

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

XX CONGRESSO SIMRI

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

I test non convenzionali

Il bambino con patologia respiratoria diventa grande

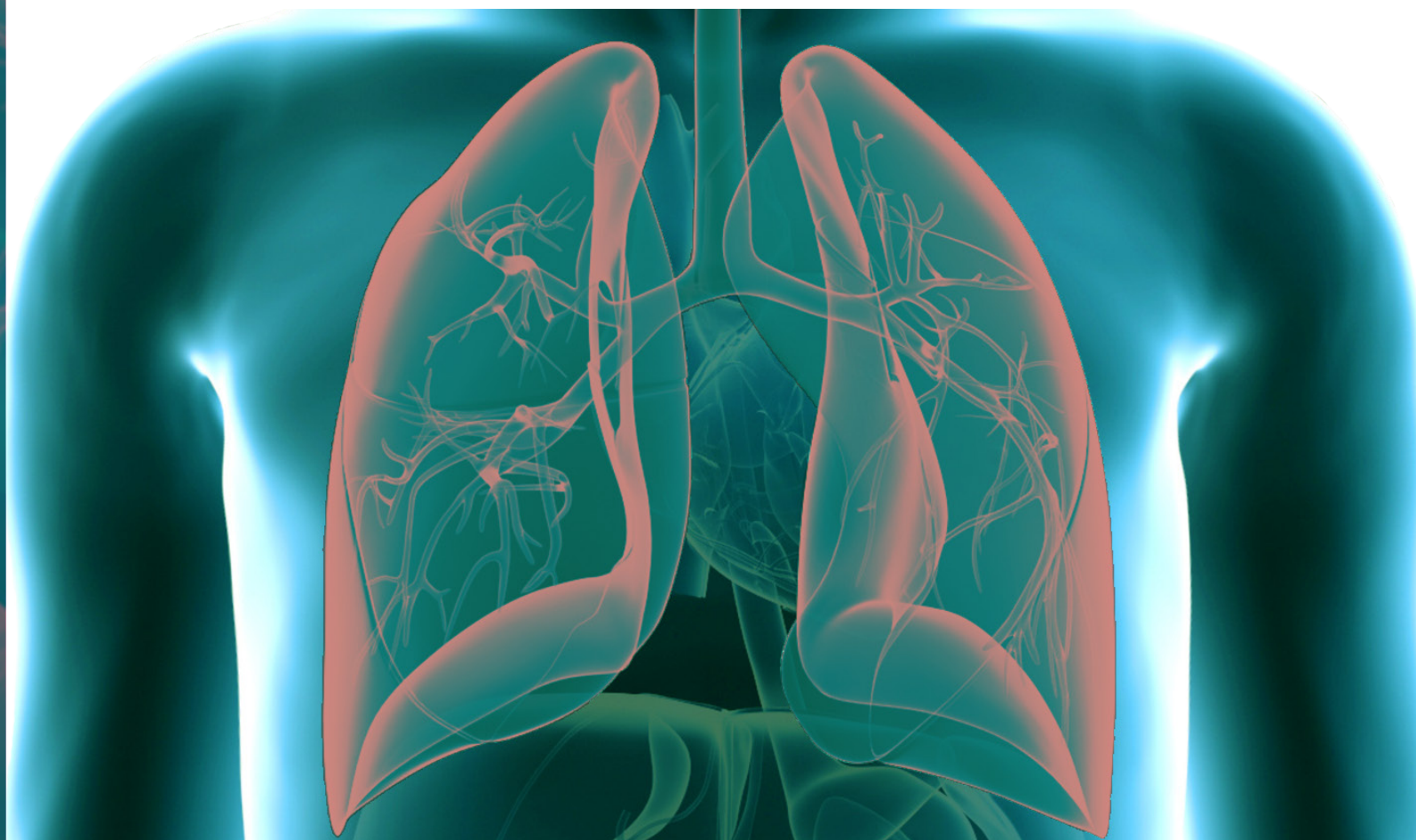
L'immunoterapia specifica: tra SLIT e SCIT

Lo stato di salute del nostro SSN

Sospettare un'allergia alimentare nel bambino con
wheezing ricorrente

Update sull'aspergillosi polmonare invasiva in età
pediatrica

Premi SIMRI 2016 ed Abstract dal Congresso SIMRI



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

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.