno per oltre 3 mesi risultava associato con un ridotto rischio di *early transient* e di *late-onset wheeze*, mentre la sensibilizzazione ad allergeni alimentari a 12 mesi era associata ad un aumentato rischio di sviluppo del fenotipo *intermediate-onset wheeze* [RR = 2.77 (1.56-4.94)].

Tuttavia, l'analisi aggiustata per il fattore "sensibilizzazione ad aero-allergeni" risultava in una riduzione del rischio per sensibilizzazione alimentare (-41%). Anche per questo fenotipo quindi il rischio corretto non è statisticamente significativo [RR=1.63(0.92-2.88)].

Recentemente, Woicka-Kolejwa et al hanno effettuato uno studio retrospettivo che indaga la relazione fra AA ed aumentato rischio di infezioni respiratorie ricorrenti delle alte e basse vie aeree oltre che di asma (14). L'analisi include 280 bambini di età ≤10 anni in cui l'AA IgE-mediata era stata diagnosticata durante 18 mesi di osservazione.

Gli autori concludono che nei bambini di età compresa tra 1 e 2 anni la sensibilizzazione alla β-latto-globulina incrementa il rischio di infezioni respiratorie ricorrenti (OR = 3.91; 95%CI, 1.03-14.87). Infine, Krogulska e collaboratori hanno studiato l'impatto degli allergeni alimentari sui sintomi respiratori e sulla reattività bronchiale in una popolazione di 362 bambini asmatici di età compresa tra 6 e 18 anni (15). Sono stati selezionati 50 pazienti asmatici con sospetto di concomitante AA sulla base della storia clinica e della positività delle IgE.

Essi sono stati sottoposti a Test di Provocazione Orale in doppio cieco contro placebo, preceduto e seguito da una spirometria e da un *challenge* con inalazione di metacolina per la valutazione della reattività bronchiale aspecifica. Dei 50 bambini con asma allergico e sospetta AA, 22 risultavano positivi al *challenge* alimentare e costituivano il gruppo attivo, mentre i 18 negativi al *challenge* costituivano il gruppo controllo. Alla luce dei risultati, si conclude che gli allergeni alimentari raramente costituiscono un trigger di reazioni bronco-ostruttive in bambini affetti da asma allergico. Tuttavia, questi allergeni potrebbero accrescere la reattività bronchiale, nonostante manchino evidenti segni respiratori e/o una riduzione del FEV₁.

CONCLUSIONI DEL PRIMO SCENARIO

Le prove di un'associazione causale fra introduzione di alimenti ed asma acuto ricorrente nel bambino a rischio familiare per atopia sono sostanzialmente inconsistenti.

Non è pertanto raccomandato ricercare l'esistenza di un'AA in un bambino con *wheezing* ricorrente e storia familiare di atopia in assenza di una clinica che evidenzii un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori.

SECONDO SCENARIO CLINICO

Giovanni, 30 mesi, è nato a termine da parto eutocico con peso di 3450 g.

Non vi è stata sofferenza neonatale. Dall'età di 2 mesi presenta DA di media gravità, trattata topicamente con cortisonici, idratanti ed emollienti. È a dieta libera ed ha introdotto latte, uovo, pesce e frumento secondo il regolare schema di alimentazione complementare.

All'età di 4 mesi viene diagnosticata una bronchiolite e, da allora, ogni 3 settimane presenta *wheezing* di media entità con assenza di sintomi negli intervalli inter-critici.

I genitori chiedono all'allergologo se è possibile che un *wheezing* di media entità che ricorre ogni 3 settimane (che quindi necessita di trattamento combinato con corticosteroidi orali e beta-2 agonisti a breve durata d'azione) possa essere legato ad una AA.

Per quanto riguarda la ricerca e la valutazione sia delle linee guida, sia delle revisioni sistematiche, non si riscontrano differenze sostanziali rispetto a quanto già esaminato per il primo CAT. La successiva disamina degli studi originali, limitata agli ultimi 10 anni, ha permesso di selezionare diversi articoli pertinenti al nostro specifico quesito (16-20), di cui solo 2 prospettici (16, 19). Yao et al hanno studiato una coorte di 116 bambini con dermatite cronica arruolati prima della comparsa del primo episodio di *wheezing* e seguiti per un anno (16).

Gli autori concludono che *"Milk sensitization, egg sensitization, or both were associated with heightened airway reactivity before wheezing and after the onset of wheezing; however, these factors were not associated with an increased risk of wheezing"*. Un successivo studio cross-sectional ha dimostrato che *"Children with food allergy were 3.1 (p = 0.003) and 2.3 (p = 0.003) times more likely to have asthma in the presence of allergic rhinitis and tree nuts-peanut allergy, respectively. Interestingly, children with atopic dermatitis were 0.5 (p = 0.005) times less likely to have asthma"* (17). Due ulteriori studi non hanno rilevato alcuna relazione causale tra AA e sviluppo di *wheezing* (18, 19); quest'ultimo sembra invece essere associato ad infezioni, esposizione a fumo passivo e frequente assunzione di antibiotici (19). Infine, Krogulska et al hanno riportato che su 180 bambini con asma allergico 24 presentavano un'allergia IgE mediata, mentre solo 11 manifestavano sintomi respiratori concomitanti, concludendo che *"Children with food-induced asthma exacerbations demonstrated significantly greater severity, poorer control, and worse morbidity compared to those without"* (20).

CONCLUSIONI DEL SECONDO SCENARIO

Alla fine degli anni 80, alcune revisioni narrative sottolineavano che la percentuale di soggetti con *wheezing* e concomitante AA fosse molto bassa e che il *wheezing*, come unico segno di AA, fosse insolito anche nel bambino con DA (21, 22). La disamina della letteratura non ha identificato alcuno studio che abbia provato il ruolo causale dell'AA in bambini con *wheezing* e DA. Nei bambini con DA e *wheezing* ricorrente è raccomandabile praticare un *work-up* completo per la eventuale diagnosi di AA solo quando si sospetti un rapporto causale tra l'ingestione di un alimento e la comparsa di sintomi respiratori.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J 2008; 32: 1096-1110.
- (2) Alvarez-Alvarez I, Niu H, Guillen-Grima F, et al. *Meta-analysis of prevalence of wheezing and recurrent wheezing in infants*. Allergol Immunopathol 2016; 0301: 30122-30127.
- (3) Guilbert TW, Mauger DT, Lemanske RF Jr. *Childhood asthma-predictive phenotype*. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 664-670.
- (4) Caffarelli C, Garrubba M, Greco C, et al. *Asthma and Food Allergy in Children: Is There a Connection or Interaction?* Front Pediatr 2016; 4: 34.
- (5) Boyce JA, Assaad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 1-58.
- (6) Centre for Clinical Practice at NICE (UK). *Food Allergy in Children and Young People: Diagnosis and Assessment of Food Allergy in Children and Young People in Primary Care and Community Settings*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence 2011; 2: 68.
- (7) Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. *EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy*. Allergy 2014; 69: 1008-1025.
- (8) Luyt D, Ball H, Makwana N, et al. *BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy*. Clin Exp Allergy 2014; 44: 642-672.
- (9) Global Initiative for Asthma. *Global Strategy For Asthma Management And Prevention*. Updated 2016. www.ginasthma.com.
- (10) James DR, Lyttle MD. *British guideline on the management of asthma: SIGN Clinical Guideline*. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016; 101: 319-322.
- (11) Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, et al. *Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing*. Am J Respir Crit Care Med 2016; 194: 356-373.
- (12) Dick S, Friend A, Dynes K, et al. *A systematic review of associations between environmental exposures and development of asthma in children aged up to 9 years*. BMJ Open 2014; 4: e006554 doi:10.1136/bmjopen-2014-006554.
- (13) Lodge CJ, Zaloumis S, Lowe AJ, et al. *Early life risk factors for childhood wheeze phenotypes in a high-risk birth cohort*. J Pediatr 2014; 164: 289-294.
- (14) Woicka-Kolejwa K, Zaczeniuk M, Majak P, et al. *Food allergy is associated with recurrent respiratory tract infections during childhood*. Postepy Dermatol Alergol 2016; 33: 109-113.
- (15) Krogulska A, Dynowski J, Jędrzejczyk M, et al. *The impact of food allergens on airway responsiveness in school children with asthma: A DBPCFC study*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 787-795.
- (16) Yao W, Barbé-Tuana FM, Llapur CJ, et al. *Evaluation of airway reactivity and immune characteristics as risk factors for wheezing early in life*. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 483-488.
- (17) Yavuz ST, Sahiner UM, Buyuktiryaki B, et al. *Phenotypes of IgE mediated food allergy in Turkish children*. Allergy Asthma Proc 2011; 32: 47-55.
- (18) Wisniewski JA, Agrawal R, Minniccozi S, et al. *Sensitization to food and inhalant allergens in relation to age and wheeze among children with atopic dermatitis*. Clin Exp Allergy 2013; 43: 1160-1170.
- (19) Stelmach I, Bobrowska-Korzeniowska M, Smejda K, et al. *Risk factors for the development of atopic dermatitis and early wheeze*. Allergy Asthma Proc 2014; 35: 382-389.
- (20) Krogulska A, Dynowski J, Funkowicz M, et al. *Prevalence and Clinical Impact of IgE-Mediated Food Allergy in School Children With Asthma: A Double-Blind Placebo-Controlled Food Challenge Study*. Allergy Asthma Immunol Res 2015; 7: 547-556.
- (21) Heiner DC. *Respiratory diseases and food allergy*. Ann Allergy 1984; 53: 657-664.
- (22) Businco L, Falconieri P, Giampietro P, et al. *Food allergy and asthma*. Pediatr Pulmonol 1995; 11: 59-60.

L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Specific immunotherapy: between SLIT and SCIT

Fernanda Chiera¹, Giuseppe Crisafulli², Lucia Caminiti², Francesco Paravati¹, Giovanni B. Pajno²

¹ *UOC di Pediatria, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone;* ² *UOS di Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario G. Martino, Messina*

Corrispondenza: Giovanni B. Pajno **email:** gpajno@unime.it

Riassunto: L'immunoterapia specifica (ITS) per via sia sottocutanea (SCIT) sia sublinguale (SLIT) rappresenta l'unica terapia in grado di modificare la storia naturale delle allergopatie respiratorie. Rino-congiuntivite allergica, asma allergico (in presenza di una specifica sensibilizzazione IgE-mediata verso allergeni inalanti clinicamente rilevanti) e allergia al veleno degli imenotteri costituiscono oggi le indicazioni terapeutiche dell'ITS.

L'efficacia del trattamento è legata a diversi fattori (qualità dell'estratto allergenico, protocollo di somministrazione, severità della patologia, compliance da parte del paziente) e ovviamente alla risposta soggettiva e non prevedibile del singolo paziente.

È stata condotta una revisione della letteratura scientifica recente in relazione all'impiego dell'ITS (sia SLIT, sia SCIT) in età pediatrica per il trattamento delle allergie respiratorie. Sono stati analizzati il profilo di sicurezza e di efficacia clinica e gli effetti immunologici della SCIT e della SLIT. In età pediatrica, l'ITS (sia SLIT, sia SCIT) è efficace e ben tollerata. Molti studi condotti negli ultimi 20 anni ne hanno evidenziato gli effetti a lungo termine anche dopo la sospensione del trattamento. Inoltre, l'ITS potrebbe essere in grado di modificare la storia naturale delle allergopatie respiratorie, prevenendo l'insorgenza dell'asma allergico e di nuove sensibilizzazioni allergiche. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari per la prevenzione secondaria e primaria delle malattie respiratorie allergiche.

Parole chiave: immunoterapia specifica, immunoterapia sublinguale, immunoterapia sottocutanea, asma allergico, rino-congiuntivite allergica, età pediatrica.

Summary: Specific allergen immunotherapy (AIT), both subcutaneous (SCIT) and sublingual (SLIT), is the only treatment that can modify the natural history of respiratory allergies. Current therapeutic indications are hymenoptera venom allergy, allergic rhino-conjunctivitis and allergic asthma in the presence of specific IgE-mediated sensitization to clinically relevant inhalant allergens. There are some relevant factors that contribute significantly to the efficacy of AIT, such as the allergen extract used for treatment, dose and protocol of administration, severity and control of the disease for which AIT is prescribed, patient's compliance, and the subjective, non-predictable response of each patient.

A review of the scientific literature on the use of AIT (both SLIT and SCIT) in children for the treatment of respiratory allergies was carried out. Safety, efficacy, and immunologic effects of SLIT and SCIT were reviewed.

In children, AIT (both SCIT and SLIT) is effective and well tolerated. Many studies over the past 20 years have highlighted its long-term effects even after discontinuation of the treatment. In addition, AIT can modify the natural history of respiratory allergies, preventing the onset of asthma and new allergic sensitizations. However, more studies are needed for secondary and primary prevention of allergic respiratory diseases.

Key words: Allergen-specific immunotherapy, sublingual immunotherapy, subcutaneous immunotherapy, allergic asthma, allergic rhinoconjunctivitis, children.

INTRODUZIONE

Negli ultimi decenni, si è registrato un incremento rilevante della prevalenza delle malattie allergiche in Italia e nel mondo, con notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti e sulla spesa sanitaria. L'immunoterapia specifica (ITS) è l'unico trattamento attivo per la cura delle malattie respiratorie allergiche IgE-mediate quali asma e rinite.

Essa consiste nella somministrazione di dosi crescenti dell'allergene al fine di indurre nel sog-

getto trattato una tolleranza immunologica nei confronti di quello stesso allergene.

La farmacoterapia per la gestione dell'asma e delle allergie respiratorie è relativamente sicura ed efficace nel controllare i sintomi, ma non è in grado di modificare la storia naturale delle malattie allergiche. A differenza della terapia farmacologica, l'ITS esplica la sua azione anche dopo la sospensione del trattamento; inoltre potrebbe prevenire la comparsa di nuove sensibilizzazioni, la progressione delle malattie allergiche e la loro cronicizzazione (1-3).

L'ITS, se prescritta e praticata correttamente, in associazione alla terapia farmacologica ed alla profilassi ambientale, è efficace per il trattamento dell'allergia al veleno di imenotteri, dell'asma e della rinite allergica, che ne costituiscono le attuali indicazioni terapeutiche.

Esistono tuttavia altri impieghi sperimentali (allergia alimentare ed al lattice e dermatite atopica) in via di ulteriore definizione. In età pediatrica, l'ITS costituisce un'opzione terapeutica nelle fasi di esordio delle malattie respiratorie allergiche e le attuali indicazioni alla sua prescrizione comprendono la rinocongiuntivite intermittente o persistente di tipo moderato-grave e l'asma intermittente e lieve-moderata, in presenza di una comprovata allergia IgE-mediata clinicamente rilevante causata da allergeni inalanti (1).

La decisione di iniziare il trattamento deve scaturire dalla valutazione di differenti fattori: la disponibilità di un estratto standardizzato di cui sia stata dimostrata l'efficacia, l'assenza di controindicazioni, la gravità della malattia allergica, l'accettazione e l'aderenza alla terapia, la risposta alle misure di prevenzione ambientale.

In Italia, l'ITS viene eseguita principalmente per acari della polvere, graminacee, composite, cipresso, olivo, ambrosia, parietaria, betulla ed epitelio di gatto.

Gli estratti allergenici sono disponibili sottoforma di prodotti sublinguali (gocce e compresse) ed iniettivi sottocutanei, contenenti allergeni nativi o allergoidi. L'ITS può esser somministrata sottocute (SCIT) e, da qualche decennio, anche per via sublinguale (SLIT).

Quest'ultima costituisce la via di somministrazione preferita in alcuni paesi europei come l'Italia e la Francia e dal 2014 è stata introdotta anche negli USA.

La ricerca delle fonti bibliografiche è stata condotta su banche dati primarie (Medline-PubMed) e su revisioni sistematiche (*Cochrane library*).

DISCUSSIONE

Le evidenze scientifiche supportano l'efficacia di entrambe le vie di somministrazione (sia SCIT, sia SLIT) per il trattamento dell'asma e della rinite allergica in età pediatrica (4).

Tuttavia, la SLIT costituisce una via di somministrazione più maneggevole e gradita, soprattutto in età pediatrica, e possiede un profilo di sicurezza migliore rispetto alla SCIT, che è gravata da eventi avversi (EA), raramente anche gravi, con una frequenza di circa lo 0.2% delle iniezioni e del 2-5% dei soggetti trattati (5).

Il regime terapeutico dell'ITS per i pollini può essere continuo o pre-costagionale e la durata complessiva del trattamento è di 3-5 anni (1).

Studi prospettici sull'impiego della SCIT per graminacee in pazienti con rinite allergica e per acari della polvere domestica in soggetti asmatici hanno dimostrato che un trattamento di 3 anni produce una remissione prolungata dei sintomi dopo la sospensione (6).

Una task force della *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) ha raccomandato l'impiego di uno score ricavato dalla registrazione dei sintomi e della necessità di ricorrere a farmaci antiallergici per valutare l'efficacia clinica dell'ITS (tabella 1) (7).

Tab. 1. La Task Force EAACI raccomanda l'impiego di una terminologia omogenea per i sintomi nasali e oculari (daily symptom score), un approccio farmacologico graduale (daily medication score) e un sistema di punteggio combinato che racchiuda sia i sintomi sia l'intervento farmacologico (combined symptom and medication score).

1. Score sintomi		
Sintomi nasali (punteggio 0-3)		0 = no sintomi
		1 = sintomi lievi
		2 = sintomi moderati
		3 = sintomi gravi
	Prurito nasale	(0-3)
Sintomi oculari (punteggio 0-3)	Starnuti	(0-3)
	Rinorrea	(0-3)
	Occlusione nasale	(0-3)
	Prurito/iperemia oculare	(0-3)
	Lacrimazione	(0-3)
Score quotidiano totale <i>Daily symptom score (dSS)</i>		(0-3) punteggio max è 3. (Es. 18 punti: 6 sintomi = 3)
2. Score farmaci		
	Antistaminici anti-H1 di nuova generazione (H1A) via topica/orale	1
	Steroidi intranasali (INS) ± H1A	2
	Steroidi orali ± INS ± H1A	3
Score quotidiano totale dei farmaci <i>Total daily medication score (dMS)</i>		0-3
3. Score combinato sintomi + farmaci <i>Combined symptom and medication score (CSMS)</i>		dSS (0-3) + dMS (0-3) = 0-6

Secondo un recente position paper dell'EAACI, le controindicazioni assolute per l'inizio dell'ITS sono rappresentate dalla presenza di tumori maligni, AIDS, età < 2 anni, asma non controllato e gravidanza. Costituiscono, invece, controindicazioni relative l'asma parzialmente controllato, l'uso di beta-bloccanti e di ACE inibitori, l'uso di farmaci immunosoppressivi, le malattie cardiovascolari, le immunodeficienze ed i disturbi psichiatrici o mentali (8).

LA SCIT PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE ALLERGICHE RESPIRATORIE

Il meccanismo d'azione della SCIT si estrinseca attraverso una riduzione della produzione delle IgE allergene-specifiche (sIgE) e l'aumentata sintesi di IgG specifiche (con attività "bloccante") (9). Altri studi hanno dimostrato che il meccanismo predominante consiste nel cambiamento del fenotipo delle cellule Th allergene-specifiche (10). Gli effetti dell'ITS su queste cellule comprendono:

- deviazione immunologica (stimolazione dei linfociti Th0/Th1, con incremento della produzione di IFN- γ e IL-2);
- anergia specifica dei linfociti T (riduzione della conta dei linfociti Th2/Th0);
- induzione di linfociti T regolatori che producono IL-10 e TGF- β (11).

La SCIT, inoltre, previene l'infiammazione allergene-specifica attraverso la riduzione del reclutamento e dell'attivazione di cellule infiammatorie e del rilascio di mediatori flogistici (ista-

mina, prostaglandina D₂ e proteina cationica degli eosinofili) (9). Tutti questi effetti contribuiscono a indurre uno stato di tolleranza e cambiamenti immunologici di lunga durata, anche dopo la sospensione del trattamento.

Lo schema di trattamento convenzionale per la SCIT con estratti allergenici nativi consiste di una fase di *build up*, o induzione, con iniezioni settimanali per un intervallo di 8-16 settimane, seguita da una fase di mantenimento con somministrazioni ad intervalli di 4-8 settimane per un periodo di 3-5 anni. La fase di *build up* può esser più breve se l'estratto impiegato è modificato con adiuvanti o costituito da allergoidi.

La SCIT deve esser eseguita in ambiente sanitario e da personale istruito nel gestire eventuali reazioni avverse o anafilassi.

Prima della somministrazione è opportuno verificare che il paziente sia in condizioni di benessere clinico. Durante ciascuna visita dovranno esser annotati su un diario clinico la data, la posologia e il volume di vaccino somministrato.

Il soggetto dovrà rimanere in osservazione per almeno 30 minuti, durante i quali sarà registrata la comparsa di eventuali EA.

Numerosi studi controllati hanno evidenziato l'efficacia della SCIT per il trattamento dell'asma e della rinite allergica in età pediatrica.

In una revisione sistematica sull'efficacia della SCIT nei soggetti con asma sono stati inclusi 88 studi (3.792 partecipanti); tra questi, 14 trial clinici randomizzati (RCT) sono stati condotti in età pediatrica, mentre 24 includevano adulti e bambini (12). Sebbene i risultati riguardanti l'età pediatrica non siano stati presentati separatamente, la revisione ha riportato una riduzione significativa dei sintomi nei soggetti trattati con SCIT per acari della polvere ed aero-allergeni, con risultati migliori nei pazienti sottoposti alla SCIT per pollini rispetto all'acaro della polvere.

Non è stato osservato, invece, alcun miglioramento nei soggetti sottoposti a SCIT per epitelio di animali o allergeni multipli.

Nonostante l'eterogeneità degli studi analizzati, la riduzione complessiva dei sintomi (per tutti gli allergeni) era significativa [*standardised mean difference* (SMD), -0.59; 95% CI, -0.83 – -0.35 $p < 0.00001$]. È stata altresì osservata una riduzione dell'uso di farmaci antiasmatici e dell'iperreattività bronchiale.

In precedenza, un'altra revisione sistematica (51 studi per un totale di 2.871 partecipanti) era stata condotta al fine di valutare l'efficacia e la sicurezza della SCIT *versus* placebo per il trattamento della rinite allergica stagionale (13). I risultati hanno evidenziato una riduzione complessiva dei sintomi (SMD, -0.73; 95% CI -0.97 – -0.50; $p < 0.00001$) e dell'uso di farmaci (SMD, -0.57; 95% CI, -0.82 – -0.33; $p < 0.00001$) nel gruppo attivo.

L'adrenalina è stata somministrata per il trattamento di EA nello 0.13% dei soggetti ricevuti la SCIT (19 su 14.085 iniezioni) e nello 0.01% dei soggetti del gruppo placebo (1 su 8.278 iniezioni). La metanalisi ha escluso gli studi in età pediatrica, ma 9 trial includevano anche soggetti di età inferiore ai 18 anni.

Una revisione degli studi sulla SCIT in età pediatrica pubblicati tra il 2006 e il 2011 ha analizzato 31 trial riguardanti soggetti di età compresa tra i 3 e i 18 anni, sottoposti a SCIT per acari della polvere, graminacee, betulla o alternaria (14).

Quattro studi hanno mostrato l'esistenza di evidenze di alta qualità sull'efficacia della SCIT per graminacee nel ridurre lo score combinato sintomi/farmaci, diminuire la reattività cutanea agli *skin prick test* ed incrementare la soglia nel test di provocazione specifico nasale e bronchiale.

È stata altresì descritta una persistenza nel tempo degli effetti descritti (fino a 7 anni dalla sospensione della SCIT). I 22 studi relativi alla SCIT per acaro della polvere, invece, hanno evidenziato un miglioramento dello score sintomatologico e una riduzione dell'uso di farmaci, degli accessi in pronto soccorso e della reattività cutanea agli *skin prick test*.

Il meccanismo d'azione della SLIT sembra essere in parte sovrapponibile a quello della SCIT, ma con il particolare coinvolgimento delle cellule dendritiche mucosali (11).

La mucosa orale è infatti un sito naturale della tolleranza immunologica (cellule di Langerhans, recettore FcR1, IL-10 e indoleammina 2,3-deossigenasi) (15).

La SLIT si somministra preferibilmente a digiuno, mettendo sotto la lingua la dose di vaccino (in gocce o compresse) per 2 minuti prima di deglutirla ed evitando la successiva assunzione di alimenti per circa 20 minuti. La SLIT si caratterizza per una fase di induzione più breve, talora non necessaria, rispetto alla SCIT, con una frequenza delle somministrazioni variabile da quotidiana a tri-settimanale; può esser condotta a domicilio e non richiede la supervisione medica durante la fase del mantenimento. Pertanto, è fondamentale una buona *compliance* da parte del bambino e della famiglia. Tra le evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia e del profilo di sicurezza della SLIT per il trattamento della rinite allergica vi è un'ampia meta-analisi che ha incluso 60 RCT e ha evidenziato una significativa riduzione nello score dei sintomi e nell'impiego di farmaci nei soggetti trattati con SLIT rispetto al placebo (16).

È stata osservata, inoltre, una riduzione significativa dei sintomi sia nei soggetti con sensibilizzazione verso allergeni stagionali, sia nei pazienti con sensibilizzazione verso allergeni perenni, sebbene in quest'ultimo gruppo vi fosse un'ampia eterogeneità.

Lo studio ha incluso anche l'analisi secondaria di 15 RCT condotti in età pediatrica (1.392 partecipanti) e ha mostrato una significativa riduzione dello score dei sintomi (SMD, -0.52; 95% CI, -0.94 – -0.10; $p = 0.02$), sebbene con una notevole eterogeneità ($I^2 = 92\%$), e una riduzione non statisticamente significativa nell'impiego di farmaci per il controllo dei sintomi.

In relazione al profilo di sicurezza, 54/60 RCT hanno riportato EA, la maggior parte dei quali erano locali e classificati come lievi. Gli EA più comunemente descritti sono stati: prurito al cavo orale, irritazione alla gola, sintomi orali non specificati ed edema della lingua/bocca.

Gli EA di tipo sistemico sono stati osservati in 18/54 RCT ed i più comuni erano rinite, congiuntivite, tosse e cefalea. Sono stati documentati 93 episodi di asma/*wheezing* in 15 RCT ed in nessun caso è stato necessario ricorrere all'adrenalina.

Infine, non è stato riportato alcun episodio di anafilassi. Nella pratica clinica e nei report di sorveglianza post-marketing sono stati descritti casi sporadici ed isolati di anafilassi associati alla SLIT (17). In una recente meta-analisi sono stati analizzati 52 RCT, con 5.077 partecipanti, allo scopo di valutare l'efficacia e il profilo di sicurezza della SLIT rispetto al placebo o alla farmacoterapia tradizionale in adulti e bambini con asma (18).

Gli RCT sono stati selezionati indipendentemente dalla cecità o dalla durata ed includevano sia adulti sia bambini con asma di qualsiasi tipo di gravità e di sensibilizzazione allergenica.

La maggior parte dei partecipanti presentava asma lieve o intermittente, spesso in comorbidità con la rinite allergica. Diciotto studi includevano solo adulti, 25 solo bambini, in 9 non era specificato ed i rimanenti reclutavano tutte le età. I risultati hanno evidenziato che rispetto al placebo la SLIT è associata ad un maggior rischio di EA, ma prevalentemente di lieve entità e transitori. In generale la SLIT produceva dei benefici rispetto al placebo, ma l'uso di differenti punteggi per i sintomi e per i farmaci e la mancanza di dati per altri *outcome* importanti, come le riacutizzazioni asmatiche e la qualità della vita, non hanno consentito di raggiungere conclusioni utili nella pratica clinica.

SLIT VS SCIT

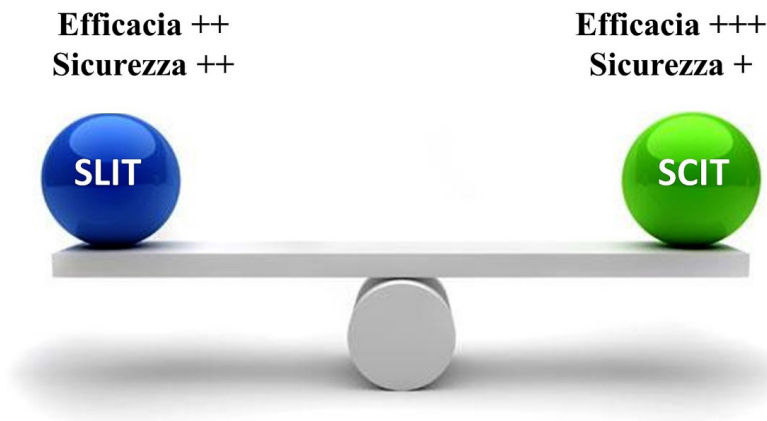
Il dibattito sul confronto tra SCIT e SLIT in termini di efficacia clinica è ancora aperto, poiché le evidenze scientifiche ed i confronti indiretti tra SLIT e SCIT sono piuttosto controversi.

Alcuni lavori, infatti, hanno mostrato una maggiore efficacia clinica della SCIT rispetto alla SLIT per il trattamento della rinite allergica stagionale (19), mentre una recente meta-analisi ha evidenziato l'assenza di differenze in termini di efficacia tra SLIT (compresse) e SCIT nel trattamento della rino-congiuntivite allergica da polline di graminacee (20).

In relazione all'asma allergico, vi sono evidenze a sostegno della maggiore efficacia della SCIT rispetto alla SLIT in termini di score sintomatologico e ricorso alla terapia farmacologica (4). Keles et al. hanno evidenziato come la SCIT, la SLIT e la terapia combinata SCIT/SLIT conducano ad una significativa riduzione dei sintomi asmatici, con un sottile vantaggio della SCIT sulla SLIT (21). Tuttavia, secondo diversi autori sono necessari ulteriori studi comparativi "testa a testa" (*head-to-head*) tra le due vie di somministrazione (22, 23).

Al contrario, gli studi comparativi indiretti e di sorveglianza post-marketing dimostrano che la SLIT possiede una tollerabilità e un profilo di sicurezza migliore rispetto alla SCIT (figura 1) (22).

Fig. 1. SLIT versus SCIT: un equilibrio tra efficacia e sicurezza.



CONCLUSIONI

L'ITS costituisce un valido approccio per il trattamento della rinite e dell'asma allergico in età pediatrica, con un'efficacia simile e talora superiore rispetto alla farmacoterapia tradizionale e con la possibilità, che necessita di ulteriori e più convincenti evidenze, di poter prevenire la progressione delle malattie allergiche e lo sviluppo di comorbidità e nuove sensibilizzazioni. Sia la SLIT, sia la SCIT sono in grado di indurre effetti a lungo termine e persistenti anche dopo l'interruzione del trattamento. La precisa identificazione dell'allergene responsabile dei sintomi è un prerequisito fondamentale per un'accurata prescrizione dell'ITS. La diagnostica molecolare allergologica (*component resolved diagnosis*), qualora disponibile, consente una più accurata selezione del paziente candidato all'ITS e, in caso di poli-sensibilizzazioni, una più puntuale scelta del vaccino (15).

L'ITS è una terapia di lunga durata e, pertanto, diventa fondamentale l'aderenza al trattamento al fine di ottenere un buon risultato in termini di efficacia clinica. La prescrizione non può pertanto prescindere dalla sussistenza di reali motivazioni nel paziente e nei suoi familiari.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Pajno G, Bernardini R, Terracciano L, et al. *L'immunoterapia in età pediatrica*. Riv Immunol Allergol Ped 2014; 4:1-19.
- (2) Burks AW, Calderon MA, Casale T, et al. *Update on allergen Immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report*. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1288-1296.
- (3) Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, et al. *Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: Results from a large retrospective cohort study*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 1511-1516.

- (4) Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, et al. *Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review*. Pediatrics 2013; 131: 1155-1167.
- (5) Incorvaia C, Masieri S, Berto P, et al. *Specific immunotherapy by the sublingual route for respiratory allergy*. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 29.
- (6) Jutel M, Agache I, Bonini S, et al. *International consensus on allergy immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 556-568.
- (7) Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper*. Allergy 2014; 69: 854-867.
- (8) Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, et al. *Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper*. Allergy 2015; 70: 897-909.
- (9) James LK, Durham SR. *Update on mechanisms of allergen injection immunotherapy*. Clin Exp Allergy 2008; 38: 1074-1088.
- (10) Akdis CA, Akdis M. *Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells*. J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 735-746.
- (11) Calderon MA, Casale TB, Togias A, et al. *Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergies: From meta-analysis to registration and beyond*. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 30-38.
- (12) Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. *Injection allergen immunotherapy for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2010; 8: CD001186.
- (13) Calderon MA, Alves B, Jacobson M, et al. *Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis*. Cochrane Database Syst Rev 2007; 1: CD001936.
- (14) Larenas-Linnemann DE, Pietropaolo-Cienfuegos DR, Calderón MA. *Evidence of effect of subcutaneous immunotherapy in children: complete and updated review from 2006 onward*. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 107: 407-416.
- (15) Canonica GW, Cox L, Pawankar R, et al. *Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update*. World Allergy Organ J 2014; 7: 6.
- (16) Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, et al. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis*. Cochrane Database Syst Rev 2010; 12: CD002893.
- (17) Calderón MA, Simons FE, Malling HJ, et al. *Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile*. Allergy 2012; 67: 302-311.
- (18) Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. *Sublingual immunotherapy for asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2015; 8: CD011293.
- (19) Dretzke J, Meadows A, Novielli N, et al. *Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison*. J Allergy Clin Immunol 2013; 131: 1361-1366.
- (20) Nelson H, Cartier S, Allen-Ramey F, et al. *Network meta-analysis shows commercialized subcutaneous and sublingual grass products have comparable efficacy*. J Allergy Clin Immunol Pract 2015; 3: 256-266.
- (21) Keles S, Karakoc-Aydiner E, Ozen A, et al. *A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes*. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 808-815.
- (22) Durham SR, Penagos M. *Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis?* Allergy Clin Immunol 2016; 137: 339-349.
- (23) Nelson HS. *Subcutaneous immunotherapy versus sublingual immunotherapy: which is more effective?* J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2: 144-149.

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

The child with respiratory disease becomes an adult

Claudio Micheletto

UOC di Pneumologia, Ospedale Mater Salutis, Legnago (VR)

Corrispondenza: Claudio Micheletto **email:** claudio.micheletto@aulsslegnago.it

Riassunto: La bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è legata prevalentemente all'esposizione ad agenti tossici ed irritanti, soprattutto il fumo di sigaretta, ma studi a lungo termine hanno dimostrato che non tutti i fumatori sviluppano BPCO e che circa il 20% dei casi non ha mai avuto una significativa esposizione al fumo di sigaretta.

Alcuni studi hanno dimostrato come sia importate la predisposizione, in particolare l'asma in età pediatrica.

Una flogosi persistente nei primi anni di vita, in un apparato respiratorio ancora in via di formazione, può essere in grado di rimodellare i bronchi e sviluppare negli anni una stenosi fissa, simile dal punto di vista fisiopatologico a quella della BPCO. Ulteriori ricerche potranno verificare se interventi precoci, dal punto di vista sia degli stili di vita sia del trattamento farmacologico, siano in grado di rallentare il deterioramento di funzionalità respiratoria in queste popolazioni.

Parole chiave: asma; deterioramento di funzionalità respiratoria; crescita polmonare.

Summary: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is mainly due to exposure to toxic and irritant substances, especially tobacco smoke, but long-term studies have shown that not all smokers develop COPD, and about 20% of the cases have never been significantly exposed to tobacco smoke. Some studies have demonstrated that predisposing factors are crucial, particularly asthma during childhood. Early persistent inflammation in a child whose respiratory tract is growing may result in bronchial remodeling and eventually in a fixed bronchostenosis pathophysiologically similar to COPD. Further research might prove if early interventions on lifestyle and treatment can delay respiratory function impairment in these populations.

Key words: asthma; lung function decline; lung growth.

La Bronco-pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), una frequente malattia prevenibile e trattabile, è caratterizzata da una persistente limitazione al flusso aereo, che è solitamente evolutiva e associata ad aumentata risposta infiammatoria cronica dell'apparato respiratorio a particelle nocive o gas. Le riacutizzazioni e la presenza di co-morbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti. La cronica ostruzione bronchiale caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) e in parte dalla distruzione parenchimale (enfisema); il contributo di ciascuna di queste due componenti varia da un individuo all'altro (1). La BPCO è una delle principali cause di morbidità e mortalità nel mondo e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente (2-5). La prevalenza, la morbidità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra i vari gruppi di popolazione nell'ambito di una stessa nazione.

La BPCO è il risultato di un'esposizione persistente a fattori di rischio nel corso del tempo e, anche se spesso la sua prevalenza è direttamente correlata all'abitudine tabagica, oggi in molti Paesi l'inquinamento ambientale, professionale ed ambientale interno dovuto alla combustione di legna o altri biocombustibili stanno rivestendo un ruolo importante come fattori di rischio prevalenti di malattia. Nei prossimi decenni è previsto un aumento della prevalenza e dell'impatto della BPCO dovuto alla persistente esposizione ai fattori di rischio e al progressivo invecchiamento della popolazione mondiale, poiché le persone vivono più a lungo e quindi manifestano gli effetti a lungo termine dell'esposizione ai fattori di rischio della malattia (5). Dagli anni settanta il fumo è stato il fattore di rischio per BPCO più studiato (6), ma non è l'unico fattore in grado di determinare un'ostruzione fissa delle vie aeree.

Diversi studi indicano in maniera evidente che anche i non fumatori possono sviluppare un'ostruzione cronica delle vie aeree (7-10).

La maggior parte delle evidenze che riguardano i fattori di rischio per la BPCO deriva da studi epidemiologici trasversali, che identificano un'associazione piuttosto che un rapporto di causa-effetto. Negli ultimi anni sono stati eseguiti numerosi studi epidemiologici sulla BPCO, che hanno anche evidenziato come circa un quarto dei soggetti con BPCO non sia mai stato esposto al fumo (10). Nonostante diversi studi longitudinali sulla BPCO abbiano seguito gruppi e popolazioni per periodi sino a 25 anni, nessuno di essi ha monitorato la progressione della malattia nel suo intero decorso oppure ha compreso i periodi pre- e peri-natale, che possono essere importanti nella determinazione del rischio futuro individuale di BPCO (11).

Pertanto, la comprensione attuale dei fattori di rischio della BPCO è per molti aspetti ancora incompleta.

Le patologie respiratorie in età pediatrica potrebbero essere determinanti nello sviluppo di ostruzione fissa in età adulta.

Pertanto è fondamentale per lo pneumologo dell'adulto conoscere con precisione la storia clinica ed i fattori di rischio dei nuovi pazienti, oltre all'esposizione al fumo.

Nelle persone che non sono affette da patologie respiratorie, il volume espiratorio forzato in un secondo (FEV_1) raggiunge il suo massimo livello nella tarda adolescenza o nella prima giovinezza e rimane stabile per molti anni, in un periodo conosciuto come *plateau* della funzione polmonare, prima di declinare progressivamente a partire dai 30 anni (12).

Nell'andamento descritto da Speizer e Tager, il *pattern* della crescita del FEV_1 nell'adolescenza ed il successivo declino è un importante determinante della funzionalità polmonare per tutto il resto della vita (12). Sia una crescita ridotta sia un precoce declino sono associati ad un successivo sviluppo di ostruzione cronica delle vie aeree (13-15).

Le cause di un anormale pattern di crescita e di un successivo declino sono multifattoriali e complesse e l'identificazione dei fattori associati al declino della funzione respiratoria è legata a dati longitudinali, che generalmente sono frammentati, in particolare per i soggetti asmatici, che sono a rischio di sviluppare nel tempo un'ostruzione cronica delle vie aeree (16-17).

Il *Childhood Asthma Management Program* (CAMP) ha analizzato una coorte di popolazione pediatrica che è stata seguita dall'arruolamento (ad un'età variabile tra i 5 e i 12 anni) sino alla terza decade di vita (18). Tutta la popolazione considerata ha eseguito almeno una volta l'anno una spirometria pre- e post-broncodilatatore ed una dettagliata valutazione delle condizioni respiratorie. Un *follow-up* di così lunga durata ha offerto l'opportunità di esaminare l'andamento della crescita polmonare e del declino successivo in una popolazione che aveva avuto un'asma persistente, da lieve a moderata, durante l'età pediatrica. In tale popolazione sono stati anche determinati i fattori clinici e demografici associati con *pattern* di crescita e declino patologici.

Lo studio ha evidenziato come la ridotta funzionalità respiratoria ed il sesso maschile siano i più importanti predittori di un anomalo sviluppo dell'apparato respiratorio e di un successivo declino accelerato rispetto ai soggetti sani.

I bambini con asma persistente ed una ridotta crescita di funzionalità respiratoria hanno un rischio aumentato di sviluppare nel tempo una stenosi fissa delle vie aeree ed una BPCO nei primi anni dell'età adulta. Ben il 52% dei pazienti con un'asma persistente da lieve a moderata ha infatti dimostrato un successivo alterato declino della funzionalità respiratoria.

L'identificazione di un'anormale andamento del FEV_1 nel tempo tramite ripetute prove di funzionalità respiratoria può identificare i bambini ed i giovani adulti che sono a rischio di uno sviluppo precoce di BPCO.

La BPCO è legata prevalentemente all'esposizione ad agenti tossici ed irritanti, soprattutto il fumo di sigaretta, ma studi a lungo termine hanno dimostrato che non tutti i fumatori sviluppano BPCO (19). Inoltre, circa il 20% dei casi non ha mai avuto una significativa esposizione al fumo di sigaretta. Lo Studio CAMP dimostra come sia importante la predisposizione, in particolare l'asma in età pediatrica (18).

Una flogosi persistente nei primi anni di vita in un apparato respiratorio ancora in via di formazione può essere in grado di rimodellare i bronchi e sviluppare negli anni una stenosi fissa, simile dal punto di vista fisiopatologico a quella della BPCO.

Ulteriori ricerche potranno verificare se interventi precoci, dal punto di vista sia degli stili di vita sia del trattamento farmacologico, siano in grado di rallentare il declino della funzionalità respiratoria in queste popolazioni. L'asma pediatrico può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di BPCO, anche se non esistono evidenze conclusive.

Nei risultati dello studio longitudinale *Tucson Epidemiological Study of Airway Obstructive Disease*, dopo correzione per l'abitudine tabagica, gli adulti asmatici mostravano un rischio di sviluppare BPCO nel tempo maggiore di 12 volte rispetto ai soggetti non asmatici (20).

Un altro studio longitudinale su una popolazione con asma ha mostrato che il 20% circa dei soggetti sviluppa limitazione irreversibile del flusso aereo e riduzione del coefficiente di diffusione (21). Inoltre, nella popolazione generale è stato riportato che l'asma riferito dal paziente è associato ad un importante declino del FEV₁ (22).

In una *European Community Respiratory Health Survey*, l'iperreattività bronchiale era seconda solo al fumo di sigaretta come fattore di rischio principale per BPCO, responsabile del 15% del rischio attribuibile, mentre il fumo presentava un rischio attribuibile del 39% (23).

L'ostruzione bronchiale cronica negli asmatici non fumatori e nei fumatori non asmatici è decisamente diversa, suggerendo che le due entità siano distinte anche quando si presentano con simile riduzione della funzionalità polmonare (24).

Distinguere clinicamente l'asma dalla BPCO può, tuttavia, non essere sempre facile. L'iperreattività bronchiale può esistere essere presente anche in assenza di una diagnosi clinica di asma e può essere un fattore predittivo indipendente di BPCO in studi di popolazione (25), così come un indicatore del rischio di declino massivo della funzionalità polmonare nei pazienti con lieve BPCO (26).

In conclusione, la BPCO è una patologia ad elevata morbidità e con elevato impatto socio-economico. La maggior parte dei pazienti sviluppa una stenosi fissa delle vie aeree per una consistente esposizione al fumo, ma circa un quarto dei soggetti non ha mai fumato.

Alcuni fattori sembrano cruciali, come le malattie respiratorie contratte in età pediatrica, in particolare asma bronchiale ed infezioni respiratorie.

Un corretto inquadramento diagnostico ed un adeguato trattamento farmacologico possono evitare un deterioramento della funzionalità respiratoria, che in età adulta potrebbe determinare una stenosi fissa non reversibile.

BIBLIOGRAFIA

- (1) World Health Organization. *World Health Report*. Geneva: 2000. http://www.who.int/whr/2000/en/whroo_en.pdf
- (2) Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections*. Eur Respir J 2006; 27: 397-412.
- (3) Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-1276.
- (4) Lawrence RS, Mickalide AD, Kamerow DB, et al. *Report of the US Preventive Services Task Force*. JAMA 1990; 263: 436-437.
- (5) Mathers CD, Loncar D. *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med 2006; 3: e442.
- (6) Salvi SS, Barnes PJ. *Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers*. Lancet 2009; 374: 733-743.
- (7) Behrendt CE. *Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers. Distinct demographic profiles*. Chest 2005; 128: 1239-1244.

- (8) Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. *Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. Am J Med 2005; 118: 1364-1372.
- (9) Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. *An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182: 693-718.
- (10) Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. *COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study*. Chest 2011; 139: 752-763.
- (11) Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP. *Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 675-9.
- (12) Speizer FE, Tager IB. *Epidemiology of chronic mucus hypersecretion and obstructive airways disease*. Epidemiol Rev 1979; 1: 124-142.
- (13) Weiss ST, Speizer FE. *Epidemiology and natural history*. In: Weiss EB, Stein M (eds) "Bronchial Asthma Mechanisms and Therapeutics", 3rd. Little, Brown, Boston 1993: 15.
- (14) Fletcher CM. *The natural history of chronic bronchitis and emphysema: an eight-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London*. Oxford: Oxford University Press, 1976.
- (15) Sears M, Greene JM, Williams AR, et al. *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
- (16) Ulrik CS. *Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function*. Eur Resp J 1999; 13: 904-918.
- (17) Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. *Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease*. Lancet Resp Med 2013; 1: 728-742.
- (18) McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. *Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma*. New Engl J Med 2016; 374, 1842-1852.
- (19) Gottlieb DJ, Wilk JB, Harmon M, et al. *Heritability of longitudinal Change in lung function. The Framingham Study*. Am J Resp Crit Care 2001; 164, 1655-1659.
- (20) Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, et al. *Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study*. Chest 2004; 126: 59-65.
- (21) Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, et al. *Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up*. Thorax 2003; 58: 322-327.
- (22) Lange P, Parner J, Vestbo J, et al. *A 15- year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma*. N Engl J Med 1998; 339: 1194-1200.
- (23) de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. *Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults*. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 891-897.
- (24) Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. *Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 418-424.
- (25) Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, et al. *The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample*. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 62-68.
- (26) Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. *Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 1802-1811.

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI



Probabilità di transizione per FEV₁ e FEV₁/FVC in una coorte di bambini asmatici ambulatoriali

Transition probabilities for FEV₁ e FEV₁/FVC in an out-patient cohort of asthmatic children

Giovanna Cilluffo^{1,2}, Salvatore Fasola^{1,2}, Laura Montalbano^{1,3}, Giuliana Ferrante⁴, Velia Malizia¹, Stefania La Grutta¹

¹ *Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo;* ² *Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli Studi di Palermo;* ³ *Dipartimento di Scienze Psicologiche, Pedagogiche e della Formazione, Università degli Studi di Palermo;* ⁴ *Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli Studi di Palermo*

Corrispondenza: Giovanna Cilluffo **email:** giovanna.cilluffo@ibim.cnr.it

Riassunto: Nel paziente asmatico, FEV₁ e FEV₁/FVC sono misure sensibili di severità e controllo nel dominio dell'impairment.

L'andamento degli indici spirometrici dipende sia dalla dose, sia dalla durata della terapia steroidea.

In una coorte di asmatici, seguiti per 18 mesi con visite trimestrali, stratificati per severità (in base alla dose di corticosteroidi inalatori), gli obiettivi dello studio erano:

- calcolare le probabilità di transizione da <80% (Stato1) a ≥80% (Stato2) del FEV_{1%pred} e da <90% (Stato1) a ≥90% (Stato2) del FEV₁/FVC_{%pred};
- stimare l'andamento temporale di FEV_{1%pred} e FEV₁/FVC_{%pred}.

È stato impiegato un modello multistato markoviano corretto per età, genere, livello di severità, esposizione al fumo passivo ed indice di massa corporea e dei Modelli misti generalizzati, condizionati per severità di asma *baseline*. I dati sono stati elaborati con software statistico R(3.1.0).

È stato osservato un aumento di probabilità dal 23% all' 87% per transizione del FEV_{1%pred} da <80% a ≥80%.

Le probabilità aumentano dal 29% al 77% per la transizione del FEV₁/FVC_{%pred} da <90% a ≥90%.

Inoltre, si è registrato un trend significativamente crescente, nei primi 6 mesi, per FEV_{1%pred} (3 mesi, +3.45%, $p=0.0024$; 6 mesi, +4.02%, $p=0.0020$) nei pazienti con asma persistente.

La crescente probabilità di transizione verso lo Stato2 del FEV_{1%pred} e del FEV₁/FVC_{%pred} nei 18 mesi di osservazione conferma l'efficacia a lungo termine della terapia di fondo, suggerendo che il mantenimento del regolare *follow-up* è utile per l'adattamento del regime terapeutico.

Parole chiave: asma, bambino, funzione polmonare, modello multistato di Markov, analisi longitudinale.

Summary: In asthmatic patients, FEV₁ and FEV₁/FVC are sensitive measures of severity and control in the impairment domain. The longitudinal evolution of spirometric indices depends on the dose and duration of steroid therapy. In a cohort of asthmatic children, followed for 18 months and stratified by severity (according to the maintenance dose of inhaled steroids), aims of the study were:

- determine the transition probability from <80% (State1) to ≥80% (State 2) of FEV_{1%pred} and from <90% (State1) to ≥90% (State 2) of FEV₁/FVC_{%pred};
- estimate the longitudinal trend of FEV_{1%pred} and FEV₁/FVC_{%pred}.

A multi-state Markov model, adjusted for age, gender, severity level, passive smoke exposure and body mass index, and generalized mixed models were applied. Data were analyzed using the statistical software R (3.1.0).

The transition probability of FEV_{1%pred} from <80% to ≥80% increased from 23% to 87%, while the transition probability of FEV₁/FVC_{%pred} from <90% to ≥90% increased from 29% to 77%. Moreover, in the first 6 months a significant positive trend for FEV_{1%pred} (3 months, +3.45%, $p = 0.0024$; 6 months, +2.4%, $p = 0.0020$) in patients with persistent asthma was observed.

The increasing transition probabilities during the follow-up period confirm the long-term efficacy of regular anti-inflammatory therapy, suggesting that a regular follow-up is useful for the adjustment of the therapeutic regimen.

Key words: asthma, children, lung functions, Multistate Markov model, longitudinal analysis

INTRODUZIONE

L'asma è la malattia cronica più comune in età pediatrica, con una prevalenza media del 5% in Italia (1). Le linee Guida Internazionali GINA 2015 raccomandano la gestione dell'asma basata sul livello di controllo della malattia, tenendo conto del grado di severità intermittente o persistente (2, 3). La funzione polmonare, e particolarmente il volume espiratorio forzato nel primo secondo (FEV₁), è un importante componente nella valutazione del controllo dell'asma e nella predizione di rischi futuri di scarso controllo (4, 5). La valutazione periodica delle curve flusso volume è raccomandata per ottimizzare la gestione dell'asma, al fine di garantire il raggiungimento degli obiettivi terapeutici (3).

Nel paziente asmatico, FEV₁ e FEV₁/FVC sono misure sensibili di severità e controllo nel dominio dell'*impairment*.

L'andamento degli indici spirometrici è funzione della dose e della durata della terapia steroidea.

L'esposizione ad inquinamento, sia *indoor* sia *outdoor*, come l'esposizione al fumo passivo, aumenta il rischio di riacutizzazioni e di compromissione della funzione polmonare, rendendo necessaria l'applicazione di un programma di monitoraggio più intensivo (6).

L'andamento longitudinale delle misure spirometriche, intese come *proxy* dello stato di controllo dell'asma, rappresenta un aspetto importante, soprattutto in età pediatrica.

Gli obiettivi dello studio, eseguito in una coorte di asmatici seguiti per 18 mesi con visite trimestrali e stratificati per severità (in base alla dose di corticosteroidi inalatori), erano:

calcolare le probabilità di transizione da <80% (Stato1) a ≥80% (Stato2) del FEV_{1%pred} ed, inoltre, da <90% (Stato1) a ≥90% (Stato2) del FEV₁/FVC_{%pred};

stimare l'andamento temporale di FEV_{1%pred} e FEV₁/FVC_{%pred}.

MATERIALI E METODI

Il gruppo studiato è costituito di 313 pazienti asmatici ambulatoriali di età compresa tra 4 e 17 anni, *steroid-naïve* al *baseline* (35% con asma intermittente e 65% con asma persistente), arruolati consecutivamente da settembre 2011 a giugno 2016 presso l'ambulatorio di ricerca di allergologia e pneumologia pediatrica dell'istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Palermo.

Ai genitori o tutori legali è stato somministrato un questionario standardizzato clinico-anamnestico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame spirometrico per la valutazione della funzione polmonare.

SPIROMETRIA

Il test di funzione polmonare è stato eseguito in condizioni ambientali di umidità e pressione controllate, utilizzando uno spirometro portatile (Pony FX, Cosmed, Roma, Italia).

I pazienti, con il naso chiuso da una *clip*, hanno eseguito in posizione eretta una profonda manovra di inspirazione seguita da un'espiazione massimale.

In accordo con le raccomandazioni ATS/ERS, i test sono stati accettati dopo aver acquisito tre manovre riproducibili. Sono stati registrati FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅ e FEV₁/FVC selezionando i valori migliori ed i valori spirometrici sono stati normalizzati come percentuale del predetto, in accordo con le equazioni di riferimento descritte dal *Global Lungs Initiative* (7).

ANALISI STATISTICHE

I risultati sono presentati come media e deviazione standard. FEV_{1%pred} e FEV₁/FVC_{%pred} sono stati dicotomizzati in accordo con le indicazioni di GINA 2015 (3) e sono stati definiti due stati: per FEV_{1%pred} <80% (Stato1) e ≥80% (Stato2), mentre per FEV₁/FVC_{%pred} <90% (Stato1) e

$\geq 90\%$ (Stato2). Un modello multi-stato di Markov, corretto per età, genere, livello di severità, esposizione al fumo passivo ed indice di massa corporea (BMI), è stato impiegato per stimare le probabilità di transizione nel tempo.

Questo modello descrive un processo in cui gli individui si muovono attraverso una serie di stati nel tempo. Per stimare l'andamento longitudinale degli indici spirometrici considerati, sono stati applicati dei modelli misti generalizzati (GLMM) condizionati per severità di asma al *baseline*.

I modelli lineari ad effetti misti vengono tipicamente utilizzati per l'analisi di misure ripetute o di dati longitudinali. I GLMM sono dunque dei modelli adatti allo studio di dati correlati.

I dati sono stati analizzati con software statistico R (3.3.0).

Un valore di $p < 0.05$ è stato ritenuto statisticamente significativo.

RISULTATI

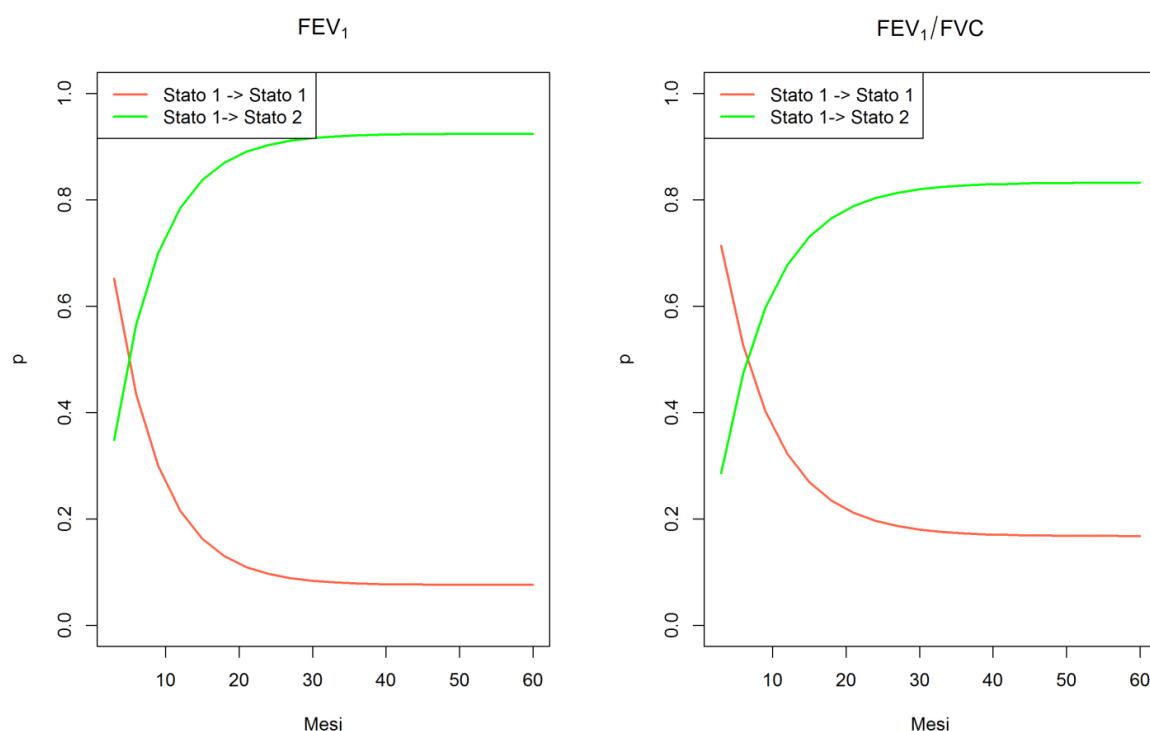
Confrontando bambini affetti da asma intermittente con quelli affetti da asma persistente, non è emersa alcuna differenza di genere, età, BMI ed esposizione a fattori di rischio ambientali, come epitelio di gatto o cane, fumo passivo e muffa.

Inoltre, i gruppi risultavano essere ugualmente atopici e con fattori di rischio personali non statisticamente differenti (storia di asma del padre o della madre, bronchiolite nel primo anno di vita e allattamento al seno ≥ 3 mesi).

Analizzando invece le funzioni polmonari, come atteso, i bambini con asma persistente mostravano più frequentemente funzioni polmonari al di sotto del normale (FEV₁ Z-score: 0.05 (1.15) *versus* -0.56 (1.43), $p < 0.001$; FEV₁/FVC Z-score: -0.08 (1.08) *versus* -0.44 (4.18), $p < 0.001$).

In figura 1a sono riportate le probabilità di transizione dallo Stato 1 (<80%) allo Stato 2 ($\geq 80\%$) per FEV₁, mentre in figura 1b le probabilità di transizione dallo Stato 1 (<90%) allo Stato 2 ($\geq 90\%$) per FEV₁/FVC. Per entrambi gli indici spirometrici è possibile notare come le probabilità di passare dallo stato 1 allo stato 2 aumentino nel tempo, suggerendo che il mantenimento del regolare *follow-up* è utile per l'adattamento del regime terapeutico.

Fig. 1. Probabilità di transizione per FEV₁ (a) e FEV₁/FVC (b). Le curve verdi rappresentano le probabilità di passare dallo Stato 1 allo Stato 2, le curve rosse le probabilità di permanenza nello Stato 1.



Per quanto riguarda l'andamento longitudinale, nei bambini con asma persistente è stato osservato un trend significativamente crescente nei primi 6 mesi per FEV1_{%pred} (3 mesi: +4.00%, $p=0.0002$; 6 mesi: +4.80%, $p=0.0001$). Come atteso, FEV1/FVC_{%pred} ha invece mostrato un andamento costante dovuto alla crescita proporzionale sia di FEV1, sia di FVC.

CONCLUSIONI

L'osservazione della crescente probabilità di transizione verso lo Stato2 del FEV1_{%pred} e del FEV1/FVC_{%pred} nel corso del *follow-up* di 18 mesi conferma l'efficacia a lungo termine della terapia di fondo.

Nei pazienti con asma persistente, il riscontro del progressivo miglioramento del FEV1_{%pred} suggerisce che il mantenimento del regolare *follow-up* è utile per l'adattamento del regime terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Asher MI, Montefort S, Björkstén B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys*. Lancet 2006; 368: 733-743.
- (2) Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, et al. *A new perspective on concepts of asthma severity and control*. EurRespir J 2008; 32: 545-554.
- (3) Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. www.ginasthma.org; 13-33.
- (4) Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, et al. *Childhood asthma and lung function in mid-adult life*. Pediatr-Pulmonol 1997; 23: 14-20.
- (5) Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood*. N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
- (6) Fagbule D, Ekanem EE. *Some environmental risk factors for childhood asthma: a case-control study*. Ann Trop Paediatr 1994; 14: 15-19.
- (7) Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, et al. *Global Lungs Initiative. Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations*. EurRespir J 2012; 40: 190-197.

Studio della funzionalità respiratoria in soggetti con displasia broncopolmonare dall'infanzia all'età adulta: la coorte di Padova

Evaluation of lung function in broncho-pulmonary dysplasia survivors from infancy to adulthood: the Padua cohort

Laura Moschino, Silvia Carraro, Stefania Zanconato, Marco Filippone, Eugenio Baraldi
Dipartimento di Salute della Donna e del Bambino, Padova, Italia

Corrispondenza: Laura Moschino **email:** lauramoschino13@gmail.com

Riassunto: Pochi studi hanno valutato la funzionalità respiratoria in soggetti con displasia broncopolmonare (BPD) dall'infanzia all'età adulta. Questo studio, condotto da Marzo 1991 a Marzo 2016, ha indagato longitudinalmente l'evoluzione della funzionalità polmonare in 17 soggetti con BPD moderata-severa (peso alla nascita <1250 gr).

Per ogni soggetto sono stati ottenuti il flusso massimo alla capacità funzionale residua (VmaxFRC) a 2 anni e la funzionalità polmonare (FEV₁, FVC e FEF₂₅₋₇₅) a 9, 15, 20 e 24 anni. Per l'analisi statistica dei dati sono stati utilizzati l'analisi della varianza per misure ripetute, il test t e la regressione lineare.

I soggetti con BPD presentano un consistente *tracking* di funzionalità respiratoria da 2 a 24 anni di età. Non sono emerse variazioni significative tra gli z-scores medi delle misure di flusso espiratorio a 2 (zVmaxFRC, -1.48; SD, 1.38), 9 (zFEV₁, -1.74; SD, 1.03), 15 (zFEV₁, -1.71; SD, 1.72), 20 (zFEV₁, -1.73; SD, 1.65) e 24 anni (zFEV₁, -2.14; SD, 1.74) ($p = 0.42$). Analogamente, non si sono evidenziate differenze significative tra gli z-scores medi di FVC e FEF₂₅₋₇₅ a tutte le età ($p > 0.5$ e $p = 0.45$, rispettivamente). È emersa, infine, una correlazione significativa tra zVmaxFRC a 2 anni e zFEV₁ a 15 ($r = 0.74$, $p = 0.001$), 20 ($r = 0.75$, $p < 0.001$) e 24 anni ($r = 0.69$, $p = 0.003$).

A 24 anni il 23.5% dei soggetti presenta una risposta positiva al broncodilatatore (FEV₁ ≥ 12%).

Il nostro studio mostra un *tracking* di funzionalità polmonare in soggetti con BPD fino a 24 anni, con persistente limitazione al flusso aereo. Un ridotto flusso espiratorio a 2 anni identifica i pazienti a maggior rischio di sviluppare un fenotipo simil-broncopneumopatia cronica ostruttiva.

Parole chiave: displasia broncopolmonare; Funzionalità polmonare; *Tracking*.

Summary: Few studies have assessed respiratory function in bronchopulmonary dysplasia (BPD) survivors from infancy to adulthood. This study was conducted from March 1991 to March 2016 and longitudinally evaluated the evolution of lung function in 17 moderate-to-severe BPD survivors (birth weight <1250 gr).

The maximum flow at functional residual capacity (VmaxFRC) at 2 years and lung function (FEV₁, FVC, and FEF₂₅₋₇₅) at 9, 15, 20 and 24 years were recorded for each subject. Analysis of variance for repeated measures, t test and linear regression were used for data analysis.

BPD survivors showed a consistent lung function tracking from 2 to 24 years of age. There were no significant changes in mean z-scores among expiratory flow measures at 2 (zVmaxFRC, -1.48; SD, 1.38), 9 (zFEV₁, -1.74; SD, 1.03), 15 (zFEV₁, -1.71; SD, 1.72), 20 (zFEV₁, -1.73; SD, 1.65), and 24 years (zFEV₁, -2.14; SD, 1.74) ($p = 0.42$). At any age, no significant differences among mean z-scores of FVC and FEF₂₅₋₇₅ were found as well ($p > 0.5$ and $p = 0.45$, respectively). Furthermore, there was a significant correlation between VmaxFRC z-score at 2 years and FEV₁ z-scores at 15 ($r = 0.74$, $p = 0.001$), 20 ($r = 0.75$, $p < 0.001$) and 24 years ($r = 0.69$, $p = 0.003$). A positive bronchodilator response (FEV₁ ≥ 12%) was observed at 24 years in 23.5% of the cases.

Our study demonstrates lung function tracking in BPD survivors until adulthood, with flow limitation persisting at 24 years of age. Reduced expiratory flows at 2 years identify patients at higher risk of developing a chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype during adulthood.

Key words: Bronchopulmonary dysplasia; Lung function; Tracking.

INTRODUZIONE

Il parto pretermine resta la principale causa di morbidità infantile nel mondo, nonostante gli importanti progressi in campo neonatologico negli ultimi decenni (1-2). La displasia bronco-polmonare (BPD) è una delle *sequelae* più importanti della prematurità e rappresenta la malattia polmonare cronica più comune dell'infanzia (1-2).

Nei soggetti sani nati a termine, FEV₁ ed FVC aumentano progressivamente dalla nascita, per raggiungere un *plateau* attorno ai 25 anni di età, presentando verso l'età adulta un fisiologico declino della funzionalità polmonare (3-5). Studi che hanno valutato l'andamento della funzionalità respiratoria in pazienti con BPD hanno dimostrato una limitazione al flusso aereo persistente in età scolare ed adulta (6, 7). Tuttavia, la maggior parte di questi studi è stata di tipo *cross-sectional*, retrospettivo o con brevi periodi di *follow-up*.

La coorte analizzata a Padova per valutare longitudinalmente l'evoluzione della funzionalità polmonare dalla nascita fino ai 24 anni di vita include 17 soggetti con BPD moderata-severa, seguiti da Marzo 1991 a Marzo 2016 (8).

MATERIALI E METODI

Tutti i soggetti reclutati, nati presso l'azienda ospedaliera di Padova (età gestazionale <37 settimane, peso alla nascita <1250 gr), erano affetti da BPD definita come ossigeno-dipendenza a 28 giorni di vita (8). A 2 anni di età è stato determinato il flusso espiratorio massimale alla capacità funzionale residua (VmaxFRC) mediante tecnica di compressione rapida toraco-addominale. A 9, 15, 20 e 24 anni ogni soggetto ha eseguito una valutazione spirometrica con determinazione di FEV₁, FVC e FEF₂₅₋₇₅ e test di broncodilatazione con 400 mcg di salbutamolo. I risultati sono presentati come media ± deviazione standard (SD). I valori di funzionalità respiratoria sono stati confrontati utilizzando gli *z-scores* calcolati in base ad età, sesso ed altezza (9). Per l'analisi statistica dei dati sono stati utilizzati l'analisi della varianza per misure ripetute, il test t e la regressione lineare mediante il programma Statistica 13 (Dell Inc., Tulsa, US). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dell'Università di Padova.

RISULTATI

Dei 17 soggetti reclutati alla nascita (7 maschi; età gestazionale media, 28.1 settimane; peso medio alla nascita, 930 gr; durata media di ventilazione meccanica, 31.5 giorni; durata media di O₂-terapia, 141 giorni), 12 avevano ricevuto terapia con surfactante. Non sono state riscontrate variazioni significative tra *z-score* medio di VmaxFRC a 2 anni (zVmaxFRC, -1.48 ± 1.38) e quelli di FEV₁ ottenuti a 9 (zFEV₁, -1.74 ± 1.03), 15 (zFEV₁, -1.71 ± 1.72), 20 (zFEV₁, -1.73 ± 1.65) e 24 anni (zFEV₁, -2.14 ± 1.74) ($p = 0.42$). Allo stesso modo, non vi erano differenze significative tra gli *z-scores* medi di FVC e FEF₂₅₋₇₅ a 9 (zFVC, -1.31 ± 1.16; zFEF₂₅₋₇₅, -1.8 ± 1.49), 15 (zFVC, -1.37 ± 1.33; zFEF₂₅₋₇₅, -1.51 ± 1.74), 20 (zFVC, -1.25 ± 1.41; zFEF₂₅₋₇₅, -1.59 ± 1.52) e 24 anni di età (zFVC, -1.58 ± 1.71; zFEF₂₅₋₇₅, -1.93 ± 1.55) ($p > 0.5$ e $p = 0.45$, rispettivamente). L'analisi di regressione lineare ha evidenziato una correlazione significativa tra *z-score* di VmaxFRC a 2 anni e *z-scores* di FEV₁ a 15 ($r = 0.74$, $p = 0.001$), 20 ($r = 0.75$, $p < 0.001$) e 24 anni ($r = 0.69$, $p = 0.003$). La percentuale di soggetti con test di broncodilatazione positivo (FEV₁ ≥ 12%) è stata di 29.4% (5/17), 23.5% (4/17) e 23.5% (4/17) a 9, 15 e 24 anni, rispettivamente.

DISCUSSIONE

Il parto pretermine, in particolare quando associato a displasia broncopolmonare, è correlato di *per se* ad una ridotta funzionalità respiratoria nei primi 2 anni di vita, misurata mediante VmaxFRC (10-12). Diversi studi hanno dimostrato una persistente ostruzione al flusso aereo in questi soggetti dall'età prescolare all'adolescenza, con riduzione dei valori di FEV₁ e FEF₂₅₋₇₅.

maggiore nei casi con BPD rispetto a quelli non-BPD (6, 12-15). Tali dati sono emersi sia in soggetti *old BPD*, sia su coorti di “*new BPD*” (16).

I risultati del nostro studio longitudinale confermano un “*tracking*” di funzionalità respiratoria nei nati prematuri con BPD (6,17), con una limitazione al flusso aereo che si mantiene dai 2 anni di vita fino all’età adulta. In particolare, i bambini di 2 anni con flussi espiratori molto ridotti (<5° percentile) presentano una maggiore bronco-ostruzione a 24 anni, indice sia di un possibile ruolo predittivo del VmaxFRC sul successivo andamento di funzionalità polmonare, sia dell’importante ruolo che potrebbero svolgere i test di funzionalità respiratoria in questi soggetti fin dall’infanzia (18).

CONCLUSIONI

Questo studio dimostra che i soggetti affetti da displasia broncopolmonare presentano un *tracking* di funzionalità respiratoria dall’infanzia all’età adulta. Un flusso espiratorio ridotto a 2 anni di vita potrebbe identificare i soggetti a maggior rischio di sviluppare nel tempo un fenotipo simil-broncopneumopatia cronica ostruttiva.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, et al. *Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: results from the MOSAIC cohort*. Neonatology 2011; 99: 112-117.
- (2) Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, et al. *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort*. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 103.
- (3) Baraldi E, Filippone M. *Chronic lung disease after premature birth*. N Engl J Med 2007; 357: 1946-1955.
- (4) Bolton CE, Bush A, Hurst JR, et al. *Lung consequences in adults born prematurely*. Thorax 2015; 70: 574-580.
- (5) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. *ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations*. Eur Respir J 2012; 40: 1324-1343.
- (6) Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, et al. *Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis*. Thorax 2013; 68: 760-766.
- (7) Priante E, Moschino L, Mardegan V, et al. *Respiratory Outcome after Preterm Birth: A Long and Difficult Journey*. Am J Perinatol 2016; 33: 1040-1042.
- (8) Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, et al. *Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155: 149-155.
- (9) Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J. *ERS Global Lung Function Initiative. JERS. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function equations*. Eur Respir J 2012;40:1324–1343.
- (10) Gappa M, Stocks J, Merkus P. *Lung growth and development after preterm birth: further evidence*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 399.
- (11) Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, et al. *Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age*. BMC Pediatr 2012; 12: 37.
- (12) Lum S, Kirkby J, Welsh L, et al. *Nature and severity of lung function abnormalities in extremely preterm children at 11 years of age*. Eur Respir J 2011; 37: 1199-1207.
- (13) Hacking DF, Gibson AM, Robertson C, et al. *Respiratory function at age 8-9 after extremely low birth-weight or preterm birth in Victoria in 1997*. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 449-455.

- (14) Vollsæter M, Røksund OD, Eide GE, et al. *Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood*. Thorax 2013; 68: 767-776.
- (15) Islam JY, Keller RL, Aschner JL, et al. *Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: 134-156.
- (16) Fortuna M, Carraro S, Temporin E, et al. *Mid-childhood lung function in a cohort of children with “new bronchopulmonary dysplasia”*. Pediatr Pulmonol 2016; 51: 1057-1064.
- (17) Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, et al. *Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study*. Lancet 2007; 370: 758-764.
- (18) Greenough A, Pahuja A. *Updates on Functional Characterization of Bronchopulmonary Dysplasia - The Contribution of Lung Function Testing*. Front Med (Lausanne) 2015; 2: 35.

Pletismografia a luce strutturata: una nuova tecnologia per la valutazione della funzionalità respiratoria in soggetti pediatrici asmatici

Structured light plethysmography: a revolutionary technology to evaluate lung function in asthmatic children

Michele Piazza, Laura Tenero, Giulia Paiola, Marco Sandri, Marta Florile, Attilio Boner, Giorgio Piacentini

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili, Sezione Pediatria, Università degli Studi di Verona

Corrispondenza: Michele Piazza **email:** michele.piazza@univr.it

Riassunto: La pletismografia a luce strutturata (SLP) è una nuova metodica non invasiva che rileva, attraverso la proiezione di una scacchiera luminosa sul torace del paziente, i movimenti toracici ed addominali durante la normale respirazione. Con il software di elaborazione è possibile, grazie ad una ricostruzione grafica in 3D su PC, estrapolare una serie di parametri, tra cui la curva flusso-volume, le misure di ostruzione bronchiale, il tempo inspiratorio ed espiratorio, il tempo totale di un completo atto respiratorio ed il contributo al carico respiratorio di specifici settori. È stato condotto uno studio longitudinale sottoponendo a valutazione con SLP pazienti di età compresa tra i 5 e i 14 anni affetti da asma bronchiale e soggetti pediatrici seguiti per il controllo di crescita (controlli sani). Obiettivo dello studio è valutare se i movimenti toracici registrati con la tecnica SLP possono essere comparati con i parametri di funzionalità respiratoria ricavati con la spirometria. Il gruppo di controlli sani presentava parametri di SLP nettamente inferiori rispetto ai soggetti asmatici ($p = 0.009$). È emersa una correlazione statisticamente significativa tra funzionalità respiratoria (FEV_1) e valori dei movimenti toracici rilevati con SLP ($p = 0.029$). Sono necessari ulteriori studi per estrapolare i *cut-off* e *pattern* di SLP che permettano di caratterizzare meglio i quadri di ostruzione bronchiale da correlare con il grado di severità dell'asma.

Parole chiave: asma, pletismografia a luce strutturata, bambini

Summary: Structured Light Plethysmography (SLP) is a new non-invasive technology to assess chest and abdominal breathing movements projecting a light grid on the chest wall. A special software captures, records and shows graphical and numerical parameters in 3D. In particular is possible to evaluate a flow/volume loop, bronchial obstruction, inspiratory and expiratory time, and a total breath time. Moreover, the software shows the relative contribution in different tracings. Aim of this longitudinal study was to evaluate whether chest-wall movements recorded with SLP technology show any relation with respiratory function test. Aim of this longitudinal study was to evaluate whether chest-wall movements recorded with SLP technology show any relation with respiratory function test. Asthmatic patients and healthy subjects (age, 5-14 years) underwent to spirometry and SLP measurement during tidal breathing. Patients with asthma showed significantly higher SLP values ($p = 0.009$). Moreover, there was a significant relationship between FEV_1 and SLP ($p = 0.029$). Further studies are needed to calculate SLP patterns and cut-off values in order to discriminate different phenotypes of asthma.

Key words: asthma, structured light plethysmography, children

INTRODUZIONE

La misurazione non invasiva dei volumi polmonari è sempre stata uno degli obiettivi di fisiologi e pneumologi (1). Le tecniche oggi utilizzate permettono, attraverso pneumotacografi e spirometri, di quantificare flussi e volumi, ma la misurazione di questi ultimi attraverso la valutazione dei movimenti toracici e addominali si effettua mediante la pletismografia optoelettronica.

Questa tecnica fornisce dati sulle variazioni di volume polmonare mediante la misurazione dello spostamento di particolari *markers* riflettenti posti sulla parete toraco-addominale, senza necessità di particolare collaborazione da parte del paziente o l'utilizzo di boccagli filtro.

L'analisi del movimento permette, attraverso un software, di ricostruire in 3D la superficie marcata ed estrapolarne i volumi (2).

Sebbene l'alto grado di affidabilità, questa tecnica è stata oggi accantonata a causa di problemi di costo, gestione ed ingombro delle apparecchiature utilizzate.

Tuttavia, il progresso tecnico ha consentito di applicare una nuova tecnologia, la pletismografia a luce strutturata (*Structured Light Plethysmography*; SLP), altrettanto semplice e che riesce, in parte, a superare le criticità della pletismografia optoelettronica.

La SLP è una nuova tecnica di *imaging* che sfrutta la luce strutturata per la misurazione dei movimenti toracici durante un atto respiratorio.

In particolare, uno speciale proiettore riproduce sul torace e sull'addome del paziente una scacchiera di luce bianca non UV, quindi non dannosa.

Ai lati del proiettore sono collocati due detector sensibili (30 fotogrammi per secondo), che rilevano i movimenti toracici ed addominali durante un normale atto respiratorio.

Ogni telecamera estrapola un'immagine bidimensionale della scacchiera proiettata e, dalla registrazione di circa 200 punti, le immagini del torace e dell'addome vengono ricostruite in 3D su un monitor di un personal computer. Attraverso l'analisi dei movimenti della parete toraco-addominale sono estrapolati i flussi d'aria polmonari (3-6).

MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio longitudinale su pazienti sani ed asmatici di entrambi i sessi con età compresa tra i 5 ed i 14 anni. Ogni soggetto arruolato ha eseguito la spirometria ed è stato sottoposto alla registrazione dei movimenti toraco-addominali con SLP (Thora-3DI™ PneumaCare, Cambridge, UK). Per la registrazione SLP, ogni paziente è stato valutato in posizione supina cercando di mantenere gli arti superiori allineati lungo il corpo in modo tale che la spina iliaca antero-superiore fosse posizionata sullo stesso piano della contro-laterale.

Anche gli arti inferiori sono stati mantenuti distesi ed allineati per garantire una simmetria del bacino. Il proiettore, inoltre, è stato posto in posizione perpendicolare al torace.

La tecnica non richiede particolare collaborazione: è sufficiente una respirazione spontanea per almeno 2 minuti e la ripetizione della registrazione per almeno 3 test consecutivi.

Ogni paziente è stato valutato in modo tale che la griglia proiettata rappresentasse la superficie rilevata. A tal fine, il fuoco della proiezione veniva modificato attraverso la variazione dell'altezza del proiettore rispetto al paziente.

Con la tecnica SLP sono ricavabili i seguenti parametri:

- Ti (tempo inspiratorio), media di tutti gli atti respiratori della porzione inspiratoria della registrazione;
- Te (tempo espiratorio), media di tutti gli atti respiratori della porzione espiratoria della registrazione;
- Ttot (tempo totale), durata in secondi del ciclo respiratorio totale (media di tutti gli atti respiratori della registrazione);
- IE 50, rapporto tra il flusso inspiratorio e il flusso espiratorio al 50% del volume totale (ricavato dal movimento del torace in espirio, mentre il flusso è derivato dal tempo di movimento toracico).

L'analisi dei movimenti toraco-addominali permette di ricavare anche altri parametri, come il *principal angle*, l'angolo dell'asse principale del Konno-Mead *plot* rispetto alla retta che forma un angolo di 45° (1), ed il *relative expired contribution*, rapporto tra i volumi espiratori ricavati dal movimento espiratorio di una specifica regione rispetto al volume corrente che indica quale tra due regioni analizzate (addome/torace, sinistra/destra) sia prevalente nel contributo al lavoro respiratorio. Lo *spread* invece è il rapporto tra la lunghezza della perpendicolare all'asse principale e la lunghezza dell'asse principale. Esso fornisce informazioni analoghe al *phase*, che misura in gradi il sincronismo dei movimenti di due regioni, come per esempio torace/addome.

La misura di *phase* è compresa tra 0° e 180°: un valore inferiore a 20° indica un movimento sincronizzato di due regioni, mentre un valore che si avvicina a 180° indica un movimento completamente opposto e sfasato. I valori di normalità sono compresi in un range compreso tra 0° e 20°

Mediante SLP sono stati misurati frequenza respiratoria, tempo inspiratorio ed espiratorio, rapporti Ti/Te e Ti/T_{tot} , IE50, *principal angle*, *relative expired contribution*, *spread* e *phase*. I valori sono stati espressi come media, mediana, deviazioni standard (SD), quartili e valori estremi con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Tutti i valori, analizzati con il software statistico GraphPad Prism per Windows® sono stati messi in relazione al gruppo di appartenenza (soggetti sotto controllo o asmatici).

Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Sono stati sottoposti a SLP e spirometria 144 pazienti di entrambi i sessi dai 5 ai 14 anni.

I dati forniti dalla registrazione con SLP corrispondevano alla media di almeno 3 misurazioni. Dalle analisi statistiche, effettuate controllando per fattori confondenti come età, sesso ed indice di massa corporea, è emerso come IE50 sia il parametro che discrimina in modo significativo i soggetti asmatici rispetto ai soggetti sani ($p = 0.009$). Inoltre, da un'ulteriore valutazione (Spearman Rank Correlation) è emerso come questo parametro correli in modo significativo con i valori di FEV_1 ($p = 0.029$).

CONCLUSIONI

Malgrado in letteratura siano ancora scarsi i dati sulla popolazione pediatrica (6), esistono diversi vantaggi nell'applicazione di questa nuova tecnologia (3,7,8).

La tecnica *no-contact* offre un valido e semplice utilizzo che non richiede particolare collaborazione da parte del paziente. Inoltre, la SLP può essere utilizzata per ricavare dati di funzionalità respiratoria in pazienti che non siano in grado di eseguire correttamente un esame spirometrico attendibile a causa di età, collaborazione o patologie.

Tra tutti i parametri di funzionalità respiratoria, l'IE50 è quello che maggiormente permette di valutare il grado di ostruzione bronchiale, mostrando valori più elevati nei soggetti asmatici rispetto ai controlli. La correlazione tra FEV_1 e IE50 mette in risalto come da una semplice valutazione dei movimenti toraco-addominali potrà, in un prossimo futuro, essere possibile valutare in modo molto più preciso ed accurato i volumi di aria mobilizzati durante un atto respiratorio.

Ciò offrirà inoltre la possibilità di seguire i pazienti longitudinalmente per monitorare il miglioramento clinico in associazione al regime terapeutico.

Sono tuttavia necessari ulteriori studi per estrapolare i *pattern* respiratori di SLP che permettano di caratterizzare meglio i quadri di ostruzione bronchiale da correlare con il grado di severità dell'asma.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Konno K, Mead J. *Measurement of separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing*. J Appl Physiol 1967; 22: 407-422
- (2) Parreira VF, Vieira DS, Myrrha MA, et al. *Optoelectronic plethysmography: a review of the literature*. Rev Bras Fisioter 2012; 16: 439-453.
- (3) de Boer WH, Lasenby J, Cameron J, et al. *SLP: A Zero-Contact Non-Invasive Method for Pulmonary Function Testing*. British Machine Vision Conference 2010 poster #85 BMVC 2010 doi: 10.5244/C.24. <http://bmvc10.dcs.aber.ac.uk/proc/conference/paper85/paper85.pdf>

- (4) Iles R, Motamedi-Fakhr S, De Boer W, et al. *Comparison of Tidal Breathing Indices Measured Simultaneously Using Pneumotachography and Structured Light Plethysmography (SLP)*. In American Thoracic Society International Conference Meetings Abstracts, 2015, A2111-A2111.
- (5) Usher-Smith J, Wareham R, Cameron J, et al. *Structured light plethysmography in infants and Children – a pilot study*. Arch Dis Child 2009; 94: A38-40.
- (6) Levai I, Kimber K, de Boer W, et al. *A novel method of chest wall movement analysis using Structured Light Plethysmography: A study on Elite Athletes vs “Normal” Subjects*. Eur Resp J 2013; 42: P3982.
- (7) Ghezzi M, Piazza M, Tenero L, et al. *Structured Light Plethysmography (SLP): valutazione della funzionalità polmonare in pazienti pediatrici affetti da asma*. Atti del convegno SIMRI 2015.

Epidemiologia delle infezioni batteriche in una popolazione di soggetti con discinesia ciliare primaria

Epidemiology of bacterial infections in a population of subjects with primary ciliary dyskinesia

Martina Piras, Maria Elisa Di Cicco, Michele Rizzo, Nina Tyutyusheva, Teresa Di Chio, Maria Grazia Esposito, Iacopo Vellere, Elisabetta Bellino, Giovanni Federico, Diego Peroni, Massimo Pifferi

Sezione di Pneumologia ed Allergologia – Unità Operativa di Pediatria 1 – Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Corrispondenza: Martina Piras **email:** martinaprs@gmail.com

Riassunto: La discinesia ciliare primaria (DCP) è una malattia rara, geneticamente eterogenea, caratterizzata da una compromissione della *clearance* mucociliare e da infezioni respiratorie ricorrenti/recidivanti o croniche. Pochi studi, tuttavia, hanno valutato l'epidemiologia delle infezioni respiratorie nella DCP. Abbiamo eseguito l'esame colturale dell'espettorato in 126 pazienti (72 bambini) con DCP e in 139 soggetti (104 bambini) con infezioni respiratorie ricorrenti non affetti da DCP. Nei soggetti con DCP sono stati isolati *Pseudomonas aeruginosa* (33.3% dei casi), *Staphylococcus aureus* (17.3%), *Haemophilus influenzae* (8.7%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4.0%) e *Streptococcus pneumoniae* (4.0%), mentre nel 32.5% dei casi l'esame colturale era negativo. Nei soggetti non affetti sono stati isolati *P. aeruginosa* (7.9%), *S. aureus* (16.5%), *H. influenzae* (6.5%), *S. maltophilia* (2.2%) e *S. pneumoniae* (1.4%), mentre nel 65.5% dei casi l'esame colturale era negativo. Confrontando le due popolazioni, sia complessivamente sia separando i bambini dagli adulti, emergeva soltanto una maggior prevalenza di *P. aeruginosa* nella DCP ($p < 0.001$ in entrambi i gruppi di età). In 85 soggetti con DCP seguiti longitudinalmente sono stati raccolti 592 campioni di espettorato in 3.5 anni. Vi era una correlazione positiva tra età e *P. aeruginosa* ($r = 0.88$, $p < 0.01$) e negativa tra età e *S. aureus* ($r = -0.43$, $p < 0.01$).

I nostri risultati confermano l'importanza delle infezioni nella DCP, con elevata prevalenza di *P. aeruginosa* ad ogni età, e mostrano come queste siano sostenute soprattutto da *S. aureus* nelle prime epoche della vita e da *P. aeruginosa* successivamente.

Parole chiave: Epidemiologia, infezioni batteriche, *Pseudomonas aeruginosa*, discinesia ciliare primaria.

Summary: Primary ciliary dyskinesia (PCD) is a rare, genetically heterogeneous disease, characterized by impaired mucociliary clearance and recurring/relapsing or chronic respiratory infections. Few studies, however, have assessed the epidemiology of respiratory infections in PCD. We collected sputum culture from 126 patients (72 children) with PCD and 139 non-PCD subjects (104 children) with recurrent respiratory infections. Pathogens isolated in PCD subjects were *Pseudomonas aeruginosa* (33.3% of the cases), *Staphylococcus aureus* (17.3%), *Haemophilus influenzae* (8.7%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4.0%), and *Streptococcus pneumoniae* (4.0%), while sputum culture was negative in 32.5% of the cases. In non-PCD subjects *P. aeruginosa* (7.9%), *S. aureus* (16.5%), *H. influenzae* (6.5%), *S. maltophilia* (2.2%), and *S. pneumoniae* (1.4%) were isolated, while sputum culture was negative in 65.5% of the cases. *P. aeruginosa* had significantly higher prevalence in the PCD group both in the whole population and after separating children from adults ($p < 0.001$ in each group of age). In 85 PCD patients followed longitudinally 592 sputum samples were collected over 3.5 years, and a positive correlation was observed between age and *P. aeruginosa* ($r = 0.88$, $p < 0.01$), while there was a negative relationship between age and *S. aureus* ($r = -0.43$, $p < 0.01$).

Our results confirm the importance of infections in PCD, with high prevalence of *P. aeruginosa* at any age, and show that they are caused mainly by *S. aureus* in early stages of life and by *P. aeruginosa* afterwards.

Key words: Epidemiology, bacterial infections, *Pseudomonas aeruginosa*, primary ciliary dyskinesia.

INTRODUZIONE

La discinesia ciliare primaria (DCP) (OMIM #244400) è una malattia rara, geneticamente eterogenea, caratterizzata dalla presenza di infezioni ricorrenti/recidivanti o croniche delle vie aeree superiori ed inferiori. Alla base di questa condizione sono anomalie dell'ultrastruttura e/o della funzione delle ciglia respiratorie, che portano alla compromissione della *clearance* muco-ciliare (1). Uno studio osservazionale delle infezioni respiratorie in questi soggetti ha documentato che *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* e specie appartenenti alla flora orofaringea sono i germi più frequentemente isolati in bambini ed adolescenti, mentre *Pseudomonas aeruginosa* e micobatteri non-tubercolari lo sono più comunemente negli adulti e in pazienti con malattia polmonare avanzata (2).

In un recente studio longitudinale è stato dimostrato come, nei pazienti con DCP, la progressione della malattia polmonare possa risultare anche da un cambiamento dei patogeni delle basse vie aeree nel tempo (3). Secondo questo studio, infatti, ad un iniziale predominio in età pediatrica di *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis* fa seguito l'infezione da parte di *P. aeruginosa*, più comune in adolescenti e adulti. Abbiamo, pertanto, verificato anche nella nostra casistica di pazienti con DCP la prevalenza delle varie specie microbiche isolate rispetto a pazienti con elevata morbidità respiratoria in cui la diagnosi di DCP veniva esclusa e la relazione delle stesse specie microbiche con l'età dei pazienti con DCP studiati longitudinalmente per circa 3.5 anni.

MATERIALI E METODI

In 126 pazienti con DCP [72 bambini; 62 maschi; età media, 15.2 anni (IQR, 24.6)] ed in 139 soggetti con elevata morbidità respiratoria di tipo infettivo ma nei quali tale diagnosi era stata esclusa [104 bambini; 78 maschi; età media, 9.4 anni (IQR, 13.3)] sono stati ottenuti, al mattino e a digiuno, 3 campioni di espettorato (se collaboranti) o di aspirato ipofaringeo (se non collaboranti) per l'isolamento e l'identificazione di eventuali patogeni. Ottantacinque dei 126 pazienti con DCP sono stati monitorati periodicamente, ripetendo le stesse valutazioni microbiologiche (592 campioni totali). Sono stati utilizzati i criteri di Leeds per valutare la cronicità dell'infezione da *P. aeruginosa* (rilevamento del germe in $\geq 50\%$ delle colture/anno per due anni consecutivi, con almeno tre colture positive), mentre l'infezione era considerata intermittente se vi era isolamento di *P. aeruginosa* in $< 50\%$ delle colture nell'anno precedente, con almeno una coltura positiva in passato (4).

Il confronto di prevalenze dei microrganismi isolati è stato eseguito con il test di Fisher a due code. La correlazione tra isolamento di un determinato microrganismo ed età è stata calcolata con il test di Spearman. È stato utilizzato il software SPSS Statistics Versione 19.0.

La significatività statistica è stata stabilita come valore di $p < 0,05$.

In tutti i pazienti di età > 18 anni o nei loro genitori, se di età < 18 anni, era ottenuto il consenso informato e lo studio era approvato dal locale comitato etico.

RISULTATI

Le specie batteriche più frequentemente isolate nei pazienti con DCP sono state *P. aeruginosa* (33.3% dei casi), *S. aureus* (17.3%), *H. influenzae* (8.7%), *Stenotrophomonas maltophilia* (4.0%) e *S. pneumoniae* (4.0%), mentre il 32.5% dei soggetti presentava un esame colturale negativo.

Nel gruppo di soggetti non affetti da DCP sono stati isolati *P. aeruginosa* (7.9% dei casi), *S. aureus* (16.5%), *H. influenzae* (6.5%), *S. maltophilia* (2.2%) e *S. pneumoniae* (1.4%), mentre nel 65.5% dei casi l'esame colturale era negativo. Dal confronto fra le due popolazioni emergeva una differenza statisticamente significativa solo per la prevalenza di isolamento di *P. aeruginosa* ($p < 0.0001$).

Confrontando le due popolazioni, si è osservata una prevalenza significativamente più elevata di infezioni sostenute da *P. aeruginosa* sia nei bambini con DCP (15/72 soggetti) rispetto ai coetanei non affetti (5/104 soggetti), sia negli adulti con tale patologia (27/54 soggetti) rispetto ai non affetti (6/35 soggetti) con $p < 0.001$ in entrambi i gruppi di età.

Degli 85 pazienti con DCP seguiti in media per 3.5 ± 2.1 anni, 18 (21.2%; 10 bambini) presentavano esame colturale persistentemente negativo e 35 (41.2%; 13 bambini) persistentemente positivo. Infine, 10 pazienti (11.8%; 1 bambino) avevano un'infezione cronica da *P. aeruginosa*, mentre 5 (5.8%; 2 bambini) presentavano un'infezione intermittente.

Infine, nei soggetti con DCP la prevalenza di *P. aeruginosa* e *S. aureus* presentava una correlazione rispettivamente positiva ($r = 0.88$, $p < 0.01$) e negativa ($r = -0.43$, $p < 0.01$) con l'età.

DISCUSSIONE

La maggiore prevalenza delle infezioni batteriche nei soggetti affetti da DCP è probabilmente la diretta conseguenza del deficit di *clearance* muco-ciliare.

È stato infatti dimostrato che nella DCP la rimozione delle particelle inspirate avviene con un ritardo di circa una settimana rispetto ai soggetti sani (5).

Si può ritenere, dunque, che eventuali batteri inalati permangano più a lungo a contatto con l'epitelio respiratorio, esercitando su di esso un'azione lesiva protratta.

La ridotta *clearance* muco-ciliare, quindi, insieme alla fisiologica immaturità del sistema immunitario nell'età pediatrica potrebbe indurre una maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche in epoca precoce, creando anche le basi per successive infezioni da parte di altri microrganismi.

Tra gli elementi da considerare in questo senso è la formazione di biofilm, che facilita la colonizzazione cronica creando una nicchia nella quale i batteri sono più resistenti alle difese dell'ospite e agli antimicrobici.

Nel caso di *P. aeruginosa*, la persistenza è favorita anche dalle sue caratteristiche di virulenza, che conferiscono al germe la capacità di eludere i meccanismi di difesa dell'ospite, e dalla sua capacità di adattarsi rapidamente ad un nuovo ambiente (6).

Infatti, nelle prime fasi dell'infezione polmonare, appaiono di estrema importanza sia i fattori cellulari, sia quelli secreti dal batterio.

In particolare, la presenza di flagelli e pili, oltre a conferire motilità, favorisce l'adesione del microrganismo all'epitelio respiratorio, specialmente alla mucina che lo ricopre.

Questo processo nella DCP potrebbe essere favorito dall'assenza della *clearance* muco-ciliare.

Tra i fattori secreti, sono di particolare importanza l'elastasi, la fosfatasi alcalina, l'esotossina A e la fosfolipasi C, che una volta liberati nello spazio extracellulare esercitano un'azione citotossica, determinando la distruzione del glicocalice dell'epitelio respiratorio con esposizione di ligandi epiteliali utili all'adesione del germe alla mucosa (7).

Alla citotossicità contribuiscono inoltre tossine (quali ExoS, ExoT, ExoU ed ExoY) che, iniettate direttamente dal germe nel citosol delle cellule, ne favoriscono l'invasione e la diffusione nei tessuti (8). Una volta stabilita l'infezione nelle vie aeree, occorre verificare la transizione di *P. aeruginosa* ad uno stato di persistenza con *down-regulation* della maggior parte delle sue funzioni invasive, soprattutto quella di pili e flagelli che potrebbero essere riconosciuti dal sistema immunitario, mentre è favorita la produzione del biofilm (9).

Questo fenomeno è ulteriormente rafforzato a seguito delle interazioni tra le specie batteriche.

In letteratura sono state descritte varianti a piccola colonia di *S. aureus*, comunemente associate alla persistenza del batterio e alla co-infezione con altri patogeni, in particolare *P. aeruginosa* (10). Sembra, quindi, che *S. aureus* e *P. aeruginosa* interagiscano sinergicamente.

L'infezione iniziale da parte di *S. aureus* potrebbe, quindi, rappresentare l'innescò che attiva o amplifica una cascata infiammatoria, a cui conseguono danni tissutali.

In seguito, sarebbe il tessuto danneggiato a predisporre il soggetto ad una maggiore suscettibilità ad altri batteri patogeni, come *P. aeruginosa*, contribuendo ad un peggiore *outcome* della

malattia. Allo stesso modo, *P. aeruginosa* potrebbe innescare la crescita selettiva come varianti a piccola colonia di *S. aureus*, con conseguente maggiore capacità di formare biofilm (11). Questo meccanismo potrebbe favorire lo sviluppo di infezioni ricorrenti-recidivanti o croniche nella DCP.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.
- (2) Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. *Primary ciliary dyskinesia: diagnostic and phenotypic features*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 459-467.
- (3) Alanin MC, Nielsen KG, von Buchwald C, et al. *A longitudinal study of lung bacterial pathogens in patients with primary ciliary dyskinesia*. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 1093.
- (4) Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, et al. *Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients*. J Cyst Fibros 2003; 2: 29-34.
- (5) Möller W, Häussinger K, Ziegler-Heitbrock L, et al. *Mucociliary and long-term particle clearance in airways of patients with immotile cilia*. Respir Res 2006; 7: 10.
- (6) Williams BJ, Dehnbostel J, Blackwell TS. *Pseudomonas aeruginosa: host defence in lung diseases*. Respirology 2010; 15: 1037-1056.
- (7) Ball G, Durand E, Lazdunski A, et al. *A novel type II secretion system in Pseudomonas aeruginosa*. Mol Microbiol 2002; 43: 475-485.
- (8) Lee VT, Smith RS, Tümmler B, et al. *Activities of Pseudomonas aeruginosa effectors secreted by the Type III secretion system in vitro and during infection*. Infect Immun 2005; 73: 1695-1705.
- (9) Smith EE, Buckley DG, Wu Z, et al. *Genetic adaptation by Pseudomonas aeruginosa to the airways of cystic fibrosis patients*. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103: 8487-892.
- (10) Besier S, Smaczny C, von Mallinckrodt C, et al. *Prevalence and clinical significance of Staphylococcus aureus small-colony variants in cystic fibrosis lung disease*. J Clin Microbiol 2007; 45: 168-172.
- (11) Elias S, Banin E. *Multi-species biofilms: living with friendly neighbors*. FEMS Microbiol Rev 2012; 36: 990-1004.

I disturbi respiratori del sonno e la loro gestione nei bambini affetti da acondroplasia

Sleep breathing disorders and their management in children with achondroplasia

Rossana Tenconi^{1, 2}, Sonia Khirani^{2, 3}, Alessandro Amaddeo^{2, 4, 5}, Caroline Michot⁶, Geneviève Baujat⁶, Vincent Couloigner⁷, Livio De Sanctis², Cyril James⁸, Michel Zerah^{4, 8}, Valérie Cormier-Daire⁶, Brigitte Fauroux^{2, 4, 5}

¹ *Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Unità di alta Intensità Pediatrica, Dipartimento di Fisiopatologia e trapianti, Milano;* ² *AP-HP, Ospedale Necker-Enfants malades, Unità di sonno e ventilazione non invasiva Pediatrica, Parigi;* ³ *ASV Santé, Gennevilliers;* ⁴ *Paris Descartes University, Parigi;* ⁵ *Inserm U955, Equipe 13, Créteil;* ⁶ *AP-HP Ospedale Necker-Enfants malades, Dipartimento di Genetica, centre di riferimento per dysplasia scheletrica, INSERM UMR 1163, Università di Parigi Descartes-Sorbonne Parigi città, Istituto Imagine, Parigi;* ⁷ *AP-HP, Ospedale Necker-Enfants malades, Dipartimento di chirurgia del collo e di Otorino-laringoiatria, Parigi;* ⁸ *AP-HP Ospedale Necker-Enfants malades, Dipartimento di neurochirurgia pediatrica, Parigi*

Corrispondenza: Rosanna Tenconi **email:** rossana.tenconi@gmail.com

Riassunto: Obiettivo dello studio era esaminare le polisonnografie e gli interventi terapeutici eseguiti per disturbi respiratori del sonno in un campione di bambini acondroplasici. I risultati dimostrano che le apnee ostruttive nel sonno sono frequenti e che la loro incidenza sembra ridursi dopo adeno-tonsillectomia; questo tipo di intervento, quando possibile, sembra quindi essere preferibile.

Parole chiave: acondroplasia, apnee ostruttive, polisonnografia, tonsillectomia.

Summary: Aim of our study was to evaluate polysomnographies and treatments for sleep disordered breathing in a group of children with achondroplasia. Obstructive sleep apnea is common in children with achondroplasia and its frequency reduces after adeno-tonsillectomy, suggesting that this surgical intervention should be performed whenever it is possible.

Key words: achondroplasia, obstructive apnea, polysomnography, tonsillectomy.

INTRODUZIONE

I disturbi respiratori del sonno sono comuni nei bambini con acondroplasia (1, 2). Obiettivo dello studio era esaminare in modo retrospettivo i risultati delle polisonnografie (PSG) e degli interventi terapeutici eseguiti nei bambini acondroplasici seguiti nel centro nazionale francese di riferimento per le displasie scheletriche, al fine di poter ottimizzare la presa in carico di questi pazienti.

MATERIALI E METODI

Per l'interpretazione delle PSG sono stati utilizzati i criteri definiti dall'*American Academy of Sleep Medicine* nel *Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events* (3).

Lo studio del sonno era considerato normale in caso di indice di apnea <1 evento/h e con indice di apnea/ipopnea (AHI) <1.5 eventi/h (4), mentre l'indice di desaturazione d'ossigeno (ODI) era considerato anormale se >5 eventi/h. La presenza di segni clinici di ostruzione delle vie aeree superiori, soprattutto, ma non obbligatoriamente, associati ad apnee ostruttive nel sonno (OSA) poneva indicazione per un intervento di chirurgia otorinolaringoiatrica (ORL).

In caso di persistenza di OSA severa dopo intervento ORL o in caso di ostruzione non aggredibile chirurgicamente, è stata iniziata una ventilazione non invasiva.

Interventi neurochirurgici di decompressione cervicale sono stati effettuati dopo una valutazione multidisciplinare basata su obiettività neurologica, *neuroimaging* e PSG.

Le variabili continue sono state espresse come media $\pm$ deviazione standard o come mediane e interquartili. Il confronto tra variabili quantitative è stato effettuato usando il t-test di Student, il test di Mann-Whitney Rank o l'analisi Unidirezionale della Varianza. Per i test di correlazione sono stati utilizzati il test del chi-quadro, il test di Pearson o il test di Spearman. Un valore di $p < 0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Sono stati analizzati 44 pazienti, di cui venticinque (57%) avevano una PSG anormale e presentavano OSA, ad eccezione di un bambino con associata sindrome di Down che aveva esclusivamente apnee centrali. Quindici pazienti (34%) erano stati sottoposti ad interventi chirurgici sulle alte vie aeree prima dell'esecuzione della PSG basale. I 6 bambini che in precedenza erano stati sottoposti ad adeno-tonsillectomia erano significativamente più grandi ed avevano score polisonnografici e parametri di scambio gassoso significativamente migliori rispetto a quelli che avevano subito un'adenoturbinectomia (tabella 1).

Tutti coloro che presentavano un AHI ≥ 10 avevano un'età inferiore a 7 anni e nessuno di essi era stato sottoposto in precedenza a tonsillectomia.

	Adenoidectomia + Turbinoectomia (n=9)	Adenoidectomia + Tonsillectomia ($\pm$ Turbinoectomia) (n=6)	<i>p</i>
Età (anni)	3.5 $\pm$ 1.7	7.5 $\pm$ 3.7	0.015
AHI (eventi/h)	10 [2.5-34.5]	1.5 [1-2]	0.045
ODI 3% (eventi/h)	13 [3.3-32]	0.5 [0-2]	0.021
PtcCO ₂ massima (mmHg)	48 $\pm$ 7.6	44 $\pm$ 1.6	0.025
SpO ₂ minima (%)	85 [66-91]	93 [91-93]	0.039

Abbreviazioni: AHI, indice di apnea-ipopnea; ODI 3%, indice di desaturazione del 3%; PtcCO₂ massima, pressione massima di CO₂ transcutanea; SpO₂ minima, saturazione di O₂ transcutanea minima. I dati sono presentati come media $\pm$ deviazione standard oppure mediana [interquartili].

DISCUSSIONE

I risultati del nostro studio hanno mostrato che, in una serie di 44 bambini affetti da acondroplasia, il 55% dei casi presentava apnee ostruttive e solo un paziente, con associata sindrome di Down, presentava apnee centrali. Occorre sottolineare che tutti i pazienti con OSA severa avevano un'età inferiore ai 7 anni e che nessuno dei pazienti con una storia di tonsillectomia presentava OSA di grado severo. La prevalenza di OSA nell'acondroplasia varia dal 10% al 87%, in base alla definizione di OSA utilizzata (5-7).

Nel presente studio, nonostante più di 1/3 dei pazienti fosse stato sottoposto a precedenti e talvolta ripetuti interventi chirurgici sulle vie aeree superiori, la prevalenza di OSA è rimasta elevata.

La percentuale di bambini che aveva necessitato di interventi di chirurgia ORL prima della PSG basale era confrontabile con quanto riportato in altri studi (5, 8, 9) ed i nostri dati confermano che vi può essere persistenza di OSA dopo chirurgia ORL (7, 10).

Nel nostro studio, infatti, si è osservata una regressione solo parziale delle OSA in quei pazienti in cui la tonsillectomia non era stata effettuata. Risultati simili erano già stati osservati in un altro studio effettuato su un campione di 95 bambini con acondroplasia (8).

Queste osservazioni concordano con quanto osservato nei bambini sani con OSA, dove l'adenotonsillectomia, se paragonata alle due singole procedure, risulta avere un miglior *outcome* (11). Appare quindi giustificata una gestione dei pazienti acondroplasi basata su una PSG regolare e sistematica, da eseguire routinariamente fino all'età di una possibile tonsillectomia (tra i 6 e gli 8 anni), e su un atteggiamento più aggressivo riguardo la chirurgia delle alte vie aeree.

Inoltre, l'alta incidenza di OSA persistenti giustifica un controllo sistematico della PSG ogni 2-4 mesi dopo la chirurgia. Un solo paziente presentava apnee centrali (CSA) nel contesto di un'associata sindrome di Down, condizione che può di per sé associarsi a CSA.

Nei lattanti, a causa dell'aumentato rischio di morte improvvisa (12), il riscontro di CSA è uno dei criteri presi in considerazione per decidere se sottoporre il paziente a neurochirurgia.

Nella nostra casistica, 6 pazienti sono stati sottoposti a intervento neurochirurgico.

Sfortunatamente però nessuno di loro aveva effettuato una PSG prima dell'intervento.

La decisione terapeutica è quindi sempre stata presa sulla base delle anomalie riscontrate alla risonanza magnetica cervicale e cerebrale, talvolta associate a sintomi clinici.

Diversi studi hanno provato ad identificare gli elementi non-radiologici possibili indicatori di compressione del tronco cerebrale in bambini con acondroplasia (14, 15), senza però arrivare a dirimere la questione. Si conferma quindi che, nonostante le CSA siano un evento raro e insufficiente come unico strumento di screening per l'identificazione di stenosi significative del forame magno, la PSG associata al *neuroimaging* è raccomandata durante l'infanzia (2, 16).

CONCLUSIONI

I risultati dello studio sono a favore di un'esecuzione annuale e sistematica di una valutazione ORL associata a PSG nei bambini con acondroplasia, almeno fino agli 8 anni di età.

Il riscontro di una ridotta prevalenza di OSA a seguito di adenotonsillectomia fa propendere per questo tipo di intervento quando realizzabile.

La ripetizione sistematica della PSG dopo ogni intervento è indicata al fine di verificare la completa correzione delle OSA.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Baujat G, Legeai-Mallet L, Finidori G, et al. *Achondroplasia*. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 3-18.
- (2) Trotter TL, Hall JG, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Health supervision for children with achondroplasia*. Pediatrics 2005; 116: 771-783.
- (3) Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. *Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. J Clin Sleep Med 2012; 8: 597-619.
- (4) Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, et al. *Normal Polysomnographic Respiratory Values in Children and Adolescents*. Chest 2004; 125: 872-878.
- (5) Jullian S, Boulé M, Baujat G, et al. *Lung function, diagnosis, and treatment of sleep-disordered breathing in children with achondroplasia*. Am J Med Genet 2012; 158: 1987-1993.
- (6) Stokes DC, Phillips JA, Leonard CO, et al. *Respiratory complications of achondroplasia*. J Pediatr 1983; 102: 534-541.

- (7) Waters KA, Everett F, Sillence DO, et al. *Treatment of obstructive sleep apnea in achondroplasia. Evaluation of sleep, breathing, and somatosensory-evoked potentials.* Am J Med Genet 1995; 59: 460-466.
- (8) Sisk EA, Heatley DG, Borowski BJ, et al. *Obstructive sleep apnea in children with achondroplasia: surgical and anesthetic considerations.* Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 120: 248-254.
- (9) Tasker RC, Dundas I, Lavery A, et al. *Distinct patterns of respiratory difficulty in young children with achondroplasia: a clinical, sleep, and lung function study.* Arch Dis Child 1998; 79: 99-108.
- (10) Collins WO, Choi SS. *Otolaryngologic manifestations of achondroplasia.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133: 237-244.
- (11) Guilleminault C, Li KK, Quo S, et al. *A retrospective study of surgical outcomes of children with sleep disordered breathing.* Sleep 2004; 27: 95-100.
- (12) Pauli RM, Scott CI, Wassman ER Jr, et al. *Apnea and sudden unexpected death in infants with achondroplasia.* J Pediatr 1984; 104: 342-348.
- (13) Simmons K, Hashmi SS, Scheuerle A, et al. *Mortality in babies with achondroplasia: revisited.* Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2014; 100: 247-249.
- (14) White KK, Parnell SE, Kifle Y, et al. *Is there a correlation between sleep disorder breathing and foramen magnum stenosis in children with achondroplasia?* Am J Med Genet 2015; 9999: 1-10.
- (15) Ng DK, Chan CH. *A review of normal values of infant sleep polysomnography.* Pediatr Neonatol 2013; 54: 82-87.
- (16) White KK, Bompadre V, Goldberg MJ, et al. *Best practices in the evaluation and treatment of foramen magnum stenosis in achondroplasia during infancy.* Am J Med Genet 2015; 170: 42-51.

Trattamento con azitromicina in paziente con IRR e sindrome della scimitarra

A. Allegorico, N. Della Vecchia, L. Cerrone, F. Galdo, A. Coronella, C. Indolfi, G. Campana,

C. Capristo

Clinica Pediatrica II – Seconda Università degli Studi di Napoli

Francesco Pio nato il 24/01/2014 giunge alla nostra osservazione all'età di 24 mesi per infezioni respiratorie ricorrenti.

Anamnesi

Alla 21a settimana di gestazione sospetto di cardiopatia congenita per cui eseguiva ECOCARDIO FETALE che mostrava: ritorno venoso polmonare anomalo parziale, *situs inversus* ed ipoplasia polmonare destra nato da TC alla 34^a per PPRM. PN169ogr. Ricoverato in TIN per distress respiratorio. Alla nascita si conferma il quadro prenatale di sindrome della scimitarra. A Marzo2014 embolizzazione del ramo vascolare responsabile del sequestro polmonare. A giugno2014 la RMN con MDC conferma il quadro cardiologico.

Negli ultimi mesi IRR, per tale motivo effettuata in data 18/01/2016 ricovero presso la nostra struttura: si esclude patologia pneumo-allergologica ed immunologica.

Diagnosi

Infezioni respiratorie ricorrenti in paziente con sindrome della scimitarra.

Terapia

Azitromicina (3cicli), Montelukast, Fluticasone propionato inalatorio.

Discussione

Nei bambini affetti da S.SCIMITARRA la prevalenza di episodi di *wheezing* è molto più alta rispetto alla popolazione generale, inoltre, la dispnea sembra non essere transitoria.

In età prescolare sono comuni gli episodi di IRR, l'eziologia di questi episodi resta purtroppo sconosciuta.

Nonostante sia stata rilevata la presenza di virus respiratori nelle secrezioni rinofaringee durante gli episodi di *wheezing* in età prescolare, i batteri sono spesso presenti durante tali episodi.

L'isolamento di *streptococcus pneumoniae* o *Moraxella catarrhalis*, da campioni nasali contenenti anche rhinovirus, è associato con aumento di probabilità di avere esacerbazioni asmatiche.

Il macrolide, se iniziato nelle prime 24 ore dagli episodi acuti, migliora significativamente i sintomi e la funzionalità respiratoria. L'azitromicina riduce il rischio di progressione verso infezioni delle basse vie respiratorie e la gravità delle stesse. I meccanismi alla base di ciò restano incerti, l'azitromicina potrebbe ridurre tale rischio grazie al suo consolidato effetto antibatterico, inoltre, le infezioni virali sono associate ad infiammazione delle vie aeree ed a spiccata neutrofilia per effetto chemiotattico dell'IL8; recentemente è stato dimostrato che l'azitromicina riduce i livelli di IL8 nelle secrezioni nasali dei bambini con infezione da virus respiratorio sinciziale.

Interstiziopatia ad esordio subacuto associata ad infezione da cmv in un bambino immunocompetente: descrizione di un caso clinico

G. Borrelli², G. Paglietti¹, R. Cutrera¹, G. Mongelli², P. Passoforte², V. Mastroianni², A. Goffredo², L. Mastrototaro⁴, A.R. Cappiello⁵, F. Cardinale³

¹ UOC di Pneumologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma; ² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari; ³ UOC di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ⁴ UOC di Pediatria, Ospedale SS. Annunziata, Taranto; ⁵ UOC di Pediatria, Ospedale Veris Belli Ponti, Scorrano (Le)

Introduzione

Le interstiziopatie rappresentano una categoria eterogenea di patologie polmonari, inquadrabili nell'ambito dei "Diffuse Lung Diseases", con eziologia, evoluzione e prognosi molto variabile. Accanto alle forme genetiche, legate a mutazioni dei geni del surfattante (SP-B, SP-C ed ABCA3) ed a quelle associate a malattie diffuse del connettivo, tra le forme più frequenti rientrano quelle da patogeni opportunisti (soprattutto CMV e *Pneumocystis Jirovecii*) associate a immunodeficienze secondarie (HIV) o primitive (SCID, sindrome da Iper-IgM etc.).

Di seguito riportiamo un caso di interstiziopatia polmonare associata ad infezione da CMV, in un bambino apparentemente immunocompetente.

Caso clinico

F, età 12 mesi, maschio, nato a termine da parto eutocico. Storia familiare positiva per interstiziopatia polmonare non meglio definita (nonno). Dai 2 mesi, riferiti problemi di rumore respiratorio durante la suzione, accompagnato da tosse catarrale. Ricoverato per la prima volta c/o la nostra UO all'età di 5 mesi. All'ingresso, eupnea, obiettività auscultatoria polmonare nella norma. SatO₂ ed EGA nella norma. Indici di flogosi ed Rx torace negativi. Presenza di DIV emodinamicamente non significativo all'ecocardiogramma. Negativi il test del sudore e la valutazione ORL. Dimesso con diagnosi di sospetta BBP (Bronchite Batterica protratta) e terapia con amox/clav per 2 settimane. A 6 mesi nuovo ricovero presso altro ospedale per difficoltà respiratoria, più accentuata durante la suzione. L'Rx torace dimostra un "addensamento parenchima basale destro". Dimesso con diagnosi di "broncopolmonite" e terapia a domicilio con antibiotici e CSI. Ad 1 anno giunge alla nostra attenzione per trasferimento da altro Ospedale per dispnea ingravescente, rumore respiratorio e rifiuto dell'alimentazione, associati a ridotta SatO₂. All'ingresso SatO₂ 99% in O₂ 3 L/min. EO caratterizzato da ronchi diffusi ed escursioni respiratorie ridotte. Esami ematochimici nella norma (PCR 0,7 mg/L, GB 13700/uL); EGA arterioso (in O₂): pH 7,38; pCO₂ 74 mmHg; BE 18,7 mmol/L. Rx torace "consolidamento parenchima polmonare bilaterale". TC torace "...aree di consolidamento parenchimale a tipo ground glass nonché esiti fibrotici apicali e consolidamento di tipo atelettasico al segmento apicale del lobo inferiore destro...". Assetto immunitario (immunoglobuline, immunofenotipo, risposta verso Ag di recall) e HIV nella norma. Ricerca del CMV in PCR positiva sia su sangue (330 gv/mL) che su aspirato faringeo (3725 gv/mL). IgM positive per CMV. Positiva anche la ricerca su tampone faringeo di Coronavirus, RSV e Rinovirus. Viene avviata genetica per deficit di SP-C/ABCA3, risultata negativa. Il paziente inizia intanto terapia con O₂ e boli di metilprednisolone, seguiti da FKT intensiva e valganciclovir. Nei mesi successivi si assiste ad un graduale miglioramento clinico e ad una cessazione delle O₂-dipendenza.

Conclusioni

Il caso di F. dimostra come in rarissimi casi, come riportato in letteratura, un'infezione da patogeni opportunisti possa manifestarsi avendo come unica manifestazione clinica una patologia polmonare interstiziale anche in bambini non affetti da immunodeficienza.

Ulteriori studi sono comunque necessari per valutare la storia naturale di queste infezioni e la prognosi a lungo termine.

Infezioni polmonari ricorrenti in bambina con ipopseudoaldosteronismo generalizzato di tipo 1: case report

F. Camela¹, S. Cazzato², E. di Palmo¹, M. Gallucci¹, F. Visciotti¹, C. La Scola¹, G. Ricci¹, A. Pession¹

¹ UOC di Pediatria, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna; ² UOC di Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

Presentiamo il caso di una bambina di 4 anni, con diagnosi nota d'ipo-pseudo-aldosteronismo generalizzato tipo 1 (PHA1) in terapia con kayexalate, sodio cloruro e sodio bicarbonato, giunta presso l'ambulatorio di pneumologia per infezioni respiratorie ricorrenti. Dai primi mesi di vita aveva presentato ripetute bronchiti acute e 5 episodi di broncopolmonite a diversa sede parenchimale, con necessità di ricovero ospedaliero. L'anamnesi personale e familiare e la ricerca di IgE specifiche sono risultate negative per atopia. I parametri immunologici sono risultati nella norma. Il test del sudore (metodo conduttivi-metrico) si è dimostrato alterato in due rilevazioni. La tomografia computerizzata del torace ha mostrato bande atelettasiche con bronchiectasie da trazione ed ispessimento delle pareti bronchiali con ristagno di secreti endo-luminali. La piccola è stata quindi sottoposta per un periodo limitato a terapia con corticosteroidi inalatori e, a partire dall'età di 6 anni, a trattamento disostruttivo delle vie aeree. Tale approccio ha consentito una riduzione della necessità di terapia antibiotica e degli episodi infettivi respiratori.

Conclusioni

Il PHA1 è una forma di resistenza ai mineral-corticoidi determinata da una mutazione del canale epiteliale del sodio (ENaC) che comporta perdita di sali a livello renale, colico e delle ghiandole sudoripare e salivari.

Poiché tali canali sono presenti nell'albero bronchiale a livello ciliare, una loro mutazione riduce il riassorbimento transmembrana del sodio con ripercussioni sul volume e sull'osmolarità del fluido peri-ciliare.

Ciò determina un'alterazione della funzionalità muco-ciliare che favorisce infezioni respiratorie ed impone un trattamento preventivo a lungo termine similmente a quanto richiesto nella gestione della fibrosi cistica.

La gestione del paziente con PHA1 richiede una equipe multidisciplinare e, dal punto di vista respiratorio, misure di prevenzione delle infezioni ed interventi per la mobilizzazione delle secrezioni endobronchiali, al fine di ritardare la formazione di esiti bronchiectasici.

Un caso di bronchite plastica eosinofila: un corpo estraneo "endogeno" frutto di un meccanismo complesso

G. Ceglie¹, N. Ullmann², M. G. Paglietti², S. Bottero³, S. Penco³, A. Schiavino²,

M.B. Chiarini Testa², B. Baldini-Ferrolì¹, R. Cutrera²

¹ Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ² Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO), UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ³ UO Chirurgia delle Vie Aeree, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

D. è un bambino di 4 anni con anamnesi positiva per broncospasmo di entità lieve-moderata, ricoverato per dispnea e febbre non responsive al broncodilatatore ed all'antibioticoterapia. La radiografia del torace evidenziava dis-ventilazione e significativa atelettasia del polmone sinistro con de-piazzamento dell'immagine cardio-mediastinica.

Pertanto, per escludere presenza di corpo estraneo (anamnesi negativa in tal senso), venivano eseguite scansioni in scopia negative per anomalie funzionali diaframmatiche. Per il persistere del quadro clinico-radiologico, veniva programmata endoscopia delle vie aeree, che evidenziava calchi a livello dell'albero bronchiale sinistro compatibili con bronchite plastica (BP).

L'analisi citologica su BAL evidenziava una componente eosinofila e neutrofila; l'analisi istologica la presenza di calchi arborescenti di materiale fibrino-muco-essudativo ricco in eosinofili. Ulteriori accertamenti mostravano: ipereosinofilia, aumento delle IgE totali, IgE specifiche positive per numerosi inalanti, oltre ad aspirati faringei positivi per *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus Pneumoniae*.

La BP è una patologia rara la cui patogenesi è incerta. In letteratura sono riportati alcuni casi di BP in soggetti asmatici con infezione da *H. influenzae*. Potremmo ipotizzare che nel soggetto asmatico diversi fattori cooperino alla formazione dei cast: il broncospasmo determina stenosi delle vie aeree nelle quali rimangono intrappolate le abbondanti secrezioni dovute all'infiammazione bronchiale; in un secondo momento, l'invasione batterica determina l'organizzazione dei tappi di muco che vanno a formare dei veri e propri calchi.

Questo caso evidenzia come la BP possa verificarsi anche in pazienti con storia di broncospasmo di entità modesta. Inoltre, la BP può simulare, dal punto di vista clinico-strumentale, un quadro riconducibile ad inalazione di corpo estraneo che può essere escluso solo con l'endoscopia delle vie aeree.

In conclusione, la BP è una forma rara di corpo estraneo "endogeno" e deve essere inclusa nella diagnosi differenziale di pazienti asmatici, anche di moderata entità, con sintomi non responsivi alla terapia o con quadri radiologici di dubbia interpretazione.

L'immatunità immunologica nei primi mesi di vita associata a un aumentato rischio di infezioni batteriche severe

I. Corsini, C.S. Nigro, G. Poletti, V. Ponziani, C. Zarbo, R. Bergamaschi, F. Bernardi

Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche

Introduzione

La competenza immunologica si sviluppa nei primi 3 mesi di vita poiché le difese immunitarie dipendono dai componenti del sistema immunitario innato e non-antigene dipendente.

Pertanto risultano essere più suscettibili a sviluppare severe infezioni batteriche, virali o fungine. Non è chiaro se l'aumentato rischio a sviluppare infezioni da parte di batteri, che esprimono antigeni polisaccaridici capsulari, sia dovuta ad un'isolata intrinseca immaturità delle cellule B e/o ad una ridotta funzione delle APCs.

Caso clinico

Piccolo di 2 mesi ricoverato per iperpiressia con leucocitosi neutrofila (GB 21260/mmc, N 53.7%), incremento degli indici di flogosi (PCR 9.91 mg/dl) e disomogenei addensamenti polmonari in sede basale destra e para-ilare sinistra al RX torace.

Si inizia terapia antibiotica endovenosa (ampicillina). Dopo 2 giorni si esegue drenaggio toracico per difficoltà respiratoria severa da pneumotorace iperteso. La coltura su liquido pleurico

risulta positiva per *Staphylococcus Aureus* e *Serratia Marcescens*, per cui, sulla base dell'antibiogramma, si modifica la terapia con ceftriaxone.

Dopo altri 4 giorni si ha un nuovo peggioramento della dinamica respiratoria per reinsorgenza di PNX iperteso con riscontro alla TC polmonare di pneumatocele. In seguito, le condizioni cliniche migliorano fino alla risoluzione del quadro radiologico.

Nel sospetto di deficit immunologici sono state effettuate indagini tra cui studio genetico per CGD, tipizzazione linfocitaria, striscio ematico per valutazione granulazione dei PMN, conta IgE totali, conta CD3 e CD4, che hanno inizialmente evidenziato un ritardo nella maturazione dei linfociti B (cellule transizionali CD24 e CD38 assenti e linfociti B di memoria IgM 0,5%). Al controllo a 2 mesi si è assistito ad un aumento della quota B linfocitaria in tutte le sue linee maturative, come da inizio della normale attività immunitaria secondo età.

Conclusioni

Uno pneumatocele con pneumotorace iperteso è un evento molto raro, ma deve essere considerato in diagnostica differenziale in caso di difficoltà respiratoria in un lattante al di sotto dei 3 mesi di vita. Infatti, in questo arco della vita si assiste ad un'aumentata suscettibilità per infezioni severe batteriche dovuta ad un immunodeficit fisiologico.

Gli elementi confondenti nel ritardo diagnostico: quando un focolaio non è solo un focolaio

I. Corsini, C.S. Nigro, G. Poletti, V. Ponziani, C. Zarbo, R. Bergamaschi, F. Bernardi

Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Orsola-Malpighi, Bologna, Dipartimento della salute della donna del bambino e delle Malattie Urologiche

Introduzione

I focolai a lenta risoluzione rappresentano una sfida per il pediatra data la complessità diagnostico-terapeutica. Infatti possono essere manifestazione di patologie primitive polmonari o di patologie sistemiche di natura infettiva, neoplastica o autoimmune-infiammatoria.

Tra queste la malattia di Kawasaki può presentare un interessamento polmonare come esordio o come complicanza in fase acuta.

Caso clinico

Giunge in PS bambina di 5 anni, con recente infezione da EBV, per iperpiressia da 5 giorni, tosse ed esantema polimorfo diffuso. Gli esami di laboratorio mostrano una leucocitosi neutrofila (GB 20430/mmc N 86.4%), un incremento degli indici di flogosi (VES 112 PCR 18.93) ed una lieve anemia (Hb 11.1 g/dl). All'Rx torace, presenza di addensamento basale destro. Pertanto s'intraprende terapia con ceftriaxone e azitromicina a domicilio. Dopo 3 giorni, per persistenza di tosse e febbre, la piccola viene ricoverata con ulteriore incremento degli indici di flogosi (VES 85, PCR 27.51) ed inizio di teicoplanina ed amikacina (per 10 giorni).

Si sfebbra dalla terza giornata di degenza. Le indagini eziologiche sono risultate negative (sierologia per Adenovirus, Citomegalovirus, *Influenzae*, *Parainfluenzae*, *Chlamydia* e *Mycoplasma*; TAS; intradermoreazione; urine per Pneumococco; emocolture). Si dimette in decima giornata per miglioramento clinico e radiologico.

Al controllo post-dimissione dopo 7 giorni per riscontro di piastrinosi (PLT 1023/mmc), anemia (Hb 10.8 g/dL), ipoalbuminemia (34.9%), decremento degli indici di flogosi (VES 89 PCR 2.57) e desquamazione cutanea delle mani, si esegue consulenza cardiologica nel sospetto di malattia di Kawasaki.

L'ecocardiografia mostra una dilatazione fusiforme del tratto prossimale del ramo interventricolare-anteriore con conferma diagnostica. Si intraprende, quindi, terapia con ASA e follow-up cardiologico fino alla normalizzazione del quadro coronarico dopo 5 anni.

Conclusioni

Nella malattia di Kawasaki, soprattutto nella forma atipica, la presenza di patologia polmonare può ritardare la diagnosi e il successivo trattamento e quindi aumentare il rischio di patologia coronarica.

Quindi, nei casi di febbre persistente, broncopolmoniti a lenta risoluzione, con scarsa risposta alla terapia antibiotica, e marcato incremento degli indici di flogosi è necessario considerare tale vasculite nella diagnosi differenziale.

Una recidiva di bronchite asmatiche?

C. De Pieri, P. Cogo, M. Canciani

Divisione di Pediatria, Dipartimento di Scienze Mediche Cliniche e Sperimentali, Università degli studi di Udine

N. è una bambina nata a 33 settimane di età gestazionale (SEG) da una gravidanza complicata da IUGR e arteria ombelicale unica. Già alla nascita necessitava di supporto ventilatorio in alti flussi fino all'età di 38 SEG.

Dimessa con il sospetto di *relaxatio diaframmatica*, presentava due episodi di bronchiolite.

In corso di accertamenti con Eco ed RX torace, venivano documentata un'ernia diaframmatica di Morgagni. Dopo la correzione chirurgica N. è stata nuovamente ricoverata per due episodi di bronchite asmatiche con ossigenodipendenza.

Giungeva nuovamente alla nostra attenzione a 17 mesi di età per distress respiratorio, febbre, ipoalimentazione. La sorella gemella accusava sintomatologia simile.

Peso e altezza sotto il 5°ile, si presentava con tosse stizzosa e moderato distress respiratorio. Erano udibili crepitii diffusi e rari sibili al torace. Eseguiva RX al letto che risultava pesantemente gravato da artefatti da movimento e quindi non valutabile.

Posta in idratazione ev, O₂ in nasocannula 2L/min, salbutamolo 2 puff ogni 3 ore e betametasone per os, rispondeva alla terapia.

In seconda giornata di ricovero presentava ad un repentino peggioramento in concomitanza di nuovo picco febbrile. Vista la storia della paziente avviava ceftriaxone empiricamente ed eseguiva RX torace in 2 proiezioni che documentava una recidiva di ernia diaframmatica.

Veniva sottoposta quindi ad intervento chirurgico di correzione d'ernia con risoluzione della sintomatologia. L'ernia diaframmatica ha una prevalenza di 2,3 casi su 10.000 nati, presentandosi come posteriore (di Bochdalek) nel 95% dei casi o retrosternale (di Morgagni) nel 5%. È documentato come i bambini affetti da ernia diaframmatica siano soggetti a maggior rischio di ospedalizzazione per *wheezing* rispetto la popolazione generale (26% VS 3,6%).

Non è tuttavia descritta l'incidenza di recidiva di ernia.

L'ipersensibilità ai farmaci antinfiammatori non steroidei (fans) associata a rinosinusite cronica e/o asma definisce una entità clinica recentemente riconosciuta come “malattia respiratoria esacerbata da fans” (aerd)

A. Di Marco¹, F. Porcaro², A. Fiocchi³, A. Mosca⁴, R. Cutrera¹

¹ Dipartimento Pediatrico Universitario-Ospedaliero (DPUO), UOC Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Clinica pediatrica, Policlinico Universitario G. Martino, Messina; ³ Dipartimento di Allergologia e Pediatria IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁴ Clinica Pediatrica, Policlinico Umberto I, Roma

Descriviamo il caso di una paziente giunta alla nostra osservazione all'età di 15 anni affetta da rinocongiuntivite, Asma Grave, orticaria cronica e storia di reazione avversa ad acido acetilsalicilico e paracetamolo.

Lo studio allergologico (Prick, IgE Specifiche) risultava negativo.

I valori di FeNO bronchiale risultavano superiori alla norma (82 ppb), la spirometria mostrava FEV1 basale pari a 92%, test di reversibilità positivo. Data la persistenza dei sintomi respiratori nonostante la terapia antistaminica ed antileucotrienica orale oltre che broncodilatatrice inalatoria e steroidea ad alte dosi, veniva eseguita TC dei seni paranasali che mostrava pansinusite e poliposi nasale.

Poiché venivano escluse la discinesia ciliare primitiva (FeNO nasale e *brushing* nasale, esame ultrastrutturale delle ciglia) e la fibrosi cistica (test del sudore ed indagine genetica), si eseguiva intervento chirurgico di polipectomia. Lo studio istologico del polipo nasale mostrava un infiltrato infiammatorio ricco di granulociti eosinofili. Alla luce del riscontro di eosinofilia periferica (E 8,8% pari a 917 mmc), si effettuavano indagini volte ad escludere una eziologia autoimmune che risultavano negative.

Data la storia di reazione avversa a FANS, il riscontro di sinusite e poliposi nasale, l'asma e la mancata risposta alla terapia convenzionale, si poneva diagnosi di "malattia respiratoria esacerbata da FANS".

Per la presenza di orticaria cronica idiopatica si proponeva trattamento con anticorpi anti-IgE. Previa valutazione basale di eosinofili periferici, livello di attività dell'orticaria (score UAS7), FeNo bronchiale, FEV1 e livello del controllo dell'asma (score ACT), si avviava protocollo terapeutico che prevedeva la somministrazione mensile di omalizumab (300 mg s.c.) per 24 settimane.

Dalla valutazione periodica emergeva una sostanziale buon controllo dei sintomi asmatici, regressione della orticaria, riduzione dei valori di FeNo bronchiale ed Eosinofili periferici.

Chilotorace in lattante con angiomatosi cistica diffusa delle ossa o sindrome di gorham-stout (sgs)

F. Di Mauro¹, F. Antonelli², P. Cavaliere², S. Formicola², L. Masini², A. Naclerio², M.C. Petagna², N. Cecchi³, F. Esposito²

¹ Seconda Università degli Studi di Napoli, Napoli; ² UOC Pneumologia ed UTSIR-AORN Santobono - Pausilipon, Napoli; ³ Servizio Nutrizione Clinica, Santobono - Pausilipon, Napoli

Descriviamo il caso di un bimbo di 2 mesi ricoverato presso la nostra struttura per distress respiratorio e polipnea. All'E.O. il pz. presentava: FR 70 atti/min, SatO₂ 97% in a.a, FC 143 bpm, apiretico con netta riduzione del MV in medio-basale dx all'EOT.

L'RX torace mostra versamento apico-parieto-basale dx con dislocazione del mediastino a sx. L'eco polmonare conferma abbondante versamento pleurico anecogeno.

Pratica drenaggio pleurico con fuoriscita di liquido lattescente il cui esame chimico-fisico evidenzia un aumento notevole dei trigliceridi (3400 mg/dl) facendo porre diagnosi di chilotorace. Il piccolo viene sottoposto a nutrizione parenterale e latte a contenuto estremamente ridotto di grassi. Per il persistere della secrezione pleurica inizia terapia con Octreotide.

Successivamente viene praticata pleurodesi in toracosopia.

La TC, oltre a confermare il versamento pleurico, evidenzia lacune di rarefazione ossea a carico del bacino, femori e metameri vertebrali.

Viene eseguita TC del rachide dorsale e lombare che conferma la presenza di piccole (d. max <5mm) ed isolate areole pseudonodulari di osteorarefazione-lisi nelle sedi sopramenzionate.

L'associazione di osteolisi e chilotorace, depone per la diagnosi di angiomatosi cistica diffusa delle ossa o sindrome di Gorham-Stout (SGS).

La SGS è una malattia idiopatica rara, circa 200 casi descritti, caratterizzata da osteolisi secondaria alla proliferazione di vasi sanguigni e linfatici.

Il versamento pleurico è una presentazione molto rara (20%) e quasi sempre (86%) trattasi di chilotorace (1), la cui eziopatogenesi non è sempre identificabile.

Il caso clinico descritto riveste particolare interesse per la rarità della presentazione clinica nei primi mesi di vita e per l'esordio con sintomatologia esclusivamente respiratoria.

Bibliografia

- (1) Nikolaou VS, Chytas D, Korres D, Efstathopoulos N. *Vanishing bone disease (Gorham-Stout Syndrome): A review of a rare entity. World J. Orthop.* 2014; 5: 694-698.

Un caso insolito di dispnea e sindrome restrittiva polmonare in una adolescente

A. Favoriti, V. Tromba, C. Lambiase, D. Mollicone, R. Lubrano, V. Rizzo, A. De Luca, V. Truddaiu, G. Tancredi
Dipartimento di Pediatria, Università Sapienza di Roma, Roma

Anna è una ragazza di 14 anni che presenta a febbraio 2016 un episodio improvviso di dispnea da sforzo. Esegue *Prick test* per inalanti (positività per DPT e *Alternaria A*), viene posta diagnosi di asma allergico e prescritta terapia con salbutamolo. Persistendo la sintomatologia, effettuata spirometria che evidenzia quadro respiratorio di tipo restrittivo moderato-severo (FVC 57%, FEV1 67%) non reversibile dopo somministrazione di salbutamolo; Rx torace (diffuse e marcate alterazioni interstiziali) ed esami ematochimici di routine (lieve ipereosinofilia, ipertransaminasemia e ipergammaglobulinemia, VES 25). Per la comparsa di dolori articolari e per l'interstiziopatia, viene sospettata una patologia autoimmune e prescritta TC torace che mostra diffusa condizione a vetro smerigliato bilateralmente. Giunge alla nostra osservazione a marzo per eseguire prove di funzionalità respiratoria (PFR) richieste in altra sede. Le PFR confermano quadro restrittivo di grado moderato (FVC 68%, FEV1 67%); TLC ridotta (63%); LCI elevato (disomogeneità della ventilazione); DLCO ridotta (43 % pred.), SpO2 98%. Per la persistenza dei sintomi respiratori e dei dolori articolari, richiediamo sierologia per *Mycoplasma Pneumoniae* (MP) e programiamo prova da sforzo. In seguito al riscontro di IgM positive per MP inizia terapia con claritromicina e corticosteroidi inalatorio. Le PFR ripetute nei controlli successivi mostrano progressivo miglioramento fino a normalizzazione della spirometria, ma DLCO persistentemente ridotta. L'infezione da MP, comune patogeno responsabile di polmoniti acquisite in comunità in pazienti tra 5 e 20 aa (1), può interessare molti organi e apparati e, per la eterogeneità della presentazione clinica, sono frequenti errori diagnostici e ritardi terapeutici. In letteratura sono descritti quadri ventilatori di tipo misto, prevalentemente restrittivi (2) e una ridotta DLCO (<80%) nei pazienti con diagnosi, e quindi terapia, ritardate (3). Nel nostro caso la terapia è stata iniziata dopo un mese dall'esordio della sintomatologia e a ciò si potrebbe attribuire la persistente riduzione della DLCO

Bibliografia

- (1) Leonardi S et al. *Mycoplasma Pneumoniae: non solo polmonite atipica primaria. Esperienza personale e revisione della letteratura.* R Genetica Immunol Ped. 2011; 1.
- (2) Wu LX et al. *Pulmonary functions in children with segmental Mycoplasma pneumonia pneumoniae.* Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2011; 13: 185-187.
- (3) Marc E et al. *Reduced lung diffusion capacity after Mycoplasma pneumoniae pneumonia.* Pediatr Infect Dis J. 2000; 19: 706-710.

Una pleuropolmonite dal decorso a sorpresa

S. Formicola¹, F. Antonelli¹, P. Cavaliere¹, F. Di Mauro², L. Masini¹, A. Naclerio¹, C. Petagna¹, F. Esposito¹

¹ UOC Pneumologia ed UTSIR-AORN Santobono - Pausilipon, Napoli; ² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Seconda Università di Napoli

La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è un raro disordine, potenzialmente letale, dovuto ad una risposta abnorme del sistema immunitario ad un agente scatenante (1).

Presentiamo il caso clinico di M.D, bambina di cinque anni, giunta per polmonite sx complicata da versamento pleurico non responsivi alla terapia domiciliare con macrolide.

Dopo terapia con Meropenem e Teicoplanina, la piccola veniva sottoposta a toracentesi e ad applicazione di drenaggio pleurico (1700 ml di liquido pleurico, torbido).

La lettura della Mantoux risultava negativa a 48 e a 72 ore. L'esame citologico confermava un quadro flogistico-infettivo. Dopo un iniziale miglioramento clinico e degli esami di laboratorio, la paziente presentava iperpiressia per 3 giorni con modesta elevazione degli indici di flogosi. Per il ripresentarsi della febbre e per la presenza di marcata piastrinopenia (27000), ipertrigliceridemia, riduzione del fibrinogeno e netto aumento della ferritina (>3000) veniva iniziata terapia con Ig vena (0.8 gr/kg) e.v. in 12 ore e nel sospetto di MAS veniva effettuato aspirato midollare e prelievo per sottopopolazioni linfocitarie ed espressione della perforina che confermavano la diagnosi. La MAS può presentarsi a qualsiasi età e può essere una complicanza severa di alcune infezioni (soprattutto virali) o di altre malattie sottostanti.

I criteri diagnostici di MAS secondo l'*Histiocytosis Society* sono:

- clinici: febbre > 7 giorni, splenomegalia > 3 cm dall'arco costale;
- bioumorali: pancitopenia, ipertrigliceridemia, ipofibrinogenemia. (l'iperferritinemia non rientra tra i criteri codificati della MAS ma è fortemente suggestiva, al pari dell'ipertransamminasemia);
- istologici: aspetti di emofagocitosi a carico del midollo osseo e dei tessuti.

La MAS è una complicanza potenzialmente letale e deve essere tempestivamente diagnosticata con l'avvio immediato, oltre che della terapia specifica per l'agente scatenante, anche di terapia cortisonica ed immunosoppressiva.

Bibliografia

- (1) A.Grom. *Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: the same entities*. Curr Opin Rheumatol 2003;15: 587-590.

Acidosi lattica da β_2 -agonisti: case report

M. Furno¹, F. Sau¹, G.B. Corona², R. Minelli², A.M. Nurchi²

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Cagliari; ² Clinica Pediatrica 1, A.O. Brotzu, Cagliari

L'acidosi lattica da Beta2-Agonisti in età pediatrica è ritenuta rara, tuttavia è fondamentale conoscerla perché può determinare un peggioramento paradossale del quadro respiratorio per l'iperventilazione compensatoria. L. è una bambina di 11 anni affetta da asma episodico.

Da 24 ore presenta febbre, rinite e tosse secca.

Circa 2 ore prima di giungere presso il nostro reparto, per la comparsa di sibili diffusi e dispnea ingravescente, pratica terapia con Salbutamolo (2 puff seguiti da 5 gocce in aerosol) e cortisonico per via orale; il suo pediatra, riscontrata riduzione del murmure vescicolare (MV) a sinistra, tachicardia e tachipnea, le prescrive altri 2 aerosol da effettuare in un'ora, rispettivamente con 17 e 18 gocce di Salbutamolo. Poiché non migliora, viene condotta in ospedale. All'ingresso si presenta in condizioni scadute: colorito grigiastro, dispnea con importanti rien-

tramenti, MV diffusamente ridotto, SaO₂ 94% in aria, tachicardia. L'emogas venoso evidenzia acidosi metabolica con iperlattacidemia (8,3 mmol/L), ipokaliemia e iperglicemia.

Impostiamo terapia infusionale con soluzione mista e potassio, cortisonico, antibiotico e aerosol in continuo con Salbutamolo. Dopo qualche ora la SaO₂ si attesta sul 90% in aria e l'emogas mostra un peggioramento dell'acidosi (lattati 10,3 mmol/L, HCO₃ 15 mmol/L, pCO₂ 27,5 mmHg). Sospendiamo l'aerosol in continuo e procediamo con Salbutamolo e Ipratropio ogni 4 ore: si assiste a progressivo miglioramento clinico e laboratoristico, con dimissione dopo 48 ore.

Il Salbutamolo è un farmaco fondamentale nella gestione dell'asma, ma può avere effetti collaterali.

In questi casi è importante utilizzare farmaci alternativi o di supporto, soprattutto in preparazioni "singole" per un migliore dosaggio di ciascun principio attivo. In conclusione, per monitorare e meglio comprendere l'acidosi lattica da Beta2-Agonisti proponiamo di praticare l'emogas a tutti i pazienti con crisi asmatica grave sottoposti a questa terapia per valutare, non solo gli scambi respiratori, ma l'intero equilibrio acido-base e i lattati.

Organi allo specchio: sbatti le ciglia?

M. Furno¹, A.P. Pinna¹, G. Porcu², R. Minelli², A.M. Nurchi²

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Cagliari; ² Clinica Pediatrica 1, A.O. Brotzu, Cagliari

Il *Situs Inversus Totalis* (SIT) è presente nella Discinesia Ciliare Primaria (DCP) in circa il 50% dei pazienti e si stima che circa il 25% delle persone con difetti di lateralità siano affette da DCP. Le due condizioni sono entrambe dovute ad alterazioni delle ciglia presenti su diversi tessuti, le cui anomalie di movimento determinano sintomi prevalentemente respiratori nella DCP e la mal-rotazione degli organi (SIT e *Situs Ambiguus*).

M. giunge alla nostra osservazione a 45 giorni di vita per febbre, dispnea espiratoria e tosse produttiva.

In anamnesi l'unico dato rilevante è il riscontro, in ecocardiografia fetale, di cuore leggermente iper-ruotato. All'esame obiettivo si rileva murmure vescicolare aspro, con rantoli fini bilaterali, sibili e gemiti espiratori, frequenza respiratoria 50 atti/min, SaO₂ 95% in aria ambiente; l'itto della punta è chiaramente palpabile a destra, mentre il margine epatico è palpabile a sinistra. L'elettrocardiogramma conferma il *situs* atriale inverso, mentre l'ecografia addominale e cardiaca permettono di porre diagnosi di SIT. Per questo riscontro, nonostante al momento attuale M. avesse "solo" una Bronchiolite e non fossero presenti altri sintomi suggestivi precedenti, abbiamo deciso di sottoporre il piccolo a studio della motilità ciliare tramite *brushing* nasale. L'esame ha confermato il nostro sospetto clinico di DCP, permettendo di avviare M. ad un Centro di riferimento in età precoce. La ricerca dell'itto della punta, manovra semeiologica apparentemente superata, è fondamentale per sospettare precocemente una destrocardia e procedere alle successive indagini per la definizione del *situs*. Poiché riteniamo che la presenza di SIT sia un segno facilitatore per la possibile diagnosi di DCP, proponiamo di studiare tramite *brushing* nasale tutti i neonati con difetti di lateralità, anche se asintomatici. L'obiettivo è porre diagnosi di DCP ad età più precoci, anche prima della comparsa della classica sintomatologia, nell'ottica di migliorare la prognosi a lungo termine sulla funzionalità polmonare.

Ruolo dell'ecografia toracica nella diagnosi di polmonite in età pediatrica: report di due casi

G. Gasparroni, C. Giannini, S. Sferrazza Papa, M. Attanasi, S. Di Pillo, P. Pelliccia
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti, Ospedale SS. Annunziata, Chieti

Introduzione

Negli ultimi anni molti studi hanno valutato la validità diagnostica dell'ecografia toracica nella diagnostica della polmonite in età adulta e di recente in età pediatrica con importanti effetti sulla riduzione della esposizione a nocive radiazioni ionizzanti.

Obiettivi

Vengono descritti due casi clinici caratterizzanti la validità dell'ecografia toracica nella diagnostica delle polmoniti in età pediatrica confrontandola con i risultati della radiologia tradizionale.

Materiali e metodi

Nella stagione invernale 2015/2016 giungevano alla nostra osservazione due bambini, rispettivamente maschio e femmina, di 8 e 6 anni, con quadro clinico sospetto di polmonite e caratterizzato da sintomatologia clinica contraddistinta da febbre, tosse e dispnea e obiettività auscultatoria positiva per rantoli inspiratori in sede medio-basale sinistra. Entrambi venivano sottoposti ad esami ematici di routine ed un esame radiografico del torace che risultava negativo per aree di addensamento parenchimale di natura flogistica in atto.

Veniva tuttavia eseguita una ecografia toracica, risultata positiva per la presenza di addensamento flogistico in sede basale sinistra in accordo al quadro obiettivo all'ingresso. In considerazione dell'anamnesi positiva per pregressi episodi ricorrenti di polmonite e la comparsa di marcato distress respiratorio, entrambe i bambini venivano sottoposti ad una Tomografia Computerizzata che confermava dati sovrapponibile a quelli dell'ecografia.

Conclusione

In conclusione dall'esperienza dei due casi da noi analizzati appare importante il ruolo dell'ecografia toracica quale indagine complementare ma estremamente efficace nella diagnosi di polmonite soprattutto nei pazienti in età pediatrica, in particolare nei casi con radiografia negativa

Acute chest syndrome (ACS): un nemico sempre in agguato

S. Guercio Nuzio¹, E. Ardia¹, M.G. Carbone¹, G. Cimino¹, P. Coccorullo¹, F. Di Masi¹, C. D'Isanto², M. Grimaldi¹, M.L. Pisani¹, L. Marchese³, L. D'Isanto¹

¹ UO Pediatria, PO "Santa Maria della Speranza", ASL Salerno, Battipaglia (SA); ² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Seconda Università degli studi di Napoli; ³ Dipartimento di Oncoematologia pediatrica, Ospedale Santobono-Pausillipon, Napoli

B.G. bambina congolese, 3 anni e 7 mesi, si ricovera per zoppia sx e febbre da 2 giorni, con progressiva dorsalgia, contrattura antalgica e dolori addominali diffusi.

Alla visita, condizioni generali discrete, mucose ipoidratate, non epato-splenomegalia.

Esami ematici: anemia microcitica [Emoglobina (Hb) 9mg/dl], reticolocitosi, leucocitosi e incremento di PCR, Ferritina e LDH. RX torace negativo. Minimo versamento fluido pericardico e sottile falda in sede parieto colico dx all'imaging ecografico. Ago-aspirato midollare: iperplasia eritroide.

Nel sospetto clinico-anamnestico (provenienza geografica) di Drepanocitosi pratica elettroforesi dell'Hb con riscontro di HbS > 80%.

Viene avviata infusione glucoelettrolitica e copertura antibiotica con Ceftriaxone ev. Per il miglioramento della sintomatologia dolorosa e il persistente sfebbramento si dimette. Dopo 2 settimane, nuovo episodio febbrile associato ad astenia, tosse persistente e riscontro ingravescente di dolore toracico intenso, dispnea e ipossia. FR 76 atti/minuto, SO₂ 89 % in aria. Condizioni generali scadenti, facies sofferente (grado 5 della scala del dolore di Wong-Baker). Segni e sintomi clinici di anemia con reperto auscultatorio di ronchi e rantoli crepitanti diffusi all'emittores dx>sx. RX torace: addensamento del lobo superiore dx. Ecoaddome: fegato a tessitura irregolare ed a larghe maglie, milza nei limiti. Esami ematici: Hb in discesa (6,5g/dl), leucocitosi, piastrinosi, incremento di LDH e indici infiammatori. Pratica trasfusione di emazie in urgenza e iperidratazione ev (3000 ml/mq); inizia antibioticoterapia con Ceftriaxone ev e Claritromicina per os, ossigenoterapia e aerosolterapia con Salbutamolo. Sintomatologia dolorosa gestita con Paracetamolo e Tramadolo ev. Apiressia e miglioramento delle condizioni generali dalla quarta giornata di ricovero. Prescritto Onco-carbide per la prevenzione delle crisi vaso-occlusive dolorose (20 mg/Kg).

Conclusioni

La ACS va sospettata nei bambini con Drepanocitosi in caso di interessamento polmonare radiografico-semeiologico e sintomatologia dolorosa toracica. Quest'ultima rappresenta un'emergenza medica che prevede, per motivi etici oltre che clinici, un immediato trattamento con i presidi previsti dalle linee guida internazionali.

CCAM di tipo 1 misconosciuta rivelata da polmonite ascessualizzata in paziente di 9 anni

A. Licari¹, C.F. Denicolò¹, L. Rossini¹, G.A. Rispoli², **G.L. Marseglia²**

¹ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; ² Radiodiagnostica, Radiologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo

Le CCAM (*Congenital Cystic Adenomatoid Malformations*) sono rare anomalie dello sviluppo embrionale polmonare che comprendono un gruppo di malformazioni delle vie aeree, solitamente unilobari e unilaterali, di incidenza compresa tra 1/25000 e 1/35000, senza predilezione di razza, sesso e lateralità.

Quasi il 100% delle CCAM sono diagnosticate all'ecografia prenatale. La classificazione sec. Stocker distingue 5 diverse categorie di CCAM in base alle dimensioni e alla stratificazione dell'epitelio cistico.

Caso clinico: E, 9 anni, accede in Pronto Soccorso per febbre non responsiva alla terapia con paracetamolo e dolore addominale ai quadranti di sinistra.

In seguito agli accertamenti eseguiti (ecografia addominale, radiografia del torace, esami ematochimici) viene disposto il ricovero per focolaio broncopneumonico in ascessualizzazione e impostata terapia antibiotica mirata verso i principali germi che possono causare ascesso polmonare.

Nonostante durante la degenza si sia assistito ad un graduale miglioramento clinico con lenta riduzione degli indici flogistici, la radiografia del torace di controllo ha mostrato permanenza dell'ascesso con aumento della componente liquida. È stata pertanto effettuata TC torace, che ha mostrato reperti radiologici compatibili con CCAM tipo 1 complicata da episodio infettivo a livello del lobo inferiore di sinistra.

E. ha proseguito a domicilio la terapia antibiotica ed antinfiammatoria in attesa del controllo TC. L'unico trattamento risolutivo per le CCAM è chirurgico, con resezione della lesione.

È controversa la necessità di intervenire nei casi asintomatici per il rischio di sovrainfezione o di trasformazione neoplastica. Nel caso di E, la TC di controllo ha mostrato riassorbimento

dell'ascesso con persistenza della lesione cistica. È stato programmato un intervento di lobectomia.

Nonostante attualmente gran parte delle lesioni congenite polmonari possano essere diagnosticate in utero, E. rappresenta quella esigua percentuale di pazienti in cui queste lesioni rimangono misconosciute sino ad un'età inusuale, venendo alla luce in seguito alle complicanze da esse determinate.

Approfondimento diagnostico nella discinesia ciliare primitiva: quando l'ultrastruttura ciliare è normale

V. Mirra¹, S. Montella¹, F. Annunziata¹, M. Cervasio², M.L. del Basso de Caro²; F. Santamaria¹

In collaborazione con il Dipartimento di Pediatria Generale, Università di Münster, Germania

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli studi di Napoli Federico II; ² Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli Federico II

La discinesia ciliare primitiva (DCP) è una patologia autosomica recessiva (1:20000), caratterizzata da anomalie della struttura/motilità delle ciglia vibratili, alterata clearance muco-ciliare e, nel 50% dei casi, *situs viscerum inversus* (sindrome di Kartagener).

Filippo è giunto alla nostra osservazione a 3 anni per:

distress respiratorio;

situs viscerum inversus diagnosticato in epoca neonatale;

tosse cronica.

Presso il nostro Dipartimento ha praticato:

microscopia elettronica (ME) dell'ultrastruttura ciliare, nella norma;

radiografia del torace, nella norma

Per scarsa collaborazione da parte del paziente non è stato possibile misurare i livelli di ossido nitrico nasale (nNO), né valutare la funzionalità respiratoria.

Nel corso del follow-up Filippo ha presentato frequenti infezioni delle alte e basse vie aeree, con isolamento di *P. aeruginosa*, *H. influenzae* e *S. Aureus* all'espettorato.

L'analisi dei geni DNAH5 e DNAI1, più frequentemente coinvolti nella DCP, è risultata negativa.

In collaborazione con il Dipartimento di Pediatria di Münster (Germania), è stata eseguita immunofluorescenza diretta ad alta risoluzione (IF) delle cellule ciliate, risultata negativa per DNALI1, suggerendo l'assenza della proteina DNALI1, catena leggera del braccio interno dell'assonema ciliare.

Tale riscontro necessita di conferma diagnostica mediante indagine molecolare, tuttora in corso.

Nel sospetto di DCP, in particolare se in presenza di bassi livelli di nNO sono necessari ulteriori approfondimenti. La video-microscopia ad alta velocità (VMAV), quando disponibile, rappresenta un'indagine di supporto diagnostico.

In presenza di un risultato alterato alla VMAV, la ME e l'IF possono contribuire alla diagnosi.

Originariamente, la ME rappresentava il *gold standard* per la diagnosi di DCP.

Tuttavia, in alcuni casi, nonostante un forte sospetto diagnostico clinico, l'ultrastruttura ciliare può risultare normale. La diagnosi di DCP è il risultato di un approccio combinato di metodiche complementari.

Pertanto, nei casi complessi è necessario realizzare un approfondimento diagnostico avanzato, che potrà in futuro contribuire alla conoscenza della correlazione genotipo-fenotipo.

Bronchite eosinofila in pediatria: case report

G. Mongelli¹, G. Borrelli¹, A. Goffredo¹; V. Palmieri¹, P. Passoforte¹, V. Mastroianni¹, A. Cappiello², L. Mastrotorato³, F. Cardinale⁴

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari; ² UO Pediatria, Ospedale Ignazio Veris, Delli Ponti Di Scorrano (LE); ³ UO Pediatria, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto; ⁴ UOC di Pediatria Generale e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Introduzione

La bronchite eosinofila (BE) è una patologia respiratoria rara, segnalata come possibile causa di tosse cronica nell'adulto e assai raramente in età pediatrica. Sotto il profilo fisiopatologico e clinico è caratterizzata da una flogosi cronica eosinofila delle vie aeree, con alti livelli di eosinofili nel BAL e nello sputo, in assenza di infiltrazione mastocitaria a livello della muscolatura liscia bronchiale e di segni clinici e strumentali di iperreattività bronchiale (IB).

Sebbene la storia naturale sia poco nota, dati dell'adulto indicano che questa patologia può condurre anche a fenomeni di *remodelling* bronchiale.

Caso clinico

Emanuele è un paziente di razza caucasica di 10 anni giunto alla nostra osservazione per tosse cronica, a impronta stizzosa, in assenza di altri sintomi e segni, datante da circa 6 mesi, non responsiva ai beta-2 agonisti e alle terapie antibiotiche, ma responsiva ai cortisonici sistemici. Null'altro da segnalare in anamnesi patologica prossima e remota. L'esame obiettivo generale e toracico risultano negativi e non sono evidenti segni clinici di rino-sinusite.

La sierologia per patogeni atipici e per la pertosse risultano negativi, così come l'Rx torace e la visita ORL con RFS. I *prick test* e il RAST per un pannello allargato di inalanti risultano negativi. La spirometria e il test di bronco-reversibilità risultano anch'essi nella norma.

Anche il test della corsa risulta negativo. Risultano invece elevati i marcatori di flogosi eosinofila: FeNO bronchiale 50 ppb, eosinofili ematici 850/mm³. Viene pertanto formulata una diagnosi di BE.

Il trattamento con fluticasone inalatorio per 3 mesi porta ad una completa remissione della sintomatologia

Conclusioni

Il caso di Emanuele indica la necessità di pensare alla BE quale possibile eziologia della tosse cronica in un paziente con sintomi tussigeni persistenti, responsivi ai corticosteroidi, associati ad una elevazione dei *markers* di infiammazione eosinofila in assenza di atopia e di "*airflow limitation*" nelle prove di funzionalità respiratoria

Vocal cord dysfunction: descrizione di un caso atipico in pediatria

V. Palmieri¹, V. Mastroianni¹, P. Passoforte¹, A. Goffredo¹, G. Borrelli¹, G. Mongelli¹, A.R. Cappiello², M.F. Mastrotorato³, F. Cardinale⁴

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Bari; ² Ospedale "Veris delli Ponti", Scorrano (LE); ³ Ospedale "SS. Annunziata", Taranto; ⁴ UOC di Pediatria e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Introduzione

La sindrome da adduzione delle corde vocali (*Vocal Cord Dysfunction*, VCD) è una patologia caratterizzata dalla adduzione paradossale delle corde vocali, verificantesi comunemente in fase inspiratoria, raramente anche in quella espiratoria. Esordisce improvvisamente con dispnea e

cornage, meno comunemente con *wheezing*, spesso dopo esposizione a stress psico-fisici, ansia ed iperventilazione. Il meccanismo ipotizzato consisterebbe in una iperreattività laringea, slatentizzata dall'attivazione del SN parasimpatico da parte di un "trigger" esogeno o endogeno. La diagnosi si basa sulla presenza di sintomi clinici suggestivi con reperti fibrolaringoscopici caratteristici (adduzione "a diamante" delle corde vocali) e aspetto "tronco" della fase inspiratoria delle curva flusso/volume ($FEF_{50}/FIF_{50} > 1$). La terapia si basa prevalentemente su un approccio logopedico e psicologico, anche se in letteratura è descritto anche l'utilizzo di anticolinergici, heliox, *biofeedback*.

Caso clinico

Bambina di 13 anni. Bronchiolite a 40 gg. Broncopolmonite a 6 mesi. Nel primo anno di vita 2 episodi di *wheezing*. Dal secondo anno di vita riferiti 5-6 episodi di laringospasmo. Giunge alla nostra osservazione per dispnea, con Sat O₂ 100% in AA, associata a tosse laringea e rumore inspiratorio. Assenza di tirage alla ispezione. All'auscultazione del torace si apprezzano rumori trasmessi dalle alte vie e stridore inspiratorio. Il quadro clinico non migliora dopo somministrazione di CS ev, CSI e Adrenalina per aerosol. Gli esami ematochimici risultano nella norma. Un Rx torace risulta negativo. Si pone il sospetto di VCD, confermato da una spirometria che mostra una curva tronca tanto nella parte inspiratoria quanto in quella espiratoria (FEV₁ 65%, PEF 33%, MMEF_{75/25} 47%, MEF 50% 35%, MIF 50% 25%). La fibro-laringoscopia evidenzia infatti una normale morfologia e motilità delle corde vocali, con adduzione delle corde vocali in inspirazione ed espirazione. La paziente viene avviata ad un percorso di terapia cognitivo-comportamentale e trattamento con placebo, facendo registrare un netto miglioramento del quadro clinico.

Conclusioni

I sintomi di esordio della VCD la pongono in diagnosi differenziale con le altre patologie caratterizzate da ostruzione laringea (*Periodic Occurance of Laryngeal Obstruction-POLO*), quali laringo-malacia, paralisi delle corde vocali e laringospasmo secondario a RGE o ipocalcemia. Il caso da noi descritto risulta piuttosto atipico, per la presenza di una adduzione laringea in fase sia in- che espiratoria.

La spirometria, nel nostro caso, è stata dirimente, in quanto ha permesso di identificare correttamente sia la fase dell'ostruzione che la patologia di base.

Sindrome del lobo medio e doppio arco aortico

G.F. Parisi, C. Franzonello, M. Papale, M.G. Mazzurco, M. Meli, A. Bongiovanni, V. Brafa Musicoro, A. Castro, A. Lanza fame, L. Tardino, P. Sciacca, S. Leonardi

UOC Broncopneumologia Pediatrica Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università degli Studi di Catania

Benedetta è una paziente di 3 anni, nata a termine da parto spontaneo dopo gravidanza decorsa fisiologicamente, col peso di 4000 g. Distress respiratorio alla nascita. La madre riferisce che la piccola presenta tosse dai primi mesi di vita con polmoniti ricorrenti. Si ricovera presso la Pediatria di un nosocomio di provincia per insorgenza improvvisa di dispnea, tosse abbaiante e febbre; viene trasferita presso la nostra UO per la parziale risposta alla terapia antibiotica e per approfondimenti diagnostici. All'ingresso in reparto le condizioni generali sono scadenti e si esegue radiografia del torace che mostra un addensamento a sede para-ilare e sovra basale destro con stria disventilativa come da sindrome del lobo medio. Con l'intento di indagare meglio tale area si esegue TC del torace s/c mdc che conferma la sindrome del lobo medio ed evidenzia, inaspettatamente, un doppio arco aortico di tipo destro. La piccola è stata quindi trasferita presso centro specialistico dove è stato eseguito intervento chirurgico correttivo.

Gli anelli vascolari sono anomalie dovute all'anormale sviluppo del complesso dell'arco aortico determinanti compressione dell'esofago, della trachea o di entrambi. L'incidenza è di 1 su 982 gravidanze. La sindrome del lobo medio consiste nell'atelettasia persistente o ricorrente a carico del lobo medio (polmone destro). Dal punto di vista eziologico si distinguono cause intrinseche e cause estrinseche.

Nel nostro caso, sembrerebbe che la compressione estrinseca esercitata dall'anello vascolare abbia determinato l'atelettasia. Ad oggi, non esistono segnalazioni in letteratura sulla possibile associazione tra sindrome del lobo medio e doppio arco aortico. Dunque, solo il *follow-up* a distanza dall'intervento associato alla fisioterapia respiratoria, che la piccola ha iniziato a praticare, potranno verificare la sussistenza di tale associazione.

Interstiziopatia polmonare quale esordio di interferonopatia: descrizione del primo caso italiano di savi (sting-associated vasculopathy with onset in infancy)

P. Passoforte¹, A.R. Cappiello², M.F. Mastrototaro³, V. Mastroianni¹, A. Goffredo¹, V. Palmieri¹, G. Borrelli¹, G. Mongelli¹, M. Gattorno⁴, P. Picco⁴, F. Cardinale⁵

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Bari; ² UOC di Pediatria, Ospedale "Veris Delli Ponti", Scorrano; ³ UOC di Pediatria, Ospedale "SS. Annunziata", Taranto; ⁴ Ospedale Gaslini, Genova; ⁵ UOC di Pediatria e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "consorziale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Introduzione

La SAVI (*Associated Vasculopathy With Onset in Infancy*) è una rara malattia auto-infiammatoria, monogenica, interferono-mediata, ad esordio precoce, descritta per la prima volta nel 2014, caratterizzata da grave vasculopatia cutanea, malattia polmonare interstiziale e aumento degli indici di flogosi.

È causata da mutazioni *gain-of-function* del gene TMEM173 che codifica per lo stimolatore dei geni dell'interferone (STING), con attivazione costituzionale della trascrizione genica, aumento di citochine INF-indotta e conseguente infiammazione sistemica.

Caso clinico

Michela è una bambina di 7,9 anni. Dagli 8 mesi, lesioni cutanee vescico-papulo-pustolose ad evoluzione escarotica con esito cicatriziale, agli arti e volto. Dai 3 anni, distrofie ungueali dei piedi.

Dai 4 anni, episodi ricorrenti di *wheezing virale*. Giunge per "pneumopatia interstiziale complicata da insufficienza respiratoria, onicodistrofia dei piedi, chiazze eritemato-desquamative plantari a limiti netti, micropapule eritematose degli arti. Esami ematochimici: PCR 187,7 mg/dl, VES 52 mm/1^h, GB 10.800/uL, N 65,9%, L 25,4%, Hb 7,9 g/dl. Rx torace "bilaterale diffuso addensamento dei campi polmonari basali con impegno interstiziale". TC-HR torace "diffuso inspessimento dell'interstizio con aspetto a vetro smerigliato". Spirometria: quadro disfunzionale di tipo misto, prevalentemente restrittivo (FVC 51% del predetto, FEV1 55%, FEV1/FVC 109%). Dopo 2 mesi inizia Prednisone (2 mg/Kg/die), con discreto beneficio.

Dopo 3 mesi di terapia, per nuova riesacerbazione della pneumopatia interstiziale, esegue una biopsia polmonare con reperto istologico aspecifico di "malattia immunomediata sistemica" e biopsia cutanea conclusiva per "*pyoderma gangrenoso*". ANA positivi (1:640).

Per lo sviluppo di cortico-dipendenza inizia terapia con Azatioprina (50 mg/die), poi sostituita per scarso controllo della malattia con Etanercept.

Veniva intanto avviata analisi di mutazione del gene TMEM173, risultata positiva (mutazione V155M in eterozigosi), consentendo la diagnosi di SAVI.

La paziente sospende quindi Etanercept ed inizia terapia con un inibitore della Jak Kinasi (Ruxolitinib) con decalage del Prednisone (5 mg/die) e risoluzione del quadro clinico e radiologico.

Conclusioni

La SAVI è una rara interstiziopatia polmonare associata a manifestazioni cutanee di tipo vasculitico.

È importante che anche lo pneumologo conosca questa patologia in quanto refrattaria alle terapie convenzionali con immunosoppressori. In questa patologia l'utilizzo di inibitori della Jak Kinasi coinvolti nell'espressione di geni INF-indotta, può essere terapeutica.

“Organizing pneumonia” in paziente con sindrome mielodisplastica a tipo citopenia refrattaria con trisomia del cromosoma 8

M.I. Petrosino¹, D. Onofrillo², A. Sau², V. Cecinati², A. Scaparrotta¹, M. Attanasi¹, P. Di Filippo¹, S. Di Pillo¹, A. Mohn¹, F. Chiarelli¹

¹ Università degli Studi di Chieti; ² Unità Operativa di Oncoematologia Pediatrica, Dipartimento di Ematologia, Medicina Trasfusionale, Biotecnologie, Ospedale Civile di Pescara

Ragazza di 17 anni, affetta da Sindrome Mielodisplastica con trisomia del cromosoma 8, è giunta alla nostra osservazione per iperpiressia. In anamnesi patologica remota infezione da VZV complicata da CID e ARDS nel 2005. Gli esami ematici effettuati all'ingresso hanno documentato un quadro di pancitopenia severa associato ad aumento degli indici di flogosi. Nell'ambito delle indagini infettivologiche effettuate, è stata documentata la presenza di 17712 copie/ml di EBV nel sangue. È stata intrapresa terapia antibiotica ad ampio spettro e antivirale. Una prima TC Torace HR ha documentato ispessimento bilaterale dei setti inter-lobulari, micronoduli a margini sfumati, aree di tenue iper-densità parenchimale con aspetto a vetro smerigliato e falda di versamento pleurico basale bilaterale. Dato il quadro polmonare, la persistenza di iperpiressia, associata anche ad una iper-tansaminasemia importante, è stata avviata terapia con metil-prednisone con un rapido decremento degli indici di flogosi e miglioramento della curva termica. Una seconda TC Torace HR ha documentato una sensibile riduzione delle immagini ad “albero in fiore” e delle opacità a vetro smerigliato, con scomparsa dell'area consolidativa e versamento pleurico. Le complicanze polmonari in pazienti con neoplasie ematologiche sono più spesso dovute a infezioni batteriche o fungine a causa della neutropenia persistente. Inoltre essi possono sviluppare tossicità polmonare secondaria all'utilizzo di radioterapia e chemioterapia.

È stato riportato che l'infiltrato polmonare può essere secondario anche alla malattia sottostante, a sindrome di Sweet, a proteinosi alveolare polmonare o “organizing pneumonia”, come ipotizzato nel nostro caso. Nonostante la paziente abbia presentato un quadro polmonare di difficile interpretazione e suscettibile di ulteriori complicanze, è stata posta indicazione al TMO aploidentico. Nelle emopatie acute sono più frequenti polmoniti virali, batteriche o micotiche, tuttavia è necessario considerare altre eziologie polmonari come la “organizing pneumonia”. Il mancato riconoscimento può ritardare l'avvio del trattamento chemioterapico e l'eventuale TMO.

Quando un'asma non diagnosticata provoca una “sindrome del lobo medio”

M.I. Petrosino, A. Scaparrotta, M. Attanasi, P. Di Filippo, S. Di Pillo¹, A. Mohn, F. Chiarelli

Dipartimento di Pediatria, Università degli studi di Chieti

Bambino di 12 anni è giunto presso il Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria del Dipartimento di Pediatria, Università di Chieti, per tosse persistente da circa due mesi trattata con cicli di terapia antibiotica per via orale (cefixime) e aerosolica (beclometasone dipropionato) senza miglioramento clinico. L'anamnesi patologica remota era silente, ad eccezione di tosse dopo riso ed esercizio fisico, sintomi che il bambino tendeva a minimizzare. All'esame obiettivo si documentava murmure vescicolare ridotto nel lobo medio con rantoli fini crepitanti e sibili espiratori e rinosinusite acuta.

Gli esami laboratoristici documentavano neutrofilia, sierologia negativa per i principali virus e batteri, valutazione immunologica nella norma. La valutazione allergologica, effettuata mediante IgE totali e specifiche e *skin prick test* per inalanti ed alimenti, documentava allergia respiratoria (*Aspergillus Fumigatus* e *Alternaria Alternata*). La radiografia del torace evidenziava atelettasia del lobo medio.

Data l'assenza radiologica di bronchiectasie, la tomografia computerizzata del torace non è stata inizialmente eseguita. Tutte queste caratteristiche supportavano una diagnosi di sindrome lobo medio (MLS).

La radiografia del torace è strumento diagnostico di *first-line* per la diagnosi di MLS.

Lo studio della funzionalità respiratoria documentava sindrome disventilatoria ostruttiva (FEV₁: 79%, PEF: 76%, FEF₇₅: 70%, FEF₅₀: 74%, FEF₂₅: 77%), con significativa broncoreversibilità dopo test di broncodilatazione. La storia clinica del paziente, i test allergologici e di funzionalità respiratoria supportavano una diagnosi di asma allergico con probabile asma da sforzo. La mancata diagnosi di asma potrebbe aver portato allo sviluppo di un MLS.

Abbiamo pertanto raccomandato di intraprendere terapia con Prednisone, aerosolterapia con Budesonide e Salbutamolo/Ipratropio Bromuro, soluzione salina ipertonica e acetilcisteina e fisioterapia respiratoria per tre mesi, con miglioramento clinico e radiologico.

I dati della letteratura sostengono che il ritardo diagnostico e terapeutico per più di 3-7 mesi è associato a prognosi sfavorevole. Pensare a MLS è un prerequisito per la diagnosi!

Discheratosi congenita ed interstiziopatia polmonare: descrizione di un caso clinico

F. Porcaro¹, M.G. Paglietti², F. Parisi³, A. Schiavino², F. Petreschi², R. Cutrera²

¹ Unità di Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva “Gaetano Barresi”, Università degli Studi di Messina; ² Unità di Pneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Roma; ³ Servizio di Trapianti Cardiopolmonari, Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica (DMCCP), Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Roma

Introduzione

La discheratosi congenita (DC) è una rara malattia genetica a trasmissione autosomica dominante, autosomica recessiva o *X-linked* recessiva, caratterizzata da pigmentazione cutanea, distrofia ungueale e leucoplachia orale. L'aplasia midollare, l'interstiziopatia polmonare e la suscettibilità neoplastica rappresentano la maggiore causa di mortalità. Sebbene essa sia determinata da specifiche mutazioni a carico dei geni delle telomerasi, singoli polimorfismi genetici possono determinare quadri morbosi atipici.

Pochi dati sono attualmente disponibili in merito al coinvolgimento polmonare in età pediatrica in pazienti con DC.

Caso clinico

Descriviamo il caso di un bambino di 13 anni per il quale veniva posta diagnosi di DC.

L'indagine genetica documentava singolo polimorfismo genetico dei geni TCAB1 (SNP p.Arg-68Gly) e TERC (n.514A>G). Per la dispnea da sforzo e l'ippocratismo digitale, il paziente eseguiva indagini strumentali e prove di funzionalità respiratoria. La TC del torace con mdc documentava un diffuso ispessimento reticolare dell'interstizio polmonare con enfisema centro-lobulare diffuso.

La scintigrafia polmonare rilevava modesta asimmetria perfusionale.

La biopsia polmonare risultava compatibile con un quadro di interstiziopatia polmonare non specifica (NSIP).

Le prove di funzionalità respiratoria documentavano una ridotta capacità funzionale da sforzo ed una insufficienza ventilatoria di tipo misto di grado severo (FEV1 0.44 L/s, 27%; FEV1/FVC 59%; MEF 25-50 13%). Il monitoraggio notturno di O2 e CO2 in respiro spontaneo mostrava normocapnia e livelli di SaO2 inferiori alla norma (95%). Lo studio della capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (CO) mostrava una insufficienza ventilatoria di tipo misto di grado severo (1,77 mmol/min/kPa, 37%).

Nonostante le molteplici terapie effettuate (prednisone, infliximab, rituximab, idrossiclorochina, IVIG), in considerazione del mancato miglioramento clinico e strumentale polmonare, veniva proposto il trapianto polmonare.

Conclusione

Benché la DC sia una patologia rara, una attenta valutazione pneumologica risulta necessaria poiché singoli polimorfismi genetici possono ugualmente associarsi ad interstiziopatia polmonare severa.

Distress respiratorio acuto: descrizione di un caso di enfisema polmonare congenito in lattante di 4 mesi

A. Ferlisi¹, G. Panasci¹, A. Barone¹, F. D'Anna¹, A. Lucania¹, **R. Salvaggio²**, C. Lo Verso², M. Collura¹

¹ U.O. Pediatria II per la FIBROSI CISTICA (CRR) e le Malattie Respiratorie allergologia, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Palermo; ² Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro" - AOUP "P. Giaccone", Palermo

AM. nato a termine da gravidanza normo-decorsa. AGA, regolare adattamento alla vita extrauterina.

A quattro mesi di vita improvvisa comparsa di dispnea, tosse insistente e pianto inconsolabile, per cui veniva condotto presso PS pediatrico. All'ingresso: stato di agitazione, tachidispnea con rientramenti intercostali e sottocostali, alitamento delle pinne nasali, frequenza respiratoria 60/minuto, SpO2 92% in aria ambiente; al torace diffusi reperti da broncostenosi, ipofonesi a sinistra; frequenza cardiaca 160 bpm.

Ricoverato presso U.O. Pneumologia Pediatrica nel sospetto clinico di polmonite, nelle ore successive presentava rapido peggioramento clinico con crisi di desaturazione e dispnea intensa per cui eseguiva RX torace e veniva trasferito c/o Terapia Intensiva Pediatrica (TIP). RX e successiva TC torace mostravano "iper-espansione lobo superiore sinistro; fenomeni compressivi e dislocativi delle strutture mediastiniche e polmonari controlaterali con associati fenomeni atelettasici da compressione". Il reperto deponeva in prima ipotesi per enfisema lobare congenito. Eseguito in urgenza intervento chirurgico di lobectomia polmonare superiore sinistra con resecato polmonare caratterizzato istologicamente da "prevalenti aspetti enfisematosi, associati a stravasi emorragici e congestione vascolare". Sottoposto a ventilazione meccanica assistita per i 12 giorni successivi all'intervento, periodo in cui il paziente ha presentato pneumotorace in sede apicale sinistra che ha determinato prolungamento della degenza in TIP.

Dopo 12 giorni posto in respiro spontaneo in cella di Hood. Ritrasferito c/o U.O. Pneumologia, ha praticato fisiochinesiterapia respiratoria, con progressivo miglioramento clinico e ripresa dell'alimentazione. L'enfisema lobare congenito rientra nell'ambito della malformazioni congenite polmonari.

L'incidenza di tale condizione è pari ad 1:20000 nati. La diagnosi può essere effettuata in epoca prenatale grazie al riscontro ecografico di aree iperecogene nel polmone fetale.

La maggior parte dei casi si presenta ad esordio neonatale e nella prima infanzia prevalentemente sotto forma di distress respiratorio acuto, nonostante siano descritti casi pauci e/o asintomatici.

L'interessamento a carico del lobo superiore sinistro è il più comune. La TAC del torace rappresenta l'esame cardine diagnostico. L'approccio terapeutico suggerito si configura nell'intervento chirurgico di lobectomia.

Una diagnosi tempestiva con un adeguato e pronto ricorso alla chirurgia consentono di ottenere risultati soddisfacenti in termini di rigenerazione del tessuto polmonare e prevenzione delle complicanze.

Utilizzo di omalizumab in paziente affetto da fibrosi cistica con abpa e sensibilizzazione ad inalanti

A. Ferlisi¹, G. Traverso¹, F. Ficili¹, A. Lucania¹, L. Termini¹, M.A. Orlando¹, **R. Salvaggio²**, M. Collura¹

¹ Unità Operativa. Pediatria II per la FIBROSI CISTICA (CRR) e le Malattie Respiratorie, Allergologia, Ospedale dei Bambini "G. Di Cristina", Palermo; ² Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", AOUP "P. Giaccone", Palermo

La fibrosi cistica (FC) è una malattia multisistemica a trasmissione autosomica recessiva con una prevalenza di 1 su 3500 nati vivi.

L'Aspergillosi broncopolmonare allergica (ABPA) rappresenta una delle più frequenti comorbidità nei pazienti con FC con una prevalenza che varia dal 2 al 15%.

Il cardine del trattamento comprende steroidi sistemici per periodi prolungati e/o intermittenti e antimicotici sistemici, spesso usati in seconda battuta. Il trattamento protratto con steroidi sistemici comporta inevitabilmente una serie di effetti avversi che vanno dallo scompenso glico-metabolico al danno osseo rendendo spesso difficile la gestione clinica dei pazienti. L'omalizumab, anticorpo monoclonale anti IgE, rappresenta una opzione terapeutica che ha notevolmente migliorato il controllo dei sintomi e la qualità di vita in pazienti affetti da asma allergico grave. L'analogia tra i pazienti allergici con asma grave e i pazienti FC con ABPA, essendo accomunati da una grave ipersensibilità ad allergeni specifici, ha fatto sì che tale terapia sia stata proposta nei pazienti FC non responsivi e/o non compliant alla terapia steroidea sistemica prolungata.

In atto, pochi *case report* descrivono l'utilizzo di tale farmaco nei pazienti FC e altrettanto pochi sono i dati di *follow up*. Descriviamo il caso clinico di G.L. 21 anni affetto da FC in forma completa.

Omozigote DF508. Colonizzazione cronica da *Pseudomonas Aeruginosa* in terapia con Colistimetato per via aerosolica. ABPA dal 2012 con elevata frequenza di riacutizzazioni respiratorie con necessita di ricovero ospedaliero. Allergia a *Dermatofagoides*, *Alternaria*, *Olea*.

Dal febbraio 2016 in terapia con Omalizumab al dosaggio di 525 mg bid.

I valori spirometrici pre e post terapia sono rimasti stabili con lieve incremento dei valori del FEF 25-75% ma con contestuale assenza di riacutizzazione nei mesi di trattamento.

Correzione di pectus excavatum severo in sindrome da post-pneumonectomia sinistra: report di un caso

M. Faticato^{1,2}, G. Mattioli^{1,2}, G. Frattino¹, S. Costanzo³, C. Vella³, **M. Torre¹**

¹ Dipartimento di Chirurgia Pediatrica - IRCCS G. Gaslini, Genova; ² Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili (DINOEMI), Università degli studi di Genova; ³ Dipartimento di Chirurgia Pediatrica, Ospedale "V. Buzzi", Milano

Il *pectus excavatum* (PE) è la più comune tra le malformazioni toraciche con un'incidenza di 1:300 e una prevalenza per il sesso maschile. In un terzo dei casi è presente familiarità ma le cause di tale anomalia non sono ancora del tutto chiare. La sindrome post-pneumonectomia è una complicanza molto rara in età pediatrica ed è dovuta alla rotazione e allo shift del mediastino, a cui consegue la compressione delle vie aeree.

Si manifesta maggiormente nei pazienti sottoposti a pneumonectomia destra durante l'adolescenza ma può verificarsi, più raramente, anche nei casi di pneumonectomia sinistra.

La presenza di PE nei pazienti sottoposti a pneumonectomia è del tutto eccezionale, pochissimi casi sono riportati in letteratura e mai post-pneumonectomia sinistra in età pediatrica. Presentiamo il caso di un paziente di 8 anni con PE diagnosi prenatale di malformazione cistica polmonare (CPAM) sottoposto alla nascita a lobectomia superiore sinistra.

In seguito a complicanze nel post-operatorio, è stata successivamente eseguita pneumonectomia sinistra.

Il paziente ha sviluppato negli anni successivi un *pectus excavatum* severo, presentando sintomi quali dispnea e dolore toracico. Gli studi radiologici (risonanza magnetica, tomografia computerizzata con contrasto) mostravano compressione importante dell'atrio destro, shift delle strutture cardio mediastiniche nell'emittoce di sinistra con stiramento delle vene polmonari e compressione della trachea.

È stato pertanto sottoposto a correzione chirurgica della malformazione con posizionamento di due barre metalliche retro sternali con approccio combinato toracoscopico e piccola incisione xifoidea.

Al termine della procedura chirurgica la *compliance* polmonare risultava migliorata con una curva pressione/volume che dimostrava, a parità di pressioni, volumi aumentati.

Questo paziente rappresenta, in età pediatrica, il primo caso riportato di sindrome post-pneumonectomia sinistra associata a *pectus excavatum*.

Una nuova mutazione genetica associata ad un caso di discinesia ciliare primitiva

N. Ullmann¹, F. Porcaro², D. Peca³, R. Boldrini⁴, T. Salerno¹, F. Petreschi¹, R. Cutrera¹

¹ Unità di Pneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ² Unità di Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina; ³ Laboratorio di Ricerca, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁴ Servizio di Anatomia Patologica, Dipartimento di Patologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Introduzione

La discinesia ciliare primitiva (DCP) è un raro disordine genetico caratterizzato da anomalie della motilità ciliare e della clearance muco-ciliare responsabile di infezioni respiratorie ricorrenti. La diagnosi differenziale risulta essere molto varia, include: la polmonite da inalazione, i disordini immunitari, il deficit dei fattori del complemento e dell'alfa-1 antitripsina, l'aspergillosi broncopulmonare e la fibrosi cistica (FC).

L'incidenza della DCP è sottostimata per l'eterogeneità del quadro clinico e la complessità diagnostica.

Tuttavia, i recenti progressi in campo genetico hanno consentito di potenziare le possibilità diagnostiche.

Al momento, 33 geni risultano implicati nella patogenesi della malattia. La diagnosi precoce è di fondamentale importanza per prevenire le complicanze tra le quali le bronchiectasie e il progressivo deterioramento della funzionalità polmonare.

Caso clinico

Descriviamo il caso di un ragazzo caucasico giunto alla nostra osservazione per infezioni ricorrenti delle alte e basse vie aeree. Le indagini di laboratorio consentivano di escludere il deficit di alfa-1 antitripsina, i disordini immunologici, l'aspergillosi broncopulmonare, la FC e i disordini di natura allergica. La spirometria rilevava valori di FEV₁ pari al 64% del valore predetto. La TC del massiccio facciale e del torace mostravano rispettivamente un quadro di sinusite mascellare e di bronchiectasie localizzate in corrispondenza della lingua e dei lobi inferiori. Alla luce dei valori patologici di eNo nasale, della ridotta motilità ciliare al *brushing* nasale e dell'assenza dei bracci interni di dineina all'esame ultrastrutturale delle ciglia, veniva posta diagnosi di DCP.

Le tecniche di sequenziamento genomiche rilevavano una mutazione in eterozigosi già nota (c.2440C > T; p.Arg814 *) ed una mutazione mai descritta in letteratura (p.S252fs 43) a carico del gene CCDC40.

Conclusioni

Il caso descritto risulta di interesse clinico in quanto contribuisce ad implementare le conoscenze genetiche associate alla DCP che sempre più ricopriranno un ruolo diagnostico determinante.

Lo studio è stato supportato dalla Fondazione Chiesi, Parma.

Occhio al cappello... quando l'anamnesi ed il lavoro di squadra fanno la differenza!

A. Volpini¹, C. Pettinari¹, C. Angeletti¹, L. Liotti¹, S. Bari², L. Migliozi¹

¹ U.O.C di Pediatria e Neonatologia Area Vasta 2, Senigallia-Osimo; ² Pediatra di libera scelta Area Vasta 1, Fano

C.G. è un bambino di un anno di vita inviato dal Pediatra per episodi recidivanti di tosse e sintomi broncostruttivi da più di un mese in terapia con broncodilatatori, antibiotici e cortisonici con parziale risposta. Eseguita venti giorni prima radiografia del torace, refertata negativa per patologie in atto.

All'ingresso in reparto apiretico ed eupnoico, ma pallido con occhi alonati e murmure vescicolare ridotto su tutto l'ambito polmonare destro senza evidenza di *wheezing*. Le indagini ematochimiche e l'ECG erano nella norma. Ad un ulteriore approfondimento anamnestico la mamma si è ricordata che circa 40 giorni prima il bambino, giocando con un cappellino, aveva messo in bocca della gommapiuma, seguiva comparsa di tosse e sensazione di soffocamento di breve durata ed a risoluzione spontanea. Si è ripetuta la radiografia toracica che ha evidenziato iperdistensione marcata del polmone destro con depiazzamento a sinistra dell'immagine mediastinica in rapporto a intrappolamento aereo da ostruzione bronchiale. È stato quindi eseguito esame broncoscopico con rimozione dal bronco principale di destra di un corpo estraneo (frammento di gommapiuma di circa 15 x 8 mm) occludente il lume bronchiale.

Discussione

L'inalazione di corpo estraneo (CE) in età pediatrica è un evento drammatico a causa delle ridotte dimensioni delle vie aeree, anche un CE di piccole dimensioni può dunque risultare occludente con conseguenze potenzialmente fatali. La fascia di età maggiormente colpita è quella compresa tra il 1° e il 3° anno di vita.

Il CE può localizzarsi in ogni parte dell'albero respiratorio, ma più spesso si ritrova nell'emisistema bronchiale destro. **Un'anamnesi accurata è il fattore predittivo più sensibile per una corretta diagnosi (83-93%),** l'*imaging* radiologico può mostrare segni indiretti con *Air trapping*, *Shift* mediastinico o Atelectasie; l'indagine diagnostica più importante e nel contempo terapeutica risulta la broncoscopia con broncoscopio rigido.

La "restituito ad integrum" è completa dopo asportazione del CE.

Diagnosi differenziale di adenopatia ilare e pneumopatia in pazienti oncologici

A. Farolfi¹, S. Zirpoli¹, C. Bersanini¹, **A. Zenga¹**, S. Catania², N. Puma², M. Podda², M. Massimino², G.V. Zuccotti¹

¹ Ambulatorio di pneumologia pediatrica, Clinica pediatrica, ASST Fatebenefratelli Sacco presidio Buzzi, Milano; ² Unità Operativa di Pediatria Oncologica Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Nel *follow up* del paziente oncologico la comparsa di lesioni polmonari quali adenopatie ilari con occlusione dei bronchi a valle, atelettasie, infiltrati e bronchiectasie costringe alla diagnosi differenziale tra ripresa di malattia e pneumopatia primitiva. Nel bambino è impossibile ottenere una biopsia linfonodale transbronchiale ed è necessaria la biopsia chirurgica. Nella nostra esperienza la clinica e l'*imaging* Rx e TC, nonché l'utilizzo della RMN, hanno portato alla diagnosi corretta: D.G. (5aa) tumore di Wilms stadio I senza anaplasia: nefrectomia radicale destra, linfo-adenectomia retroperitoneale. Da quattro anni in *follow up*. Esordio di tosse produttiva in apiressia. TC torace: all'ilo sinistro adenopatia con compressione bronchiale e atelettasia lingulare.

Azitromicina protratta. Scomparsa della tosse. RMN: ridotti l'addensamento polmonare ed il linfonodo. G.F.(16aa): angiosarcoma multicentrico arto superiore sinistro. Successiva recidiva. Da due anni in *follow up*. Febbre, tosse produttiva con striature ematiche. TC torace: multipli addensamenti, aspetto a vetro smerigliato nelle zone periferiche e componente solida ilare; occlusione completa dei bronchi inferiori bilateralmente e dislocazione dei vasi: ripresa di malattia, *exitus*.

T.M. (5aa): sarcoma renale a cellule chiare. Nefrectomia, chemioterapia (vincristina, actinomicina D, adriamicina, carboplatino, etoposide, ifosfamide), radioterapia. In *follow up* da due anni. Tosse persistente, produttiva. Tc torace: adenopatia iloperilare sin condizionante atelettasia del lobo inferiore omolaterale. Claritromicina. Successivo controllo TC: bronchiectasie cilindriche di tutta la piramide basale, riduzione dell'adenopatia. Ripresa di tosse dopo una fase di benessere. TC torace: aspetto a vetro smerigliato del lobo superiore sinistro, all'ilo sinistro linfonodi ingrossati comprimenti le diramazioni dell'arteria polmonare. Ostruito il bronco per il segmento apicale e ripiene le bronchiectasie della piramide basale. Ceftriaxone, claritromicina. Controllo TC: ridotte le note formazioni linfonodali in sede ilo-mediastinica. Le alterazioni bronchiectasiche alla piramide basale del lobo inferiore sinistro sono deterse, se non in periferia. Non più riconoscibili le alterazioni a vetro smerigliato.

Tali dati suggeriscono come tale terapia possa rivelarsi un utile strumento per il controllo dei sintomi in pazienti FC con ABPA non responsiva alle terapie convenzionali con riduzione degli episodi di riacutizzazione respiratoria e concomitante minore necessità di ricoveri ospedalieri. Si tratta di dati preliminari che necessitano di un *follow-up* a lungo termine per stabilire la reale efficacia nonché l'assenza di effetti avversi in questa popolazione selezionata di pazienti.

Funzionalità polmonare nei bambini congolesi con anemia falciforme

M. Arigliani, A. Pusiol, P. Cogo, M.C. Canciani

Dipartimento di Scienze Mediche e Sperimentali, Clinica Pediatrica, AOUD, Udine

Background

Nell'anemia falciforme (AF) c'è un decadimento progressivo della funzionalità polmonare. Precedenti studi nei paesi occidentali hanno riportato alterazioni sia di tipo restrittivo che ostruttivo nei drepanocitari in età pediatrica.

Obiettivi

Valutare la funzionalità polmonare spirometrica in bambini drepanocitari della Repubblica Democratica del Congo (RD Congo), *versus* controlli sani locali.

Metodi

Soggetti con AF (fenotipo SS) e controlli sani di età 5-18 sono stati sottoposti a antropometria e spirometria in Kinshasa, RD Congo. Criteri di esclusione: eventi acuti legati all'AF (e.g. crisi dolorosa) nelle ultime 2 settimane o inabilità ad eseguire la spirometria secondo i criteri di accettabilità della *European Respiratory Society* (Miller 2005), adattati per bambini (Kirkby 2008). È stato utilizzato uno spirometro portatile (Pony FX©, Cosmed, IT). Gli Z-scores dei dati antropometrici e spirometrici sono stati derivati, rispettivamente, dal CDC2000 e dalle equazioni di predizione per Afro-American della *Global Lung Function Initiative 2012* (Quanjer, ERJ 2012). I pattern spirometrici sono stati classificati come "normale", "ostruttivo" ($zFEV_1/FVC < -1.64$) o restrittivo ($zFVC < -1.64 + zFEV_1/FVC \geq -1.64$).

Risultati

Tutti gli indici spirometrici, altezza e BMI sono significativamente inferiori nei bambini con AF rispetto ai sani (tabella 1).

Tab. 1. Indici spirometrici.

Indice	Anemia Falciforme (AF)	Controlli	Diff. media (AF-controlli) (95% IC)
n (% maschi)	125 (58%)	377 (55%)	
Età (anni)	11.2 (3.3)	9.5 (1.6)	1.11;1.32
Altezza z-score (DS)	-1.14 (1.34)	0.27 (1.06)	-1.67;-1.15
BMI z-score (DS)	-1.84 (1.60)	-0.36 (1.03)	-1.79;-1.19
FEV ₁ z-score (DS)	-1.50 (0.99)	-0.16 (0.79)	-1.54;-1.15
FVC z-score (SD)	-1.40 (1.02)	-0.09 (0.83)	-1.50;-1.11
FEV ₁ /FVC z-score (SD)	-0.42 (0.83)	-0.17 (0.71)	-0.41;-0.09

Tra i drepanocitari, il 10.4% ha un pattern spirometrico ostruttivo e il 29.6% un pattern restrittivo. Il FEV₁ e l'FVC correlano negativamente con l'età (R^2 corretto 0.18 e 0.19) e positivamente con lo zBMI (R^2 0.28 e 0.32). I pazienti di un centro di terzo livello (68/125) sono comparabili a quelli seguiti perifericamente.

Conclusioni

I drepanocitari congolesi in età pediatrica hanno un'alta prevalenza di disturbo restrittivo alla spirometria.

La scarsa qualità delle cure potrebbe accelerare il loro decadimento polmonare.

Indagine sulla formazione in pneumologia pediatrica nelle scuole di specializzazione in pediatria

M. Di Cicco¹, V. Caldarelli², S. Tagliati³, Forum Junior Members SIMRI in collaborazione con l'ONSP

¹ Sezione di Pneumologia ed Allergologia Pediatrica, UO Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; ² Unità di Pediatria, Arcispedale Santa Maria Nuova, IRCCS, Reggio Emilia; ³ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Ferrara

Background

Sebbene le malattie respiratorie rappresentino uno dei principali motivi di richiesta di visita pediatrica, nel nostro paese la formazione in questo ambito viene attuata in maniera piuttosto disomogenea: scopo dell'indagine, realizzata dal Forum Junior Members della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) e dall'Osservatorio Nazionale Specializzandi Pediatria (ONSP), è descrivere lo stato dell'arte della formazione in pneumologia pediatrica nelle scuole di specializzazione in pediatria.

Materiali e metodi

Abbiamo realizzato una survey online sulla piattaforma Google Moduli e l'abbiamo resa disponibile dal 2/5 al 4/7/2016 per 1.835 specializzandi in pediatria, comunicandone la presenza e le modalità di accesso mediante il sito web e la newsletter di SIMRI e ONSP, i rispettivi account sui social networks e la mailing list del forum: il questionario era composto da 25 item volti ad indagare principalmente le modalità della formazione e la sua compilazione anonima richiedeva circa 10 minuti.

Risultati

Sono stati raccolti 182 (31 M, 151 F) questionari di specializzandi afferenti a 16 regioni (48,9% Nord, 31,3% Centro, 19,8% Sud), distribuiti nei 5 anni della specializzazione (1° anno: 24,7%; 2°: 18,1%; 3°: 22,5%; 4°: 20,4%; 5°: 14,3%): nessuno specializzando ritiene la propria preparazione pneumologica ottima, mentre il 49,5% la ritiene buona, il 47,8% mediocre, il 2,7% molto scarsa o insufficiente (al 5° anno metà la ritiene buona e metà mediocre). Nelle scuole di specializzazione lezioni e tirocini sono diffusi, a differenza di journal club e discussione di casi clinici, mentre spesso non è disponibile alcuna attività formativa relativa a radioprotezione (85,1%), fisioterapia respiratoria (71,4%), cure palliative (67,6%), OSAS (48,4%), malattie respiratorie rare (47,2%). Un pneumologo pediatrico è presente nella scuola nell'83% dei casi mentre i test più diffusi sono: spirometria (97,8%), test del sudore (93,9%), pH-metria (78,6%) e poli-sonnografia (65,9%), anche se la formazione sulla loro esecuzione ed interpretazione viene attuata capillarmente solo per la spirometria (87,9%).

Solo il 7,7% del campione si è dichiarato molto soddisfatto del piano formativo relativo alla Pneumologia pediatrica della propria scuola (45,6% abbastanza, 40,1% poco, 6,6% per niente), senza differenze tra nord, centro e sud.

Infine, l'84,1% ritiene fondamentali gli anni della specializzazione per la formazione sub-specialistica.

Conclusioni

La nostra indagine suggerisce che la formazione in Pneumologia Pediatrica necessita di essere implementata nelle Scuole di Specializzazione in Pediatria e che a tale scopo potrebbe essere utile realizzare un syllabus nazionale.

Si ringraziano l'Osservatorio Nazionale Specializzandi Pediatria e il Consiglio Direttivo della SIMRI per il prezioso supporto alla realizzazione di questa iniziativa.

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

V. Mastrorilli¹, A.R. Cappiello², M.F. Mastrototaro³, A. Goffredo¹, P. Passoforte¹, G. Mongelli¹, G. Borrelli¹, F. Cardinale⁴

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Bari; ² UOC Pediatria, Ospedale "Veris Delli Ponti", Scorrano; ³ UOC di Pediatria, Ospedale di Taranto; ⁴ UOC di Pediatria e Allergo-Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari

Introduzione

La tosse cronica (TC) (durata > 4 settimane), interessa il 7-10% della popolazione pediatrica. Studi sull'eziologia della TC in età pediatrica hanno fornito risultati eterogenei, in rapporto alla popolazione studiata e al *work-up* diagnostico utilizzato. Uno studio australiano del 2006, ha dimostrato che la causa più frequente di TC nel bambino è la Bronchite Batterica Protratta (BBP 40% dei casi). Altri 2 studi hanno invece riportato come causa più frequente la tosse asma-equivalente (25%) e il RGE (28%).

Scopo del lavoro

Scopo di questo lavoro è stato valutare la prevalenza delle principali cause di TC, l'età media di insorgenza e gli agenti eziologici principalmente coinvolti nella patogenesi della tosse post-infettiva, in una popolazione di pazienti osservati tra il 2010 e il 2016 c/o un Centro Pneumologico Pediatrico italiano di III livello.

Materiali e metodi

Attraverso i record ambulatoriali e le SDO di pazienti afferenti alla UOC di Pediatria e Pneumologia dell'OC Pediatrico Giovanni XXIII di Bari (cod. ICD-9: 7862, 4918), sono stati identificati 151 bambini affetti da TC (età media: 4.7 aa, range 2.1-12.4 aa, rapp. M/F 1.2).

Il protocollo adottato prevedeva, dopo attenta anamnesi ed E.O, l'esecuzione in tutti i pazienti di Rx torace, Mantoux, SPT, visita ORL e spirometria (se età >4 aa).

In caso di tosse produttiva e negatività degli esami di I livello, venivano eseguiti: test del sudore, coltura dell'espettorato/aspirato faringeo, ev. screening per DCP. In caso di tosse secca, venivano eseguiti: ricerca patogeni intracellulari (*Mycoplasma Pneumoniae-MP*, *Chlamidia Pneumoniae-CP*, *Bordetella Pertussis-BP*), pH-metria GE e valutazione psicologica.

In caso di negatività delle indagini di I e II livello e/o di durata dei sintomi >6 mesi, o sospetto di inalazione di corpo estraneo, venivano anche eseguiti FBS e/o TAC torace.

La presenza di patologie croniche (broncodisplasia, patologie neuromuscolari, cardiopatie etc.) ha rappresentato un criterio di esclusione ai fini dell'analisi successiva.

Risultati

La durata media della tosse nella popolazione studiata 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% da *Mycoplasma*, seguita dalla BBP ± malacia vie aeree (12.8%), broncopolmonite a lenta risoluzione (10.8%), tosse psicogena (7.5%), MRGE (4.1%), bronchiectasie (3.4%), tosse asma-equivalente (1.3%) e DCP (1.3%).

Solo nel 14.9% dei casi non è stata identificata una eziologia (TC aspecifica). Nel 12% dei casi era presente una eziologia multipla. Elemento predittivo della tosse post-infettiva era il dato nell'anamnesi di un esordio improvviso di tosse prevalentemente notturna con carattere quotidiano ($\chi^2=4.0$, $p<0.05$).

Conclusioni

Il nostro studio conferma che l'eziologia della TC in età pediatrica è molto variabile, in rapporto soprattutto alla popolazione oggetto di studio e al protocollo diagnostico adottato. Un ap-

proccio allargato consente in oltre l'85% dei casi di identificare una causa. La TC post-infettiva rappresenta nella nostra esperienza l'eziologia più frequente ed è agevolmente identificabile attraverso un'attenta raccolta anamnestica. In questa, inoltre, il MP rappresenta l'agente causale più frequentemente implicato.

Studio retrospettivo sulla valutazione cardiopolmonare in bambini in età prescolare nati pretermine

G.F. Parisi¹, C. Franzonello¹, M. Papale¹, M.G. Mazzurco¹, M. Meli¹, A. Bongiovanni¹, V. Brafa Musicoro¹, L. Tardino¹, P. Sciacca¹, P. Betta², S. Leonardi¹

¹ UOC Broncopneumologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania; ² UOC Terapia Intensiva Neonatale, AOU "Policlinico Vittorio Emanuele", Catania

Introduzione

La prematurità rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di alterazioni respiratorie in termini di ostruzione bronchiale e di maggiore ipersensibilità bronchiale.

Materiali e Metodi

L'oggetto del nostro studio riguarda 35 neonati, nati tra il gennaio 2008 e il dicembre 2012 presso la Neonatologia del Policlinico di Catania, sotto la 33esima settimana di gestazione, con peso inferiore a 1800 gr, non affetti da malformazioni cardiovascolari e non sottoposti ad interventi chirurgici.

Risultati e Discussione

Dall'anamnesi di ciascun paziente si è rilevato come il 45,71% riferisce episodi di infezioni respiratorie ricorrenti e il 22,26% ostruzione bronchiale. L'uso di corticosteroidi viene riferito dal 24% della popolazione, quello dei broncodilatatori nel 10% dei casi.

Abbiamo utilizzato uno studio retrospettivo volto a valutare la qualità di vita in soggetti pretermine con particolare riferimento alle infezioni respiratorie ricorrenti e allo sviluppo di patologia bronco-ostruttiva con le connesse implicazioni cardiovascolari.

I pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico volto ad individuare alterazione della funzionalità respiratoria, attraverso tecnica OIT, e cardiaca mediante ecocardiografia.

I valori ottenuti sono stati confrontati con quelli di 20 bambini sani.

Dai risultati si è evidenziata maggiore incidenza di bronco-pneumopatia e di impegno ventricolare destro nei piccoli pretermine sottolineata dalla significativa alterazione del RINT nel 65,38% e dall'incremento della pressione arteriosa polmonare rispetto ai controlli.

Si evince che l'incidenza dei problemi ventilatori o ostruttivi anche a distanza di 4 anni dalla nascita, continua ad essere alta e di gran lunga maggiore di quella della popolazione media.

L'aspetto rilevante riguarda il coinvolgimento cardiovascolare a carico delle sezioni destre nelle quali si verifica un incremento pressorio e alterazione della contrazione iso-volumetrica del ventricolo destro. Questi dati confermano l'esigenza di una valutazione a lungo termine della funzionalità cardiopolmonare, in quanto non ancora evidenti le conseguenze di tali alterazioni cardiologiche nel tempo.

Problemi respiratori in bambini con atresia esofagea e fistola tracheoesofagea trattata chirurgicamente

F. Porcaro¹, L. Valfré², L. Rotondi Aufiero³, L. Dall'Oglio⁴, P. De Angelis⁴, A. Villani³, P. Bagolan², R. Cutrera⁵

¹ Unità di Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina; ² Unità di Chirurgia Neonatale, Dipartimento Medico Chirurgico Neonatale, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Roma;

³ Unità di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Roma; ⁴ Unità di Chirurgia Endoscopica Digestiva, Dipartimento Chirurgico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Roma; ⁵ Unità di Pneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Roma

Obiettivo

I bambini affetti da atresia esofagea (AE) e fistola tracheoesofagea (FTE) trattati chirurgicamente presentano sintomi respiratori quali polmonite ricorrente, tosse persistente e stridore inspiratorio.

Lo studio si pone l'obiettivo di descrivere il quadro clinico respiratorio di un gruppo di bambini con AE e FTE e l'esito delle indagini strumentali alle quali sono stati sottoposti durante il *follow-up*.

Metodi

Lo studio è stato condotto retrospettivamente su un gruppo di 105 bambini con AE e FTE seguiti in *follow-up* presso il Dipartimento di Medicina Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù (Roma, Italia) negli ultimi sei anni.

Risultati

64 (61%) bambini sono stati sottoposti a trattamento chirurgico presso l'Unità di Chirurgia Neonatale del nostro nosocomio. 70 (66,6%) bambini riferivano sintomi respiratori delle basse vie aeree il cui esordio si collocava intorno a 2.2 ± 2.5 anni. Soltanto 63 (60%) pazienti effettuavano la prima valutazione specialistica pneumologica ad una età media di 3.9 ± 4.2 anni. 29 bambini effettuavano la TC del torace con mdc con riscontro di atelettasia localizzata (39,2%), diverticolo tracheale (35,7%), bronchiectasie (32,1%), compressione tracheale ab estrinseco (21,4%), tracheomalacia (17,8%) e diverticolo esofageo (14,3%). 53 bambini eseguivano l'endoscopia delle vie aeree con riscontro di tracheomalacia (66%), diverticolo tracheale (29,8%), fistola tracheoesofagea ricorrente (21,2%) e paralisi delle corde vocali (12,7%). Dei restanti 35 pazienti, 13 (12,4%) riferivano esclusivamente sintomi respiratori delle alte vie aeree e 22 risultavano asintomatici: per essi non si richiedeva alcun consulto specialistico pneumologico.

Conclusioni

Le complicanze respiratorie sono una evenienza non infrequente nei pazienti con AE e FTE; la persistenza dei sintomi respiratori nonostante il trattamento medico e chirurgico del reflusso gastroesofageo, suggerisce la necessità di analizzare eziologie differenti da quelle ordinariamente considerate.

Le cardiopatie associate e la diatesi atopica favoriscono l'insorgenza precoce della sintomatologia respiratoria. Pertanto, alla luce delle speculazioni esposte, una ritardata valutazione pneumologica risulta ingiustificata.

La pertosse nei lattanti di età ≤ 90 giorni di vita: una patologia spesso non riconosciuta

A.C. Vittucci¹, D. Valentini¹, C. Di Camillo¹, A. Grandin¹, L. Lancella¹, A.E. Tozzi², C. Russo³ A. Villani¹

¹ Unità Operativa Complessa di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ² Unità Operativa di Malattie Multifattoriali e Fenotipi Complessi, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ³ Unità Operativa di Virologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Scopo dello studio

La diagnosi di pertosse nei lattanti può essere molto difficile in quanto spesso le manifestazioni cliniche all'esordio sono simili a quelle di altre patologie respiratorie acute, in particolare le infezioni virali. Con uno studio retrospettivo su lattanti di età inferiore ai 3 mesi, abbiamo valutato quanto spesso i pediatri sospettano la pertosse sulla base della sintomatologia clinica e la reale frequenza di pertosse confermata dai dati di laboratorio.

Metodi

Abbiamo analizzato le cartelle di tutti i lattanti con età ≤ 90 giorni ricoverati da Marzo 2011 a Settembre 2013 presso il Dipartimento di Medicina Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù per sintomi respiratori acuti (tosse, dispnea, apnea, rinorrea, bronchiolite, ALTE) a cui era stata effettuata la PCR per *Bordetella pertussis* (BP) e per i virus respiratori su aspirato rinofaringeo.

Risultati

Sono stati arruolati 215 pazienti: la diagnosi posta all'ingresso è riportata in tabella 1.

Tab. 1. Diagnosi all'ingresso dei 215 pazienti.

Diagnosi all'ingresso	Pazienti (n=215)	BP+ (n=53)	%
Bronchiolite	101	20	19.8
Apnea	41	8	19.5
Febbre in lattante	23	1	4.3
Sospetta pertosse	22	16	72.7
Tosse	19	8	42.1
Polmonite	4	0	0
ALTE	5	0	0

Tra i pazienti arruolati, 53 sono risultati positivi per BP (24,7%), 119 sono risultati positivi per virus respiratori (55,3%) e 43 avevano aspirato negativo. La pertosse all'ingresso è stata sospettata in 22 bambini e di questi 16 casi sono stati confermati dal laboratorio, mentre 37 lattanti con diagnosi differente all'ingresso hanno presentato aspirato positivo per BP. Dai nostri dati, il sospetto clinico ha mostrato una sensibilità del 30,2% e una specificità del 96,3%.

Conclusioni

La pertosse è una patologia grave nei lattanti al di sotto dei 90 giorni di vita.

In questa fascia di età, le caratteristiche cliniche possono essere simili a quelle di altre patologie respiratorie e il sospetto clinico ha una bassa sensibilità. Pertanto, riteniamo utile effettuare la PCR per pertosse su aspirato rinofaringeo a tutti i lattanti di età inferiore ai 3 mesi ricoverati per sintomi respiratori acuti per evitare che alcuni casi non vengono diagnosticati e quindi non trattati.

Analisi della risposta al broncodilatatore in bambini con asma moderato-severo controllato: spirometria, oscillometria (fot) e lung clearance index (lci)

P. Alga¹, S. Fasola^{2,3}, G. Cilluffo^{2,3}, E. Lombardi⁴, C. Calogero⁴, G. Ferrante¹, M. Gentile⁵, D. La Guardia⁵, M. Sanfilippo¹, S. La Grutta¹

¹ Dipartimento di Scienze per la promozione della salute della Madre e del Bambino, Università degli studi di Palermo; ² Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo; ³ Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli studi di Palermo;

⁴ Dipartimento di Broncopneumologia pediatrica, ospedale pediatrico Anna Meyer, Firenze;

⁵ Istituto per le Tecnologie Didattiche (ITD), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

Introduzione

Nei bambini con asma moderato-severo in terapia corticosteroidea è importante individuare segnali di inadeguato controllo delle piccole vie.

Obiettivo

Valutare le differenze di risposta al broncodilatatore (BD) tra FEV₁, flusso espiratorio forzato (FEF₂₅₋₇₅), oscillometria (FOT) e LCI in bambini con asma moderato-severo controllato.

Metodi

È stato analizzato un gruppo di 20 bambini con asma controllato, n=10 (50%) severo, età 6-14 anni, n=13 (65%) maschi, sottoposti a visita di controllo dopo aver svolto almeno 3 (asma moderato) o 6 (asma severo) mesi di terapia convenzionale. Sono stati misurati il FEV₁ e il FEF₂₅₋₇₅ (Pony FX, COSMED) la resistenza respiratoria (Avr_R(8), Quark i2m COSMED) e l'LCI (Exhalizer Eco Medics), secondo metodi standardizzati.

Le differenze nella distribuzione degli z-score prima e dopo BD (400 mcg Salbutamolo) sono state valutate attraverso t-test per l'uguaglianza tra medie (campioni appaiati) e per l'uguaglianza tra varianze.

Livelli di p<0.05 sono stati considerati indicativi di significatività statistica.

Risultati

Sia per gli indici spirometrici che per LCI la media degli z-score non sono variate significativamente dopo BD (p>0.50). Tuttavia, la variabilità degli z-score di LCI si è ridotta di quasi 4 volte dopo BD (p=0.007); l'interpretazione della riduzione in varianza di LCI ma non in media andrebbe approfondita su un campione più ampio. Al contrario, per la resistenza Avr_R(8) la media degli z-score si è ridotta significativamente (p=0.01).

Infine, per l'area sotto la curva delle reattanze (AX) è stata osservata una riduzione significativa in media (p=0.02) ed in varianza (p=0.01). Nessuno degli indicatori ha mostrato una risposta positiva al BD indicando un buon controllo della malattia.

Conclusioni

I dati preliminari suggeriscono che l'LCI e le resistenze respiratorie potrebbero cogliere alterazioni funzionali latenti delle vie aeree. La risposta in termini di Avr_R(8) riguarda tutti i soggetti, a prescindere dal valore basale. L'ampliamento del campione potrà confermare tale tendenza.

Anomalie spirometriche associate a varianti bronchiali anatomiche e funzionali

A. Boccaccino, C. Avoscan, R. Aralla, I. Bertozzi, S. Costella

Centro di diagnosi, cura e riabilitazione dell'Asma Infantile Istituto Pio XII, Misurina (BL)

Presentiamo tre casi clinici accomunati da un incompleto controllo dei sintomi di asma (caso 1 e 2) o broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO - caso 3) e da un'anomalia funzionale. La spirometria evidenzia una significativa differenza tra il volume espiratorio nel primo secondo di espirazione forzata (FEV₁) e il picco di flusso (PEF): in particolare il valore del PEF risulta inferiore a quello del FEV₁, mentre la capacità vitale forzata (FVC) è più elevata.

Abbiamo ricostruito la curva flusso volume teorica in base al valore della FVC. Tale ricostruzione ha fatto inquadrare i tre casi come un'ostruzione variabile intratoracica.

L'anomalia spirometrica associata ai disturbi clinici ci ha indotto ad eseguire approfondimenti quali tomografia assiale computerizzata torace (TAC) e broncoscopia con le seguenti evidenze:

Caso n.1

C, 13 anni, asma bronchiale estrinseco di difficile controllo.

Riscontro endoscopico di stenosi e trasposizione del bronco linguare a livello del principale.

Caso n. 2

F, 8 anni, asma bronchiale intrinseco di difficile controllo ed obesità.

Riscontro endoscopico di malacia del bronco lobare medio e di appiattimento del bronco principale di sinistra nei 2/3 distali.

Caso n. 3

E, 52 anni, BPCO grado D. Evidenza TAC di massa endo-luminale nel bronco principale di sinistra rivelatosi essere un mixoma alla biopsia endobronchiale.

Nel caso 1 e 2 non essendo possibile ripristinare completamente l'anatomia e funzionalità bronchiale non siamo riusciti a correggere il fattore determinante i sintomi e l'anomalia spirometrica; nel caso 3 l'asportazione completa del mixoma ha consentito di risolvere completamente il quadro clinico e di ottenere la completa normalizzazione della spirometria con esclusione della diagnosi di BPCO.

Valutazione della funzionalità diaframmatica in pazienti con miopatia congenita da mutazione del gene *sepn1*

S. Caggiano^{1,2}, S. Khirani^{1,3}, I. Dabaj⁴, E. Cavassa⁴, A. Amaddeo^{1,5,6}, I. Desguerre⁷, P. Richard⁸,

A. Ferreira^{9,10}, B. Estournet^{4,11}, S. Quijano-Roy^{4,11}, R. Cutrera², B. Fauroux^{1,5,7}

¹ Unità di ventilazione pediatrica non invasiva e del sonno, AP-HP, Ospedale Necker-Enfants Malades, Parigi; ² Unità respiratoria pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ³ ASV Santé, Gennevilliers; ⁴ AP-HP, Ospedale Raymond Poincaré, Università degli Ospedali di Parigi - Ile de France Ouest, Divisione Pediatrica, Dipartimento di Pediatria; Garches; ⁵ INSERM U955, Equipe 13, Créteil;

⁶ Paris Descartes University, Parigi; ⁷ AP-HP, Ospedale Necker-Enfants Malades, dipartimento di neurologia, Parigi; ⁸ UF Cardiogenetica e Miogenetica, servizio di Biochimica metabolica, AP-HP, gruppo ospedaliero Pitié-Salpêtrière, Parigi; ⁹ Inserm, U787 gruppo di Miologia, Istituto di Miologia, gruppo ospedaliero Pitié - Salpêtrière, UPMC, UMRS 787, Parigi; ¹⁰ AP-HP, Centro di riferimento delle malattie neuromuscolari Parigi - est, servizio di Neurologia, gruppo ospedaliero Pitié-Salpêtrière, Parigi; ¹¹ INSERM U1179, Università di Versailles Saint-Quentin, Centro di riferimento per le malattie neuromuscolari Garches - Necker - Mondor - Hendaie, rete nazionale delle malattie neuromuscolari FILNEMUS, dipartimento di scienze di S. Simone Veil, Montigny

Scopo dello studio

Le miopatie da mutazione del gene SEPN1 (SEPN1-RM) sono caratterizzate da debolezza muscolare prevalentemente assiale, scoliosi severa ad insorgenza precoce ed insufficienza respiratoria che necessita di ventilazione non invasiva (NIV). Scopo dello studio era valutare la funzionalità respiratoria nei pazienti con SEPN1-RM.

Metodi

Abbiamo misurato il pattern respiratorio e la forza dei muscoli respiratori attraverso i valori medi delle pressioni esofagea (Pes) e gastrica (Pgas).

Risultati

Arruolati sette pazienti di età compresa tra 7 e 55 anni (1 adulto) al momento della prima valutazione. Cinque pazienti trattati con NIV da un periodo di tempo ≥ 4 mesi.

La variazione della Pes (Δ Pes) media (7.8 ± 2.1 cmH₂O) era normale durante il respiro tranquillo ma l'indice dato dal rapporto con la variazione della Pgas (Δ Pgas), Δ Pgas/ Δ Pes, indicava un contributo aumentato da parte della parete toracica e della muscolatura espiratoria rispetto al diaframma nei pazienti pediatrici.

Nel paziente adulto Δ Pgas/ Δ Pes era +3 suggestivo di paralisi diaframmatica bilaterale.

La capacità vitale forzata (FVC) era ridotta in tutti i pazienti ($52 \pm 19\%$ pr) con una variazione media di FVCseduto-supino del $24 \pm 7\%$.

La forza dei muscoli inspiratori e del diaframma rispettivamente era ridotta in 2 pazienti (pressione esofagea in corso di manovra di annusamento (SniffPes), -52 ± 9 cmH₂O; pressione transdiaframmatica in corso di manovra di annusamento (SniffPdi), 40 ± 0 cmH₂O), maggiormente ridotta in 4 pazienti (SniffPes, -30 ± 4 cmH₂O; SniffPdi, 18 ± 7 cmH₂O), e severamente ridotta nel paziente adulto (SniffPes, -11 cmH₂O; SniffPdi, -7 cmH₂O).

La forza dei muscoli espiratori era ridotta uniformemente in tutti i soggetti ad eccezione che nell'adulto che presentava invece una debolezza grave. FVC e la forza dei muscoli respiratori si manteneva stabile nei due pazienti trattati con NIV nel *follow up* durato 3 anni.

Conclusioni

La disfunzione diaframmatica è una caratteristica importante delle SEPN1-RM e la NIV può stabilizzare il declino della forza dei muscoli respiratori.

Funzionalità polmonare, infiammazione bronchiale e diffusione alveolo-capillare nei bambini asmatici

P. Di Filippo, A. Scaparrotta, M. Attanasi, M.I. Petrosino, S. Di Pillo, F. Chiarelli, A. Mohn

Clinica Pediatrica di Chieti, Università degli studi di Chieti "G. D'Annunzio"

Introduzione e scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è stato valutare una possibile correlazione tra funzionalità polmonare e markers infiammatori (FeNO ed eosinofili) e la capacità di diffusione polmonare, che potrebbe essere influenzata dal rimodellamento bronchiale causato dall'infiammazione cronica tipica dell'asma.

Materiali e metodi

49 bambini (età media 11.6 ± 2.8 anni), con asma allergico di grado da lieve a moderato sono stati sottoposti a valutazione allergologica mediante Skin Prick Test ed IgE totali e specifiche per i principali allergeni respiratori; è stata inoltre valutata l'eosinofilia sierica.

Lo studio della funzionalità polmonare è stato effettuato mediante pletismografia corporea e curva flusso/volume, mentre il grado di infiammazione delle vie aeree è stato esaminato mediante analisi dell'ossido nitrico esalato (FeNO).

Risultati

43/49 (88%) pazienti presentavano co-esistenza di asma e rinite allergica.

Le IgE totali sono risultate elevate in 45/49 pazienti (91,8%). Sensibilizzazione per allergeni respiratori è stata documentata in 39 bambini.

Gli eosinofili sono risultati aumentati (>6%) in 22/49 pazienti (44,9%).

Valori ridotti di DLCO (<80%) sono stati documentati in 28/49 bambini (57%) (DLCO Adj: $79 \pm 28,3\%$). 29/49 bambini (59%) presentavano valori aumentati di FeNO (>20 ppb), con valore medio di $29,4 \pm 21,2$ ppb.

Abbiamo riscontrato una correlazione direttamente proporzionale tra la DLCO e funzionalità respiratoria: all'aumento dei valori di DLCO corrispondeva l'aumento dei principali valori spirometrici (FEV₁: $r=0,309$, $p=0.05$; FVC: $r=0,359$, $p=0.05$; FEF₂₅: $r=0,365$; $p=0.05$; FEF₅₀: $r=0,299$, $p=0.05$). Nessuna correlazione è stata riscontrata tra i valori di DLCO e FeNO e tra DLCO ed eosinofili.

Conclusioni

I nostri dati, in accordo con altri studi, non supportano una correlazione tra DLCO e FeNO, verosimilmente poiché tali parametri riflettono un coinvolgimento di siti diversi delle vie aeree: le vie aeree periferiche per la DLCO e le vie aeree centrali per i parametri infiammatori.

Funzione respiratoria nei bambini con asma: un confronto tra spirometria e tecnica delle oscillazioni forzate (FOT)

G. Cilluffo^{1,2}, S. Fasola^{1,2}, V. Malizia¹, **G. Ferrante**³, L. Montalbano¹, M. Montalbano¹, G. Viegi¹, S. La Grutta¹

¹ Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare "A. Monroy" (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo; ² Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli studi di Palermo; ³ Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli studi di Palermo

Introduzione

La spirometria è considerata il *gold standard* nella diagnosi di asma.

Tuttavia, la sua esecuzione richiede la collaborazione attiva del paziente.

La tecnica delle oscillazioni forzate (*Forced Oscillatory Technique*, FOT) ha ricevuto attenzione crescente per la misurazione della funzione polmonare in età pediatrica poiché non richiede manovre respiratorie forzate.

Obiettivo

Confrontare spirometria e FOT per discriminare la gravità dell'asma in base alle linee guida GINA.

Metodi

Spirometria e FOT sono state eseguite in 176 pazienti asmatici ambulatoriali (5-16 anni), 100 (57%) con Asma Persistente (AP) e 76 (43%) con Asma Intermittente (AI).

Sono state eseguite due analisi delle componenti principali (PCA), una sulla base degli indici spirometrici (PCA1) e l'altra sulla base di resistenze e reattanze (PCA2).

Gli alberi di classificazione sono stati impiegati per discriminare i soggetti con AP da quelli con AI. L'analisi statistica è stata eseguita con software R versione 3.2.0.

Risultati

Sono state osservate differenze statisticamente significative per i valori medi di FEV₁ e R8 in AP vs AI [FEV₁%pred AP: 97.35 (18.88) vs AI: 103.24 (10.76), p=0.01; R8 AP: 7.25 (2.23) vs AI: 6.03 (2.63), p=0.001]. Sulla base della percentuale di varianza spiegata ($\geq 70\%$), per entrambe le PCA, sono state selezionate le prime due componenti.

I due alberi di classificazione, costruiti sulla base delle componenti scelte, hanno mostrato buoni risultati nella discriminazione della severità dell'asma, ed un basso errore di classificazione (PCA1=27.8% vs PCA2= 26%).

Conclusioni

La tecnica FOT può discriminare tra forme di asma intermittente e persistente, pertanto può essere considerata in pazienti che non riescono ad eseguire la spirometria.

Utilizzo del lung clearance index nei pazienti asmatici

L. Lubrano¹, S. Volpi², E. Andreatta², A. Borruso², E. Spinelli², C. Vassanelli², G. Piacentini¹, C. D'Orazio²

¹ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli Studi di Verona

² Dipartimento ad attività Integrata Cardiovascolare e Toracico, Centro Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Introduzione

Negli ultimi anni è aumentato l'impiego delle tecniche di *Multiple Breath Washout* (MBW) nello studio delle alterazioni precoci della funzionalità polmonare nei pazienti con Fibrosi Cistica (FC).

Al contrario, in letteratura si trovano solo pochi studi sull'utilizzo del *Lung Clearance Index* (LCI) in altre patologie polmonari croniche come l'Asma Bronchiale. I dati riguardo la risposta del LCI alla somministrazione di broncodilatatore, inoltre, sono contraddittori.

Scopo dello studio

Verificare se il LCI sia in grado di rilevare alterazioni ventilatorie precoci nei pazienti con asma ben controllato e se questo parametro sia più sensibile della spirometria nel valutare una risposta alla somministrazione di salbutamolo

Materiali e metodi

Abbiamo eseguito spirometria e N₂-MBW (Exhalyzer D®, Ecomedix) in un gruppo di pazienti con asma ben controllato e in un gruppo di controlli sani.

Nel gruppo di pazienti asmatici abbiamo ripetuto la spirometria e l'N₂-MBW dopo 15 minuti dalla somministrazione di 400 µg di salbutamolo

Risultati

Sono stati valutati 12 bambini asmatici (età media: 6.0 anni) e 9 controlli sani (età media: 5.4 anni).

Non è stata dimostrata una differenza statisticamente significativa nel confronto tra i valori di LCI e FEV₁ basali dei 2 gruppi. Nel gruppo di pazienti asmatici, dopo la somministrazione di salbutamolo, abbiamo riscontrato una reversibilità media del FEV₁ pari al 5%. mentre è stata riscontrata una diminuzione del LCI statisticamente significativa (p=0.009).

Tecnica dell'interruzione di flusso (rint) nei bambini in età prescolare con tosse cronica. Correlazione con i parametri ecocardiografici del ventricolo destro

G.F. Parisi¹, C. Franzonello¹, M. Papale¹, M.G. Mazzurco¹, M. Meli¹, A. Bongiovanni¹, V. Brafa Musicoro¹, L. Tardino¹, P. Sciacca¹, P. Betta², S. Leonardi¹

¹ UOC Broncopneumologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania; ² UOC Terapia Intensiva Neonatale, AOU "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania

Introduzione

Le patologie respiratorie possono causare ripercussioni sul funzionamento del cuore fino a una condizione di cuore polmonare. Lo studio valuta la correlazione tra parametri di funzionalità respiratoria ed indici ecocardiografici di coinvolgimento del ventricolo destro in bambini in età prescolare nei quali sia stato riscontrato un aumento delle resistenze respiratorie misurate tramite tecnica dell'interruzione di flusso (RINT).

Materiali e metodi

Lo studio prospettico caso-controllo è stato condotto su 41 bambini di età compresa tra i 3 ed i 5 anni divisi in 2 gruppi: gruppo 1 con patologie ostruttive e gruppo 2 controlli sani.

Criteri di inclusione: età, sintomi respiratori persistenti, terapia steroidea, β_2 agonisti ed anti-leucotrieni sospesa da almeno 2 mesi.

Criteri di esclusione: patologie cardiache, epatiche, renali, neurologiche, obesità, esecuzione di terapia al momento dell'esame.

Ogni bambino è stato sottoposto a misurazione delle resistenze con OIT ed a valutazione cardiologica mediante *colordoppler-echocardiography* secondo le linee guida dell'*American Society of Echocardiography*.

Le misure ecocardiografiche di riferimento sono frazione di eiezione (FE), pressione arteriosa polmonare (PAP), funzione ventricolare destra (TAPSE) e velocità di propagazione del flusso transmitralico (TFPV).

Tra i due gruppi sono state osservate importanti differenze dei RINT ($p < 0.001$), PAP ($p < 0.001$) e TFPV ($p < 0.001$). Nel controllo eseguito dopo 6 mesi i valori dell'OIT si erano ridotti significativamente ($p = 0.005$) come anche la PAP ($p < 0.001$); non ci sono state variazioni significative della FE ($p = 0.326$) mentre il TAPSE ($p < 0.05$) e il TFPV ($p < 0.001$) sono entrambi migliorati in modo significativo.

Conclusioni

Dal nostro studio si evince una correlazione positiva tra le misurazioni eseguite tramite RINT e la PAP ($p < 0.001$) ed una correlazione negativa tra la misurazione mediante RINT e TFPV ($p < 0.001$).

I dati del *follow-up* mostrano che nei bambini con ostruzione delle vie respiratorie sia il TFPV e la PAP che i dati spirometrici migliorano significativamente dopo trattamento adeguato.

Gli effetti del fumo passivo sulla funzionalità respiratoria nel bambino con wheezing in età prescolare

A. Scaparrotta, M.I. Petrosino, M. Attanasi, P. Di Filippo, M. Verini, S. Di Pillo, M.L. Marcovecchio, F. Chiarelli
Servizio di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrica, Clinica Pediatrica, Università di Chieti

Scopo dello studio

Valutare una possibile associazione tra esposizione pre/post-natale al fumo passivo e funzionalità respiratoria nel bambino con *wheezing* in età prescolare.

Metodi

110 bambini con *wheezing* (età media 25.2 ± 13.1 mesi) hanno effettuato valutazione allergologica mediante prick test e dosaggio di IgE totali e specifiche.

La funzionalità respiratoria è stata esaminata attraverso studio del pattern respiratorio a volume corrente (*Tidal Breathing Flow Volume Loops* o TBFVL) prima e dopo inalazione di Fenoterolo MDI (Test di Broncodilatazione o TBD).

L'esposizione al fumo passivo è stata esaminata mediante questionario somministrato ai genitori circa l'esposizione durante la gravidanza (pre-natale) e dopo la nascita (post-natale) al fumo materno/paterno, classificando come Esposti e Non Esposti se i genitori avevano fumato almeno 1 sigaretta/die o no.

Risultati

31/110 bambini (28%) sono stati esposti al fumo passivo pre/post-natale. *Wheezing* multitrigger è stato riscontrato in 87% dei bambini Esposti vs 73% dei Non Esposti.

Lo studio della funzionalità respiratoria ha evidenziato nei Non Esposti un aumento significativo dopo TBD di: **Tempo Espiratorio** (da 1.3 ± 0.4 secondi a 1.4 ± 0.4 secondi, $p=0.006$); **Tempo Respiratorio Totale** (da 2.21 ± 0.56 secondi a 2.34 ± 0.57 secondi, $p=0.009$); **Tempo per raggiungere il picco di Flusso Espiratorio** (TPTEF, da 0.35 ± 0.2 secondi a 0.4 ± 0.27 secondi, $p=0.008$); **Volume Corrente** (da 0.11 ± 0.065 L a 0.12 ± 0.08 L, $p=0.026$).

Gli Esposti invece presentavano una riduzione statisticamente significativa dopo TBD di: **TPTEF** (da 0.42 ± 0.27 secondi a 0.35 ± 0.21 secondi, $p=0.05$); **rapporto tra Tempo per raggiungere il Picco Espiratorio e il Tempo Espiratorio Totale** (da 0.31 ± 0.13 a 0.26 ± 0.1 , $p=0.05$).

Conclusioni

Questi dati suggeriscono un'associazione tra esposizione pre/post-natale al fumo passivo ed una ridotta risposta al broncodilatatore nei bambini con *wheezing* in età prescolare.

Questo potrebbe riflettere precoci cambiamenti strutturali a livello delle vie aeree con conseguente riduzione della compliance respiratoria ed aumentata collassabilità delle vie aeree periferiche indotta dall'esposizione al fumo passivo.

Ruolo delle infezioni nel declino della funzione respiratoria nella discinesia ciliare primaria

M. Piras, M. Di Ciccio, M. Rizzo, N. Tyutyusheva, T. Di Chio, M. Esposito, M. Ferrara, E. Bellino, D. Peroni, M. Pifferi

Sezione di Pneumologia ed Allergologia, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Il progressivo declino della funzione respiratoria, osservato nella discinesia ciliare primaria (DCP), è, per lo più, ritenuto la conseguenza di infezioni batteriche legate alla compromissione del trasporto muco-ciliare, anche se pochi studi sono stati, fino ad oggi, condotti a tale riguardo. Per questo motivo abbiamo valutato le misurazioni relative ai principali parametri ventilatori e volumi statici polmonari (ottenute con esame spirometrico e pletismografico) in rapporto a eventuali infezioni batteriche (dimostrate mediante coltura dell'espettorato ottenuto nella stessa giornata) in uno studio prospettico condotto per 5 anni. Complessivamente venivano eseguiti 467 esami spirometrici e colturali dell'espettorato in 104 soggetti (51 bambini; 50 maschi; età: mediana 18,7 anni; IQR 22,6), 88 dei quali (35 bambini; 40 maschi; età: mediana 24,5 anni; IQR 20,7) eseguivano anche 412 esami pletismografici.

I principali parametri ventilatori e volumi statici polmonari sono stati successivamente analizzati mediante test ANOVA ad una via con post test di *Tukey* in rapporto al germe isolato o alla presenza di un esame colturale negativo. Le principali differenze si osservavano quando veniva

isolato lo *Pseudomonas aeruginosa* (219 spirometrie e 214 pletismografie) con valori di FEV₁ (67,8±23,4), FVC (84,3±19,5), FEF₂₅₋₇₅ (36,1±26,0), FEV₁/FVC (86,2±13,0) significativamente inferiori (p<0.001, p<0.001, p<0.001 e p<0.01 rispettivamente) e quelli di RV (219,4±52,1), FRC (171,3±26,2), RV/TLC (172,5±29,5) superiori (p<0.001) rispetto a quando l'esame colturale risultava negativo (186 spirometrie e 157 pletismografie).

Tali differenze non emergevano confrontando la funzione respiratoria rilevata in presenza di altri germi (*Hemophilus influenzae*: 30 spirometrie, *Staphylococcus aureus*: 32 spirometrie) rispetto a quando l'esame colturale risultava negativo. Emergevano differenze significative esclusivamente per la riduzione nei valori dei parametri ventilatori quando venivano esaminati i test ottenuti in corso di infezione sostenuta da *Pseudomonas aeruginosa* piuttosto che da *Hemophilus influenzae* (ΔFEV₁ p<0.001; ΔFEF₂₅₋₇₅ p<0.001; ΔFEV₁/FVC p<0.01) e da *Staphylococcus aureus* (ΔFEV₁ p<0.001; ΔFVC p<0.001; ΔFEF₂₅₋₇₅ p<0.001; ΔFEV₁/FVC p<0.05).

L'esame dei risultati suggerisce l'importanza dell'infezione, particolarmente se sostenuta da *Pseudomonas aeruginosa*, nel determinare il peggioramento della funzione respiratoria e la necessità dell'adozione di strategie volte al controllo di tale infezione, come avviene nella fibrosi cistica.

La spirometria: un esame affidabile e di facile applicabilità nei pazienti affetti da tracheomalacia

F. Porcaro¹, N. Ullmann², A. Turchetta³, L. Rotondi Aufiero⁴, L. Valfrè⁵, S. Bottero⁶, R. Cutrera²

¹ Unità di Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli Studi di Messina; ² Unità di Pneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ³ Unità di Medicina Cardiorespiratoria e dello Sport, Dipartimento Medico Chirurgico di Cardiologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁴ Unità di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁵ Unità di Chirurgia Neonatale, Dipartimento di Neonatologia Medica e Chirurgica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁶ Laryngotracheal team, Dipartimento Chirurgico, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Introduzione

L'endoscopia delle vie aeree rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di tracheomalacia (TM). L'invasività e la necessità di ricorrere a sedazione, ne limitano l'utilizzo soltanto all'interno di centri specializzati. Il ruolo della spirometria nei pazienti affetti da TM è stato raramente descritto.

In considerazione della non invasività e della facile riproducibilità, essa risulta di particolare interesse nella pratica clinica.

Obiettivo

Definire la sensibilità e la predittività diagnostica della spirometria nella rilevazione del collasso tracheale in pazienti per i quali la TM veniva evidenziata endoscopicamente.

Metodi

53 pazienti con atresia esofagea corretta chirurgicamente e tracheomalacia, seguiti in programma di *follow-up* presso il Dipartimento di Medicina Pediatrica dell'Ospedale Bambino Gesù, venivano sottoposti a laringo-tracheo-broncoscopia (LTBS). Per coloro i quali risultava possibile eseguire l'esame spirometrico, la morfologia della curva flusso-volume veniva esaminata per rilevare eventuali alterazioni in fase espiratoria.

Risultati

12 pazienti con tracheomalacia intratoracica e 4 pazienti con normalità dell'anatomia tracheale eseguivano la spirometria ad una età media di 9.3 ± 3.1 anni. Una improvvisa e temporanea "deflessione" in fase espiratoria è stata osservata rispettivamente in 8 ed 1 pazienti. Il rapporto FEV₁/PEF nei due gruppi di pazienti risultava rispettivamente pari a 8.6 mL/L/min (range 4.29 e 12.5) e 7.6 mL/L/min (range 7.1 e 8.1).

Se confrontato con l'endoscopia, la spirometria ha rilevato il collasso tracheale in fase espiratoria con una sensibilità diagnostica del 67%, una specificità del 75% ed un valore predittivo positivo e negativo rispettivamente dell'89% e del 42%. Il dato spirometrico espressivo di una ostruzione intratoracica (FEV₁/PEF) è risultato mediamente superiore nei pazienti con TM endoscopicamente accertata.

Conclusioni

Sebbene la LTBS sia il gold standard per la diagnosi di TM, la spirometria rappresenta un strumento utile, affidabile e di facile esecuzione per il monitoraggio della TM intratoracica in pazienti sintomatici e/o per i quali la sedazione risulti controindicata.

Valutazione della variabilità della pletismografia ottica in pazienti con disfunzione neuromuscolare

F. Porcaro¹, E. Verrillo², C. Evangelista², A. Mazzocchi², A. Schiavino², M.B. Chiarini Testa², R. Cutrera²

¹ Unità di Pediatria, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva "Gaetano Barresi", Università degli studi di Messina; ² Unità di Pneumologia, Dipartimento Pediatrico Universitario Ospedaliero, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

Introduzione

La pletismografia ottica permette di valutare la funzionalità respiratoria tramite la rilevazione dei movimenti della parete toracica e la stima indiretta delle variazioni dei volumi polmonari. I dati relativi alla sua utilità diagnostica risultano ancora insufficienti.

Obiettivi

Studiare la variabilità diagnostica della pletismografia ottica in pazienti con compromissione neuromuscolare.

Metodi

55 pazienti con disfunzione neuromuscolare sono stati esaminati.

Tre scansioni della durata di 5 minuti e distanziate da un intervallo di tempo di 10 minuti venivano eseguite in posizione supina. 15 pazienti effettuavano l'esame in respiro spontaneo e 1 paziente in corso di ventilazione meccanica non invasiva. 48 registrazioni effettuate su 16 pazienti sono state incluse nello studio. La frequenza respiratoria (FR), i rapporti Ti/Te, Ti/Ttot, il IE50 e l'angolo di fase venivano registrati. La deviazione standard e la media venivano calcolate per ciascuna misurazione con stima del coefficiente di variabilità (CV) per ciascun parametro considerato.

Risultati

10 pazienti (62.5%) erano maschi. L'età media era di 14.5 ± 5.2 anni (range: 2.2 – 23.3 anni). Il 43.8% e il 37.5% dei pazienti risultava affetto da malattie del SNC centrale e neuromuscolari; il 12.5% e il 6.3% rispettivamente da cromosomopatie e malattie metaboliche.

La mediana (range) del CV all'interno del gruppo esaminato era pari a 7.5% per la FR, 15% per il Ti/Te, 3.5% per il Ti/Ttot, 17.5% per il IE50 e 49% per l'angolo di fase.

Conclusioni

Una nuova tecnologia che non preveda il contatto e la partecipazione del paziente per lo studio della funzionalità respiratoria è auspicabile. Nella nostra esperienza clinica, la variabilità diagnostica della pletismografia ottica è risultata elevata. Tale dato è stato maggiormente rilevato in pazienti affetti da scoliosi severa, mioclonie latenti e ritardo cognitivo.

Ulteriori studi saranno, pertanto, necessari per standardizzare le rilevazioni e verificare l'utilità diagnostica della pletismografia ottica nei pazienti con disfunzione neuromuscolare.

Effetti del trattamento della sinuite sull'iperreattività bronchiale di bambini con concomitante asma

V. Tranchino¹, M.P. Natale², L.M. Brunetti³

¹ Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Masselli – Mascia", San Severo (FG);
² Unità Operativa Complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA); ³ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera "Card. Panico", Tricase (LE), Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura delle Apnee Infantili, Bari

Il concetto che rinosinusite ed asma possano essere considerate espressione di un identico processo patologico (*united airway disease*) è sostenuto da diverse evidenze epidemiologiche, cliniche e sperimentali.

Tuttavia i reali effetti dell'associazione esistente tra patologie a carico delle alte e delle basse vie aeree sono ancora oggi oggetto di studio.

Obiettivo

Valutare il ruolo della rinosinusite nell'esacerbazione dell'asma nel bambino e valutare l'iperreattività bronchiale in bambini affetti da sinusite e asma attraverso il test di provocazione bronchiale aspecifica con metacolina.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati 60 bambini (32 maschi, 28 femmine, 6-15 anni) affetti da asma moderato-severo e rinosinusite e sottoposti ad anamnesi, esame clinico, SPT, spirometria e *challenge* bronchiale con metacolina.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi, A e B: per le prime 6 settimane i 35 bambini del gruppo A hanno ricevuto il trattamento per la sinusite e i 25 bambini del gruppo B hanno eseguito lavaggi nasali con soluzione ipertonica; successivamente per ulteriori 6 settimane i pazienti del gruppo A hanno ricevuto solo i lavaggi nasali, quelli del gruppo B il trattamento per la sinusite. Il test alla metacolina è stato effettuato in tutti i bambini all'inizio dello studio e ripetuto dopo 6 e 12 settimane di trattamento.

Risultati

Nel gruppo A dopo 6 settimane di trattamento per la sinusite i pazienti hanno presentato un miglioramento significativo della risposta al test. Dopo ulteriori 6 settimane con lavaggi nasali, si è verificato un peggioramento dell'iperreattività bronchiale rispetto a T6. I risultati del test, però, sono significativamente migliorati rispetto a T0. La terapia per il trattamento della sinusite è risultata pertanto efficace per il controllo dell'asma e ha prodotto risultati apprezzabili anche nelle settimane di sospensione. Nel gruppo B, a T0 tutti i bambini presentavano una aumentata risposta al test di provocazione bronchiale che è rimasta invariata dopo le prime 6 di trattamento con soluzione ipertonica. I risultati sono migliorati in misura significativa con la somministrazione della terapia.

Conclusioni

La sinusite potrebbe avere un ruolo nell'esacerbazione dell'asma. Un trattamento aggressivo della sinusite può migliorare significativamente i sintomi dell'asma, l'iperreattività bronchiale e la qualità di vita dei bambini, in caso di patologie concomitanti.

Intradermoreazione di plasma autologo (apst) e di siero autologo (asst) in una popolazione di bambini con asma non allergico

V. Tranchino¹, M.P. Natale², L. Morciano³, L.M. Brunetti⁴

¹ Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Masselli – Mascia", San Severo (FG);

² Unità Operativa Complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA); ³ Unità Operativa Complessa di Pediatria e UTIN, Azienda Ospedaliera "Cardinal G. Panico", Tricase (LE); ⁴ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera "Card. Panico", Tricase (LE), Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura delle Apnee Infantili, Bari

L'idea di un possibile coinvolgimento dell'autoimmunità nella patogenesi dell'asma non allergico è stata avanzata da alcuni studi precedenti. In una nostra ricerca abbiamo dimostrato che l'85.7% dei pazienti affetti da asma non allergico è risultato positivo all'intradermoreazione di siero autologo (ASST) rispetto al 40% dei pazienti con forma allergica ($p = 0.0009$).

Tuttavia sono necessari ulteriori studi che supportino tale ipotesi, dato il ridotto numero di lavori scientifici prodotti e l'assenza di studi nella popolazione pediatrica.

È stato inoltre dimostrato in pazienti con orticaria cronica e non ancora nell'asma una sensibilità all'intradermoreazione di plasma autologo (APST) superiore al 90% rispetto all'intradermoreazione di siero.

Obiettivo

Valutare la prevalenza della positività dell'APST in bambini affetti da asma non atopico e confrontarlo con la prevalenza della positività dell'ASST; valutare un'eventuale correlazione tra positività all'APST ed i livelli di D-dimeri sierici.

Sono stati reclutati i 48 bambini (37M e 15F; 4.3 e 11.5anni) affetti da asma, precedentemente sottoposti a intradermoreazione di siero autologo.

La diagnosi di asma non allergico è stata formulata sulla base della storia clinica, dei test di funzionalità respiratoria e della negatività degli SPTe delle IgE specifiche. Sono state dosate ECP sierica, eosinofili totali, ANA e ddimeri. A tutti i bambini è stata eseguita intradermoreazione di plasma autologo.

Dei 48 bambini esaminati, 28 (58.3%) presentavano asma non allergico e 20 (41.7%) asma allergico.

Tutti i bambini con asma non allergico presentavano positività dell'APST ($p = 0.008$).

La correlazione tra la positività all>IDR di plasma autologo ed i livelli di D-dimeri sierici ha mostrato un debole trend positivo anche se non significativo. I risultati dello studio costituiscono il primo riscontro di positività di ASPT nell'ambito di una patologia respiratoria quale l'asma. L'utilizzo in questo studio di test semplici e di rapida esecuzione quali l'ASST e l'ancor più sensibile APST può rappresentare la base per dimostrare un'eventuale patogenesi autoimmunitaria dell'asma soprattutto non allergico.

Valutazione dei livelli di eotassina nei bambini con asma e obesità

M. Attanasi¹, M.L. Marcovecchio^{1,2}, A. De Remigis³, F. Serrani¹, D. Rapino⁴, A. Scaparrotta¹, M.I. Petrosino¹, P. Di Filippo¹, S. Di Pillo¹, A. Mohn^{1,2}

¹ Clinica Pediatrica, Università degli studi "G. D'Annunzio" di Chieti ; ² Centro Scienze dell'Invecchiamento, "Fondazione Università G. D'Annunzio", Università degli studi "G. D'Annunzio" di Chieti; ³ Unità Operativa Complessa di Medicina Interna Ospedale Arco di Trento; ⁴ Clinica Pediatrica, Ospedale di Sondrio

Introduzione

La prevalenza di obesità infantile ed asma è in continuo aumento. Tali dati epidemiologici hanno portato ad ipotizzare una possibile relazione tra le due condizioni. Il tessuto adiposo è un organo endocrino secernente IL-6, leptina, TNF- α , TGF- β ed eotassina. L'eotassina, chemochina eosinofila, è inoltre implicata nella patogenesi dell'asma allergico.

Scopo dello studio

Valutare l'attività eosinofila nei soggetti asmatici, mediante dosaggio dell'eotassina sierica e determinare l'influenza del *Body Mass Index* (BMI) sui livelli di eotassina sierica e sui parametri di funzionalità respiratoria.

Materiali e metodi

La funzionalità respiratoria, mediante esecuzione di spirometria basale (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC), l'infiammazione bronchiale, mediante esalazione dell'ossido nitrico (FeNO), e il dosaggio dell'eotassina sono stati valutati in 50 bambini asmatici (68% M; 8,77 $\pm$ 2,21 anni) e 20 controlli (65% M; 8,61 $\pm$ 2,81 anni).

Risultati

I livelli sierici di eotassina risultavano significativamente elevati nei bambini asmatici rispetto ai controlli ($p=0,003$). Nessuna differenza statisticamente significativa era presente nei valori di eotassina sierica ($p=0,36$), nei parametri di funzionalità respiratoria, ovvero per il rapporto FEV₁/FVC ($p=0,88$) e nel dosaggio del FeNO ($p=0,27$), tra asmatici obesi e non obesi.

Conclusioni

I livelli di eotassina erano incrementati nei bambini asmatici rispetto ai controlli. I valori di BMI sembravano non influenzare il dosaggio dell'eotassina negli asmatici. I risultati di questo studio sembrerebbero non confermare il possibile legame tra l'infiammazione bronchiale eosinofila e l'obesità nei bambini asmatici.

Bronchite batterica protratta (protracted bacterial bronchitis, PBB) in età pediatrica: un'entità clinica di recente definizione. L'esperienza del centro di pneumologia dell'IRCCS "G. Gaslini", Genova

A. Capizzi¹, M. Silvestri¹, S. Leonardi², O. Sacco¹

¹ Unità Operativa Complessa (UOC) Pediatria ad indirizzo pneumologico ed allergologico, Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) "G. Gaslini", Genova; ² Unità Operativa Complessa (UOC) Bronco-pneumologia ed Allergologia pediatrica e Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania

La PBB è una flogosi/infezione bronchiale, con tosse catarrale >4 settimane senza altra causa sottostante, carica batterica $\geq 10^4$ Colony Forming Unit (CFU)/mL all'espettorato o al *Broncho-alveolar Lavage* (BAL), risoluzione dopo ≥ 2 settimane di antibiotico-terapia.

Scopo dello studio

Definire criteri diagnostici e terapeutici efficienti per PBB.

Materiali e metodi

Studio retrospettivo su 110 bambini, diagnosticati per PBB e ricoverati presso l'IRCCS "G. Gaslini" da Gennaio 2012 a Marzo 2016. I pazienti hanno eseguito: prelievo ematico; radiografia e/o tomografia computerizzata del torace; prove di funzionalità respiratoria (PFR); esami colturali delle vie aeree tramite tampone nasale/orofaringeo e fibrobroncoscopia con BAL.

Il *follow-up* della popolazione veniva eseguito dopo circa 1 anno dalla diagnosi.

Risultati e discussione

Negli anni l'Istituto ha registrato un numero crescente di diagnosi di PBB, per maggiore incidenza e attenzione diagnostica. L'età mediana all'esordio clinico è 24 mesi, con intervallo esordio-diagnosi di 36 mesi.

Indici sistemici di flogosi e PFR non hanno adeguata accuratezza diagnostica per PBB, poiché nello studio risultano sostanzialmente nella norma, senza differenza significativa tra sottogruppi con/senza bronchiectasie.

Inoltre, poiché nei BAL con carica batterica <10.000 CFU/mL la conta dei neutrofili è risultata >15% nell'81,5%, il valore della carica batterica andrebbe integrato da conta dei neutrofili e anamnesi clinica/farmacologica, per stabilire una corretta diagnosi e terapia di PBB. I pazienti bronchiectasici presentano: mediana dell'età alla diagnosi significativamente più alta (p 0.0008) e maggiore intervallo di tempo esordio-diagnosi (p 0.08). La popolazione veniva sottoposta ad antibiotico-terapia parenterale (Ampicillina/sulbactam o Ceftriaxone) associata a *Positive-Expiratory-Pressure* (PEP)-Mask dopo l'endoscopia, se al BAL neutrofili >10%.

Ottenuto l'esito del colturale BAL decidevamo se proseguire Amoxicillina/clavulanato orale per 4-8 settimane, associando altri antibiotici nei bronchiectasici.

Il *follow-up* clinico mostrava miglioramento (47,5%), <3 riacutizzazioni/anno (37,6%), peggioramento (14,9%).

Conclusioni

La PBB è una patologia difficile da riconoscere e trattare, che necessita di ulteriori studi sull'iter diagnostico (markers) e terapeutico.

Gestione delle complicanze respiratorie nella sma: il percorso di cura in italia

R. Cutrera¹, F. Racca², M. Pane³, G. Ottonello⁴, C. Mastella⁵, A. Vianello⁶, S. Messina⁷, F. Benini⁸, P. Banfi⁹, F. Rao¹⁰, A. Mandelli¹¹, G. Baranello¹², A. Berardinelli¹³, G. Crescimanno¹⁴, A. D'Amico¹⁵, M. Dusio², R. Giretti¹⁶, K. Gorni¹⁷, C. Gregoret¹⁸, A. Pini¹⁹, I. Salvo²⁰, S. Zampogna²¹, C. Agosto⁸, E. Bertini²², E. Bignamini²³, **M.B. Chiarini Testa**¹, R. De Santis²⁴, F. Fanfulla²⁵, G. Garuti²⁶, L. Luccoli²³, C. Minetti²⁷, T. Mongini²⁸, M. Pavone¹, M. Pedemonte²⁷, E. Pegoraro²⁹, M. Pera³⁰, M. Piastra³¹, C. Profazio³², F. Ricci³³, E. Roma¹⁰, E. Rota²⁰, M. Sframeli³⁴, R. Testa³⁵, F. Trucco²⁷, M. Villanova³⁶, J. Casiraghi³⁷, E. Mercuri³⁰, V. Sansone³⁸

¹ Dipartimento Pediatrico Ospedaliero Universitario (DPUO), UOC Bronco-pneumologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ² Unità Operativa di Anestesiologia Pediatrica e terapia Intensiva, Ospedale SS Biagio ed Arrigo, Alessandria; ³ Neurologia Pediatrica, Centro Clinico NEMO, Università degli studi di Roma "Cattolica"; ⁴ Pediatria di famiglia, Genova; ⁵ S.A.P.R.E., Fisioterapia Pediatrica, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano; ⁶ Dipartimento di Pediatria Azienda Ospedaliero-Universitaria di Padova; ⁷ Dipartimento di Neuroscienze e Centro Clinico NEMO Sud, Università di Messina;

⁸ Hospice Pediatrico, Ospedale di Padova; ⁹ Dipartimento di Riabilitazione polmonare, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano; ¹⁰ Unità Operativa di Pneumologia, Unità Operativa di Neuro-riabilitazione, Centro Clinico NEMO, Università degli studi di Milano; ¹¹ Unità Operativa di Anestesia, ICP/PO, Ospedale Buzzi, Milano; ¹² Unità Operativa di Neurologia Infantile, IRCCS Istituto Besta, Milano; ¹³ Unità Operativa di Neuropsichiatria Infantile, Istituto Neurologico Nazionale, IRCCS C. Mondino, Pavia; ¹⁴ Dipartimento di Pneumologia, Villa Sofia, Ospedale Cervello, Palermo; ¹⁵ Unità Operativa di Neurologia Infantile, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ¹⁶ Unità Operativa di Anestesiologia Pediatrica e terapia Intensiva, Ospedale Pediatrico Salesi, Ancona; ¹⁷ Dipartimento di Neurologia Infantile, Unità Operativa Neuro-riabilitazione, Università degli studi di Milano; ¹⁸ Unità Operativa di Cura post Anestesia, Ospedale M Adelaide, Torino; ¹⁹ Unità di Neurologia Infantile, IRCCS Ospedale Bellaria, Bologna; ²⁰ Unità Operativa di Anestesiologia Pediatrica e terapia Intensiva, Ospedale Buzzi, Milano; ²¹ Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pugliese Ciaccio, Catanzaro; ²² Laboratorio di Medicina Molecolare Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ²³ Dipartimento di Pneumologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, Città della Salute Regina Margherita, Torino; ²⁴ Centro Clinico NEMO, Ospedale Gemelli, Roma; ²⁵ Unità Operativa di Medicina del sonno, IRCCS Fondazione Maugeri, Pavia; ²⁶ Unità Operativa di Pneumologia, Ospedale SM Bianca, Mirandola; ²⁷ Dipartimento di Neurologia Infantile Ospedale Gaslini, Genova; ²⁸ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Le Molinette, Torino; ²⁹ Dipartimento di Neuroscienze, Ospedale Universitario, Padova; ³⁰ Dipartimento di Neurologia Infantile Ospedale Gemelli, Università degli studi di Roma, La Cattolica; ³¹ Unità Operativa di Pneumologia, Ospedale Gemelli Università degli studi di Roma, La Cattolica; ³² Unità Operativa di Pneumologia, Centro Clinico NEMO Sud, Messina; ³³ Dipartimento di Neurologia Infantile, Città della Salute e della Scienza Regina Margherita, Torino; ³⁴ Unità Operativa di Neuro-riabilitazione Centro Clinico NEMO Sud, Ospedale Universitario, Messina; ³⁵ Unità Operativa di Rianimazione Pediatrica, Ospedale Santobono, Napoli; ³⁶ Unità Operativa di Neuro-riabilitazione Neuro-muscolare, Ospedale Nigrisoli, Bologna; ³⁷ Psicologia Clinica e Neuro-riabilitazione, NEMO Centro Clinico, Università degli Studi di Milano; ³⁸ Unità Operativa di Neuro-riabilitazione NEMO Centro Clinico, Università degli Studi di Milano

Riassunto

Le complicanze respiratorie rappresentano una vera emergenza per i pazienti affetti da SMA sia di tipo 1 che 2. In corso di riacutizzazione clinica si assiste a livello dell'albero tracheo bronchiale ad una maggiore produzione di secrezioni che, per i meccanismi di tosse inefficace tendono ad accumularsi determinando una condizione di ipossia e/o di ipercapnia difficile da correggere anche con la ventilazione meccanica. La SMA è una patologia rara che colpisce in Italia 8 persone su 100.000. Nonostante siano disponibili le linee guida per la gestione di questa malattia, capita frequentemente che sia i medici di famiglia che i pediatri non conoscano le problematiche di questa malattia soprattutto quelle respiratorie perché abbiano mai avuto l'occasione di avere in cura questi pazienti.

Scopo dello studio

Lo scopo di questo studio è quello di verificare, attraverso quanto riferito dall'associazione delle famiglie SMA, i punti di forza e di debolezza dell'esistente piano di cura riguardo la gestione delle riacutizzazioni respiratorie nell'ambito delle patologie neuromuscolari ed in particolare nelle SMA.

Materiale e Metodi

Un gruppo di professionisti di grande esperienza in SMA comprendenti specialisti in neurologia, pneumologia, medicina palliativa, anestesiologia e fisioterapia si è riunito in una tavola rotonda per discutere il miglior approccio terapeutico realizzabile in Italia per la gestione delle riacutizzazioni respiratorie dei pazienti SMA.

La ricerca bibliografica è stata eseguita tramite una query su Pub Med (www.pubmed.gov) a partire dal mese da Gennaio 1991 a Dicembre 2015. È stata presa in considerazione l'esperienza relativa ai centri Italiani di riferimento delle patologie neuromuscolari in particolare quelli dedicati alla SMA riferendosi ad un gruppo di 454 pazienti secondo quanto riportato dal registro Italiano SMA (www.registronmd.it).

Alla tavola rotonda erano presenti anche i rappresentanti dell'associazione delle famiglie SMA. Tutte le raccomandazioni terapeutiche e tutti i suggerimenti riguardanti la gestione clinica delle problematiche respiratorie in corso di riacutizzazione clinica sono state discusse, condivise e votate in modo unanime tra i vari partecipanti.

Risultati

Nell'ambito della tavola rotonda sono state affrontate le diverse problematiche (ortopediche, nutrizionali etc.) riguardanti la gestione in Italia della patologia SMA. Riferendosi alle raccomandazioni internazionali esistenti è stato elaborato un piano di cura nazionale sottolineando la necessità di creare delle procedure per rendere più veloce l'assistenza clinica soprattutto nei casi di emergenza per riacutizzazione respiratoria

Conclusioni

Nonostante siano disponibili le linee guida internazionali per la gestione delle complicanze respiratorie nella SMA, si è resa necessaria una riunione tra esperti italiani per una condivisione del percorso diagnostico terapeutico al fine di uniformare i vari comportamenti soprattutto per la gestione dell'emergenza respiratoria.

Ruolo dell'ecografia polmonare nella diagnosi di polmonite in corso di bronchiolite acuta: risultati preliminari di uno studio pilota

C. Biagi¹, L. Pierantoni¹, R. Bergamaschi¹, **I. Corsini¹**, M. Baldazzi², L. Greco², F. Carfagnini², M. Zompatori², F. Bernardi¹

¹ Unità Operativa Complessa di Pediatria d'Urgenza, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ² Unità Operativa di Radiologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Introduzione

Nonostante recenti linee guida ne sconsiglino l'utilizzo routinario, la radiografia (Rx) del torace viene eseguita in oltre il 50% dei pazienti (pz) con bronchiolite, con conseguente esposizione non giustificata a radiazioni ionizzanti. Recenti studi hanno dimostrato il ruolo promettente dell'ecografia polmonare nella diagnosi di polmonite; tuttavia ad oggi non esistono dati specifici sui pz affetti da bronchiolite acuta.

Scopo dello studio

Indagare il ruolo dell'ecografia polmonare nella diagnosi di polmonite in corso di bronchiolite.

Metodi

Sono stati arruolati pz ricoverati presso il Reparto di Pediatria d'Urgenza tra Ottobre 2015 e Marzo 2016 con diagnosi di bronchiolite acuta, età inferiore all'anno e sottoposti a Rx nel sospetto di polmonite.

Le ecografie polmonari sono state eseguite in cieco da un radiologo e un pediatra, entrambi all'oscuro dell'Rx. Sono state considerate indicative di polmonite le ecografie positive per consolidamento associato a broncogramma. Per valutare l'affidabilità diagnostica dell'ecografia, è stato considerato come *gold standard* la diagnosi clinica finale emessa da un pediatra esperto sulla base di clinica, esami di laboratorio ed Rx.

Risultati

Sono stati arruolati 35 pz (13 maschi, 22 femmine, età media 3.7 mesi), di cui 8 (22.8%) con diagnosi finale di bronchiolite complicata da polmonite. La concordanza tra ecografia e Rx è risultata buona ($\Phi=0.626$).

Sensibilità e specificità dell'ecografia sono risultate pari al 100% e all'81.5% vs 100% e 88.9% della Rx. Considerando positive solo le ecografie con consolidamento ≥ 1 cm, sensibilità e specificità erano 75% e 100%. La concordanza inter-operatore dell'ecografia è risultata ottima ($K=1$).

Conclusioni

Il ruolo dell'ecografia polmonare nei pz con sospetta bronchiolite complicata sembra promettente.

L'ecografia positiva per consolidamento ≥ 1 cm con broncogramma sembra rendere superflua l'esecuzione della Rx. I soggetti con addensamento subcentimetrico dovrebbero essere monitorati ecograficamente per individuare chi svilupperà franca polmonite.

L'ottima concordanza tra pediatra e radiologo suggerisce la facile acquisizione della tecnica ecografica polmonare.

Studio della funzionalità respiratoria in bambini prescolari nati late-preterm: dati preliminari dallo studio pre-ar

S. D'Arpa¹, G. Ferrante¹, G. Cilluffo^{2,3}, E. Lombardi⁴, C. Calogero⁴, M. Gentile⁵, G. Corsello¹, S. La Grutta^{1,2}

¹ Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute Materno Infantile "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ² Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare IBIM, Consiglio Nazionale delle Ricerche CNR, Palermo; ³ Dipartimento di Scienze Economiche Aziendali e Statistiche, Università degli Studi di Palermo;

⁴ Dipartimento di Broncopneumologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze; ⁵ Istituto per le Tecnologie Didattiche (ITD), Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Palermo

Background

I *late-preterm* (LP) (Età Gestazionale 34-36 settimane) possono presentare un rischio aumentato, rispetto ai nati a termine (NT), di mortalità e morbosità in epoca neonatale e nelle età successive.

Obiettivo

Caratterizzazione della funzionalità respiratoria nei LP senza storia di broncodisplasia polmonare (sBP) rispetto ai NT.

Pazienti e metodi

23 Singoli LP (EG media 33.7) e 23 bambini sani NT (EG media 38.9) appaiati per età (3-5 anni) e sesso, sono stati arruolati nell'ambito dello studio longitudinale PRE-AR (*Preterm Asthma and Rhinitis, NCT02636933*).

Al *baseline* sono stati esaminati mediante: questionario standardizzato clinico-anamnestico (compilato dai genitori), resistenze delle vie aeree con la Tecnica delle Interruzioni (Rint) e *Forced Oscillation Technique* (FOT), pre e post-broncodilatatore (BD 200 mcg Salbutamolo con MDI).

Risultati

Al *baseline*, nel gruppo LP rispetto ai NT, si osservano: valori medi significativamente più elevati di Rint basale (0.9 ± 0.4 vs 0.7 ± 0.25 KPa $\cdot$ sL⁻¹, $p=0.016$).

Rispetto ad una popolazione pediatrica normale di riferimento nel gruppo LP valori medi più alti per R_{R6} e R_{R8} e più bassi per X_{R8} e X_{R10} ($p=0.02$, $p=0.04$, $p=0.02$ e $p=0.003$).

Nei NT valori di R_{R6} , R_{R8} , R_{R10} , X_{R8} e X_{R10} *z-score* non statisticamente diversi da 0, quindi non anomali, invece nei LP gli *z-score* sono tutti statisticamente diversi da zero e dunque anormali.

Conclusioni

I risultati preliminari dimostrano la presenza di alterazioni della funzione respiratoria nei *late-preterm* senza broncodisplasia

Omalizumab nella pratica clinica

B.M. Bergamini¹, P. Davio², G. Zagni², A. Norato², C. Venturelli², E. Ladisa², L. Iughetti¹

¹ Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; ² Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Modena e Reggio Emilia

Omalizumab è stato inserito nelle Linee Guida GINA Internazionali 2010 ed è uno strumento importante nel trattamento dell'“asma grave”.

Ne è approvato l'uso in pazienti >6 anni sensibilizzati ad aeroallergeni perenni con valori di IgEs totali tra 30 e 1500 UI/ml (1, 2).

Materiali – Risultati

I bambini del nostro Centro di Malattie Respiratorie Pediatriche in trattamento con Omalizumab sono stati 5 (3 M-2 F età media 10aa). Tutti hanno mostrato miglioramento clinico dal primo mese, senza effetti collaterali.

In un caso, dopo un'iniziale miglioramento, gli indici di funzionalità respiratoria sono tornati ai valori pregressi; in questa situazione l'omalizumab è stato sospeso e si è proceduto ad ulteriori accertamenti che hanno evidenziato una sindrome sinu-bronchiale con un sospetto di discinesia ciliare. I valori medi con le rispettive deviazioni standard (DS) relativi alla funzionalità respiratoria prima della terapia, a 1 e a 6 mesi sono riportati in tabella.

Tab. 1. Valori medi della funzionalità respiratoria pre-terapia.					
	Tempo-0	1° mese 5 pazienti	p (mesi 0-1)	6° mese 4 pazienti	p (mesi 0-6)
FVC %	87±8.3	94±7.8	0.12	100±7.8	0.026
FEV1 %	77±8.9	85.6±11	0.24	94±10	0.011
FEV1/FVC	76±5	85±0.5	0.026	82±4.4	0.044
FEF 25-75 %	48±10.8	61±14	0.21	70±13.5	0.04

I nostri risultati mostrano al primo mese un aumento significativo del solo FEV1/FVC, mentre tutti i parametri spirometrici sono significativamente migliorati al 6° mese di terapia.

Conclusioni

Nell'asma di difficile controllo, ove anamnesi e clinica siano fortemente indicativi di asma allergica, la mancata risposta all'Omalizumab potrebbe essere un criterio per procedere ad accertamenti invasivi, per individuare differenti patologie sottostanti. La necessità di limitare la somministrazione se IgE totali < 1.500 ne limita frequentemente l'utilizzo in quanto spesso i bambini allergici presentano valori di IgE ben superiori. Per poter meglio valutare efficacia e sicurezza del farmaco, è auspicabile la realizzazione di un registro nazionale dei pazienti pediatrici in terapia con Omalizumab.

Bibliografia

Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, Eichler HG, Zhang Q, Yin DD. Asthma severity and medical resource utilisation. Eur Respir J. 2004; 23: 723-729.
Van Ganse E, Antonicelli L, Zhang Q, Laforest L, Yin DD; Nocea G, Sazonov Kocevar V. Asthma-related resource use and cost by GINA classification of severity in Three European countries. Respir Med 2006; 100: 140-147.

Ruolo del pediatric asthma quality of life questionnaire nel predire le riacutizzazioni asmatiche: risultati di uno studio prospettico

E. di Palmo¹, S. Cazzato², M. Gallucci¹, F. Camela¹, G. Ricci¹, A. Pession¹

¹ Unità Operativa di Pediatria, Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna"; ² Unità Operativa di Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi" Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona".

Background

L'asma è una malattia cronica in costante aumento, soprattutto nei bambini.

Nonostante significativi progressi nel trattamento, resta la principale causa di ricoveri ospedalieri nei bambini in varie parti del mondo, con forte impatto sulla qualità di vita. *Il Pediatric Asthma of Life Questionnaire* (PAQLQ) è uno strumento affidabile e riproducibile per la valutazione della qualità di vita.

Scopo

Valutare la qualità di vita in bambini con asma persistente mediante il PAQLQ e studiarne il ruolo nel predire le riacutizzazioni asmatiche.

Materiali e metodi

Bambini con asma persistente, afferenti consecutivamente al nostro ambulatorio.

Severità e controllo dell'asma sono stati valutati secondo le linee guida GINA. L'auto-percezione della qualità di vita è stata misurata al momento dell'arruolamento utilizzando la versione italiana del PAQLQ. Dopo 90 giorni (± 10 giorni) è stata indagata l'insorgenza di esacerbazioni.

Risultati

Sono stati arruolati 117 bambini (età media 11 ± 3 anni, range 7-17).

Sulla base della gravità dell'asma, sono stati identificati 3 gruppi: 53 (45.3%) con asma lieve, 59 (50.4%) moderata e 5 (4.3%) severa. Il punteggio del PAQLQ nei tre gruppi di gravità è risultato significativamente differente: asma lieve (6.41 ± 0.8), moderato (5.7 ± 1.3), severo (4.1 ± 1) ($p=0.005$ tra gruppo lieve e moderato, $p=0.0001$ tra gruppo lieve e severo e $p=0.005$ tra gruppo moderato e severo). 35/117 (30%) hanno presentato riacutizzazioni.

Il PAQLQ è risultato significativamente peggiore nel gruppo che ha presentato riacutizzazioni (5.41 ± 1.4 vs 6.2 ± 1 ; $p=0.003$).

Conclusioni

I sintomi dell'asma hanno forte impatto sulla salute del bambino, ma anche sulla sua condizione sociale ed emotiva. È nota infatti l'associazione tra la crescente gravità dell'asma e l'auto-percezione di una peggiore qualità di vita nei bambini. In aggiunta a questo dato il nostro studio dimostra come l'auto-percezione di una peggiore qualità di vita nel bambino, misurata attraverso il PAQLQ, possa associarsi a maggior rischio di future riacutizzazioni.

Cellule linfoidi innate di tipo 2 nel sangue di cordone ombelicale: produzione di il-13 e differenze tra maschi e femmine

V. Fainardi^{1,2}, P. Nagakumar³, S. Sivarajasingam³, M.R. Johnson³, S. Saglani², C.M. Lloyd²

¹ Infiammazione, riparazione e sezione di sviluppo, National Heart and Lung Institute dell'Imperial College di Londra; ² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma; ³ Dipartimento accademico di Ostetrica e Ginecologia, Imperial College London, Ospedale Chelsea & Westminster, Londra

Introduzione

Le cellule linfoide innate (*Innate Lymphoid Cells*, ILCs) di tipo 2 (ILC2) sono una popolazione cellulare di recente scoperta che sembra essere coinvolta nella patogenesi dell'asma grave (1). Le ILC2 sono cellule del sistema immunitario innato, hanno morfologia linfoide e sono in grado di produrre grosse quantità delle stesse interleuchine (IL-4, IL-5 e IL-13) prodotte dai linfociti *T helper* (Th) 2 ma la loro superficie manca dei comuni markers extracellulari. Sono state ritrovate nel BAL, nell'escreato e nel sangue di bambini e adulti con asma grave (2, 3).

Metodi

Sono stati raccolti 20 campioni di sangue di cordone ombelicale da nati a termine (10 M, 10 F) da taglio cesareo. La frazione cellulare mononucleata è stata isolata tramite gradiente di densità *Ficoll-Histopaque*. Dopo stimolazione con forbole12-miristato13-acetato (PMA) e Ionomicina, le cellule sono state analizzate tramite citometria a flusso (Fortessa III, BD) e le ILCs identificate come negative per i comuni markers di lineage (Lineage negative, Lin-) utilizzando un cocktail anticorpale comprendente anticorpi anti-CD1a,CD3,CD5,CD8,CD11c,CD14,CD16,CD19,CD20,CD34,CD123 e FcEr1a. Specifici markers extra- ed intra-cellulari (CD127,CD161,CRTH2, GATA3, IL-4, IL-13) sono stati usati per riconoscere le ILC2.

Risultati

Abbiamo individuato nel sangue di cordone ombelicale una popolazione di cellule Lin- (8.39%SD:4.37 dei linfociti CD45+ vivi) di cui 0.015%SD:0.012 identificate come ILC2. I maschi avevano più ILC2 delle femmine (0.019%SD:0.01 vs 0.008%SD:0; $p < 0.05$). Rispetto ai linfociti Th2, una maggior percentuale di ILC2 era in grado di produrre IL-13 ($p < 0.001$). Non è stata trovata alcuna associazione con l'atopia materna.

Conclusioni

Questa è la prima volta che si descrivono ILC2 capaci di produrre IL-4 e IL-13 nel sangue di cordone ombelicale. L'evidenza che i maschi abbiano più ILC2 delle femmine potrebbe giustificare la loro maggior tendenza all'atopia durante l'infanzia. Durante il periodo perinatale le ILC2 potrebbero avere un ruolo importante come mediatori della risposta Th2.

Bibliografia

Bernink JH, Spits H. The role of ILC2 in pathology of type 2 inflammatory diseases. *Curr Opin Immunol*. 2014; 31: 115-120.
Karta MR, Broide DH, Doherty TA. Insights into Group 2 ILCs in Human Airway Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16 (1): 8.
Nagakumar P, Denney L, Fleming L, Bush A, Lloyd CM, Saglani S. Type 2 innate lymphoid cells in induced sputum from children with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(2): 624-626.

Tecnica di oscillazione forzata (FOT): le tre misurazioni sono effettivamente necessarie?

G. Cilluffo^{1,2}, S. Fasola^{1,2}, L. Montalbano^{1,3}, G. Ferrante⁴, V. Malizia¹, E. Lombardi⁵, S. La Grutta¹

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

²Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli studi di Palermo; ³Dipartimento di Psicologia, Università degli studi di Palermo; ⁴Dipartimento di Scienze per la promozione della salute della Madre e del Bambino, Università degli studi di Palermo; ⁵Dipartimento di Bronco-pneumologia pediatrica, Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Firenze

Introduzione

La tecnica delle oscillazioni forzate (FOT) è una metodica semplice, che consente di misurare le resistenze respiratorie a volume corrente. Le raccomandazioni ERS/ATS (rATS-ERS) richiedono almeno tre misure.

Obiettivo

Confrontare la prima misurazione (FOT_1) vs la media di tre ($\bar{FOT}_3$) e la media di due ($\bar{FOT}_2$) al baseline e dopo la somministrazione del broncodilatatore (BD) come suggerito da rATS-ERS, in un gruppo di bambini con Asma *only* (A), Rinite *only* (R) e controlli (C).

Metodi

Sono stati analizzati 203 bambini (124 maschi, 79 femmine) tra 3 -16 anni; A =114 (56%, 53 Intermittenti, 61 Persistenti *naïve*), R=46 (23%), C=43 (21%). FOT (R4, R6, R8, R10, X4, X6, X8, X10) (Quark i2m COSMED) è stato eseguito secondo linee guida (ATS/ERS) al baseline e dopo BD (salbutamolo 400 mcg con MDI).

Sono state calcolate le variazioni tra pre e post BD (es: $\Delta_{R8} = R_{8\text{post}} - R_{8\text{pre}} / R_{8\text{pre}}$). Sono stati applicati test t per dati appaiati. Un p-valore <0.05 è stato considerato significativo. I dati sono stati elaborati con software statistico R(3.1.0).

Risultati

In R e C non differenze statisticamente significative pre e post (BD) per R4, R6, R8, R10 e X4, X6, X8, X10 in $\bar{FOT}_3$ vs FOT_1 e in $\bar{FOT}_2$ vs FOT_1 . In A, $\bar{FOT}_3$ vs FOT_1 di R6, R8 ed R10 pre BD valori medi statisticamente più bassi [R6=6.81 (2.48) vs 7.37 (2.99); R8=6.66 (2.33) vs 7.11 (2.73); R10=6.15 (2.15) vs 6.91(2.33), $p < 0.0001$], anche stratificando per severità dell'asma. Nessuna differenza statisticamente significativa pre e post (BD) per R4, e X da (4 a 10 Hz) in $\bar{FOT}_3$ vs FOT_1 e in $\bar{FOT}_2$ vs FOT_1 . $\Delta\bar{FOT}_3$ vs ΔFOT_1 , $\Delta\bar{FOT}_2$ vs ΔFOT_1 non statisticamente differenti nei tre gruppi.

Conclusioni

I risultati preliminari suggeriscono che nonostante le differenze trovate siano statisticamente significative, data la bassa entità, appaiono potenzialmente clinicamente non rilevanti prediligendo così l'utilizzo della prima misurazione.

Latent class analysis per l'identificazione di fenotipi di bambini asmatici

S. Fasola^{1,2}, G. Cilluffo^{1,2}, G. Ferrante^{1,3}, V. Malizia¹, L. Montalbano^{1,4}, S. La Grutta^{1,3}

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

²Dipartimento di Scienze Economiche, Aziendali e Statistiche, Università degli studi di Palermo; ³Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile, Università degli studi di Palermo; ⁴Dipartimento di Psicologia, Università degli studi di Palermo

Introduzione

L'eterogeneità clinica è una peculiarità dell'asma del bambino. La caratterizzazione fenotipica consente il miglioramento della gestione del paziente e la razionalizzazione dell'uso delle risorse.

Obiettivo

Identificare le caratteristiche distintive di differenti fenotipi in pazienti asmatici al *baseline*.

Metodi

527 pazienti ambulatoriali con asma, 265 persistente (50%), 4-17 anni, n=335 (64%) maschi. I fenotipi di asma sono stati identificati mediante *Latent Class Analysis* (LCA), includendo le seguenti variabili: rinite allergica “current”, atopia, $FEV_1 < LLN$ (GLI 2012). L’associazione tra classi identificate, variabili demografiche, fattori di rischio personali e ambientali “current” e outcome di malattia è stata valutata mediante modelli di regressione logistica. Livelli di $p \leq 0.05$ sono stati considerati indicativi di significatività statistica.

Le analisi sono state eseguite con R versione 3.2.3.

Risultati

Rispetto alle variabili incluse nella LCA, sono stati identificati due gruppi: il primo (38%) associato ad una maggiore prevalenza di atopia (OR >1.51, $p < 0.005$) e di rinite allergica (OR 2.27, $p < 0.001$); il secondo (62%) associato ad una maggiore prevalenza di $FEV_1 < LLN$ (OR 1.07, $p = 0.01$).

Rispetto alle variabili demografiche e ai fattori di rischio, nel primo gruppo si è osservata una minore prevalenza di bambini in età prescolare (OR 0.26, $p < 0.001$) e di esposizione al gatto (OR 0.39, $p = 0.03$). Rispetto agli outcome di malattia, il gruppo con $FEV_1 < LLN$ è risultato associato a: maggiore prevalenza di asma non controllato (GINA; OR 1.78, $p = 0.05$), maggiore numero di visite mediche (≥ 4 negli ultimi 12 mesi; OR 2.27, $p = 0.016$), maggiore numero di giorni di scuola persi negli ultimi 12 mesi (OR 2.07, $p = 0.007$).

Conclusioni

L’analisi suggerisce che misure di controllo e di intervento sui fattori ambientali potrebbero essere strumenti complementari utili nella gestione dei pazienti con prevalente fenotipo atopico. Nel fenotipo con prevalente compromissione della funzione respiratoria il miglioramento del controllo dell’asma è funzionale al contenimento dell’impatto globale della malattia.

Fitness cardiorespiratoria in bambini e adolescenti con monorene congenito: effetti dell’attività fisica e tipo di sport da consigliare

A. Favoriti, C. Lambiase, R. Lubrano, V. Rizzo, V. Tromba, A. De Luca, D. Mollicone, V. Truddaiu, G. Tancredi
Dipartimento di Pediatria, Università “La Sapienza” di Roma

Background

Un numero sempre maggiore di famiglie con bambini affetti da patologie croniche richiedono al pediatra una valutazione medica e consigli per la pratica di un’attività sportiva per i loro figli. In particolare i bambini con monorene (M) necessitano di una valutazione funzionale accurata per svolgere l’attività fisica in tutta sicurezza. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti di una regolare attività fisica sulla fitness cardiorespiratoria in soggetti monorene congenito (M) rispetto ad un gruppo di controllo (C).

Materiali e Metodi

Ventidue pazienti con monorene congenito (M) di età media 13.9 ± 5.0 anni e 36 controlli (C) di età media 13.8 ± 3.7 anni, sono stati visitati e sottoposti a spirometria e test cardiopolmonare. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi: sedentari (S) e allenati (A), mediante un questionario standardizzato sulla base dell’attività fisica settimanale svolta.

Risultati

I parametri spirometrici sono risultati nella norma senza differenze significative tra M vs C. L’ECG non ha mostrato alterazioni significative a riposo e durante lo sforzo. Abbiamo osservato

valori medi di massimo consumo di ossigeno (VO_2max) e di durata di esercizio (ET) superiori nei soggetti A rispetto ai soggetti S.

Particolarmente M-A presentano valori medi di VO_2max simili a C-A e significativamente superiori ai C-S (M-A: 44.7 ± 6.3 vs C-S: 37.8 ± 3.7 ml / min / kg; $p < 0.0008$). I valori medi di ET sono risultati significativamente più alti in M-A rispetto ai soggetti C-S (M-T: 12.9 ± 1.6 vs C-S: 10.8 ± 2.5 minuti; $p < 0.02$) (tabella 1).

Tab. 1. Parametri cardiorespiratori e metabolici misurati all'acme dello sforzo. VE: ventilazione al minuto; RF: frequenza respiratoria; VC: volume corrente; VO_2max: Massimo consumo d'ossigeno ; $\text{VO}_2\text{max} / \text{LBM}$: Massimo consumo di ossigeno/ indice di massa magra; FCmax : Frequenza Cardiaca massima raggiunta durante lo sforzo; PASmax: Pressione Arteriosa Sistolica massima raggiunta durante lo sforzo ; DAPmax: Pressione Arteriosa Sistolica massima raggiunta durante lo sforzo.						
	M-S n = 11	C-S n = 12	M-A n = 18	C-A n = 24	M-S vs C-SP=	M-A vs C-SP=
VE (l/min)	67.7 ± 20.3 (27.9-90.0)	71.0 ± 16.6 (37.4-97.0)	69.8 ± 21.9 (39.7-95.0)	75.1 ± 13.3 (37.8-86.6)	ns	ns
VE (ml/kg/min)	1348.7 ± 722.3 (416-2820)	1320.1 ± 185.6 (1036-1672)	1393.4 ± 595.3 (571-2650)	1475.9 ± 245.0 (1065-1939)	ns	ns
FR (atti respiratori/min)	50.2 ± 9.4 (32.0-58.0)	53.6 ± 7.3 (43.1-64.3)	50.4 ± 12.0 (31.0-75.0)	53.1 ± 6.8 (40.4-68.0)	ns	ns
VC (l)	1.5 ± 0.5 (0.6-2.2)	1.3 ± 0.3 (0.8-1.8)	1.5 ± 0.7 (0.5-2.5)	1.2 ± 0.2 (0.7-1.6)	ns	ns
VO_2max (ml/Kg/min)	39.9 ± 5.7 (27.9-60.2)	37.8 ± 3.7 (33.9-48.7)	44.7 ± 6.3 (28.5-58.4)	44.3 ± 3.7 (38.7-50.5)	ns	< 0.0008
$\text{VO}_2\text{max} / \text{LBM}$ (ml/Kg/min)	49.6 ± 7.1 (34.8-70.4)	46.2 ± 5.3 (39.9-60.9)	55.3 ± 9.6 (37.3-70.1)	53.2 ± 5.4 (43.8-65.3)	ns	< 0.002
FCmax (bpm)	189.3 ± 6.1 (177-196)	192.7 ± 9.6 (176-210)	190.2 ± 11.9 (171-206)	197.0 ± 6.8 (178-210)	ns	ns
P A S m a x (mmHg)	140.0 ± 24.8 (110-155)	156.5 ± 13.8 (120-175)	145.6 ± 22.6 (110-170)	149.0 ± 7.9 (125-160)	ns	ns
P A D m a x (mmHg)	65.0 ± 9.7 (50-80)	69.1 ± 0.5 (50-72)	72.5 ± 8.3 (60-75)	69.0 ± 5.1 (60-79)	ns	ns
Exercise time (min)	10.8 ± 2.5 (9.0-12.0)	11.5 ± 1.5 (10.5-12.5)	12.9 ± 1.6 (10.0-14.0)	13.7 ± 1.3 (11.5-15.0)	ns	< 0.02

Conclusioni

Una regolare attività fisica migliora la capacità aerobica e la tolleranza allo sforzo nei pazienti con monorene congenito senza aumentare rischi polmonari e cardiovascolari. Le attività sportive nei pazienti monorene dovrebbero essere fortemente incoraggiate ad eccezione della pratica di sport da contatto o a rischio di collisione.

Bibliografia

- (1) Westland R, Schreuder MF, van Goudoever JB, Sanna-Cherchi S, van Wijk JA. Clinical implications of the solitary functioning kidney; Clin J Am SocNephrol. 2014; 9: 978-986.
- (2) Lubrano R, Tancredi G, Bellelli E, Gentile I, Scateni S, Masciangelo R, De Castro G, Versacci P and Marco E. Influence of physical activity on cardiorespiratory fitness in children after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 2012; 27:1677-1681.
- (3) Weaver DJ Jr, Kimball TR, Knilans T, Mays W, Knecht SK, Gerdes YM, Witt S, Glascock BJ, Kartal J, Khoury P, Mitsnefes MM. Decreased maximal aerobic capacity in pediatric chronic kidney disease. J Am-SocNephrol 2008; 19: 624-630.
- (4) Patel DP, Redshaw JD, Breyer BN, Smith TG, Erickson BA, Majercik SD, Gaither TW, Craig JR, Gardner S, Presson AP, Zhang C, Hotaling JM, Brant WO, Myers JB. High-grade renal injuries are often isolated in sports-related trauma. Injury 2015; 46: 1245-1249.
- (5) Tancredi G, Lambiase C, Favoriti A, Ricupito F, Paoli S, Duse M, De Castro G, Zicari AM, Vitaliti G, Falsaperla R, Lubrano R. Cardiorespiratory fitness and sports activities in children and adolescents with solitary functioning kidney. Ital J Pediatr. 2016 27; 42: 43.

Ecografia toracica: strumento per predire la necessità di surfattante nei prematuri con rds

C. A. Forcellini¹, P. Comberiati², M. Castellani¹, M. Ventola¹, R. Beghini¹, G.L. Piacentini², P. Biban³

¹Terapia Intensiva Neonatale, Policlinico GB Rossi, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona;

²UOC di Pediatria, Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Università degli studi di Verona;

³Terapia Intensiva Pediatrica, Ospedale Civile Maggiore, Azienda Ospedaliera-Universitaria Integrata di Verona

Introduzione

L'utilizzo della CPAP fin dalla sala parto e la terapia precoce con surfattante hanno drasticamente ridotto mortalità e morbidità nella sindrome da distress respiratorio (RDS) nel pretermine.

La somministrazione di surfattante richiede il raggiungimento di criteri clinici che spesso vengono soddisfatti dopo alcune ore di vita e ciò può determinare ritardi nella terapia.

Obiettivi

Valutare l'utilità di un nuovo score polmonare ecografico (*Thoracic Ultrasound-score* o *TUS-score*) per identificare i prematuri con RDS e necessità di surfattante.

Metodi

Studio pilota osservazionale prospettico condotto su neonati prematuri con età gestazionale (EG) >di 26 settimane, in ventilazione non invasiva (nCPAP/nIMV, PEEP $\geq$ 5 cmH₂O). Il TUS-score è ottenuto nelle prime 2 ore di vita, su 3 scansioni longitudinali parasternali nei quadranti anteriori (apice e base destra; apice sinistro).

Lo score ha un punteggio totale da 0 a 9, calcolato considerando per ogni quadrante colore del polmone (presenza di linee A o B), alterazioni della linea pleurica e del suo *sliding*.

Si ipotizza che un TUS-score di 9 sia indicativo e predittivo per la necessità di surfattante.

Risultati

Sono stati inclusi 15 prematuri (67% maschi, EG media 32 settimane, peso neonatale (PN) medio di 1694g).

Il 93% aveva ricevuto una profilassi steroidea completa. Tra i partecipanti 4/15 (27%) soddisfavano i criteri clinici per la terapia con surfattante (FiO₂>30% e Silverman score >6 o in alternativa FiO₂>40%).

Un TUS-score di 9 si è riscontrato solo nei 4/15 neonati che hanno necessitato di surfattante. Tra questi, 2 neonati presentavano un' EG > 34 settimane (PN medio di 2208 g, ± 272 g) e i parametri clinici per la somministrazione di surfattante sono stati soddisfatti solo dopo l'8° ora di vita.

Conclusione

Il TUS-score potrebbe essere utile per avviare precocemente la terapia con surfattante nei prematuri, soprattutto nel gruppo dei "late preterm".

Bronchiolite: 5 anni di follow-up

A. Frassanito¹, R. Nenna¹, L. Petrarca¹, C. Scagnolari², C. Di Matteo¹, G. Cangiano¹, T. Arcuri¹, E. Mancino¹, F. Midulla¹

¹ Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università degli studi "La Sapienza" di Roma; ² Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, "La Sapienza" Università degli studi di Roma

Scopo

Valutare il rischio di atopia ed asma in un gruppo di bambini 5 anni dopo il ricovero per bronchiolite.

Metodi

Da Ottobre 2004 a Maggio 2010, abbiamo studiato 158 bambini (81 M, età media 5,6 mesi) ospedalizzati per bronchiolite presso il Dipartimento di Emergenze Pediatriche dell'Università "La Sapienza" di Roma.

Al momento del ricovero, ogni bambino è stato sottoposto ad un lavaggio naso-faringeo per la ricerca di 14 virus respiratori. Sono stati raccolti i dati demografici tramite un questionario strutturato e i dati clinici dalla cartella clinica. Ogni anno successivo al ricovero, per 5 anni successivi, i genitori dei bambini arruolati sono stati intervistati telefonicamente con un questionario raccogliendo informazioni su episodi di "wheezing" considerando positivo il follow-up se il bambino aveva presentato 2 o più episodi/anno. 5 anni dopo la dimissione, ogni paziente è stato richiamato e sottoposto a *prick test*.

Risultati

5 anni dopo l'episodio acuto di bronchiolite, 27.2% dei bambini avevano i *prick test* positivi: di questi 13 (30%) avevano asma, 19 (44%) avevano avuto un *pre-school wheezing* e 11 (26%) erano asintomatici.

Durante l'episodio acuto di bronchiolite, i pazienti con *prick* positivi avevano una più alta familiarità per asma e un numero maggiore di eosinofili nel sangue ($>400/\text{mm}^3$) rispetto a quelli con *prick* negativi ($p=0,01$).

I bambini che avevano *prick test* positivi avevano una tendenza ad essere più frequentemente dal RV durante l'episodio acuto di bronchiolite rispetto ai bambini con *prick test* negativi.

Tra i bambini con *prick test* positivi, quelli con asma avevano più frequentemente $>400 \text{ E}/\text{mm}^3$ e bronchiolite da RV rispetto a quelli che avevano sviluppato solo un *pre-school wheezing* e quelli asintomatici.

Conclusioni

Nei pazienti con bronchiolite, il numero di eosinofili nel sangue e la positività al RV sembrano predire la possibilità di sviluppare asma 5 anni dopo il ricovero per bronchiolite.

Dimetilarginina asimmetrica (ADMA) plasmatica nei pazienti pediatrici con fibrosi cistica (FC)

F. Lucca¹, M. Ros², V. Piazza³, A. Gucciardi⁴, G. Giordano⁴, L. Da Dalt³, E. Baraldi³

¹ Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli studi di Verona; ² UOS Fibrosi Cistica, Ospedale Ca' Foncello, Treviso; ³ Dipartimento di Salute della donna e del bambino, Università degli studi di Padova;

⁴ Laboratorio di metabolomica e spettrometria di massa, Istituto per la ricerca pediatrica, Università degli studi di Padova

Introduzione e scopo

ADMA, un inibitore endogeno dell'Ossido Nitrico Sintetasi, precedentemente correlato all'infiammazione allergica in campioni da modelli murini e pazienti asmatici, è stato descritto in concentrazioni più elevate nell'escreato dei pazienti FC, rispetto ai controlli sani (CS), mentre nessuna differenza è stata identificata tra FC e CS nel condensato dell'aria esalata. Lo scopo dello studio è stato determinare i livelli di ADMA e dei metaboliti correlati, nel plasma dei pazienti pediatrici FC e confrontare i pazienti stabili e quelli con esacerbazione polmonare prima e dopo antibiotico, tra loro e con i CS.

Metodi

30 pazienti FC (19 stabili, 11 con esacerbazione) sono stati inclusi (5-18 anni, ambo i sessi, FEV₁ medio negli ultimi 6 mesi >70% pred); steroidi sistemici nell'ultimo mese, B. cepacia nell'escreato, trapianto polmonare, aspergillosi allergica erano criteri di esclusione. 20 CS (5-18 anni, non fumatori, senza malattia polmonare acuta recente o cronica) sono stati arruolati. La visita, spirometria e raccolta del plasma, venivano eseguiti all'arruolamento e, nei pazienti con esacerbazione, anche alla fine del ciclo antibiotico. L'analisi dei plasmi è stata condotta con cromatografia liquida *Ultrahigh-performance* abbinata alla spettrometria di massa tandem.

Risultati

I pazienti FC hanno mostrato maggiori livelli di Arginina, Tirosina, Mono-metil-arginina dei CS; i pazienti esacerbati avevano inoltre maggiori livelli di Citrullina, ADMA, Omoarginina dei CS. ADMA è risultato maggiore nei pazienti con esacerbazione prima del trattamento antibiotico rispetto ai pazienti stabili (media 1.47 ± 0.19 vs 1.25 ± 0.21 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0.05$), mentre questa differenza non era più presente dopo il trattamento antibiotico. Arginina è risultata aumentata dopo trattamento antibiotico nei pazienti esacerbati.

Non sono state identificate correlazioni tra le concentrazioni dei metaboliti e FEV₁.

Conclusioni

Tutti i metaboliti studiati erano maggiori nei pazienti FC con esacerbazione rispetto ai CS. ADMA ha consentito di discriminare i pazienti esacerbati prima del trattamento antibiotico, dai pazienti stabili.

Hmgb1: biomarker predittivo della risposta terapeutica di pazienti pediatrici affetti da asma moderato-severo: studio pilota multicentrico

S. Manti¹, C. Cuppari¹, G.F. Parisi², C. Salpietro¹, S. Leonardi²

¹ Dipartimento di Pediatria, Unità Operativa di Genetica ed Immunologia Pediatrica, Università degli studi di Messina; ² Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale, Università degli studi di Catania

Introduzione

L'asma, malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, è una delle patologie più diffuse nel mondo.

Si stima che ne siano affetti circa 300 milioni di persone. Sebbene sia indiscusso il ruolo critico di fattori ambientali, genetici ed immunologici nel determinismo dell'asma, ad oggi, la sua patogenesi resta non chiara.

Al fine di comprendere meglio i meccanismi immunopatologici sottostanti l'asma ed individuare più opportune strategie terapeutiche, risulta importante l'identificazione di nuovi biomarkers.

Studi recenti hanno individuato nell'*High mobility group box-1* (HMGB1) un marker che potrebbe riprodurre in modo attendibile l'andamento di malattia e correlare con la severità della stessa (1, 2).

Alla luce dei positivi dati della letteratura, l'obiettivo del nostro studio è stato quello di investigare se i livelli di HMGB1 nell'espettorato di pazienti asmatici potessero rappresentare un parametro laboratoristico predittivo di risposta terapeutica, assumendo altresì un ruolo guida nel management terapeutico di pazienti asmatici.

Pazienti e Metodi

A tal fine furono arruolati 30 pazienti pediatrici affetti da asma allergico e 44 bambini sani quale gruppo controllo. La diagnosi di malattia e la severità della stessa sono state valutate adottando i criteri convalidati GINA [3]. I livelli di HMGB1 nell'espettorato ed i parametri di funzionalità respiratoria (FEV₁) furono rilevati per ciascun paziente arruolato al momento della diagnosi (To), a 3 (T3) ed a 6 (T6) mesi di terapia con corticosteroidi inalatori (CSI) (tabella1).

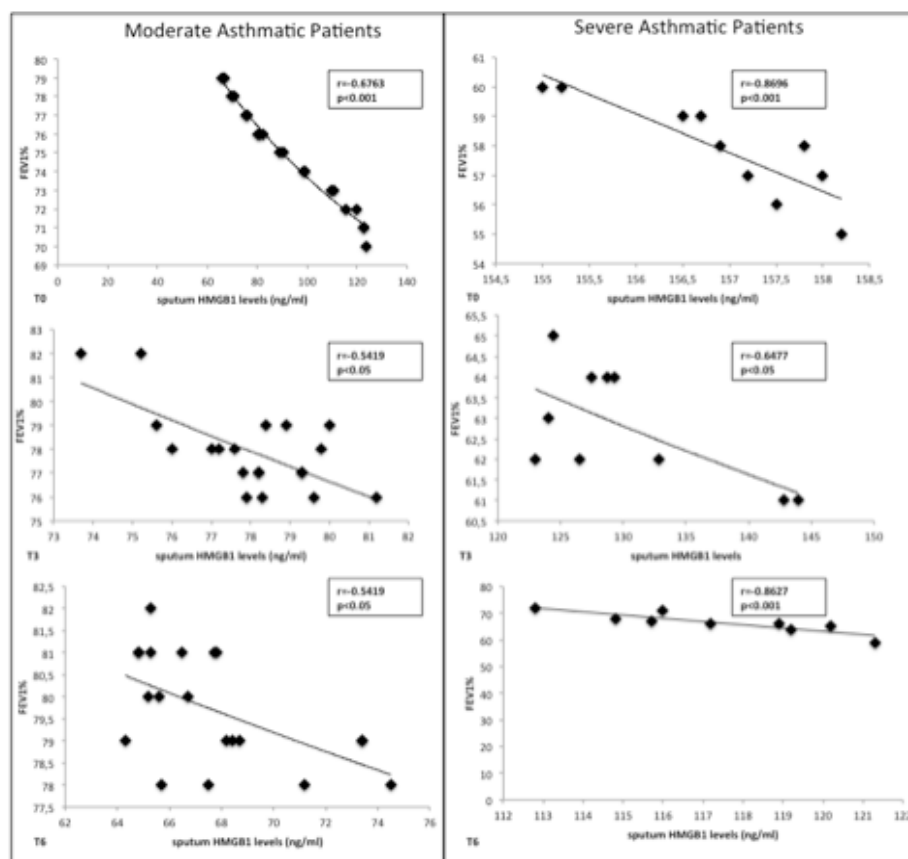
Tab. 1. Caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali della popolazione arruolata.			
	Pazienti Asmatici	Gruppo controllo	P _{value}
N	30	44	
Età (anni)	10.56±0.32	11.07±2.12	0.21
Maschi/Femmine	18/12	22/22	0.12
BMI (Kg/m ²)	17.38±0.23	17.49	0.11
Familiarità per asma/atopia	11	18	0.80
Livelli sierici di IgE totali (IU/ml)	162.67±20.85	16.79±7.31	< 0.0001
Livelli di HMGB1 nell'espettorato (ng/ml)	125.02±21.53	9.23±3.71	< 0.0001
FEV ₁ %	66.35±4.24	91.95±3.27	< 0.0001

Risultati

I livelli di HMGB1 nell'espettorato risultarono significativamente maggiori nei pazienti asmatici che nel gruppo controllo (p<0.0001).

L'analisi statistica ha inoltre evidenziato una significativa ed inversa correlazione tra livelli di HMGB1 e parametri di funzionalità respiratoria nei pazienti affetti da asma moderato (To: FEV₁% r:-0.9891, p<0.001; T3: FEV₁% r:-0.6763, p<0.001; T6: FEV₁% r:-0.5419, p<0.05) e severo (To: FEV₁% r:-0.8696, p<0.001; T3: FEV₁% r:-0.6477, p<0.05; T6: FEV₁% r:-0.8627, p<0.001) (Fig.1).

Fig. 1. Correlazione tra parametric di funzionalità respiratoria (FEV1%) e livelli di HMGB1 nell'espettorato di pazienti con asma allergico di grado moderato-severo al momento della diagnosi (To), a 3 (T3) ed a 6 (T6) mesi di terapia con CSI.



Dopo trattamento con CSI, fu evidenziato un significativo decremento dei livelli di HMGB1 nell'espettorato di pazienti affetti da asma moderato (To: 93.44 ± 20.65 ng/ml vs T3: 77.96 ± 1.81 ng/ml vs T6: 67.75 ± 3.01 ng/ml; $p < 0.0001$) e severo (To: 130.3 ± 7.48 ng/ml vs T3: 156.9 ± 1.09 ng/ml vs T6: 116.08 ± 4.77 ng/ml; $p < 0.0001$). L'analisi statistica effettuata tramite curva ROC, al fine di meglio evidenziare la sensibilità e/o specificità dei valori di HMGB1 nell'espettorato di pazienti asmatici, ha assunto un valore pari a 0.713.

Conclusioni

L'efficacia terapeutica può essere valutata tramite parametri soggettivi (sintomi) ed oggettivi (segni, parametri di laboratorio e strumentali). Talora quest'ultimi, seppur validati nel tempo, non riescono a riprodurre fedelmente lo stato di flogosi minima persistente che caratterizza le vie aeree di pazienti affetti da asma allergico.

Tale condizione rappresenta pertanto motivo di una gestione terapeutica impropria per il paziente. L'assenza del sintomo e la negatività degli esami strumentali potrebbero infatti indurre ad una sospensione precoce della terapia. Dall'analisi statistica effettuata è risultato che i pazienti con migliore risposta terapeutica mostravano più bassi livelli di HMGB1. Tale significativa e diretta correlazione ci ha permesso di impiegare, con successo, i livelli di HMGB1 come criterio per effettuare lo "step-down" e/o lo "step-up" di terapia, certi di essere intervenuti sufficientemente sul *primum movens* dell'asma allergico: la flogosi minima persistente. L'HMGB1 offrirebbe pertanto anche la possibilità di selezionare il trattamento e la durata di trattamento più appropriati ed efficaci da somministrare al paziente.

Bibliografia

1. Cheng Z, Kang Y, Wu QG, et al. Levels of HMGB1 in induced sputum from patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011; 91: 2981-2984.

2. Cuppari C, Manti S, Chirico V, et al. Sputum high mobility group box-1 in asthmatic children: a noninvasive sensitive biomarker reflecting disease status. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 103-107.
 3. Masoli M, Fabian D, Holt S et al. The global burden of Asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59 (5): 469-478.
-

Poligrafia cardio respiratoria domiciliare: analisi delle criticità e dei punti di forza

A. Mazzocchi, C. Evangelista, S. Soldini

Centro di Polisonnografia e Ventilazione a lungo termine. IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Scopo

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è un disturbo respiratorio del sonno di grande impatto in età pediatrica, colpendo circa il 2-3% della popolazione infantile.

Il *gold standard* per lo studio di tale condizione è la poligrafia cardio respiratoria.

Dal 2004 presso il nostro centro di polisonnografia e ventilazione a lungo termine, vengono eseguite polisonnografie e pulsiossimetrie a domicilio, evitando l'ospedalizzazione del bambino. Nel 2015 solo il 14,2% degli esami domiciliari è stato ripetuto.

Il nostro studio si pone l'obiettivo di diminuire ulteriormente la percentuale di insuccessi attraverso l'identificazione delle criticità percepite di tipo tecnico, di formazione del genitore e di collaborazione del paziente.

Metodi

Distribuzione di un questionario strutturato rilasciato alle famiglie che raccoglie i dati anagrafici e sociali dei genitori, il livello di gradimento del servizio e le problematiche riscontrate.

Risultati

Dall'analisi dei dati emerge che la maggiore causa di insuccesso delle polisonnografie è legata al montaggio (41,2%). Tra i genitori intervistati, il 29,4% dichiara di essere d'accordo nell'eseguire la polisonnografia domiciliare piuttosto che a ricovero. Riguardo le informazioni ricevute per il montaggio dello strumento, il 58,8% le ha giudicate buone o molto buone, così come la disponibilità degli operatori a rispondere alle domande (64,7%). Il 29,4% ha affermato che il bambino si è adatto poco all'esame, il 23,5% che si è adattato abbastanza.

L'aspetto su cui i genitori avrebbero voluto ricevere maggiori informazioni è l'accensione dello strumento (23,5%). Il 35,3% dei genitori ritiene di non aver avuto necessità di ulteriori informazioni.

Le fasce sono state identificate come la principale criticità del montaggio (23,5%).

Conclusioni

Dai dati raccolti emerge che la criticità maggiormente riscontrata riguarda il montaggio dello strumento.

Pertanto, nella seconda fase dello studio, si sta progettando una brochure informativa che riassume in dettaglio i passaggi corretti.

Analisi comparativa del danno polmonare in pazienti affetti da discinesia ciliare primitiva e da fibrosi cistica: uno studio pilota

S. Montella¹, M. Maglione¹, F. Sperli¹, C. Mollica², V. Carnovale³, P. Iacotucci³, F. De Gregorio¹, A. Tosco¹, M. Cervasio⁴, V. Raia¹, F. Santamaria¹

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli; ² Istituto di Biostrutture e Bioimmagini, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Napoli; ³ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Centro di Riferimento Regionale dell'adulto per la Fibrosi Cistica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli; ⁴ Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Unità di Anatomia Patologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

Premessa ed obiettivo

Nonostante i diversi studi comparativi tra Discinesia Ciliare Primitiva (DCP) e Fibrosi Cistica (FC) finora pubblicati, nessuno di questi ha mai utilizzato la Risonanza Magnetica (RM) per confrontarne il coinvolgimento polmonare.

Metodi

Venti pazienti affetti da DCP (età mediana, 15.1 anni; range, 8.7-29.4) e 20 con FC (età mediana, 16 anni; range, 8-26; 70% con insufficienza pancreatica), clinicamente stabili, hanno effettuato RM, spirometria ed esame colturale dell'espettorato. Il danno polmonare è stato quantizzato attraverso punteggio di Helbich modificato.

Risultati

L'età alla diagnosi di DCP era maggiore rispetto alla FC (9.9 *versus* 0.6 anni, $p=0.03$), nonostante un esordio più precoce dei sintomi (0.1 *versus* 0.6 anni, $p=0.02$). Nell'anno precedente l'arruolamento i pazienti di entrambi i gruppi hanno effettuato due cicli di antibioticotераpia sistemica ($p=0.48$).

I punteggi RM totali sono risultati pari a 11.6 ± 0.7 nella DCP e 9.1 ± 1 nella FC. Lo Z-score di FEV₁ e FVC è risultato rispettivamente pari a -1.75 (range, -4.6–0.7) e -0.6 (range, -3.9–1.8) nei pazienti con DCP ed a -0.9 (range, -5.4–2.3) e -0.3 (range, -3.4–2.5) in quelli con FC.

Non abbiamo rilevato differenze significative nella struttura e nella funzione polmonare tra i due gruppi, nonostante una maggiore severità del punteggio RM relativo a consolidazioni/atelettasie nei pazienti con DCP (1.6 ± 0.1 *versus* 0.6 ± 0.2 , $p<0.001$). Tali dati si sono confermati dopo controllo per ritardo diagnostico.

L'isolamento di *Pseudomonas aeruginosa* e di *Staphylococcus aureus* è risultato più frequente nei pazienti con FC ($p=0.05$ e $p=0.003$, rispettivamente).

Conclusioni

La RM è un valido strumento, scevro da radiazioni, da utilizzare nella valutazione comparativa del danno polmonare in pazienti affetti da DCP e da FC. I pazienti con DCP possono presentare danno polmonare strutturale e funzionale simile a quello della FC con interessamento respiratorio di grado lieve.

È improbabile che il ritardo diagnostico sia l'unico determinante di tali similitudini.

Ruolo delle coinfezioni in pazienti affetti da pertosse

A. Nicolai¹, A. Frassanito², R. Nenna², L. Petrarca², G. Di Mattia², A. Pierangeli³, C. Di Mario², T. Arcuri², E. Mancino², A. Tozzi⁴, P. Stefanelli⁴, F. Midulla²

¹ Dipartimento di Pneumologia Oncologia Azienda Ospedaliera dei Colli, Unità Operativa Complessa di Clinica Pneumologica Seconda Università di Napoli, Ospedale Monaldi, Napoli; ² Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, Università degli studi di Roma "La Sapienza"; ³ Laboratorio di Virologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli studi di Roma "La Sapienza"; ⁴ Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Scopo

Valutare la severità clinica, le differenze cliniche e demografiche dei bambini con infezione singola da *B. pertussis* rispetto a quelli con coinfezione con virus respiratori.

Metodi

Da Agosto 2012 a Novembre 2014 abbiamo arruolato 53 bambini con pertosse di età inferiore a 180 giorni (età media 58 giorni, range 17-109 giorni, 64.1% maschi), ospedalizzati presso i Dipartimenti di Pediatria dell'Università "Sapienza" e dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma. Ad ogni paziente è stato effettuato un lavaggio nasale per la ricerca, tramite RT-PCR, della *B. pertussis* e di 14 virus respiratori. Al momento del ricovero, a ciascun paziente è stato attribuito uno score di gravità compreso tra 0 e 8. I dati clinici sono stati raccolti dalle cartelle cliniche e le caratteristiche demografiche con un questionario strutturato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico dei due centri e i genitori dei bambini hanno firmato un consenso informato.

Risultati

Dei 53 pazienti con pertosse, 53% avevano la *B. pertussis* in singola infezione e 47% avevano una co-infezione con uno o più virus respiratori. Le co-infezioni riscontrate sono state: 9 con RV, 3 con CoV, 2 con VRS, 2 con IV e in 5 pazienti la *B. pertussis* è stata trovata in co-infezione con più di un virus.

L'infezione singola da *B. pertussis* è stata evidenziata prevalentemente durante il periodo estivo, mentre le co-infezioni con i virus si sono equamente distribuite durante tutto l'anno.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata per la severità clinica tra i bambini con infezione singola da *B. pertussis* e quelli con co-infezione, ma i primi erano più piccoli ($p=0.044$), meno allattati al seno al momento del ricovero ($p=0.048$) e per un periodo di tempo più breve ($p=0.004$) rispetto ai secondi.

Conclusioni

Le co-infezioni con virus respiratori non modificano il decorso clinico dei pazienti con pertosse.

Rinite allergica locale: tertium non datura?

F. Occasi¹, A.M. Zicari¹, G. De Castro¹, M. Di Fraia¹, A. Rugiano¹, V. Lollobrigida¹, F. Maniero², A. Porzia³, R. Galandrini², A. Giuffrida², T. Vittori¹, M. Duse¹

¹ Dipartimento di Pediatria, Università degli studi di Roma "La Sapienza"; ² Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli studi di Roma "La Sapienza"; ³ Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli studi di Roma "La Sapienza"

Introduzione e scopo dello studio

La Rinite allergica locale (LAR), un fenotipo di rinite caratterizzato dalla negatività dei markers sistemici di atopia, è attualmente oggetto di un ampio dibattito in letteratura e rappresenta, soprattutto in età pediatrica, un'entità ancora poco definita.

Scopo dello studio è l'identificazione, nell'ambito di un gruppo di bambini apparentemente

affetti da Rinite Non Allergica, i soggetti con caratteristiche compatibili con LAR, indagando i parametri infiammatori locali ed il ruolo delle IgE nasali.

Materiali e Metodi

Sono stati reclutati 18 bambini (6-10 anni) affetti da rinite persistente (RP) moderata-grave con negatività degli *Skin Prick Test* e delle IgE specifiche (sIgE) sieriche per i più comuni allergeni.

I pazienti sono stati sottoposti a 3 test di provocazione nasale (TPN) con rinomanometria, a distanza di almeno 48h l'uno dall'altro (controllo negativo, acari e graminacee) e lavaggio nasale con dosaggio dei livelli di sIgE e IL-5.

Inoltre, 10 bambini sani sono stati inclusi come gruppo di controllo e sottoposti a dosaggio delle IgE nasali.

Risultati

Tra i soggetti con RP, 12 pazienti (67%) hanno una diagnosi compatibile con LAR in quanto positivi al TPN: 6 (50%) per acari, 5 (42%) per graminacee e 1 (8%) per entrambi gli allergeni. Dall'analisi del lavaggio nasale, in 9 pazienti (75%) è stato possibile riscontrare una positività di sIgE dopo TPN. Inoltre, è emerso un aumento significativo dei livelli di IL-5 dopo TPN ($0,41 \pm 1,03$ vs $1,55 \pm 1,78$; $p \leq 0,006$) e tale aumento è risultato significativamente maggiore nei pazienti affetti da LAR rispetto a quelli non affetti ($p \leq 0,03$).

Nel gruppo di controllo in 3 (30%) bambini è stato possibile rilevare livelli di IgE nasali specifiche superiori al *cut-off*.

Conclusioni

In ambito pediatrico, il *gold standard* per la diagnosi di LAR sembra rappresentato dal TPN con rino-manometria, mentre sono necessarie ulteriori evidenze per meglio chiarire il ruolo del dosaggio delle sIgE nasali.

Bronchiolite acuta: uno score clinico e un nomogramma per valutare il rischio di trasferimento in terapia intensiva pediatrica entro 48 ore dalla valutazione in pronto soccorso

G. Paiola¹, G. Turcato², L. Tenero¹, M. Piazza¹, G. Piacentini¹

¹ Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli studi di Verona; ² Dipartimento di Emergenza e Terapia Intensiva, Università degli studi di Verona

Obiettivo

Identificare i predittori clinici di rischio di ricovero in terapia intensiva pediatrica entro 48 ore dalla valutazione in Pronto Soccorso in bambini con bronchiolite acuta; creare uno strumento semplice e veloce che possa aiutare ad identificare il livello di cura ideale per il paziente in esame.

Metodi

Uno studio retrospettivo che coinvolge tutti i pazienti di età inferiore a 2 anni valutati presso il Pronto Soccorso e ricoverati presso il reparto di pediatria per bronchiolite, da gennaio 2013 a dicembre 2014. Abbiamo identificato i predittori clinici di rischio di trasferimento in Terapia Intensiva Pediatrica e analizzati mediante analisi uni e multivariata, successivamente tali variabili sono state associate in un nomogramma e in uno score di rischio clinico.

Risultati

Abbiamo analizzato i dati riguardanti 322 bambini valutati presso il pronto soccorso, dei quali 216 sono stati ricoverati nel reparto di Pediatria, e 34 successivamente trasferiti in Terapia Intensiva.

Abbiamo identificato 8 variabili predittive di trasferimento (frequenza cardiaca, frequenza respiratoria, saturazione capillare di ossigeno, presenza di rientramento e alitamento delle pinne nasali, prematurità, broncodiopia polmonare, età). Da queste abbiamo creato un nomogramma e uno score clinico; è stata valutata l'accuratezza predittiva attraverso la statistica c-index (curve ROC) che mostra un'AUC rispettivamente 0.895 ($p < 0.05$), e 0.89 ($p < 0.05$) per lo score.

Conclusioni

Abbiamo identificato i predittori clinici e anamnestici di rischio di ricovero in pediatria intensiva pediatrica e creato due strumenti utilizzabili nei servizi di urgenza e degenza di pediatria per valutare i pazienti affetti da bronchiolite acuta e identificarne il livello di cura ideale. I due strumenti ideati hanno dimostrato di avere una buona capacità discriminativa.

Bronchiolite acuta: valutazione della relazione tra bilirubina sierica e necessità di trattamento intensivo

G. Paiola, C. Chiamenti, L. Tenero, M. Piazza, G. Piacentini, A. Boner

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli studi di Verona

Obiettivo

Evidenziare la presenza di una correlazione tra i valori di bilirubina sierica totale, identificato come importante fattore con attività antiossidante, dei soggetti affetti da bronchiolite acuta e la gravità della patologia in esame, utilizzando come indicatore di gravità il trasferimento nell'Unità di Terapia Intensiva Pediatrica (TIP).

Metodi

È uno studio retrospettivo che ha come popolazione tutti i bambini ricoverati per bronchiolite acuta presso i reparti di Pediatria (Policlinico e Ospedale Civile Maggiore di Verona) dal 2013 al 2015, che hanno eseguito un dosaggio di bilirubina totale sierica durante il ricovero.

Tali valori di bilirubina totale sono stati correlati con la gravità di patologia intesa come necessità di trasferimento in terapia intensiva per apportare supporto ventilatorio o circolatorio. L'analisi statistica è stata eseguita mediante T-test di Student.

Risultati

Il totale dei pazienti presi in esame è 156. Il valore medio di bilirubina nei pazienti ricoverati presso il reparto di Pediatria (141/156) è $12,56 \pm 17,65$ $\mu\text{mol/l}$, mentre quello dei pazienti (15/156) che hanno necessitato di trasferimento in Terapia Intensiva è $4,313 \pm 1,286$ $\mu\text{mol/l}$. ($p < 0.05$).

Conclusioni

Mediante tale studio abbiamo evidenziato la presenza di una relazione inversa tra i valori di bilirubina sierica dei pazienti esaminati e la gravità della bronchiolite acuta, considerata come necessità di trattamento intensivo: questo indica che a concentrazioni minori del metabolita nel siero è associata una maggiore severità del decorso della patologia.

Calprotectina fecale come marcatore di malattia grave in fibrosi cistica

G.F. Parisi¹, C. Franzonello¹, M. Papale¹, N. Rotolo¹, L. Tardino¹, M.G. Scuderi², V. Di Benedetto², R. Nenna³, F. Midulla³, S. Leonardi¹

¹ UOC Broncopneumologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania; ² UOC Chirurgia Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche e tecnologie avanzate, Università degli Studi di Catania; ³ Dipartimento di Pediatria, Università degli studi di Roma "La Sapienza"

Obiettivi

La calprotectina fecale è utilizzata per valutare la presenza di infiammazione intestinale anche in soggetti affetti da fibrosi cistica e studi recenti hanno dimostrato la correlazione tra enteropatia e malattia polmonare in questi pazienti. Lo scopo di tale studio è quello di analizzare i livelli di calprotectina fecale e di correlarli con i diversi fenotipi di tale patologia.

Materiali e Metodi

Sono stati arruolati 54 pazienti affetti da fibrosi cistica e 50 controlli sani. La calprotectina è stata analizzata su un campione di feci utilizzando un kit ELISA

Risultati

In tutti i pazienti con fibrosi cistica i livelli di calprotectina fecale sono risultati significativamente più elevati rispetto ai controlli sani. Inoltre, all'interno del gruppo dei pazienti con fibrosi cistica, il livello era significativamente più alto nei soggetti con espressività clinica più severa.

Conclusioni

Questi risultati suggeriscono che nei pazienti affetti da fibrosi cistica i livelli di calprotectina fecale sono influenzati sia dall'enteropatia correlata che dalla gravità del fenotipo della patologia. I livelli di calprotectina fecale sono stati infatti riscontrati più elevati nei pazienti con un fenotipo grave (colonizzazione cronica da *Pseudomonas Aeruginosa* alle vie aeree, FEV1 <50% del predetto, BMI < 18, diabete mellito correlato alla fibrosi cistica, numero di esacerbazioni polmonari, insufficienza pancreatica) suggerendo che questo marker potrebbe essere utile per monitorare nel tempo un peggioramento clinico.

Bocavirus umano in bambini ricoverati per infezione acuta delle vie aeree

L. Petrarca¹, R. Nenna¹, A. Frassanito¹, C. Scagnolari², G. Di Mattia¹, A. Pierangeli², C. Di Matteo¹, T. Arcuri¹, F. Midulla¹

¹ Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile Università degli studi di Roma "La Sapienza";

² laboratorio di virologia, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli studi di Roma "La Sapienza"

Scopo dello studio

Il Bocavirus umano (hBoV) è stato identificato per la prima volta nel 2005 in bambini affetti da infezioni respiratorie di eziologia sconosciuta. Ma il suo ruolo come patogeno respiratorio non è stato ancora ben definito.

Il nostro scopo è stato quello di descrivere le caratteristiche cliniche e sierologiche dei bambini ricoverati per infezioni delle vie aeree in cui è stato identificato il hBoV.

Metodi

Abbiamo rivisto le cartelle cliniche di 44 bambini ricoverati per infezione acuta delle vie aeree presso il reparto di Osservazione Breve del Dipartimento di Pediatria (21 maschi, età mediana

149 giorni, range:15-859 giorni) in cui è stato identificato il hBoV nel periodo compreso tra Gennaio 2010 e Settembre 2014.

Abbiamo usato la PCR per identificare i 14 virus respiratori su campioni di lavaggio nasale. Per ciascun paziente è stato registrato uno score di severità clinica e i dati laboratoristici.

Risultati

Abbiamo individuato il hBoV come singolo virus in 22 bambini, in 22 bambini invece era presente in co-infezione con altri virus. 32/44 bambini erano stati ricoverati per bronchiolite, 6 per bronchite asmatica, 2 per polmonite, 2 per infezione delle alte vie aeree e 2 per polmonite. Nei bambini con bronchiolite abbiamo registrato un numero più alto di eosinofili nei casi con hBoV da solo, rispetto a quelli in cui era presente in co-infezione. Non abbiamo riscontrato alcuna differenza per quanto riguarda il sesso, l'età, la familiarità per asma e atopia, lo score clinico, la presenza di addensamenti alla radiografia del torace nei bambini con hBoV singolo rispetto a quelli con co-infezione.

Conclusioni

Il nostro studio ha dimostrato che il hBoV può essere l'unico virus identificato nei bambini con infezioni acute delle vie aeree con caratteristiche cliniche simili a quelle riscontrate quando è presente in co-infezione. Potremmo ipotizzare che possa giocare un ruolo nelle infezioni delle vie aeree nei bambini.

Il naso elettronico nella identificazione precoce delle infezioni respiratorie nella discinesia ciliare primaria

M. Rizzo¹, A. Tonacci², M. Di Cicco¹, M. Piras¹, D. Peroni¹, M. Pifferi¹

¹ Sezione di Pneumologia ed Allergologia, U.O. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ² Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche (IFC-CNR), Pisa

Le procedure attualmente impiegate per la diagnosi di discinesia ciliare primaria (DCP) e per il monitoraggio delle infezioni batteriche sono spesso laboriose.

Per questo abbiamo valutato se l'analisi non invasiva con un prototipo di naso elettronico dei profili molecolari volatili (composti organici volatili: VOCs) nell'aria espirata dei candidati agli esami diagnostici ha la possibilità di identificare:

i soggetti con DCP;

i soggetti con DCP che, in una valutazione longitudinale, presentano un'infezione respiratoria (documentata con esame colturale dell'espettorato);

il tipo di infezione batterica dimostrata.

Sono stati studiati 135 soggetti, 71 dei quali avevano ricevuto la diagnosi di DCP (30 bambini; 37 maschi; età: mediana 19,6 anni; IQR 20,8) e 64 nella quale era stata esclusa (37 bambini; 28 maschi; età: mediana 15,7 anni; IQR 19,7). I pazienti con DCP sono stati rivalutati, in media $3,5 \pm 3,6$ volte, nei 2 anni successivi con altrettante misurazioni dei VOCs e corrispondenti esami colturali dell'espettorato.

I dati ottenuti sono stati elaborati con ROC curve per il calcolo di accuratezza, sensibilità e specificità, e quindi analizzati con metodologie *soft computing* per sviluppare modelli di predizione di quanto rilevato dagli altri esami. Con la prima metodologia l'identificazione dei soggetti con DCP risultava moderatamente accurata (AUC=0.723) con Sensibilità=61.3% e Specificità=70.5%, mentre applicando la metodologia *soft computing* l'accuratezza del naso elettronico risultava del 77,9%.

Risultati simili si ottenevano nella identificazione dell'infezione e del tipo di germe presente (Infezione: AUC=0,669; Sensibilità=59,7%; Specificità=73,3%; *Haemophilus influenzae*: AUC=0,788; Sensibilità=63,5%; Specificità=70,3%; *Staphylococcus aureus*: AUC=0,691; Sensibilità=80,0%; Specificità=55,2%; *Pseudomonas aeruginosa*: AUC=0,744; Sensibilità=75,9%; Specificità=71,7%), ma l'accuratezza del naso elettronico con metodologia *soft computing* risultava più elevata (rispettivamente dell'82,4% per la presenza di infezione, del 92,5% per l'*Haemophilus influenzae*, dell'83,4% per lo *Staphylococcus aureus* e dell'82,5% per lo *Pseudomonas aeruginosa*). La minore accuratezza mostrata dai profili dei VOCs rilevati dal naso elettronico nell'identificare i soggetti con DCP e la maggiore accuratezza nel discriminare la presenza di una infezione ed il tipo di germe isolato potrebbero indicare che i soggetti con DCP non hanno una differente composizione dei VOCs endogeni nell'aria espirata e che tale composizione è influenzata dai batteri presenti nelle vie aeree, che si associano a profili relativamente specie-specifici. Pertanto, il naso elettronico potrebbe rivelarsi utile nella dimostrazione precoce delle infezioni delle basse vie aeree, aumentandone la possibilità di trattamento e di eradicazione.

Utilizzo di una web app nell'applicazione di un percorso diagnostico terapeutico nella polmonite acquisita in comunità (CAP) in età pediatrica. Risultati preliminari

P. Rosso¹, M. Andreo¹, S. Aime¹, S. Arduino¹, L. Bramante¹, A. Cavuoti¹, G. Cenna¹, L. Gaggero¹, C. Grigoletto¹, G. Gobetto¹, P. Longo¹, A. Ravaglia¹, G. Sesca¹, E. Scaglione¹, P. Bellomo², E. Bignamini³

¹ Pediatria di Libera Scelta ASL Torino 44 Torino; ² ViewLab Sas, Torino; ³ SC Pneumologia OIRM, Torino

Introduzione

Nel 2014 è stato presentato nella ASLTO4 Piemonte un PDTA sulle CAP in età pediatrica. Il PDTA prevedeva la diagnosi clinica della CAP del Pediatra di Libera Scelta (PLS), con ricorso ad esami ematochimici e radiologici e, quindi, ai Servizi ospedalieri, solo in casi selezionati, il trattamento, come prima scelta, con Amoxicillina ad alto dosaggio (90 mg/kg/die) e la rivalutazione del paziente dopo 48/72 ore dalla diagnosi.

Per favorire l'applicazione del PDTA è stata sviluppata una web APP e, a partire dal novembre 2015, i PLS del distretto Chivasso-Gassino-San Mauro hanno così raccolto i dati delle CAP diagnosticate sul territorio analizzando l'aderenza al PDTA e gli esiti clinici.

Materiali e metodi

La web APP (basata su Le Sphinx®) è stata creata ad hoc per registrare i seguenti parametri: età, peso, sesso, temperatura corporea, quadro clinico all'esordio (tosse stizzosa, catarrale, dispnea, dolore toracico, febbre con brividi, stato generale compromesso), frequenza respiratoria e saturazione di ossigeno, l'esame obiettivo all'esordio (rantoli crepitanti localizzati/diffusi, sibili respiratori, murmure vescicolare ridotto), la compresenza di altri sintomi (iperemia faringea, rinorrea, diarrea, vomito, iperemia membrana timpanica), la richiesta di eventuali esami ematochimici e/o radiologici, la terapia antibiotica consigliata con i dosaggi prescritti e l'esito (invio in ospedale/*follow up* a domicilio). Venivano inoltre registrati gli esiti del *follow up* a 48-72 ore (miglioramento/non miglioramento).

L'applicazione era dotata di sistemi di allert al fine di segnalare al medico compilatore eventuali non aderenze al PDTA e motivare gli eventuali scostamenti.

Risultati

Da novembre 2015 a maggio 2016 sono stati registrati 19 casi di CAP: 12 M; 7 F: (M 63,2%; F 36,8%); età compresa tra 19 mesi e 12 anni, media 52,79 mesi; 9/19 casi presentavano una T > 39° C (47,4%) all'esordio 10 casi (52,6%) presentavano tosse secca o 11 secca e umida (57,9 %). All'esame obiettivo polmonare 84 % presentava rantoli crepitanti localizzati; in 9 casi (47,4%) non si registravano altri sintomi se non quelli respiratori.

In 16 casi (84,2%) la diagnosi è stata solo clinica e il trattamento è stato eseguito a domicilio; 3 casi sono stati inviati in DEA per eseguire esami ematochimici ed indagini radiologiche ed eventuale ricovero ospedaliero. 12 pazienti (75%) hanno effettuato terapia con Amoxicillina ad alte dosi (90mg/kg/die) per una durata media di 8,33 giorni; in 3 pazienti il trattamento è stato Amoxicillina + Ac Clavulanico ed uno ha effettuato trattamento con Claritromicina.

Dei 16 pazienti trattati a domicilio 13 sono stati rivalutati a distanza di 48-72 ore: in tutti c'è stato miglioramento clinico con prosecuzione della terapia in atto. Non sono state segnalate intolleranze al trattamento con Amoxicillina ad alte dosi. Nella tabella seguente sono riassunti i dati clinici (totale 19 pazienti)

Tab. 1. Dati Clinici.	
Età media (range 19 mesi – 12 anni)	52,79 mesi
Temperatura > 39°C	9/19
Presenza di tosse: secca e/o umida	19/19
Reperto obiettivo di rantoli a piccole, crepitii	16/19
Diagnosi e trattamento domiciliare	16/19
Invio in DEA per esami ematochimici e RX torace	3/19
Trattamento con amoxicillina 90 mg/Kg/die	12/19
Rivalutazione clinica a 48-72 ore (16 paz trattati a domicilio)	13/16

Conclusioni

L'introduzione di uno strumento di m-health ha facilitato la raccolta dati e l'aderenza al PDTA, permettendo una corretta gestione della CAP non complicata a livello territoriale, dimostrandosi strumento efficace per allineare le risposte terapeutiche e favorire la formazione e l'introduzione di buone pratiche nell'attività quotidiana.

Il trattamento con Amoxicillina ad alte dosi è risultato efficace e ben tollerato, confermando i dati della letteratura. L'aderenza dei PLS al PDTA è stata buona e il ricorso ad esami ematochimici/strumentali è stato limitato.

Il programma di m-health sta diffondendosi a tutto il territorio dell'ASL TO 4 e si prevede una revisione d.

Bibliografia

- (1) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, Kaplan SL, Mace SE, McCracken GH Jr, Moore MR, St Peter SD, Stockwell JA, Swanson JT. Executive summary: 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(7): 617-630.
- (2) Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics: review of BTS guidelines for the management of community-acquired pneumonia in children. J Infect 2004; 48: 134-138.
- (3) Lodha R, Kabra SK, Pandey RM Antibiotics for community-acquired pneumonia in children (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2013.
- (4) eHealth Action Plan 2012-2020 - Innovative healthcare for the 21st century Communication from the commission to the European parliament, the council, the european economic and social committee and the committee of the regions.

Il naso elettronico nella identificazione precoce delle infezioni respiratorie nella discinesia ciliare primaria

M. Rizzo¹, A. Tonacci², M. Di Cicco¹, M. Piras¹, D. Peroni¹, M. Pifferi¹

¹ Sezione di Pneumologia ed Allergologia, U.O. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ² Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche (IFC-CNR), Pisa

Le procedure attualmente impiegate per la diagnosi di discinesia ciliare primaria (DCP) e per il monitoraggio delle infezioni batteriche sono spesso laboriose.

Per questo abbiamo valutato se l'analisi non invasiva con un prototipo di naso elettronico dei profili molecolari volatili (composti organici volatili: VOCs) nell'aria espirata dei candidati agli esami diagnostici ha la possibilità di identificare:

1. i soggetti con DCP, 2. i soggetti con DCP che, in una valutazione longitudinale, presentano un'infezione respiratoria (documentata con esame colturale dell'espettorato), 3. il tipo di infezione batterica dimostrata. Sono stati studiati 135 soggetti, 71 dei quali avevano ricevuto la diagnosi di DCP (30 bambini; 37 maschi; età: mediana 19,6 anni; IQR 20,8) e 64 nella quale era stata esclusa (37 bambini; 28 maschi; età: mediana 15,7 anni; IQR 19,7). I pazienti con DCP sono stati rivalutati, in media $3,5 \pm 3,6$ volte, nei 2 anni successivi con altrettante misurazioni dei VOCs e corrispondenti esami colturali dell'espettorato. I dati ottenuti sono stati elaborati con ROC curve per il calcolo di accuratezza, sensibilità e specificità, e quindi analizzati con metodologie *soft computing* per sviluppare modelli di predizione di quanto rilevato dagli altri esami. Con la prima metodologia l'identificazione dei soggetti con DCP risultava moderatamente accurata (AUC=0.723) con Sensibilità=61.3% e Specificità=70.5%, mentre applicando la metodologia *soft computing* l'accuratezza del naso elettronico risultava del 77,9%.

Risultati simili si ottenevano nella identificazione dell'infezione e del tipo di germe presente (Infezione: AUC=0,669; Sensibilità=59,7%; Specificità=73,3%; *Haemophilus influenzae*: AUC=0,788; Sensibilità=63,5%; Specificità=70,3%; *Staphylococcus aureus*: AUC=0,691; Sensibilità=80,0%; Specificità=55,2%; *Pseudomonas aeruginosa*: AUC=0,744; Sensibilità=75,9%; Specificità=71,7%), ma l'accuratezza del naso elettronico con metodologia *soft computing* risultava più elevata (rispettivamente dell'82,4% per la presenza di infezione, del 92,5% per l'*Haemophilus influenzae*, dell'83,4% per lo *Staphylococcus aureus* e dell'82,5% per lo *Pseudomonas aeruginosa*).

La minore accuratezza mostrata dai profili dei VOCs rilevati dal naso elettronico nell'identificare i soggetti con DCP e la maggiore accuratezza nel discriminare la presenza di una infezione ed il tipo di germe isolato potrebbero indicare che i soggetti con DCP non hanno una differente composizione dei VOCs endogeni nell'aria espirata e che tale composizione è influenzata dai batteri presenti nelle vie aeree, che si associano a profili relativamente specie-specifici.

Pertanto, il naso elettronico potrebbe rivelarsi utile nella dimostrazione precoce delle infezioni delle basse vie aeree, aumentandone la possibilità di trattamento e di eradicazione.

Ruolo dell'ecografia polmonare in bambini con sospetto clinico di polmonite acquisita in comunità

S. Sferrazza Papa¹, C. Giannini¹, G. Gasparroni¹, D. Rapino², M. Attanasi¹, S. Di Pillo¹, P. Pelliccia¹

¹ Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Chieti, Ospedale SS. Annunziata; ² Clinica Pediatrica, Ospedale di Sondrio, Sondrio

Razionale

Numerosi studi hanno documentato l'utilità dell'ecografia polmonare (EP) nella diagnosi di polmonite acquisita in comunità (CAP). Tuttavia ad oggi la relazione esistente tra tale metodica e la radiografia toracica (RT) non è ancora ben definita in età pediatrica.

Pertanto, lo scopo del nostro studio è valutare la concordanza tra le due tecniche d'*imaging* nel sospetto clinico di CAP.

Materiali e metodi

Tra Settembre 2015 e Maggio 2016 sono stati consecutivamente reclutati 23 pazienti con sospetto clinico di CAP (maschi 60.8%, femmine 39.2%; età media 3.08 ± 1.86 anni). Ogni soggetto è stato sottoposto ad una RT ed un'EP eseguite da operatori indipendenti.

Risultati

Nei 23 pazienti arruolati è stata evidenziata una correlazione tra obiettività clinica e RT del 65.2%, mentre la concordanza riscontrata con l'EP è stata del 100%.

L'RT ha evidenziato un addensamento alveolare nel 65.2% dei casi ed un interessamento interstiziale nel 4.3% dei pazienti.

L'EP ha riscontrato un addensamento nel 95.7% dei casi e la presenza di Linee B nel 30.4% dei pazienti.

Nel campione di 23 pazienti è stato riscontrato il 4.3% di versamento all'RT, contro il 26.1% evidenziato all'EP.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra l'Rx e l'Ecografia nell'evidenziare l'addensamento alveolare, tra l'Rx interstiziale e le linee B ecografiche, e tra i versamenti valutati con le due metodiche ($p=0.16$; $p=0.49$; $p=0.08$ rispettivamente).

Conclusione

I risultati del nostro studio documentano una maggior concordanza tra obiettività clinica e quadro ecografico nella definizione di CAP in età pediatrica.

Il nasoeletttronico: studio esplorativo per la valutazione di una nuova metodica non invasiva per la caratterizzazione della flogosi nel bambino con asma

L. Tenero, M. Piazza, G. Paiola, V. Fasoli, G. Piacentini

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e materno infantili, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la fattibilità dell'utilizzo del naso elettronico nella diagnosi strumentale di infiammazione bronchiale in età pediatrica e di ricercare l'esistenza di differenti pattern respiratori tra una popolazione pediatrica con diagnosi di asma ed un gruppo controllo.

Metodi

Sono stati reclutati 48 bambini di età compresa tra 6 e 16 anni presso l'ambulatorio di Fisiopatologia respiratoria del Policlinico di Verona e suddivisi in due gruppi: asmatici e controlli.

Risultati

L'obiettivo primario del nostro studio è stato raggiunto in quanto il 100% dei bambini presi in esame è stato in grado di eseguire correttamente la manovra di espirio necessaria per la raccolta del campione.

Data l'elevata numerosità di dati ottenuti con lo strumento, si è utilizzata in primis la *Heatmap* che individuava due cluster di individui in base al loro spettro.

Tuttavia, questa suddivisione non coincideva, nemmeno parzialmente, con i pazienti asmatici e controlli.

Successivamente la clusterizzazione effettuata sulla base dei *breathprint* è stata rappresentata bi-dimensionalmente e sono stati caratterizzati i singoli soggetti presenti all'interno dei due gruppi.

Alla luce di questi nuovi risultati, i *breathprint* ottenuti con il naso elettronico sono stati riclusterizzati sulla base dei valori del FeNO ed è stato possibile evidenziare 4 differenti cluster che caratterizzavano i pazienti in base al grado di infiammazione bronchiale.

Conclusioni

Lo studio ha permesso di validare l'ipotesi dell' utilizzo del naso elettronico come strumento non invasivo in ambito pediatrico.

Sebbene non siano state evidenziate correlazioni significative tra i *breathprint* ottenuti con l'e-Nose e la diagnosi di asma, è comunque emersa una correlazione statisticamente significativa tra i risultati del naso elettronico ed i valori del FeNO, utile per dimostrare il grado di infiammazione delle basse vie aeree.

Pulsossimetria notturna nei bambini obesi con disturbi respiratori nel sonno

M. Evangelisti¹, H. Shafiek², J. Rabasco¹, M. Montesano¹, M. Barreto¹, M. Forlani¹, M.P. Villa¹

¹Centro disturbi respiratori nel sonno, Dipartimento NESMOS, A.O. Sant'Andrea, Università degli studi "La Sapienza" di Roma; ²Dipartimento di Pneumologia, Università degli studi di Alessandria. Egitto

Introduzione

L'obesità è un importante fattore di rischio per la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) e l'obiettivo di questo studio è stato valutare le caratteristiche cliniche e pulsossimetriche di bambini normopeso ed obesi con disturbi respiratori nel sonno (DRS).

Metodi

Sono stati arruolati bambini con DRS. Tutti i bambini hanno eseguito visita generale, visita ORL, visita odontoiatrica e sono stati sottoposti a valutazione generale tramite scheda OSAS (SCR), pulsossimetria e polisonnografia standard notturna.

Risultati

Sono stati reclutati 248 bambini (128 obesi e 120 normopeso).

Nessuna differenza per la presenza di OSAS è stata riscontrata nei due gruppi (79.7% dei bambini obesi ed il 79.2% dei normopeso).

Nei bambini obesi abbiamo osservato un aumento significativo dell'indice di desaturazione (ODI, $p=0.03$) e una più bassa saturazione minima (nadir SaO₂, $p=0.04$) rispetto ai bambini normopeso. Sono state riscontrate correlazioni significative tra ODI e nadir SaO₂ con il BMI z-score ($p<0.05$).

Le altre caratteristiche cliniche significativamente correlate alla severità delle desaturazioni sono state la malocclusione scheletrica e l'ipertrofia tonsillare (hazard ratio di 3.9 e 1.6 rispettivamente, $p < 0.05$).

Conclusioni

I bambini obesi con DRS presentano rilevanti de-saturazioni di ossigeno notturne e la presenza di ipertrofia tonsillare e mal-occlusione scheletrica sono risultati fattori di rischio importanti per lo sviluppo dei DRS.

Valore diagnostico del rapporto neutrofili/linfociti nella sindrome delle apnee ostruttive notturne in età pediatrica

M. Evangelisti, O. Vitelli, F. Cocilovo, A. Zambrano, M. Di Pozzo, M.P. Villa

Centro disturbi respiratori nel sonno, dipartimento NESMOS, A.O. Sant'Andrea, Università degli studi "La Sapienza" di Roma

Introduzione

Nella patogenesi della sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) l'infiammazione sistemica ha un ruolo importante e diversi *biomarkers* sono stati proposti per la diagnosi di OSAS. In questo studio abbiamo valutato il ruolo del rapporto neutrofili/linfociti (N/L), un marker facilmente riproducibile di infiammazione subclinica, nell'OSAS in età pediatrica e confrontato i risultati con i valori di proteina C reattiva (PCR) e le caratteristiche cliniche di questi pazienti.

Metodi

Tutti i bambini con disturbi respiratori nel sonno (DRS) arruolati hanno eseguito una visita generale, valutazione delle caratteristiche fenotipiche ed anamnestiche tramite scheda OSAS (SCR), polisonnografia standard notturna e prelievo ematico.

Risultati

Sono stati arruolati 62 bambini (età media 5.5 ± 2.8 years, M=38, 50 bambini con OSAS). È stata riscontrata una correlazione significativa tra PCR e rapporto N/L ($r = 0.70$, $p < 0.001$). Inoltre il rapporto N/L è risultato significativamente più elevato nei bambini obesi con OSAS ($p < 0.05$). Nessuna correlazione con le altre caratteristiche fenotipiche è stato riscontrato.

Conclusioni

Questo studio preliminare conferma che il rapporto N/L è un possibile marker di infiammazione anche nell'OSAS in età pediatrica, in particolare in presenza di obesità.

Osas: studio osservazionale retrospettivo su un'ampia casistica pediatrica

M. Gallucci¹, E. di Palmo¹, S. Cazzato³, C. Di Silverio Carulli¹, F. Camela¹, I. Corsini², G. Ricci¹, A. Pession¹

¹ Unità Operativa di Pediatria, Ambulatorio Pneumologia Pediatrica – Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ² Unità Operativa Complessa di Pediatria di Urgenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; ³ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione “G. Salesi”, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ancona

Scopo dello studio

La sindrome delle apnee ostruttive del sonno (OSAS) è un disturbo respiratorio caratterizzato da episodi di ostruzione completa o parziale delle alte vie che disturbano la ventilazione e l'architettura del sonno. Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo su un'ampia casistica al fine di evidenziare caratteristiche cliniche, comorbidità e complicanze legate all'OSAS.

Metodi

Sono stati inclusi 601 pazienti tra 2 e 14 anni per sospetti disturbi respiratori del sonno dal 2006 a oggi. Tutti i pazienti hanno eseguito almeno uno studio del sonno (pulsossimetria domiciliare notturna e/o polisonnografia notturna) e una valutazione ORL.

Risultati

L'età media è risultata di 4,6 anni, senza differenze tra sessi. 598 pazienti (98%) presentavano russamento abituale e persistente. 249 bambini (155 maschi e 94 femmine) presentavano OSAS, diagnosticata mediante Polisonnografia o Pulsossimetria notturna.

L'età alla valutazione ha mostrato una correlazione negativa con la diagnosi di OSAS ($p = 0,002$). 474 soggetti presentavano ipertrofia tonsillare ($> \text{grado } 2$) e di questi 214 (45%) avevano diagnosi di OSAS. È stata osservata un'associazione positiva tra ipertrofia tonsillare e diagnosi di OSAS ($p < 0,001$) ma non con la severità dell'OSAS. 138 soggetti (55% delle diagnosi di OSAS) presentavano comorbidità (atopia/asma, disturbi neuromuscolari, reflusso gastroesofageo, malformazioni cranio facciali) significativamente associate a OSAS ($p < 0,001$).

L'obesità (secondo i criteri di Cole) era presente in 33 bambini e significativamente associata ad OSAS ($p < 0,001$). Alla regressione logistica multipla, obesità, ipertrofia tonsillare e comorbidità sono risultate variabili indipendenti associate ad OSAS ($p < 0,001$).

Infine bambini con OSAS moderato-severa hanno mostrato una riduzione significativa della durata del sonno ($p = 0,012$).

Conclusioni

È confermata l'alta prevalenza di OSAS in bambini con russamento notturno abituale; la presenza di comorbidità aumenta notevolmente il rischio e la severità dell'OSAS.

Obesità e ipertrofia tonsillare sono risultate variabili indipendenti per lo sviluppo di OSAS.

Si sottolinea che la riduzione della durata del sonno, con possibile comparsa di disturbi cognitivi, è presente solo in bambini con OSAS moderato-severa.

Un caso di laringospasmo sonno-correlato

L. Masini¹, F. Antonelli¹, P. Cavaliere¹, F. Di Mauro², S. Formicola¹, A. Naclerio¹, M. Petagna¹, F. Esposito¹

¹UOC Pneumologia Pediatrica e UTSIR, Dipartimento di Pediatria Specialistica, AORN Santobono-Pausilipon, Napoli; ²Assistente in Formazione, Scuola di Specializzazione in Pediatria, Seconda Università di Napoli

Introduzione

I disturbi del sonno rappresentano un vasto capitolo della medicina pediatrica, includono una grossa fetta della popolazione infantile e la letteratura in merito diventa sempre più interessante; sono state proposte diverse classificazioni dei disturbi del sonno, che raggruppano patologie di interesse multidisciplinare.

Caso clinico

Il caso che proponiamo riguarda un bambino di 6 anni, con ritardo psicomotorio da sofferenza vascolare ipossica in prematuro di 31 w, in ventilazione meccanica per le prime 72 ore di vita, con anamnesi positiva per episodi recidivanti di laringospasmo in sonno sin dai primi mesi di vita, che si caratterizzano come crisi che iniziano in sonno e persistono al risveglio, con perdita del contatto, per circa un minuto, a risoluzione spontanea, con un periodo intercritico di almeno due mesi.

Veniva indagato con RMN encefalo (gliosi e minima perdita di sostanza bianca), EEG (attività elettrica cerebrale in sonno non ben strutturata, in assenza di elementi patologici sovrapposti), pH-metria/24 ore e pulsossimetria notturna (non conclusive per patologia), polisonnografia (negativa).

Considerazioni

Il laringospasmo sonno-correlato è un fenomeno raro, incluso nella ICSD, *International Classification of Sleep Disorders* (1), tra i disturbi del sonno associati a condizioni classificate altrove, anche conosciuti come disturbi del sonno proposti, che rientrano tra quelli non classificabili in altre categorie o in attesa di essere meglio definiti, perché rari o scarsamente documentati. Solo pochi riferimenti possono essere trovati nella letteratura internazionale.

Viene definito come un attacco drammatico, che si risolve in 1-3 minuti e si caratterizza per stridore, cornage, tirage, apnea, paura, agitazione e disfonia.

La causa può essere collegata all'epilessia (2, 3) e il meccanismo ad una chiusura parossistica delle corde vocali, quale parte di una crisi epilettica.

La presenza di stridore supporta maggiormente questa diagnosi rispetto ad altre possibili; è di utilità diagnostica completare l'iter con video EEG (4).

Conclusioni

Il caso riportato mette in evidenza come eventi centrali possano mimare patologie proprie del tratto respiratorio. La polisonnografia notturna trova indicazione nella diagnosi degli eventi sonno-correlati; in particolare, la video polisonnografia può risultare utile nello studio multidisciplinare di patologie proprie dell'età evolutiva.

Bibliografia

- American Academy of Sleep Medicine (AASM). International Classification of Sleep Disorders, third edition (ICSD-3), 2014
- Amir J, Ashkenazi S, Schonfeld T, Weitz R, Nitzan M. Laryngospasm as a single manifestation of epilepsy. *Arch Dis Child* 1983; 58: 151-153
- Cohen HA, Barzilai A, Lahat E. Nocturnal acute laryngospasm in children: a possible epileptic phenomenon. *J Child Neurol* 2000; 15: 202-204
- Sleep-related laryngospasm: a video-polysomnographic recording. Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, Goñi C, Viteri C, Artieda J. *Epileptic Disord.* 2006; 8 (1): 70-72.
-

Caso clinico di sleep apnea ostruttiva: macroglossia come fattore di rischio

M.P. Natale¹, V. Tranchino², L. Morciano³, G. Scianatico⁴, L.M. Brunetti⁵

¹ Unità Operativa Complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (BA); ² Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Masselli – Mascia" San Severo (FG); ³ Unità Operativa Complessa di Pediatria e UTIN, Azienda Ospedaliera "Cardinal G. Panico", Tricase (LE); ⁴ Dipartimento di Ricerca Clinica in Neurologia, Azienda Ospedaliera "Cardinal G. Panico", Tricase (LE); ⁵ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera "Card. Panico", Tricase (LE) / Già Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura delle Apnee Infantili - Bari

La sleep apnea ostruttiva è un disturbo respiratorio del sonno caratterizzato da episodi prolungati di parziale e/o completa ostruzione intermittente delle alte vie che disturbano la ventilazione notturna e l'architettura del sonno. La causa più frequente è rappresentata dall'ipertrofia adeno-tonsillare.

I principali fattori di rischio per l'OSAS sono le anomalie anatomiche delle alte vie aeree (micrognazia, la macroglossia, palato molle lungo), sindromi malformative caratterizzate da alterazioni cranio-facciali e disordini neurologici (Apert, Crouzon, Pierre Robin, Down, mucopolisaccaridosi, Beckwith-Wiedemann), l'obesità e malocclusione.

S.G., maschio di 8 mesi. Unico genito nato a termine da PS, da gravidanza normo-decorsa. Alla nascita riscontro di fistola preauricolare bilaterale. A 2 mesi diagnosi di DIV sotto-aortico. Sin dai primi mesi di vita riferito russamento notturno associato ad apnee.

L'esame clinico evidenziava un palato molle lungo, macroglossia, retroposizione della lingua, radice del naso insellata, ernia ombelicale, torace carenato, ipotonia agli arti inferiori.

La valutazione ORL ha evidenziato modesta ipertrofia tonsillare non ostruente e macroglossia. La consulenza NPI ha confermato la presenza di ipotonia diffusa più evidente agli arti inferiori in assenza di deterioramento delle competenze neuromotorie con graduale organizzazione delle stesse capacità. EEG nella norma. La valutazione oculistica e le indagini di laboratorio hanno permesso di escludere una malattia da accumulo. Cariotipo nella norma.

Gli esami genetici hanno consentito di escludere la Sindrome di Beckwith-Wiedemann. La ph-impedenziometria delle 24 ore è risultata nella norma. Infine è stata eseguita la registrazione polisonnografica che mostrava un indice di apnea-ipopnea francamente patologico e russamento persistente. Formulata diagnosi di "OSAS severo in paziente con macroglossia", il piccolo veniva affidato al chirurgo maxillo-facciale per eventuale correzione chirurgica.

Epilessia quale causa di apparent life threatening events (alte): caso clinico

M.P. Natale¹, V. Tranchino², L. Morciano³, G. Scianatico⁴, L.M. Brunetti⁵

¹ Unità Operativa Complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale “F. Miulli”, Acquaviva delle Fonti (BA); ² Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale “Masselli – Mascia” San Severo (FG); ³ Unità Operativa Complessa di di Pediatria e UTIN – Azienda Ospedaliera “Cardinal G. Panico”, Tricase (LE); ⁴ Dipartimento di Ricerca Clinica in Neurologia - Azienda Ospedaliera “Cardinal G. Panico”, Tricase (LE); ⁵ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera “Card. Panico”, Tricase (LE)/, Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura delle Apnee Infantili - Bari

A.C., 13 mesi. Secondogenito a termine da PS. Peso alla nascita 3340 gr.

Perinatalità nella norma. Subito dopo assunzione di antibiotico, somministrato per otite media bilaterale, avrebbe presentato apnea per circa 2-3 minuti, perdita di coscienza e retrovulsione dei bulbi oculari, non cianosi; in seguito, un episodio di vomito. L'esame obiettivo evidenziava T.C. 38.2°C, obiettività cardiorespiratoria e addominale nella norma, faringe iperemico. Gli esami ematochimici di routine, colturali ed infettivologici negativi; esami strumentali (RX torace, ECG, Ecocardiogramma, Ecotransfontanellare, ecografia dell'addome, pH-metria in corso di NAP), *fundus oculi*, nella norma.

L'EEG in veglia nei limiti; l'EEG in sonno metteva in evidenza eccedenza di figure lente posteriori su un quadro di fondo ipnico lievemente mal modulato per età. Il NPI consigliava di completare l'iter con RMN e angioRMN encefalo in anestesia, risultate nella norma.

Veniva pertanto posta diagnosi di “ALTE in paziente con flogosi delle alte vie aeree” e suggerito di eseguire *follow-up* presso la neuropsichiatria infantile. Dopo circa 3 mesi il piccolo giungeva nuovamente per riferito episodio di irrigidimento degli arti superiori ed inferiori, retrovulsione dei globi oculari e perdita di coscienza.

L'EEG di urgenza mostrava marcata asincronia interemisferica più lenta a destra, punte di elevato voltaggio ad espressione diffusa. Registrato un episodio critico caratterizzato da tremori diffusi ed un'attività theta monomorfa più lenta in emisfero destro. Si concludeva per “episodio critico in paziente con pregressa ALTE” e si affidava il piccolo al neuropsichiatra infantile. Da un punto di vista etiopatogenetico, le patologie neurologiche rappresentano una percentuale variabile tra il 9 e il 30% delle cause di ALTE.

Le convulsioni, sia isolate che secondarie ad emorragie intracraniche, idrocefalo od ipossia, sono univocamente riconosciute come la manifestazione neurologica più comune nei casi di ALTE. Generalmente la recidiva di un episodio di ALTE di natura convulsiva si manifesta entro 1 mese.

Alte ricorrenti in un caso di distrofia muscolare di becker ad esordio precoce

M.P. Natale¹, V. Tranchino², L. Morciano³, G. Scianatico⁴, L.M. Brunetti⁵

¹ Unità Operativa Complessa di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale “F. Miulli”, Acquaviva delle Fonti (BA); ² Unità Operativa Complessa di Pediatria e Neonatologia, Ospedale “Masselli – Mascia” San Severo (FG); ³ Unità Operativa Complessa di Pediatria e UTIN, Azienda Ospedaliera “Cardinal G. Panico”, Tricase (LE); ⁴ Dipartimento di Ricerca Clinica in Neurologia - Azienda Ospedaliera “Cardinal G. Panico”, Tricase (LE); ⁵ Unità Operativa Complessa di Pediatria, Azienda Ospedaliera “Card. Panico”, Tricase (LE)/, Centro di Riferimento Regionale per la diagnosi e cura delle Apnee Infantili, Bari

La Distrofia Muscolare di Becker è una malattia genetica caratterizzata dalla degenerazione primitiva del tessuto muscolare. Essa presenta ipotrofia, ipotonia, ipoastenia della muscolatura cingolare.

Meno frequente è l'interessamento cardiaco e le facoltà intellettive sono quasi sempre normali. La morte interviene per insufficienza cardiorespiratoria o per infezioni respiratorie ricorrenti favorite dalla immobilità e dalle deformazioni toraciche.

A.B. maschio di 2 mesi. Nato a termine da TC, decorso della gravidanza fisiologico.

Anamnesi familiare negativa. A 3 settimane di vita il piccolo ha presentato 2 episodi di apnea notturna associati a pallore cutaneo, ipotonia e perdita di coscienza della durata di qualche secondo.

A 10 giorni di distanza, si è verificato un nuovo episodio simile ai precedenti ma questa volta in veglia e di lunga durata. Il piccolo è stato pertanto condotto presso un PS ospedaliero, eseguito monitoraggio della SpO₂ e rinviato a domicilio. In seguito, gli eventi di lunga durata sono divenuti di frequenza pluriquotidiana, sia notturni sia diurni, sovente preceduti da rigurgito abbondante; giunge pertanto alla nostra osservazione.

L'esame clinico evidenzia marcata ipotonia generalizzata e pianto flebile.

Le indagini ematochimiche mostrano un aumento delle transaminasi e del CPK (841 U/L), incremento del lattato ed ammonio in diverse determinazioni con aminoacidemia ed aminoaciduria nella norma.

Ulteriori approfondimenti diagnostici hanno escluso amminoacidopatia.

Indagini infettivologiche e strumentali nella norma. L'esame polisonnografico associato ad impedenziometria ha rivelato assenza di correlazione tra episodi di reflusso e gli eventi cardiorespiratori registrati.

In seguito a consulenza Neurologica pediatrica si esegue biopsia muscolare che consente di fare diagnosi di Distrofia di Becker. È importante, quindi, non sottovalutare gli episodi di ALTE, in quanto possono essere sintomo di gravi patologie, spesso diagnosticate in età avanzata, come accade non di rado per la Distrofia di Becker.

I disturbi respiratori nel sonno in pazienti con sindrome di prader-willi: uno studio multicentrico

V. Negro¹, H.L.Tan², M. Pavone³, E. Verrillo³, M. Evangelisti¹, MP. Villa¹, A. Bush², R. Cutrera³

¹Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; ²Royal Brompton Hospital, London; ³Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

La Sindrome di Prader-Willi (PWS) è una malattia multi-sistemica estremamente eterogenea dal punto di vista clinico. L'ipotonia associata a difficoltà di alimentazione e conseguente ritardo di accrescimento, tipica dell'infanzia, lascia il posto nell'età adolescenziale a severi quadri di obesità, a cui si associano complicanze cardiovascolari e respiratorie.

I disturbi respiratori del sonno (SDB), ed in particolar modo la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS), costituiscono una delle più frequenti co-morbidità della PWS.

Scopo del lavoro è stato approfondire lo studio dei SDB e l'efficacia di differenti approcci terapeutici.

Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva dei dati antropometrici e clinici di 80 pazienti con PWS afferiti tra Gennaio 2013 e Maggio 2016 presso la UOC di Bronco-pneumologia Pediatrica dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma e l'Unità di Pneumologia Pediatrica del *Royal Brompton Hospital* di Londra.

Di ciascun paziente sono stati confrontati i dati relativi a due controlli effettuati a distanza di un intervallo di tempo (T₀ - T₁) di 23 mesi (media). La popolazione includeva 37/80 (46.3%) maschi, con un'età media di 72.5 mesi ± 49.9 e valore medio di BMI di 18.8 ± 7.8. Il 38.3% (34/80) dei pazienti presentava scoliosi, l'83.1% (64/80) soffriva di OSAS, il 21.3% (17/80) aveva subito un pregresso intervento di adeno-tonsillectomia.

Il trattamento con l'ormone della crescita (GH) era stato protratto per l'intero intervallo T₀-T₁ in 35/80 pazienti, mentre in 9 non era stato mai somministrato.

La ventilazione non invasiva (NIV) domiciliare era in corso in 8/80 casi.

Lo studio multicentrico ha dimostrato che:

la terapia con GH favorisce la crescita staturale riducendo il rischio di obesità e non determinando un peggioramento dei quadri ostruttivi nel sonno;
l'intervento di adenotonsillectomia riduce la severità dell'OSAS, espressa come riduzione dell'indice di apnea-ipopnea (AHI) ma non risolve totalmente gli eventi ostruttivi;
in presenza di OSAS residuo, la NIV rappresenta un trattamento efficace, ma solo se protratto nel tempo.

Pm10 e disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica... c'è una correlazione?

A.C. Niespolo¹, C. Montomoli², S. Tentoni², F. Manzoni², A. Monestier¹, L. Nespoli¹, L.M. Nosetti¹

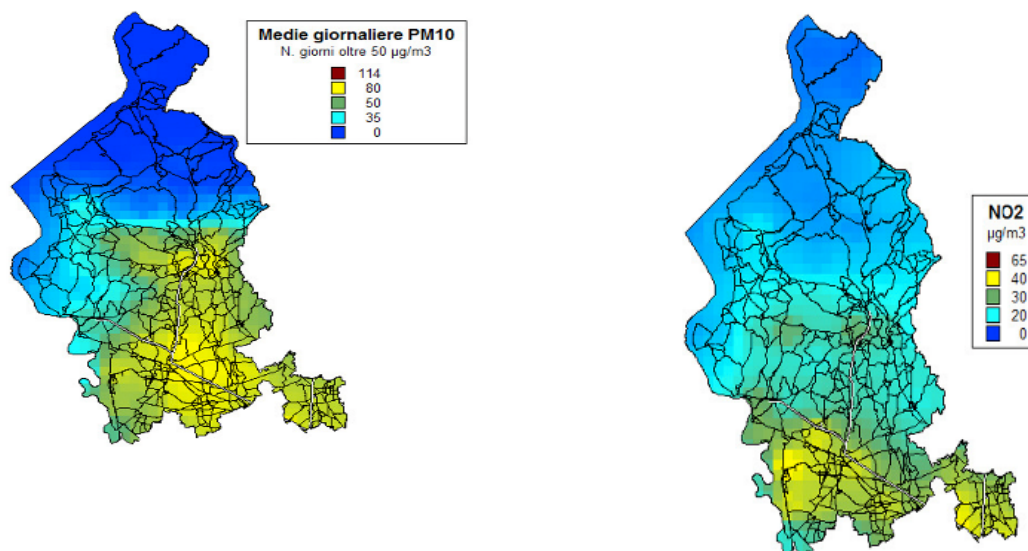
¹ Clinica Pediatrica Università degli Studi dell'Insubria, asst Sette Laghi, Varese; ² Sezione di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica - Università degli studi di Pavia

Il ruolo svolto da inquinanti atmosferici nei disturbi respiratori nel sonno (SDB) durante in età pediatrica è stata finora poco studiata.

Nel nostro studio è stata analizzata la distribuzione geografica di SDB tra bambini della provincia di Varese, per identificare aree con maggiore prevalenza SDB ed ipotizzare possibili associazioni tra inquinanti atmosferici e SDB.

Nel periodo 2010-2014 sono stati arruolati 754 bambini, residenti in provincia di Varese e valutati presso il Centro dei Disturbi Respiratori nel Sonno-Ospedale Varese; ognuno di loro è stato sottoposto a monitoraggio cardio-respiratorio notturno con Embletta (Embla), che ha consentito di calcolare l'apnea-ipopnea Index (AHI), SpO₂ media, SpO₂ minima, SpO₂ minima media e russamento (%) ed attraverso metodi di statistica spaziale è stata analizzata l'eterogeneità geografica della distribuzione di SDB e la sua gravità utilizzando indicatori basati sull'indice AHI.

Fig. 1. Medie giornaliere di PM10



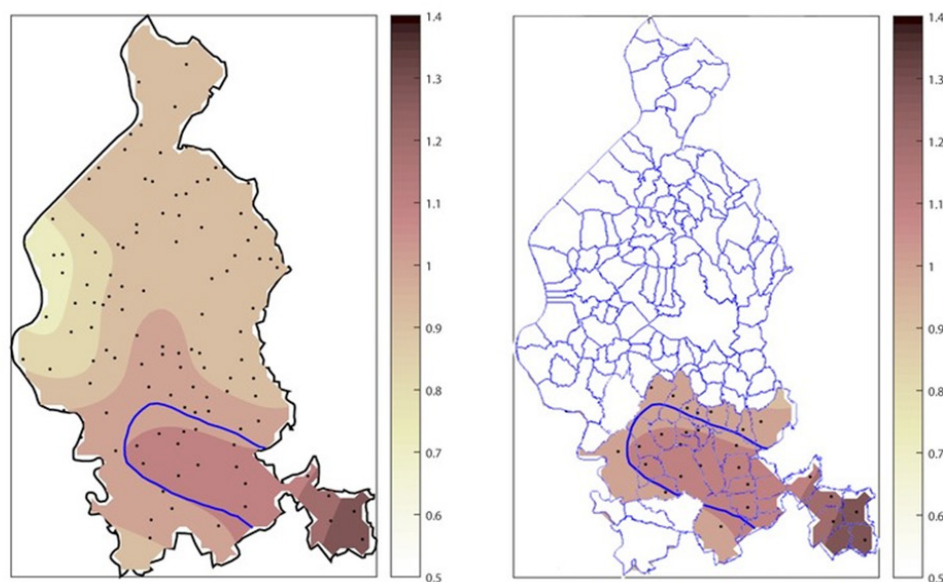
Lo studio ha evidenziato un'associazione positiva tra SDB nei bambini e densità di inquinanti atmosferici, più alta nella parte meridionale della provincia. Sono stati inoltre osservati livelli più gravi di SDB nei bambini che vivono in zone dove il traffico veicolare è più intenso. Nella mappa (figura 2), l'aumento dell'intensità del colore corrisponde proporzionalmente al crescente di casi rispetto alla popolazione di riferimento.

La zona significativa ad alta intensità di SDB ha un'estensione di circa 200 km², pari al 17% di tutta la provincia di Varese. La percentuale di bambini a cui è stato diagnosticato SDB, con

AHI > 1, risulta essere 1,3 volte più alta nel gruppo all'interno dell'area S critica + rispetto al gruppo al di fuori S +.

Nel nostro studio è risultata pertanto un'associazione positiva tra SDB infantili ed alta densità di sostanze inquinanti, presenti nel sud della provincia di Varese. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per chiarire meglio le relazioni tra inquinanti atmosferici ed SDB.

Fig. 2. Casi di SDB rispetto alla popolazione



Polimorfismi dei geni *gstt1* e *gstm1* dopo esposizione prenatale al fumo in lattanti con storia di eventi ad alto rischio per la vita (alte/brue)

A.C. Niespolo¹, L. Filonzi², A. Nganso¹, V. Spica Russotto¹, F. Nonnis Marzano², L. Nosetti¹

¹Clinica Pediatrica Università degli Studi dell'Insubria – asst Sette Laghi – Varese; ²Dipartimento di Bioscienze, Università degli Studi di Parma

L'esposizione al fumo nel periodo di sviluppo fetale e nel periodo postnatale potrebbe avere effetto sull'espressione dei tratti allelici di vari geni importanti nel processo di metabolizzazione di varie tossine tra cui quelle contenute nelle sigarette.

Scopo del nostro studio è dimostrare che il polimorfismo di GSTT1 e GSTM1, 2 dei 7 geni che codificano per l'enzima glutathione-S-transferasi (GST), importanti in processi di detossificazione della nicotina, in bambini esposti al fumo passivo nel periodo prenatale, possa rappresentare un elemento eziologico per episodi ad alto rischio per la vita (ALTE/BRUE).

Sono stati arruolati 36 bambini per ALTE/BRUE idiopatiche (15 con anamnesi positiva all'esposizione prenatale al fumo e 21 con tale anamnesi negativa).

Sono stati effettuati anamnesi, esame obiettivo, analisi della cartella clinica, valutazione degli esami polisonnografici alla diagnosi e tampone salivare per determinazione del genotipo dei geni GSTM1 e GSTT1.

I dati sono stati confrontati con il test del Chi quadro. È considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

	ALTE/BRUE esposte al fumo (n=15)		ALTE/BRUE Non esposti al fumo (n=21)	
Genotipo	N°	%	N°	%
GSTM 1+	7	46,7	13	61,9
GSTM 1-/-	8	53,3	8	38,1
GSTT 1+	10	66,7	18	85,7
GSTT 1-/-	5	33,3	3	14,3

La frequenza del genotipo GSTT1 -/- e GSTM1-/- è maggiore nei soggetti ALTE/BRUE esposti al fumo, rispetto ai controlli non esposti (rispettivamente 2,3 e 1,5 volte).

Si osserva una frequenza più alta del genotipo funzionante GSTT1+ e GSTM1 + nel gruppo controllo rispetto ai casi esposti al fumo (rispettivamente 85,7% vs 66,7% e 61,9% vs 46,7%).

I bambini con ALTE/BRUE esposti al fumo prenatale erano nati più precocemente e avevano minor peso alla nascita rispetto ai controlli. I bambini con genotipo GSTM1 -/- e GSTT1 -/- in cui si ha perdita dell'attività enzimatica di detossificazione nei confronti di xenobiotici sono significativamente più rappresentati nel gruppo di ALTE/BRUE idiopatiche esposte al fumo passivo. Si evidenzia pertanto un maggior rischio di presentare accumulo di xenobiotici trasmesso da madre in figlio per esposizione al fumo.

Vitamina d3 e disturbi respiratori nel sonno nei bambini: un'associazione possibile!

Ale. Volpini¹, Alb. Volpini², L. Migliozi¹

¹ U.O.C di Pediatria e Neonatologia Area Vasta 2 Senigallia-Osimo; ² Facoltà di Medicina e Chirurgia Università Politecnica delle Marche

Riassunto

La sindrome delle Apnee Ostruttiva nel Sonno (*Obstructive Sleep Apnoea Syndrome*) nei bambini è una patologia diffusa causata da processi fisiopatologici complessi che porta a ricorrenti disfunzioni delle vie aeree superiori durante il sonno. La rilevanza clinica risiede nell'associazione con patologie importanti che influenzano il sistema cardiovascolare, neurocognitivo ed i sistemi metabolici.

Le stime di prevalenza variano a seconda delle popolazioni studiate ed il rigore dei criteri diagnostici tra 1%-5%, con la prevalenza di picco che si verifica tra 2-8 anni.

Obiettivo del lavoro

Valutare su una coorte di bambini afferiti c/o Nostro Centro di Pneumologia Pediatrica la presenza o meno di deficit di Vitamina D₃ (insufficienza < 30 ng/ml – insufficienza severa < 10 ng/ml) e l'eventuale correlazione tra il deficit di Vitamina D₃ e la gravità dell'OSAS valutata attraverso l'esecuzione dello screening pulsossimetrico notturno. Sono stati utilizzati per la diagnosi i Criteri di Brouillette e lo Score di McGill (MOS) per il *grading* dell'OSAS.

Risultati

da settembre 2013 a gennaio 2016 (16 mesi) sono stati valutati 100 bambini con età media di 62 mesi (5 anni e 2 mesi) e rapporto M:F di 1:1 affetti da disturbi respiratori nel sonno, screenati in ambulatorio di Pneumologia Pediatrica, dai Pediatri di Fiducia e Otorinolaringoiatri del territorio.

Dall'analisi dei dati è emerso che il 61% presentava un quadro di OSAS (MOS II-IV) ed il deficit di vitamina D₃ è stato riscontrato nel 87%.

Altro dato riguarda la correlazione statisticamente significativa tra il livello di Vitamina D₃ e la gravità dell'OSAS secondo il McGill Score (Indice di Pearson -0.20).

Conclusioni

I bambini con OSAS presentano bassi livelli di vitamina D₃ che potrebbero influenzare la gravità del disturbo respiratorio, resta da valutare se la supplementazione con Vitamina D₃ possa migliorare il quadro clinico ed essere considerata di ausilio nel trattamento di questi bambini.

Disturbi respiratori nel sonno in bambini affetti da malattie scheletriche rare

M. Zaffanello¹, E. Gasperi¹, G. Piacentini¹, A. Pietrobelli¹, L. Nosetti², L. Tenero¹, G. Paiola¹, M. Piazza¹, A. Mantovani¹, D. Ramaroli¹, F. Antoniazzi¹

¹ Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università degli studi di Verona; ² Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università dell'Insubria, Varese

Obiettivi

Nelle malattie scheletriche, la disarmonia craniofacciale è stata fortemente associata con i disturbi respiratori nel sonno. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare l'impatto dei disturbi respiratori del sonno in alcuni bambini seguiti in regime ambulatoriale e affetti da malattie scheletriche rare.

Metodi

Si tratta di uno studio retrospettivo: abbiamo esaminato le cartelle cliniche di tutti i bambini con malattie scheletriche (acondroplasia, osteogenesi imperfetta e sindrome di Ellis-van Creveld) che hanno effettuato la polisonnografia respiratoria (SOMNOscreen™ PSG, SOMNO-medics GmbH, Randersacker, Germania) tra il gennaio 2012 e aprile 2016.

Risultati

Un totale di 24 bambini sono stati arruolati in questo studio: 13 con acondroplasia (di età compresa tra $6,2 \pm 5,0$ anni; range di età 1-14,6 anni), 2 con affetti da displasia spondiloepifisaria (età 5,3 e 9,6 anni, rispettivamente), 1 bambino affetto da con odontocondrodisplasia (10,6 anni), 6 bambini con osteogenesi imperfetta ($10,6 \pm 3,4$ anni) e 2 affetti da sindrome di Ellis van Creveld (5,6 e 8 anni, rispettivamente).

Al basale, i bambini affetti da acondroplasia (non trattati) avevano un coinvolgimento respiratorio medio di tipo moderato-grave (n. 10; indice di apnea-ipopnea, AHI: $9,5 \pm 9,6$ eventi / ora).

Al *follow-up*, i bambini acondroplasici che avevano effettuato l'adenotonsillectomia (n. 7; AHI: $2,1 \pm 1,1$ eventi / ora), hanno avuto un coinvolgimento respiratorio medio nel sonno debolmente inferiore dei bambini trattati medicalmente (n. 6; AHI: $3,2 \pm 1,9$ eventi / ora). Inoltre, al basale, i due bambini con displasia spondiloepifisaria avevano un coinvolgimento respiratorio nel sonno di leggera-media gravità (entrambi adenotonsillectomizzati; AHI: 4,7 e 8,7 eventi / ora, rispettivamente), migliorato al *follow-up* (AHI: 2,4 and 3,4 eventi/ora, rispettivamente). È stato poi rilevato che 4 su 6 pazienti affetti da osteogenesi imperfetta avevano un coinvolgimento respiratorio del sonno di grado lieve; infine, 1 (di 2) paziente con sindrome di Ellis van Creveld aveva un disturbo respiratorio del sonno di grado lieve (AHI: 1 evento/ora).

Conclusioni

I bambini affetti da malattie scheletriche rare hanno mostrato un'alta prevalenza di disturbo respiratorio nel sonno. Più gravemente colpiti sono i bambini affetti da acondroplasia e displasia spondiloepifisaria.

Correlazione tra indice di apnea-ipopnea e volume delle alte vie aeree in bambini affetti da acondroplasia

M. Zaffanello¹, E. Gasperi¹, G. Piacentini¹, L. Nosetti², M. Barillari³, N. Cardobi³, A. Pietrobelli¹, G. Paiola¹, L. Tenero¹, M. Piazza¹, A. Mantovani¹, D. Ramaroli¹, F. Antoniazzi¹

¹ Dipartimento di Scienze Chirurgiche Odontostomatologiche e Materno-Infantili, Università of Verona, Verona; ² Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università dell'Insubria, Varese; ³ Dipartimento di Diagnostica e Sanità Pubblica, Radiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

Obiettivi

È stato chiaramente accertato che il bambino affetto da acondroplasia (ACH, MIM: 100800) presenta un aumentato rischio di avere un disturbo respiratorio nel sonno. L'ipertrofia adenotonsillare e la disarmonia craniofaciale sono state fortemente associate con questo disturbo. Lo scopo del presente studio è quello di valutare la relazione tra disturbo respiratorio nel sonno e volumi delle alte vie aeree in bambini affetti da acondroplasia.

Metodi

Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su tutti i bambini acondroplasici che hanno effettuato la polisonnografia respiratoria (SOMNOscreen™ PSG, SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Germania) tra il gennaio 2012 e l'aprile del 2016.

La somma delle apnee ostruttive, apnee centrali e ipopnee è stata suddivisa per le ore di sonno, e quindi espressa come indice di apnea-ipopnea (AHI). Abbiamo esaminato la risonanza magnetica cerebrale di questi pazienti (1.5T, Siemens Magnetom Symphony, Siemens, Erlangen, Germania).

In particolare, dopo il caricamento del software per le sequenze 3D (MP-RAGE T1), sono state valutate le dimensioni di tre regioni anatomiche: rinofaringe (dalle coane al bordo superiore o palato molle), l'orofaringe (dal palato molle al bordo superiore dell'epiglottide) e il laringofaringe (dal bordo superiore della epiglottide al bordo inferiore della cartilagine cricoide).

La correlazione tra due variabili quantitative è stata valutata calcolando il coefficiente di correlazione semplice (test di Pearson).

Risultati

Sono stati arruolati 10 bambini acondroplasici (età compresa tra $7,0 \pm 4,5$ anni; AHI: $10,8 \pm 21,8$ eventi / ora) e, per ogni paziente, era disponibile la risonanza magnetica cerebrale per la misurazione volumetrica del rinofaringe (1577 ± 857 mm³; $28,3 \pm 13,3\%$), orofaringe (1824 ± 770 mm³; $32,5 \pm 8,8\%$) e laringo-faringe (2.177 ± 1.209 mm³; $39,2 \pm 14,7\%$).

È stata trovata una correlazione negativa tra AHI e la somma del rinofaringe più orofaringe ($r = -0,606$; $p < 0,05$).

Conclusioni

Nonostante il numero limitato di pazienti, è stata trovata una correlazione negativa tra AHI e la somma del rinofaringe più orofaringe. Questo può portare a ipotizzare che più piccolo è questo spazio, maggiore è il sonno disturbo respiratorio del sonno in questi bambini.

Questo dato, se confermato, potrebbe avere un riscontro clinico, nei termini di trattamento e follow-up.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

MALATTIE RESPIRATORIE CRONICHE PEDIATRICHE

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Gennaio 2017

4TH INTERNATIONAL WORKSHOP ON LUNG HEALTH ASTHMA AND COPD: NEW PARADIGMS IN PREVENTING EXACERBATIONS IN RESPIRATORY DISEASES

Budapest, 19-21 Gennaio 2017

Segreteria organizzativa: PUBLI CREATION Monaco

Tel: 377 97973555 Fax: 377 97973550

Mail: lunghealth@publiccreations.com

19° CONGRESSO NAZIONALE SIMP

Napoli, 19-21 Gennaio 2017

Segreteria organizzativa: MCA Events Milano

Tel: 02 349 344 04 Fax: 02 349 343 97

Mail: info@mcascientificevents.eu

UN LATTANTE CHE FISCHIA: ASMA, WHEEZING, BRONCHIOLITE O...?

Genova, 28 Gennaio 2017

Segreteria organizzativa: Biomedica s.r.l Milano

Tel: 02 45498282 Fax: 02 45498199

Mail: convegni@biomedica.net

Febbraio 2017

LA MEDICINA DI TRANSIZIONE IN PNEUMOLOGIA: LA GESTIONE DELLO STESSO PAZIENTE IN ETÀ DIVERSE DELLA VITA

Napoli, 10-11 Febbraio 2017

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e Congressi

Tel: 081.19578490 Fax: 081.19578071

Mail: info@centercongressi.com;

AIPO Ricerche, Milano

Tel: 02.36590350 Fax: 02.67382337

Mail: segreteria@aiporicerche.it

UP-DATE DI ECOGRAFIA POLMONARE

Roma, 16-18 Febbraio 2017

Segreteria Organizzativa: iDea congress S.r.l Roma

Tel: 06 36381573/0637513142 Fax :06 36307682

Mail: info@ideacpa.com

BABIES AND ANIMALS: PEDIATRICIAN MEET VETS

Torino, 24-25 Febbraio 2017

Segreteria organizzativa: MCA Events Milano

Tel: 02 349 344 04 Fax: 02 349 343 97

Mail: info@mcascientificevents.eu

Marzo 2017

CORSO TEORICO PRATICO NDI SPIROMETRIA IN ETÀ PEDIATRICA

Roma, 3-4 Marzo 2017

Segreteria organizzativa: Center Comunicazione e Congressi

Tel: 081.19578490 Fax: 081.19578071

Mail: info@centercongressi.com

L'IMPATTO DELLA SUZIONE NUTRITIVA E IL SUO OUTCOME SULLA SALUTE DEL BAMBINO

Verona, 4 Marzo 2017

Segreteria Organizzativa: AICIP - Associazione Italiana per la Cure in Perinatologia, Milano

Tel: 0291636436 Fax: 0273965013

Mail: corsi@aicipprovider.org

II° CONVEGNO INTERNAZIONALE TRANSDISCIPLINARE BRAZELTON

Roma 17-19 Marzo 2017

Segreteria organizzativa: Bluevents Roma

Tel: 06.36382038 Fax: 06.97603411

Mail: registrazionibrazelton2017@conigenitori.it