



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 9, n. 36

Rivista trimestrale
Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 Pisa
Reg. Trib. Pt n. 12
del 3 giugno 2002

SIMRI e Ricerca

Organo ufficiale
della Società Italiana per le
Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Le Società scientifiche pediatriche <
oggi, tra ricerca, comunicazione
e formazione

SIMRI e Ricerca: <
Rassegna attività scientifica
internazionale 2007-2009



Editoriale	3
Le Società scientifiche pediatriche oggi, tra ricerca, comunicazione e formazione	
<i>Lettura tenuta al XIII Congresso della Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili, Napoli ottobre 2009</i>	
A. Rubino	5
SIMRI e Ricerca: Rassegna attività scientifica internazionale 2007-2009	10
RUBRICA: Caso clinico	
Un caso di bronchiolite obliterante con esordio alla nascita	99
<i>S. Bozzetto, F. Calabrese, T. Toffoluti, C. Cardarelli, S. Carraro, E. Baraldi</i>	
Congressi	104
Sommario Volume 9	106
Indice degli Autori	109
Indice delle parole chiave	113
Articoli del prossimo numero	116

Pneumologia Pediatrica

**Organo ufficiale della Società
Italiana per le Malattie Respiratorie
Infantili (SIMRI)**

Volume 9, n. 36 - Dicembre 2009

Spedizione in A.P. - 45%
art. 2 comma 20/b
legge 662/96 - N. 1047 del 12/07/2002 - Pisa
Reg. Trib. PI n. 12 del 3 giugno 2002

Direttore scientifico

Baraldi Eugenio (Padova)

Codirettori scientifici

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Segreteria scientifica

Carraro Silvia (Padova)

Comitato editoriale

Barbato Angelo (Padova)

Bernardi Filippo (Bologna)

Cutrerà Renato (Roma)

de Benedictis Fernando Maria (Ancona)

Peroni Diego (Verona)

Rusconi Franca (Firenze)

Santamaria Francesca (Napoli)

Tripodi Salvatore (Roma)

Gruppo Allergologia

coord. Marseglia Gianluigi (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Brunetti Luigia (Bari)

Gruppo Educazione

coord. La Grutta Stefania (Palermo)

*Gruppo Endoscopia bronchiale e
delle Urgenze respiratorie*

coord. Midulla Fabio (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Verini Marcello (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Tancredi Giancarlo (Roma)

Gruppo Il polmone suppurativo

coord. Canciani Mario (Udine)

Direttore responsabile

Baraldi Eugenio (Padova)

© Copyright 2009 by Primula Multimedia
Anno di stampa 2010

Editore

Primula Multimedia S.r.L.

Via G. Ravizza, 22/b

56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Tel. 050 9656242; fax 050 3163810

e-mail: info@primulaedizioni.it

www.primulaedizioni.it

Redazione

Walker Manuella

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

La ricerca italiana in Pneumologia pediatrica: Il presente con uno sguardo sul futuro

Questo numero della Rivista è per la prima volta dedicato alla Ricerca ed è interamente composto da articoli proposti dai soci SIMRI che hanno pubblicato su riviste indicizzate o hanno presentato una loro ricerca in ambito internazionale negli ultimi due anni. Lo scopo è di far conoscere e farci conoscere in un modo un po' meno frettoloso di quello che facciamo durante i convegni ("*scripta manent*").

Il numero si apre con una sintesi della lettura magistrale presentata al convegno SIMRI di Napoli dal Professor Armido Rubino, Presidente della Società Italiana di Ricerca Pediatrica su "Le Società Scientifiche Pediatriche Oggi". Fra i vari messaggi emerge in maniera forte la necessità di promuovere la ricerca scientifica in Pediatria.

Qualcuno può pensare che siamo un piccolo gruppo e che ognuno sa di cosa ciascuno si occupa e su cosa si fa ricerca, le riviste sono alla portata di tutti, ci sono i convegni... ma non è completamente vero. La ricerca, anche in un ambito molto ristretto come quello della Pneumologia Pediatrica, è spesso molto parcellizzata, e così a volte deve essere. Ma il ricercatore deve sempre essere "curioso" e questo è anche il senso di potere sfogliare il numero e scoprire argomenti nuovi e possibilità di collaborazioni.

Essendo un primo esperimento forse necessita di miglioramenti: i contributi sono abbastanza diseguali, ma in parte non potrebbe essere altrimenti in quanto, come sempre, rispecchiano l'approccio alla ricerca e lo stile di chi scrive; abbiamo tuttavia cercato di dare una omogeneità almeno formale ai contributi, chiedendo di non scrivere degli abstracts, ma dei piccoli articoli ragionati che si aprono con "qual è lo scopo della ricerca" e si chiudono con "La rilevanza clinica".

Alcuni avvisi per i lettori: ci siamo posti il problema di quale ordine seguire per presentare i contributi all'interno del numero, abbiamo optato per una presentazione geografica, forse un po' banale, da Nord a Sud e Isole; il riferimento alla ricerca pubblicata o presentata ad un convegno sta nella bibliografia e, naturalmente, gli Autori si auspicano che a qualcuno venga voglia, soprattutto nel caso di articoli, di leggere anche l'articolo originale.

Speriamo di essere riusciti a contattare tutti coloro che potevano essere interessati; se qualcuno non ha partecipato, ci dispiace, e se il numero riscuoterà successo sarà per la prossima volta.

Non c'è lo spazio qui per presentare i diversi contributi che peraltro si presentano da soli. Numerosi studi sono stati pubblicati su riviste "top" del settore pneumologico ed allergologico e ciò rende merito ai vari gruppi di ricerca.

Ma forse, più di ogni altra cosa, vanno apprezzati gli eccellenti contributi presentati con entusiasmo e professionalità dai giovani ricercatori; ciò significa che nel nostro settore e nella Pediatria Italiana vi è una buona formazione alla ricerca scientifica, vi è apertura all'internazionalizzazione ed è ancora viva la passione per la ricerca pediatrica.

Siamo quindi fiduciosi: lo sguardo sul futuro non potrà che essere promettente!

Franca Rusconi
e-mail: f.rusconi@meyer.it

Eugenio Baraldi
e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

XIV CONGRESSO NAZIONALE DELLA SIMRI

VENEZIA 3/5
GIUGNO 2010

SOCIETA' ITALIANA PER LE
MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI

PRESIDENTI DEL CONGRESSO

Prof. Angelo Barbato
Prof. Eugenio Baraldi
Prof. Giovanni A. Rossi

COMITATO SCIENTIFICO

Prof. Angelo Capristo
Dott. Luigi Terracciano
Dott. Mauro Baldini
Dott. Stefania La Grutta
Dott. Enrico Lombardi
Dott. Lydia Pescollderungg
Dott. Massimo Pifferi
Dott. Giancarlo Tancredi

ARGOMENTI DEL CONGRESSO

- Ambiente e salute respiratoria
- Asma: fenotipi, monitoraggio e gestione
- Discussione interattiva casi clinici
- Emergenze respiratorie
- Origine delle malattie respiratorie nell'infanzia
- Allergia alimentare e asma
- Immunoterapia specifica
- Monitoraggio funzionalità respiratoria
- Influenza stagionale ed epidemica AH1N1
- Reflusso gastro-esofageo e asma
- Macrolidi nelle pneumopatie croniche
- La ricerca in pneumologia e allergologia pediatrica
- Sessione congiunta con SIAIP
- Tosse cronica
- Polmoniti acquisite in comunità
- TBC
- Novità nella fibrosi cistica
- Spazio ai giovani medici

Segreteria Organizzativa

iDea Congress
Tel. 06 36381573

E-mail: info@ideacpa.com

www.ideacpa.com



Armido Rubino

Società Italiana di Ricerca Pediatrica

Le Società scientifiche pediatriche oggi, tra ricerca, comunicazione e formazione

Lettura tenuta al XIII Congresso della Società Italiana
Malattie Respiratorie Infantili, Napoli ottobre 2009

Corrispondenza: Prof. Armido Rubino, Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Via S. Pansini 5, 80131 Napoli;
e-mail: rubino@unina.it

Considerazioni generali

Nel grandissimo proliferare di "società scientifiche" in Italia e nel mondo conviene forse iniziare ricordando il significato contemporaneo delle parole "scienza" e "scientifico" quando riferite alla ricerca di tipo biomedico. Per usare le parole di Edoardo Boncinelli, la ricerca scientifica è "un'impresa collettiva, volta a cogliere gli aspetti riproducibili di un numero sempre maggiore di fenomeni naturali e comunicarli in forma non contraddittoria, in modo da mettere altri in condizione di fare previsioni fondate, progettare e mettere in atto "macchine funzionanti", tanto di natura materiale quanto di natura mentale" (1). Come si vede c'è il riferimento ai concetti di attività collaborativa, universalità e riproducibilità dei risultati, mentre è sottolineato il rapporto fra sviluppo di "nuova conoscenza" e ricadute sulla tecnologia nonché sui comportamenti degli operatori coinvolti. L'espressione "natura mentale" include tanto lo stimolo a pensiero capace di promuovere ulteriore nuova conoscenza, quanto la messa in campo di nuovi modi di svolgere attività che, in ambito biomedico e in particolare pediatrico, sono di tipo formativo e clinico-assistenziale.

Ovviamente ciò comporta assoluto rispetto dei fatti derivanti dalla corretta applicazione dei metodi e irrilevanza di qualsiasi appello a autorità, in un quadro di piena autonomia delle convinzioni scientifiche rispetto a quelle religiose o politiche (2).

Dunque sono parte integrante della scientificità i concetti di universalità, riproducibilità, trasmissibilità, pubblicità dei risultati. Teorie e tesi sono da considerare vere solo se sottoposte al pubblico controllo, al confronto e alla discussione.

Ne deriva l'indispensabile connotato della "internazionalizzazione" della ricerca scientifica. C'è ovviamente una ricerca pediatrica italiana in quanto prodotta nel nostro Paese ad opera di strutture e individui della comunità pediatrica, ma questa assume dignità di ricerca scientifica vera e propria nella misura in cui essa è conosciuta, valutata e discussa in ambito internazionale. È possibile che i problemi sottoposti all'indagine scientifica abbiano un interesse legato a un particolare territorio e che producano risultati che assumono significato pratico solo per quel particolare territorio. Ciò può avvenire soprattutto quando si affrontano problemi di epidemiologia delle condizioni di salute in età pediatrica, ovvero problemi di organizzazione delle attività sanitarie coinvolgenti l'età pediatrica. È ovvio infatti che in questi casi possono sussistere forti

specificità di singoli paesi o singoli territori. Ma anche in tali casi il riconoscimento della giustezza delle conclusioni, da valutare sulla base della coerenza fra quesiti scientifici, correttezza dei metodi e significato dei risultati, non può sfuggire ai concetti di trasmissibilità dei metodi e pubblicità dei risultati.

Avendo così delineato i connotati generali che rendono la ricerca scientifica (inclusa quella di interesse pediatrico) davvero tale, possiamo interrogarci su cosa intendiamo per “ricerca scientifica di interesse pediatrico”. Credo che la risposta vada data guardando agli obiettivi prima che a metodi e tecniche: ha interesse pediatrico qualsiasi ricerca che abbia come obiettivo la protezione e il miglioramento della salute degli individui di età evolutiva fino all'adolescenza inclusa. Ciò comprende ricerca di base, ricerca traslazionale, trial clinici, ricerca su contenuti e modi delle attività cliniche, preventive, diagnostiche, terapeutiche, riabilitative; ricerca sull'organizzazione dei servizi sanitari coinvolgenti l'età evolutiva; ricerca su obiettivi, contenuti e modi delle attività formative; ricerca sui problemi connessi alla comunicazione relativamente ai riflessi per l'età evolutiva. Ogni pediatra sa che tra questi diversi ambiti c'è un filo conduttore comune che appartiene alla cultura pediatrica e che è legato ai concetti di crescita e sviluppo, cosicché non c'è ambito, tra quelli ricordati, che non appartenga anche all'attività pediatrica (che sia cioè non solo “di interesse pediatrico” ma “dei pediatri”). Ma è altrettanto vero che, sia pure in misura diversa, in tutti i suddetti ambiti di ricerca scientifica può essere utile o indispensabile che i pediatri collaborino con portatori di culture e metodiche scientifiche diverse, mediche e/o non mediche.

I ruoli delle Società scientifiche di area pediatrica sono riassunti nella *Tabella 1*. Alla produzione di nuova conoscenza si aggiunge il lavoro di trasferimento dei risultati della ricerca alla pratica, nonché l'attività concernente la formazione scientifica pre-laurea, post-laurea e continua. Ci si riferisce in particolare a due aspetti della formazione scientifica.

Il primo è finalizzato a conferire capacità di ragionamento scientifico al laureato in medicina e allo specialista in pediatria in quanto tali prescindendo dall'eventuale attività di diretto protagonista della ricerca. Si tratta cioè di lavorare affinché il pediatra e più in generale i professionisti di area pediatrica siano in grado di valutare criticamente, al fine della loro utilizzazione nella pratica, gli studi prodotti scientificamente. Si tratta cioè di imparare a distinguere ciò che è davvero “scientificamente dimostrato” e quindi costituisce “pediatria basata sull'evidenza” da ciò che non lo è. È noto infatti che la pratica pediatrica non è fatta soltanto di applicazione di conoscenze scientificamente certe ma è fatta anche - e talvolta finanche prevalentemente - di relazioni tra pediatri, bambini e famiglie, consistenti tra l'altro nelle “migliori informazioni e risposte possibili da dare” anche in mancanza di evidenze scientifiche certe.

In secondo luogo è compito delle Società scientifiche lavorare per la formazione all'esercizio diretto dell'attività di ricerca scientifica. Ciò avviene sia attraverso i “Dottorati di Ricerca” o analoghi corsi istituiti in Italia o all'estero, sia attraverso la partecipazione a *stages* e progetti di ricerca nelle sedi, nazionali e/o internazionali, nelle quali l'attività di ricerca è svolta.

Tabella 1 Ruolo delle Società scientifiche di area pediatrica.

- Produzione di nuova conoscenza (ricerca scientifica)
- Valutazione dei risultati della ricerca per il trasferimento nella pratica
- Formazione pre-laurea, post-laurea, continua
- Rappresentare le ragioni della “ricerca di interesse pediatrico” in relazione ai processi di governo della scienza e di formazione delle relative politiche
- Stimolare il ruolo di sostegno alla ricerca scientifica pediatrica da parte dell'industria e dei privati
- Promuovere un rapporto fra sistema della ricerca e società civile che sia informativo, trasparente, responsabile, eticamente inattaccabile

Alle Società scientifiche di area pediatrica compete anche svolgere opera di promozione per l'impegno di Governi, amministrazioni pubbliche, sistema industriale, società civile a sostegno della ricerca in generale e di quella di interesse pediatrico in particolare.

È peraltro ovvio che il successo delle Società scientifiche sotto questo aspetto è tanto più efficace quanto più le Società stesse hanno prestigio e sono credibili dal punto di vista dei comportamenti, in termini di trasparenza, responsabilità, etica. Tornerò su questo aspetto in relazione ai problemi della comunicazione fra Società scientifiche e società civile.

Rispetto ai ruoli di cui alla *Tabella 1* vediamo di seguito alcune previsioni statutarie di Società scientifiche di area pediatrica.

"The Society's primary purpose shall be the advancement of the study of infants, children and adolescents and their diseases, for the prevention of illness and the promotion of health in childhood, for the promotion of paediatric education and research" (dallo Statuto della American Paediatric Society).

"The primary purpose of the Society for Paediatric Research is to encourage young investigators engaged in research that is of benefit to children" (dallo Statuto della American Society for Paediatric Research).

"Purposes: to promote paediatric research and post-graduate training in Europe; to encourage collaboration between the various specialized fields of paediatrics, to maintain paediatrics a unified, scientifically orientated discipline" (dallo Statuto della European Society for Paediatric Research).

"La Società Italiana di Ricerca Pediatrica svolge le seguenti azioni: sollecitare e promuovere, in ambito nazionale e internazionale, investimenti a sostegno dello sviluppo di nuove conoscenze che abbiano potenziali positive ricadute sulla salute in età evolutiva, contribuendo a indirizzare detti investimenti in relazione alle priorità più appropriate; promuovere appropriate collaborazioni e interazioni all'interno della comunità pediatrica nazionale, nonché tra questa e la più ampia comunità scientifica nazionale e internazionale, con l'obiettivo di accrescere interesse verso la ricerca scientifica finalizzata alla protezione della salute in età evolutiva; sostenere e promuovere la formazione dei giovani alla ricerca di interesse pediatrico e il loro inserimento nel lavoro" (dallo Statuto della Società Italiana di Ricerca Pediatrica).

"La Società Italiana di Pediatria persegue i seguenti obiettivi: promuovere la ricerca e la divulgazione scientifica in campo pediatrico; svolgere attività di aggiornamento professionale e di formazione permanente nonché elaborazione e validazione di linee guida, promozione di studi clinici e di ricerche scientifiche finalizzate" (dallo Statuto della SIP).

La Società Italiana delle Malattie Respiratorie Infantili si propone di: favorire e promuovere la ricerca, la didattica e l'assistenza per i problemi del bambino con malattie respiratorie; promuovere la diffusione delle conoscenze e l'insegnamento nel campo della patologia respiratoria pediatrica" (dallo Statuto della SIMRI).

La crisi di identità della ricerca pediatrica

Non a caso si parla sia di "ricerca pediatrica" intesa come ricerca fatta dai pediatri, sia di "ricerca di interesse pediatrico". In effetti sempre di più e sempre più spesso i progressi delle conoscenze con potenziali ricadute sulla protezione della salute in età evolutiva vengono da centri di ricerca e ambiti disciplinari che non sono strutture e/o gruppi pediatrici. Non si tratta solo di un fenomeno italiano. Basti ricordare che negli USA la ricerca a favore della salute in età pediatrica, finanziata dal National Institute of Health (NIH), tende a concentrarsi in un numero sempre più basso di Dipartimenti pediatrici, e che in questi stessi Dipartimenti pediatrici sempre più spesso la ricerca è condotta da ricercatori non pediatri (3, 4).

Ne deriva la necessità, per le Società scientifiche di area pediatrica, di incrementare i rapporti con una serie di culture scientifiche diverse, di cui elenchiamo qui solo alcune: psicologia e psichiatria dell'età evolutiva, epidemiologia, biologia molecolare, biologia cellulare, biologia dello sviluppo, neurobiologia, immunologia, genetica e genetica molecolare, farmacologia, diagnostica per immagini. Si tratta cioè di adeguarsi alla moderna caratteristica della ricerca scientifica quale impresa collettiva, di gruppo o di più gruppi, mono- o plurispecialistici, mono- o pluridisciplinari.

Si tratta di una partita difficile perché l'apertura alle collaborazioni e agli scambi con altre culture specialistiche e scientifiche ha in sé il rischio di un ridimensionamento del ruolo della pediatria in quanto tale dal punto di vista della produzione di nuova conoscenza. Ma proprio per questo è necessario impegnarsi sia sul terreno delle collaborazioni con altre discipline (che è anche occasione di arricchimento tecnico e culturale per i pediatri), sia sul terreno della formazione dei giovani pediatri alla ricerca scientifica. Si tratta in sostanza di cercare un equilibrio virtuoso fra valorizzazione della specificità pediatrica e capacità di interazione nella più ampia comunità scientifica.

A tal riguardo noto che la Società Italiana Malattie Respiratorie Infantili "promuove una fattiva collaborazione scientifica, didattica, organizzativa e assistenziale con gruppi e società italiane e straniere". E riferendosi alla Società Italiana di Ricerca Pediatrica (SIRP) di recente costituzione, ricordo che essa "svolge azioni sinergiche, cooperative, complementari e di reciproco interesse con tutte le Società scientifiche nazionali di area pediatrica, tra cui in particolare la Società Italiana di Pediatria e le Società ad essa affiliate". Ma è da notare che Soci della SIRP possono essere anche laureati in Medicina e Chirurgia non specialisti in pediatria (fino al 20% del totale dei Soci) ovvero essere in possesso di altre lauree o lauree specialistiche (fino al 20% del totale dei Soci) purché abbiano svolto "significativa e documentata attività di ricerca scientifica di interesse pediatrico, intesa quale ricerca, di base o applicata, con effetti significativi sulle conoscenze riguardanti la protezione e la cura della salute in età evolutiva".

La comunicazione

Non c'è moderna Società scientifica che non preveda, tra gli obiettivi, un'azione di informazione e sensibilizzazione della pubblica opinione verso i rispettivi obiettivi statutari. Per restare ai due esempi citati, lo Statuto della SIMRI prevede tra l'altro: "promuovere e sviluppare la cultura della educazione mediante strumenti di educazione sanitaria"; e poi: "promuovere la formazione e l'aggiornamento del personale della scuola". E lo Statuto della Società Italiana di Ricerca Pediatrica recita: "svolgere azione divulgativa, di informazione e sensibilizzazione (verso la pubblica opinione, la politica, la società, le pubbliche amministrazioni) sulle questioni che attengono allo sviluppo di nuove conoscenze e alla loro trasmissione e applicazione alla protezione della salute in età evolutiva".

Dando dunque per scontato che le Società scientifiche pediatriche debbano impegnarsi in questo campo, appare opportuno riflettere sulle difficoltà che si incontrano oggi nel nostro Paese.

In primo luogo, se si prescinde dalla comunità degli addetti, c'è un evidente ritardo generale nella cultura scientifica della popolazione rispetto agli altri paesi europei. Lo dimostrano, tra l'altro, le valutazioni internazionali fatte sui risultati dell'insegnamento delle scienze nella scuola italiana (5). Mentre per la scuola elementare i risultati sono al di sopra della media internazionale, segue un progressivo abbassamento durante la scuola media fino a risultati nettamente sotto la media internazionale (agli ultimi posti fra i Paesi più industrializzati). I risultati restano del tutto insoddisfacenti durante gli studi medi superiori.

Aggiungiamo che, sempre secondo le valutazioni internazionali (5), l'Italia è il Paese in cui meno ore in assoluto sono dedicate all'insegnamento delle scienze a livello di scuola media inferiore ed è anche tra i Paesi con i programmi più nozionistici e con strumenti didattici più arretrati. In generale l'immagine della scienza proposta è essenzialmente statica e dogmatica.

C'è dunque un "ritardo italiano" nella capacità di comprensione dei fatti scientifici, al quale si aggiungono altri fattori complicanti la comunicazione in questo campo: la rivoluzione tecnologica in tumultuosa trasformazione; l'imponente presenza di internet che può essere tanto alleato quanto ostacolo alla corretta divulgazione scientifica; le difficoltà nell'utilizzo del linguaggio più appropriato. Le Società scientifiche si trovano nella necessità di superare tale difficoltà, il che richiede un particolare impegno sotto molti aspetti incluso quello della salvaguardia della loro stessa credibilità. Questo chiama in causa l'importanza delle questioni etiche, nella conduzione delle ricerche, nei rapporti con i finanziatori della ricerca, nelle attività congressuali. E chiama anche in causa l'importanza di virtuose alleanze con le associazioni rappresentative della società civile in materia di ricerca scientifica e di sanità.

In conclusione le Società scientifiche di area pediatrica sono chiamate oggi a:

- promuovere la ricerca di interesse pediatrico intesa come produzione di nuova conoscenza con le garanzie della qualità secondo i criteri internazionalmente riconosciuti;
- agire sui soggetti di governo della ricerca per promuovere più sostegno alla ricerca scientifica in generale e a quella di interesse pediatrico in particolare;
- sviluppare maggiori e migliori rapporti tra le specialità pediatriche e tra queste e altri ambiti disciplinari;
- intensificare scambi e interazioni con la comunità scientifica internazionale;
- accrescere e razionalizzare l'impegno nella formazione alla ricerca di interesse pediatrico, inclusa la formazione alle funzioni di coordinamento della ricerca;
- impegnarsi nella comunicazione fra gli addetti e per un rapporto più positivo fra sistema della ricerca pediatrica e società civile.

Ma forse più di ogni altra cosa occorre oggi nel nostro Paese che le Società scientifiche di area pediatrica vogliano e sappiano guardare ai giovani, il che significa non deludere le vocazioni; offrire buona formazione alla ricerca scientifica; favorire l'internazionalizzazione; razionalizzare il rapporto fra formazione e lavoro; promuovere un contesto di "etica nella ricerca"; rispettare il merito a tutti i livelli: nell'accesso alle strutture formative; nel reclutamento; nelle progressioni di carriera; nella valutazione dei progetti di ricerca; nell'accesso alle risorse per la Ricerca.

Bibliografia

1. Boncinelli E. *Il posto della scienza*. Mondadori Editore, Milano, 2004.
2. Rossi P. *Premessa*. In "Storia della Scienza" diretta da P. Rossi, vol. I, UTET, Torino, p. XVI.
3. Boat TF. *The Future of Pediatric Research*. J. Pediatr 2007; 151 (Suppl): S21-S27.
4. Rubino A. *Dove va la pediatria*. Prospettive in Pediatria 2008; 38: 96-101.
5. Mayer M. *Il concetto di literacy scientifica e le indagini internazionali*. In: Siniscalco, Bolletta, Mayer, Pozio (Eds.). *Le valutazioni internazionali e la scuola italiana*. Bologna, Zanichelli, 2008: 279-394.

Loredana Petecchia, Federica Sabatini, Giovanni A. Rossi

Unità Operativa di Pneumologia, I.R.C.C.S. "G. Gaslini", Genova, Italia

Il fumo di sigaretta altera la funzione meccanica di barriera dell'epitelio bronchiale attraverso la disorganizzazione delle giunzioni strette tra le cellule epiteliali

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott.ssa Loredana Petecchia, Unità Operativa di Pneumologia, I.R.C.C.S. "G. Gaslini", Genova; e-mail: loredanapetecchia@ospedale-gaslini.ge.it

Oggetto della ricerca

Il fumo di sigaretta (*cigarette smoke*, CS) contiene molteplici sostanze chimiche dotate di marcate proprietà irritanti e lesive che attraverso vari meccanismi biochimici possono danneggiare l'epitelio delle vie aeree alterandone la normale struttura. Poiché anche in età pediatrica e adolescenziale, l'esposizione passiva e attiva al CS rappresenta un fattore eziologico importante nello sviluppo di patologie respiratorie, abbiamo disegnato uno studio *in vitro* per valutare gli effetti ed i meccanismi attraverso il quale il CS può danneggiare l'integrità dell'epitelio respiratorio. In particolare, abbiamo studiato se e come il CS interferisca sull'organizzazione delle giunzioni strette (*tight junctions*, TJs) che, ancorando le cellule epiteliali tra di loro, ne garantiscono la funzione meccanica di barriera.

Cosa sapevamo prima

Il fumo di sigaretta è costituito da una miscela complessa di composti chimici tra cui proteasi e specie reattive dell'ossigeno che possono danneggiare direttamente gli elementi strutturali delle vie aeree e di attivare/inattivare meccanismi biomolecolari intracellulari alla base dei processi di difesa, crescita e riparazione tissutale (1).

La prima struttura che il CS incontra quando viene inalato è rappresentata dall'epitelio bronchiale, un

vero e proprio organo che, oltre a svolgere un ruolo importante di barriera e di difesa, contribuisce a mantenere il bilancio di fluidi (omeostasi) nelle vie aeree, modulando lo scambio di soluti e di acqua (2). La funzione meccanica di barriera è conferita dalla presenza di strutture proteiche intercellulari che ancorano le cellule epiteliali tra di loro (2, 3) (*Figura 1A*), queste comprendono: a) le giunzioni aderenti; b) le giunzioni comunicanti (*gap junctions*); c) le giunzioni strette (*tight junctions* o TJs) e d) i desmosomi. Le TJs, costituendo la componente più apicale, giocano un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi in tutti gli organismi multicellulari (2). Le TJs sono strutture complesse costituite da proteine transmembranal (occludina e claudina), associate a proteine citosoliche (*zonula occludens*, ZO) (7-9), che legano i filamenti citoscheletrici di actina. Occludina e claudina posseggono una porzione citoplasmatica, quattro domini transmembranal e due *loops* extracellulari che, mediante fattori di trascrizione, modulano la trasduzione di segnali bidirezionali (2-4).

Alterazioni qualitative e quantitative delle TJs sono associate all'insorgenza e alla progressione di numerose patologie umane a carico di differenti organi ed apparati (5). In particolare, nelle vie aeree la distruzione delle TJs da parte di irritanti ambientali

presenti nell'aria altera la funzione meccanica di "barriera" dell'epitelio respiratorio, favorendo infezioni batteriche e/o virali, sensibilizzazione verso sostanze inalate ed iperattività bronchiale (6).

Metodi e risultati della ricerca

Utilizzando due linee di cellule epiteliali bronchiali umane normali (HBECs) e valutando le colture cellulari con un microscopio confocale, abbiamo osservato che l'esposizione a diverse concentrazioni di condensato di fumo di sigaretta (CSC) (5-20%) provocava una disorganizzazione dose e tempo dipendente di ZO-1 nelle TJs (7). Tale effetto, già

rilevabile dopo 24h, era associato ad un'inibizione significativa della crescita cellulare nelle colture esposte alla più alta concentrazione di CSC (20%) per tempi prolungati (48 e 72h). Questi effetti del CSC coinvolgevano il pathway intracellulare "epidermal growth factor receptor (EGFR) - mitogen-activated protein (MEK) - extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2" (Figura 1B), come dimostrato dalla fosforilazione di ERK1/2, mediante la tecnica del western blotting. Inoltre, in presenza di inibitori specifici di EGFR (AG1478) e di MEK (U0126) (Figura 1C) si osservava una significativa inibizione dell'effetto del CSC sull'attivazione di ERK1/2, sulla dissociazione delle TJ e sulla frammentazione del DNA.

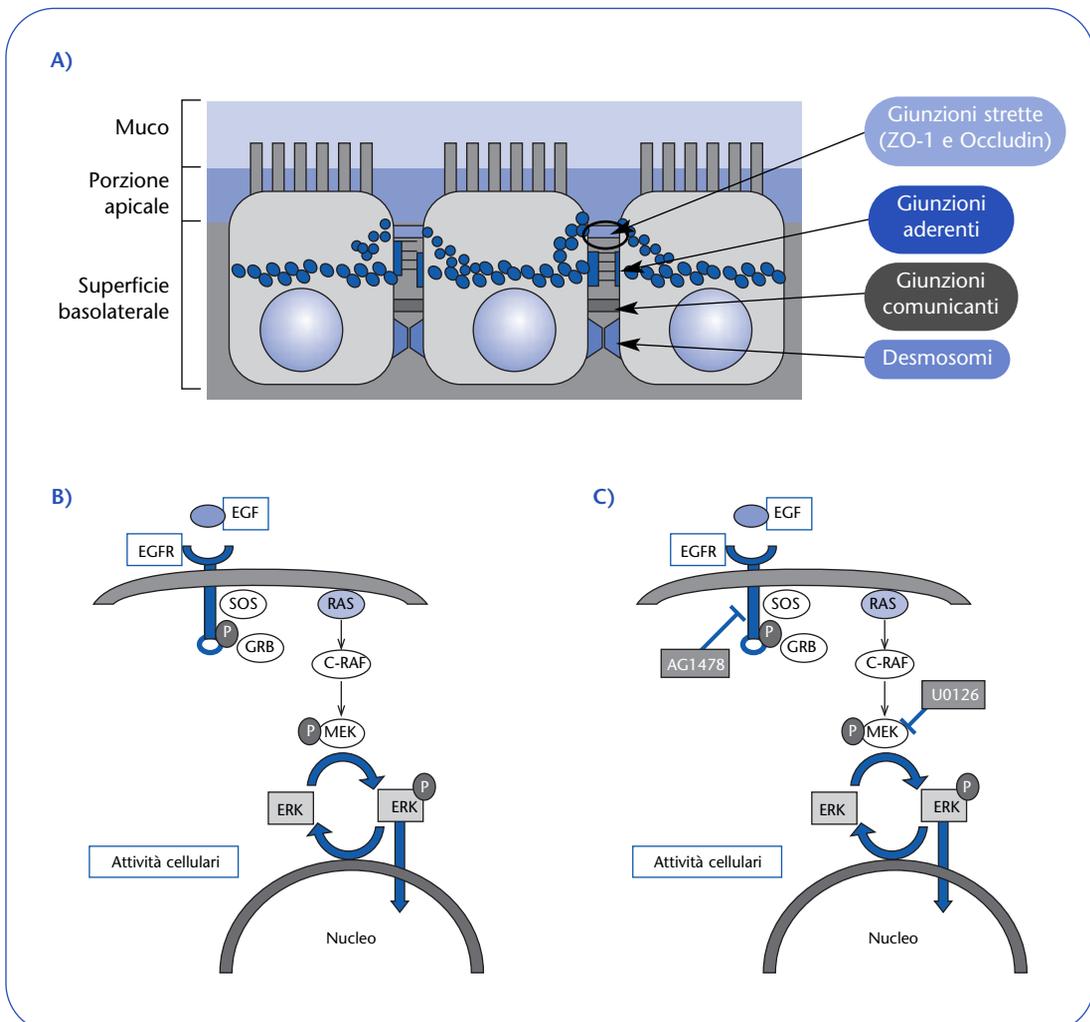


Figura 1 A) Principali tipi di giunzione tra le cellule epiteliali: le giunzioni strette (TJs), le giunzioni aderenti (AJs), i desmosomi e le giunzioni comunicanti. B) L'epidermal growth factor (EGF) legandosi al proprio recettore tirosin-chinasi (EGFR) innesca una serie di fosforilazioni sequenziali delle proteine chinasi (MAPK): RAF, MEK and ERK1/2. ERK 1/2 attivato trasloca nel nucleo e fosforila specifici target coinvolti in diversi processi biologici. C) La cascata EGFR-MEK-ERK1/2 viene bloccata da specifici inibitori per EGFR (AG1478) e MEK (U0126).

Rilevanza clinica

Questi dati contribuiscono ad una migliore comprensione dei meccanismi patogenetici responsabili della disorganizzazione delle TJs nell'epitelio bronchiale in seguito ad esposizione CS. Non vi è dubbio che altre sostanze irritanti e lesive presenti nell'aria ambiente possano indurre danni simili all'epitelio respiratorio attraverso il medesimo *pathway* intracellulare, favorendo infezioni, sensibilizzazione a proteine eterologhe (allergeni) ed

iperreattività bronchiale. L'approfondimento dei meccanismi coinvolti nelle alterazioni strutturali dell'epitelio bronchiale in seguito all'esposizione da CS potrebbe avere importanti riscontri dal punto di vista non solo patogenetico ma anche terapeutico. È infatti da valutare se farmaci, da utilizzare per il trattamento delle broncopneumopatie acute e croniche, possano inibire la disorganizzazione delle TJs nell'epitelio, agendo sulla cascata EGFR-MEK-ERK1/2.

Bibliografia

1. Rennard S, Daughton D. *Cigarette smoking and disease*. In: Pulmonary diseases and disorders. McGraw Hill ed. New York: J. A. Elias, J. A. Fishman, M. A. Grippi, L. R. Kaiser, and R. M. Senior, editors, 1998.
2. Schneeberger EE, Lynch RD. *The tight junction: a multifunctional complex*. Am J Physiol Cell Physiol 2004; 286: 1213-1228.
3. Madara J. *Regulation of the movement of solutes across tight junctions*. Annu Rev Physiol 1998; 60: 143-159.
4. Gonzalez-Mariscal L, Namorado M, Martin D, et al. *Tight junction proteins ZO-1, ZO-2, and occludin along isolated renal tubules*. Kidney Int 2000; 57: 2386-2402.
5. Vedula SR, Lim TS, Kausalya PJ, et al. *Biophysical approaches for studying the integrity and function of tight junctions*. Mol Cell Biomech. 2005; 2: 105-123.
6. Holgate ST. *Epithelium dysfunction in asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2007;120: 1233-1244.
7. Petecchia L, Sabatini F, Varesio L, et al. *Bronchial airway epithelial cell damage following exposure to cigarette smoke includes disassembly of tight junction components mediated by the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway*. Chest 2009; 135: 1502-1512.

Gian Luigi Marseglia, Davide Caimmi, Silvia Caimmi, Alessia Marseglia, Chiara Valsecchi, Antonietta Avanzini, Fabio Pagella, Elina Matti, Annamaria Castellazzi

Fondazione I.R.C.C.S Policlinico "San Matteo", Università di Pavia

Fisiologia e patologia del tessuto adenoideo

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Gian Luigi Marseglia, Clinica Pediatrica, Fondazione I.R.C.C.S Policlinico "San Matteo", Università di Pavia, Ple Golgi 2, 27100, Pavia; e-mail: gl.marseglia@smatteo.pv.it

Oggetto della ricerca

Accade spesso, negli ambulatori di Pneumologia e di Immunologia pediatrica che un paziente giunga all'attenzione dello specialista per infezioni ricorrenti delle alte vie respiratorie o con un quadro clinico fortemente suggestivo per una possibile infiammazione od infezione delle adenoidi. Secondo la nostra esperienza e in base agli studi già condotti dal nostro gruppo e tutt'ora in corso, il Pediatra dovrebbe raccogliere una dettagliata anamnesi fisiologica e patologica del paziente, verificare la concomitanza di uno stato allergico ed eseguire una fibroendoscopia nasale, così da ottenere sia una diagnosi accurata, sia campioni di materiale biologico per verificarne una eventuale colonizzazione batterica e/o virale. La fibroendoscopia risulta decisamente fondamentale, tenuto conto anche della elevata quantità di foci di purulenza al cospetto di numerose infezioni adenoidee che risultano tuttavia clinicamente non palesi.

Infatti, sono proprio le tonsille e le adenoidi, ogniqualvolta batteri o virus raggiungono la cavità nasale, a giocare un ruolo importante, a livello immunitario, per combattere tali agenti, essendo posizionati strategicamente in una zona critica delle alte vie respiratorie.

In alcuni nostri studi precedenti abbiamo sottolineato come bambini esposti a fumo passivo, piuttosto che atopici, o bambini con infezioni respiratorie ricorrenti mostrino livelli di CD8+ in grado di produrre IFN- γ minori rispetto alla popolazione normale (1-3).

Alla luce di quanto fin'ora osservato, intendiamo continuare a spingere la nostra ricerca in questa direzione, per chiarire come il sistema immunitario adenoideo si modifichi in pazienti con infezioni ricorrenti (soprattutto otiti) ed in pazienti atopici e per chiarire il significato e l'importanza dell'adenoidite in età pediatrica.

Cosa sapevamo prima

Il sistema MALT (*Mucosal-Associated Lymphoid Tissues*) delle alte vie respiratorie è disposto in modo circolare intorno all'anello di Waldeyer, che risulta quindi posizionato strategicamente per lo sviluppo di una risposta immunitaria di tipo locale. L'anello di Waldeyer si sviluppa peculiarmente nel corso dell'infanzia, in un periodo quindi in cui lo spazio oro-naso-faringeo non è ancora completamente sviluppato. Proprio per questo, l'infiammazione delle tonsille e delle adenoidi, con conseguente ipertrofia di tali tessuti, è uno dei problemi più comuni che il Pediatra deve affrontare (4).

L'adenoidite, patologia su cui si fondano i nostri attuali studi, ha un quadro clinico molto simile a quello della rinosinusite, specialmente nella prima infanzia, senza presentare alcun segno di vero significato patognomico (5). L'unico sistema che permette effettivamente di porre una diagnosi è l'endoscopia nasale, che permette infatti di visualizzare chiaramente la regione adenoidea, anche nei bambini più piccoli e in modo minimamente invasivo (6).

Uno squilibrio fra le difese immunologiche e non immunologiche (come le mucine), parallelamente

ad una aumentata resistenza batterica, può portare sia alla colonizzazione sia alla persistenza di batteri patogeni a livello della mucosa o proprio delle adenoidi e tonsille (7). Infatti, una volta colonizzata la mucosa, i batteri (soprattutto *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, and *S. pneumoniae*) si possono organizzare in biofilm e le adenoidi *in primis* possono quindi assumere la funzione di *reservoir* batterico. Infatti, tale capacità dei batteri di organizzarsi in biofilm permette loro una protezione sia dalle difese immunitarie dell'ospite sia dagli antibiotici, predisponendo quindi i pazienti allo sviluppo di infezioni delle vie respiratorie (8, 9).

Detto ciò, risulta chiaro come l'adenoidite possa essere essa stessa la causa di infezioni ricorrenti o croniche, soprattutto a livello dell'orecchio medio, oltre ad essere anche associata, se accompagnata da ipertrofia tissutale, da un'ostruzione della tuba di Eustachio. L'ostruzione meccanica della tuba conduce in seconda istanza ad una possibile disfunzione dell'orecchio medio, correlabile anche al rilascio di mediatori chimici da parte delle adenoidi, secondo quanto postulato nella teoria dell'*adenoid mediator release*. Tale teoria vede nelle adenoidi un potenziale sito di rilascio di mediatori soprattutto allergici, suggerendo un'associazione importante fra l'atopia e la patologia dell'orecchio medio. Inoltre, i pazienti con otite media con *effusion* mostrano un numero aumentato di mastociti a livello adenoidico (10). Conseguentemente, una reazione di ipersensibilità immediata può scatenare la degradazione di tali cellule, con conseguente rilascio di istamina e di altri mediatori allergici (10).

Metodi e risultati della ricerca

Il nostro gruppo sta eseguendo studi in pazienti che presentano sintomi persistenti di ostruzione nasale. Tali pazienti vengono quindi sottoposti a

fibroendoscopia nasale, per discernere se soffrono di rinosinusite, ipertrofia adenoidea, o adenoidite, dato che una semplice valutazione clinica non può distinguere fra tali quadri patologici. I risultati provvisori mostrano come spesso quadri di rinosinusite si sovrappongano a quadri di adenoidite (>20% dei pazienti fin'ora selezionati). L'adenoidite sembra più tipica della prima e della seconda infanzia, mentre la rinosinusite sembra mostrare simile incidenza anche in età adolescenziale. L'infiammazione delle adenoidi sembra quindi essere un problema più tipico del bambino piccolo, forse per la sua maggiore vulnerabilità nei confronti delle infezioni respiratorie ricorrenti.

Nei bambini più piccoli, fra quelli affetti anche da otite, più del 50% mostra anche un quadro endoscopico di adenoidite. Tale associazione sembra ancora più forte nei pazienti di età scolare, ma pre-adolescenziale. Sono ancora in corso valutazioni del grado di associazione fra l'adenoidite e l'atopia.

Rilevanza clinica

Sono certamente necessari altri studi per valutare la possibile associazione fra l'adenoidite e le patologie delle alte vie respiratorie, soprattutto a carico dell'orecchio medio, e quelle su base allergica. Fin'ora, infatti, la nostra conoscenza circa l'interazione fra tali malattie rimane superficiale. In tutto ciò occorre aggiungere il ruolo, ormai verificato come fondamentale, dei biofilm batterici e di fattori non infettivi (come una disfunzione della tuba o patologie anatomiche).

Quindi, anche se la nostra conoscenza circa tale specifica condizione clinica rimane decisamente limitata, stiamo cercando di fornire una migliore comprensione sul significato dell'adenoidite e sul ruolo che essa gioca nei meccanismi che portano allo sviluppo di patologie tipiche dell'età pediatrica.

Bibliografia

1. Avanzini AM, Castellazzi AM, Marconi M, et al. *Children with recurrent otitis show defective IFN gamma-producing cells in adenoids.* *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 523-526.
2. Avanzini MA, Ricci A, Scaramuzza C, et al: *Deficiency of IFN gamma producing cells in adenoids of children exposed to passive smoke.* *Int J Immunopathol Pharmacol* 2006, 19: 609-616.
3. Marseglia GL, Avanzini MA, Caimmi S, et al: *Passive exposure to smoke results in defective interferon-gamma production by adenoids in children with recurrent respiratory infections.* *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29: 427-432.
4. Casselbrant ML. *What is wrong in chronic adenoiditis/tonsillitis: anatomical considerations.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49: S113-S135.
5. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, et al: *The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71: 581-583.
6. Tosca MA, Riccio AM, Marseglia GL, et al. *Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology.* *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 609-615.
7. Ricci A, Avanzini MA, Scaramuzza C, et al. *Toll-like receptor 2-positive and Toll-like receptor 4-positive cells in adenoids of children exposed to passive smoking.* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 631-632.
8. Kilty SJ, Desrosiers MY. *The role of bacterial biofilms and the pathophysiology of chronic rhinosinusitis.* *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 227-233.
9. Marseglia GL, Pagella F, Caimmi D, et al: *Increased risk of otitis media with effusion in allergic children presenting with adenoiditis.* *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008, 138: 572-575.
10. Abdullah B, Hassan S, Sidek D, et al. *Adenoid mast cells and their role in the pathogenesis of otitis media with effusion.* *J Laryngol Otol* 2006; 120: 556-560.

Luana Nosetti¹, Michela Gaiazzi¹, Alessandra Cristina Niespolo¹, Ramona Consuelo Maio², Franca Marino², Marco Cosentino², Luigi Nespoli¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, ²Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi dell'Insubria, Clinica Pediatrica "F. del Ponte", Varese

Variazioni circadiane di citochine e cortisolo in bambini con OSAS

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Luigi Nespoli, c/o U.O. Pediatria Ospedale "Filippo Del Ponte" Via Filippo Del Ponte 19, 21100 Varese; e-mail: luigi.nespoli@uninsubria.it

Oggetto della ricerca

La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è caratterizzata da episodi prolungati di ostruzione intermittente parziale o completa delle alte vie aeree durante il sonno, che disturbano la ventilazione notturna e che conducono a sonno frammentato, ipossimemia e/o ipercapnia.

Lo stress ipossico presente nei soggetti con OSAS può condurre all'attivazione della cascata infiammatoria (1). Il nostro studio è stato pensato e sviluppato per individuare eventuali differenze significative in soggetti pediatrici con OSAS rispetto ai coetanei sani in termini di produzione di TNF- α , IL-1 β e della cortisolemia. Una possibile correlazione tra variazioni circadiane di cortisolo e di citochine è stata dimostrata da diversi studi nell'adulto, ponendo quindi come ipotesi una possibile correlazione tra i due diversi sistemi anche in età pediatrica.

Cosa sapevamo prima

Negli ultimi anni la OSAS è stata identificata come un fattore di rischio per patologie cardiovascolari nei pazienti adulti (2, 3). In questi, aumenta il rischio di sviluppare una risposta infiammatoria che conduce alla disfunzione endoteliale e all'aterogenesi, importanti fattori di rischio di malattia cardiovascolare.

Numerosi studi della letteratura hanno documentato il ruolo dei processi infiammatori a carico dell'endotelio vasale nella patogenesi dell'aterosclerosi in generale: alcuni marcatori dell'infiammazione quali

i livelli di ICAM-1, TNF- α , IL-6, IL-8 e PCR sono associati ad un aumentato rischio cardiovascolare (7).

Nei bambini con OSAS gli studi non sono così numerosi, ma alcuni autori hanno evidenziato una alterazione nella geometria del ventricolo sinistro ed una riduzione della sua contrattilità, entrambe dipendenti dal grado della patologia respiratoria sottostante, oltre che ad un aumento della pressione sanguigna (4-6). Sono state altresì dimostrate alterazioni delle variazioni circadiane di citochine e cortisolo (1).

Questo sembrerebbe suggerire che, analogamente ai soggetti adulti, anche nei bambini con OSAS potrebbe esserci un aumentato rischio di una risposta infiammatoria e di malattia cardiovascolare nelle età successive.

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati reclutati 16 bambini (8), suddivisi in due gruppi: 10 pazienti con OSAS e 6 controlli di età e sesso confrontabili.

Il gruppo dei pazienti con OSAS risulta costituito da 3 maschi e 7 femmine, di età media $5 \pm 2,6$ anni. Il gruppo dei controlli è costituito da 2 maschi e 4 femmine, di età media $6,8 \pm 2$ anni, inviati per sospetto disturbo respiratorio nel sonno, nei quali l'indagine polisomnografica è risultata normale.

Tutti i bambini durante il ricovero sono stati sottoposti a registrazione polisomnografica completa a 12 canali e a prelievi seriati per il dosaggio di citochine e cortisolo.

Altezza, peso, BMI, e temperatura corporea non erano significativamente diversi nei pazienti con OSAS e nei controlli.

Per il monitoraggio polisonnografico sono stati utilizzati due tipi di poligrafi equivalenti in termini di funzioni (modelli Siesta ed E-Series, ditta Compumedics). I canali utilizzati durante la registrazione sono stati: flusso nasale, movimenti toraco-addominali, russamento, saturazione transcutanea di O₂, elettroencefalogramma, elettro-oculogramma, elettromiografia dei muscoli respiratori accessori e elettrocardiogramma.

La durata media delle registrazioni è stata di 555 minuti nei soggetti con OSAS e di 478,3 minuti in nei controlli, la SpO₂ media di 94,89% e di 97,66%, la SpO₂ minima di 80,83 % e 93,83%, il RDI (*Respiratory Distress Index*) 9,5 eventi/ora nei soggetti con OSAS e 2,9 eventi/ora nei controlli. La *sleep efficiency* e l'architettura del sonno si sono dimostrate adeguate in tutti i soggetti considerati.

In tutti i piccoli pazienti i campioni di sangue sono stati prelevati alle ore previste (24.00, 02.00, 08.00, 14.00) mediante l'utilizzo di un catetere venoso periferico eparinato e lasciato *in situ*.

La cortisolemia è stata dosata con metodica radioimmunologica (Cortisol Bridge kit; Adaltis, Italia) presso il Laboratorio di Medicina Nucleare dell'Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi di Varese. I livelli del cortisolo sono risultati superiori nei soggetti con OSAS a tutte le ore considerate (h. 24.00: 62,7 pg/ml vs 33,83 pg/ml; h. 02.00: 69 pg/ml vs 40 pg/ml; h. 08.00: 192 pg/ml vs 159,83 pg/ml, h. 14.00: 114,8 pg/ml vs 68,5 pg/ml), mentre il ritmo circadiano dell'ormone è rimasto inalterato in entrambi i gruppi.

Il dosaggio delle citochine è stato invece effettuato presso il Dipartimento di Farmacologia Clinica dell'Università degli Studi dell'Insubria. Le cellule mononucleate circolanti (PBMC) sono state isolate dai campioni di sangue venoso e poste poi in incubazione per 24 ore in terreno RPMI 1640, siero fetale bovino ed antibiotico a 37°C in atmosfera contenente CO₂: 5%, O₂: 21%. Sono state

poste in coltura 2 × 10⁶ cellule per campione ematico: 1 × 10⁶ cellule è stato stimolato con fitoemoagglutinina (PHA), mentre l'altro milione di cellule, controllo, è stato posto in coltura senza aggiunta di stimolo.

La concentrazione di citochine nel plasma e nel sovrantante colturale è stata poi dosata con tecnica ELISA (Biotrak ELISA System, GE Healthcare). Il dosaggio dei livelli plasmatici di citochine ha mostrato livelli maggiori nei controlli rispetto ai soggetti con OSAS. Nei soggetti con OSAS, i PBMC stimolati con PHA hanno mostrato una risposta minore rispetto alle cellule dei controlli in termini di produzione di TNF- α (P <0,01 alle ore 2:00, P <0,05 alle ore 8:00), mentre la risposta allo stimolo in termini di produzione di IL-1 β si è dimostrata sovrapponibile tra i due gruppi di pazienti. La produzione di citochine nel sovrantante colturale in condizioni basali si è dimostrata maggiore nei soggetti con OSAS, per ciò che concerne la produzione di TNF- α , mentre per IL-1 β i risultati si sono dimostrati pressochè sovrapponibili (*Figura 1*).

Rilevanza clinica

I nostri risultati hanno dimostrato che nei soggetti in età pediatrica, così come nell'età adulta, è presente un'attivazione del *pathway* infiammatorio, soprattutto per quanto riguarda la produzione di TNF- α . L'aumento della cortisolemia nei soggetti con OSAS potrebbe derivare da una possibile attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene in risposta allo stimolo infiammatorio determinato dall'ipossia cronica.

La ridotta risposta allo stimolo PHA, nei soggetti con OSAS, nonostante un'aumentata produzione del TNF- α in condizioni basali, potrebbe avere la stessa interpretazione. Ulteriori studi sono necessari per correlare questa alterazione della reattività *in vitro* dei linfociti con la maggiore incidenza di infezioni a livello delle alte vie aeree che si riscontrano in questi pazienti.

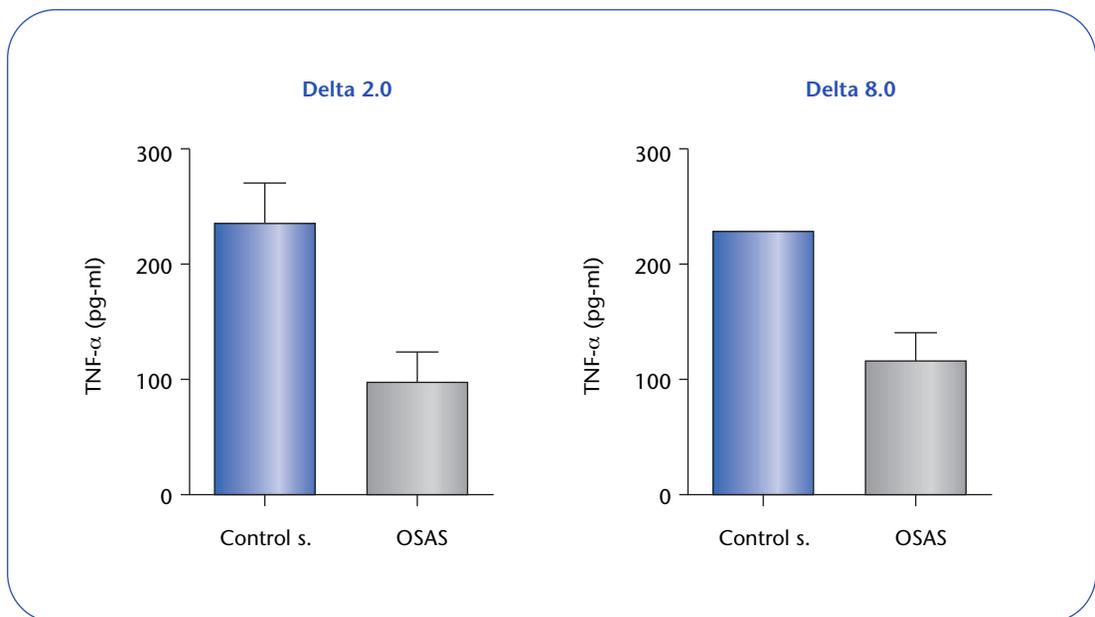


Figura 1 Delta alle ore 2:00 e alle ore 8:00. (Delta= Concentrazione TNF- α nei campioni stimolati con PHA - concentrazione TNF- α nei campioni non stimolati).

Bibliografia

- Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1080-1086.
- Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res* 2001; 2: 315-319.
- Lattimore JD, Celermajer DS, Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1429-1437.
- Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1098-1103.
- Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, et al. 2004. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 950-956.
- Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 157: 901-904.
- Ryan S, McNicholas WT. Inflammatory cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009; 7: 76-81.
- Nosetti L, Gaiazzi M, Niespolo AC, et al. OSAS in children: cytokine and cortisol circadian levels. *Eur Respir J* 2009; 34 (suppl): 37s.

Diego G. Peroni, Giorgio L. Piacentini, Alessandro Bodini, Elisa Cametti, Alessandra Coghi, Attilio L. Boner

Clinica Pediatrica di Verona

L'asma in bambini in età prescolare in Italia: prevalenza, fattori di rischio e utilizzo delle risorse sanitarie

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Diego Peroni, Clinica Pediatrica di Verona, Policlinico "GB Rossi", P.le L. A. Scuro, 10 37134, Verona; e-mail: peroni.diego@tiscali.it

Oggetto della ricerca

Lo scopo del nostro studio (1) è stato quello di rilevare, nei bambini di età prescolare, la prevalenza di respiro sibilante dalla nascita e nell'ultimo anno, la percentuale di bambini con respiro sibilante negli ultimi 12 mesi che aveva avuto una diagnosi di asma e i fattori di rischio per asma. È stato inoltre valutato l'utilizzo di farmaci antiasmatici e l'impiego delle risorse sanitarie.

Cosa sapevamo prima

In tutto il mondo l'asma bronchiale è sotto diagnosticato e sotto trattato. La gestione e il trattamento non ottimali di questa malattia si associano a perdita di giorni di scuola e a elevati costi sociali dovuti agli accessi al pronto soccorso e a visite non programmate (1).

In Italia infatti la spesa associata alla malattia assorbe circa l'1-2% della spesa sanitaria totale, soprattutto in caso di malattia mal controllata. Inoltre il 31% delle assenze scolastiche è associato all'asma, così come il 31% degli accessi al Pronto Soccorso e il 19% dei ricoveri (2, 3).

Data la rilevanza del problema sono state elaborate diverse linee guida: nonostante questo, tuttavia, non si riscontra un significativo miglioramento nella diagnosi e nel trattamento dell'asma. Risulta pertanto evidente che l'aderenza a tali indicazioni rimane scarsa.

In letteratura, la prevalenza e i fattori di rischio di respiro sibilante e asma bronchiale e l'utilizzo di

risorse sanitarie associate a queste patologie sono stati già ampiamente studiati nei bambini in età scolare ma non in bambini in età prescolare, soprattutto nel nostro paese (4).

Metodi e risultati della ricerca

Abbiamo condotto uno studio osservazionale su 1.402 bambini dai 3 ai 5 anni che frequentavano la scuola materna a Verona. Per l'indagine è stato utilizzato il questionario ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) a cui sono state aggiunte domande su fattori di rischio, diagnosi di asma, episodi di riacutizzazione, trattamento e utilizzo di risorse sanitarie. Inoltre la sensibilizzazione allergica ai comuni allergeni è stata valutata mediante prick test cutanei.

Dalla nostra ricerca (1) è emerso che la prevalenza di bambini con "respiro sibilante nei 12 mesi precedenti" era del 12,1% e la prevalenza di bambini "con diagnosi di asma fatta da un medico" era dell' 8,6%, con un trend crescente all'aumentare dell'età. Vi era inoltre una maggiore probabilità che fosse effettuata la diagnosi da parte del medico in presenza di rinite e familiarità per atopìa. Solamente il 4,7% dei bambini aveva avuto sia respiro sibilante che diagnosi di asma negli ultimi 12 mesi.

Abbiamo inoltre riscontrato che i fattori di rischio per respiro sibilante sono la rinite, la familiarità per atopìa, la sensibilizzazione agli acari della polvere e ai pollini e la dermatite atopica.

Per quanto riguarda la terapia, il nostro studio ha evidenziato che spesso l'asma è sotto-trattata: infatti il 27,3% dei bambini con diagnosi di asma e solo il 4,9% dei bambini con respiro sibilante senza diagnosi di asma aveva ricevuto un trattamento regolare (trattamento continuativo per almeno tre mesi) nell'anno precedente (1).

Inoltre, tra i bambini con più di 4 episodi di respiro sibilante nell'ultimo anno la diagnosi di asma era molto più frequente rispetto al gruppo che aveva avuto un numero inferiore di episodi di respiro sibilante, ma nonostante ciò il 68,6% di questi non riceveva un trattamento regolare. Questo si verificava sebbene in bambini con diagnosi di asma venissero effettuate visite di controllo più frequenti rispetto a quelli senza tale diagnosi. È interessante notare che il numero di accessi al pronto soccorso negli ultimi 12 mesi non differiva significativamente nei due gruppi (83,3% vs 82,5%), sottolineando come il problema sia da ricercare non solo nella mancata diagnosi ma anche nell'adeguatezza del trattamento.

Questa problematica medica incide sull'utilizzo delle risorse sanitarie e ha un importante impatto a livello sociale ed economico. Nel nostro studio,

infatti, il 68% dei bambini con diagnosi di asma aveva perso giorni di scuola a causa del respiro sibilante, contro il 50% circa dei bambini senza diagnosi di asma ($p=0,02$; inoltre, una percentuale non trascurabile di genitori (36%) aveva perso giorni di lavoro a causa dei problemi respiratori del figlio (Figura 1) (1).

Rilevanza clinica

Questi risultati ci inducono a focalizzare l'attenzione soprattutto sul problema della mancata diagnosi e del sotto-trattamento dell'asma. Infatti la diagnosi di asma non viene effettuata in un consistente numero di pazienti sintomatici che pertanto non vengono adeguatamente trattati; tuttavia, come abbiamo già evidenziato, una maggiore accuratezza nel fare diagnosi non è sempre accompagnata da un'altrettanto accurata terapia, con conseguenti frequenti esacerbazioni e utilizzo di risorse sanitarie, che infatti non differiscono tra il gruppo dei pazienti con e senza diagnosi. Dobbiamo però considerare che in età prescolare il respiro sibilante non allergico è spesso indotto da infezioni virali ed è pertanto meno responsivo al

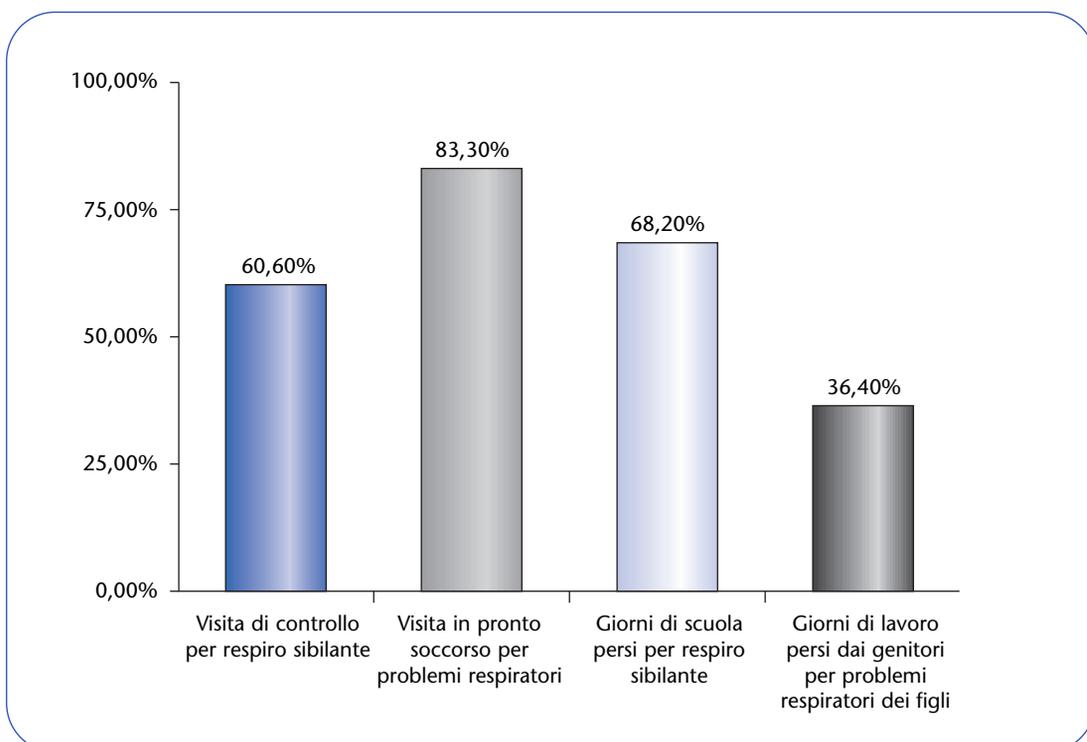


Figura 1 Visite di controllo e in pronto soccorso e giorni di scuola e di lavoro persi negli ultimi 12 mesi in bambini di età prescolare con diagnosi di asma.

convenzionale trattamento con anti-asmatici; quindi le esacerbazioni possono essere frequenti nonostante la terapia.

Questi dati ci spingono a riflettere sulle possibili cause dell'inadeguata gestione della patologia; precedenti pubblicazioni ci dicono che frequentemente sia i genitori che i pediatri sottostimano la gravità della malattia (5, 6). È stato inoltre osservato che i sintomi da soli non riflettono completamente la severità dell'asma, per definire la quale vanno considerate anche altre variabili quali la funzionalità polmonare e la necessità di consumo di farmaci.

In quasi nessuno dei nostri bambini con respiro sibilante era stata effettuata una valutazione della funzionalità polmonare nonostante espirazioni forzate riproducibili e valide possano essere ottenute nel 50-90% dei bambini dai 3 ai 5 anni di età (7). Frequentemente l'uso della spirometria può apportare ulteriori benefici nella gestione del paziente e fornire informazioni riguardo al rischio di attacchi asmatici (8).

I medici sono soliti indagare circa la presenza di respiro sibilante ma spesso tralasciano di chiedere al paziente e ai genitori se sono presenti eventuali

sintomi notturni, che sono invece parametri più significativi per classificare l'asma come severa e persistente (9). Quindi il medico spesso sbaglia nel porre le domande corrette, non solo prima che la diagnosi di asma sia stata formulata, ma anche durante il *follow-up* della malattia. Inoltre in una sostanziale percentuale di casi non viene approfondito l'impatto della patologia sulle attività della vita quotidiana e almeno nel 40% dei casi non viene indagata la presenza di broncospasma indotto dall'esercizio (10).

Nella pratica clinica, quindi, dovrebbero essere adottate di routine una serie di domande che esplorino le varie manifestazioni della malattia, in modo che sia chiaro a genitori e pazienti quali sono le problematiche sulle quali focalizzare maggiormente l'attenzione, al fine di migliorare la *compliance* alla terapia.

In conclusione, una migliore aderenza alle linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'asma si può riflettere non solo in un ovvio beneficio clinico per il paziente, ma anche in un minor numero di accessi al pronto soccorso e di visite non programmate, riducendo in tal modo gli elevati costi sociali della malattia.

Bibliografia

1. Peroni DG, Piacentini GL, Bodini A, et al. *Preschool asthma in Italy: prevalence, risk factors and health resource utilization*. *Respir Med* 2009; 103: 104-108.
2. Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, et al. *Asthma control and differences in management practices across seven European countries*. *Resp Med* 2002; 96: 142-149.
3. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, et al. *The Asthma Insight and Reality in Europe (AIRE) study*. *Eur Resp J* 2000; 16: 802-807.
4. Haby MM, Peat JK, Marks JB, et al. *Asthma in preschool children: prevalence and risk factors*. *Thorax* 2001; 56: 589-595.
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *British Thoracic Society "British Guidelines on the management of asthma"*. *Thorax* 2003; 58 (suppl.): i1-i94.
6. Doerschug KC, Peterson MW, Dayton CS, et al. *Asthma guidelines: an assessment of physician understanding and practice*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1735-1741.
7. Eigen H, Bieler H, Grant D, et al. *Spirometric pulmonary function in healthy preschool children*. *Am J Resp Crit Care Med* 2001; 163: 619-623.
8. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. *FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population*. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 61-67.
9. Colice GL, Burgt JV, Song J, et al. *Categorizing asthma severity*. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1962-1967.
10. Richards W. *Hospitalization of children with status asthmaticus: a review*. *Pediatrics* 1989; 84: 111-118.

Eugenio Baraldi, Marta Lusiani, Chiara Cardarelli, Eva Temporin, Gea Bonetto, Silvia Carraro, Marco Filippone

Università degli Studi di Padova, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica

Funzionalità respiratoria nella displasia broncopolmonare: il follow-up di Padova

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Eugenio Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Obiettivo della ricerca

L'obiettivo dello studio è la valutazione longitudinale della funzionalità respiratoria a partire dalla nascita fino all'adolescenza in un gruppo di soggetti nati prematuri con peso basso (<1.250 grammi) che hanno sviluppato displasia broncopolmonare (BPD) (1).

Cosa sapevamo prima

La BPD è la malattia respiratoria cronica che consegue ad un danno polmonare non risolto contratto in epoca neonatale (2). Nei paesi industrializzati la BPD è la più comune malattia respiratoria cronica dei primi anni di vita. La sua incidenza è rimasta pressoché costante nei 40 anni trascorsi dalla sua descrizione originaria nel 1967, ma nel tempo sono emersi nuovi meccanismi di danno polmonare, che hanno portato allo sviluppo di forme particolari di BPD (3, 4). L'espressione clinica della malattia nei primi mesi o anni di vita invece, non è molto cambiata, ed è caratterizzata da rilevanti problemi respiratori (ossigenodipendenza prolungata, scompenso respiratorio in occasione di infezioni delle vie aeree, wheezing ricorrente, tosse cronica). A partire dall'età scolare queste manifestazioni tendono a ridursi progressivamente, e la malattia a diventare spesso clinicamente quiescente (2).

Per quanto riguarda la funzionalità respiratoria, tuttavia, la BPD risulta, dall'età scolare fino alle soglie dell'età adulta, associata a significative alterazioni

ventilatorie di tipo ostruttivo, evidenziabili alla spirometria come riduzione degli indici di limitazione al flusso delle vie aeree (FEV1) (5). A questa alterazione a riposo spesso si associa una ridotta *performance* cardio-respiratoria (6).

Il significato prognostico di queste alterazioni funzionali è dibattuto, e rappresenta una delle più importanti problematiche relative alla salute respiratoria a distanza dopo nascita pretermine. Negli ultimi anni è aumentata la consapevolezza che queste alterazioni potrebbero rappresentare la spia di un problema respiratorio non risolto, destinato ad avere ripercussioni in età adulta, con la possibilità che questi pazienti possano sviluppare un nuovo fenotipo di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Naturalmente si sa ancora poco sul decorso della funzionalità respiratoria nei soggetti nati pretermine oltre l'adolescenza perché è solo in questi ultimi anni che un consistente numero di persone nate prematuramente si avvicina all'età adulta. Per questo motivo la raccolta di dati longitudinali in soggetti nati prematuramente con BPD rappresenta una preziosa chiave di lettura di quale possa essere l'evoluzione nel tempo della funzionalità respiratoria in questi pazienti.

Nel nostro centro è attivo dal 1990 un programma di *follow-up* per i bambini nati pretermine, nell'ambito del quale un gruppo di bambini è stato studiato con valutazioni seriate di funzionalità respiratoria a partire dai primi giorni di vita. La

valutazione ripetuta nel tempo di questa coorte di bambini con storia di BPD ha portato a osservazioni inedite, e contribuito alla comprensione della storia naturale di questa malattia.

Per prima cosa è stato visto che la meccanica respiratoria (*compliance*, resistenza del sistema respiratorio) è notevolmente alterata nei primi mesi di vita nei bambini con BPD (5). Alcune di queste alterazioni sono destinate a migliorare gradualmente, fino a normalizzazione quasi completa entro 2-3 anni dalla nascita. D'altro canto però questo miglioramento non corrisponde ad un recupero della funzionalità delle vie aeree. L'analisi dell'espiazione forzata (V_{maxFRC}), ottenuta mediante tecnica della compressione toracica, ha dimostrato che molti dei bambini con BPD da noi seguiti presentavano, all'età di 24 mesi, un importante grado di ostruzione a carico delle vie aeree (5). Questo tipo di ostruzione bronchiale si è dimostrato importante dal punto di vista prognostico. In un successivo studio quando gli stessi bambini avevano raggiunto l'età di 8 anni, molti presentavano valori spirometrici marcatamente diminuiti rispetto al normale, e i bambini con i valori più bassi erano gli stessi che già avevano il maggior grado di broncoostruzione all'età di 2 anni (7). Questi dati suggeriscono che nei pazienti affetti da BPD il danno polmonare consiste in una lesione irreversibile delle vie aeree, e che già all'età di 2 anni è possibile identificare i bambini con prognosi respiratoria peggiore.

Ma cosa succede andando ancora avanti nel tempo? È possibile che si attui un recupero funzionale con la crescita, o è invece ipotizzabile che le alterazioni più gravi rilevate precocemente possano essere associate a uno sviluppo respiratorio inadeguato?

Per rispondere a queste domande abbiamo effettuato una nuova valutazione della funzionalità respiratoria, sempre nello stesso gruppo di bambini con BPD, all'età di 15 anni, quindi in un momento in cui normalmente si assiste a un'importante crescita somatica e in cui è atteso un rapido incremento di funzionalità respiratoria fino al valore massimo, che ogni individuo raggiunge intorno ai 20 anni.

Metodi e risultati della ricerca

La rivalutazione della nostra coorte di bambini con BPD ha mostrato la persistenza, anche all'età di 15 anni, di una significativa limitazione al flusso delle vie aeree, di grado simile a quello registrato

a 8 anni di età (1). Analizzando i dati in maggior dettaglio, però, è stato possibile riconoscere due *pattern* nettamente distinti nell'andamento della funzionalità respiratoria nel tempo. Una parte dei bambini partecipanti allo studio, infatti, ha mostrato un buon ritmo di crescita del polmone durante il periodo di osservazione; altri, invece, hanno mostrato un deterioramento significativo della funzionalità polmonare. Il fattore che risulta correlato al differente andamento della funzionalità respiratoria nel tempo è ancora una volta il grado di broncoostruzione misurato a 2 anni: i bambini con deterioramento funzionale dall'età di 8 all'età di 15 anni sono quelli che a 2 anni avevano il grado più severo di compromissione della pervietà delle vie aeree.

Un aspetto particolare del nostro studio è l'aver incluso, come popolazione di controllo, un gruppo di bambini sani nati a termine, seguiti anch'essi con valutazioni seriate della funzionalità respiratoria dagli 8 ai 15 anni. L'utilizzo di un gruppo di controllo seguito longitudinalmente è un aspetto che ha pochi confronti in letteratura, ed è considerato particolarmente importante per garantire una corretta interpretazione dei dati nelle ricerche che valutano un *follow-up* respiratorio.

Per distinguere l'effetto della prematurità di per sé sul successivo andamento della funzionalità respiratoria abbiamo inoltre seguito per lo stesso arco di età anche un gruppo di bambini nati prematuri che non avevano sviluppato BPD. I valori spirometrici di questi bambini si sono mantenuti nel tempo a valori intermedi tra quelli dei controlli sani e quelli dei bambini con BPD, indicando che la semplice nascita pretermine può predisporre ad uno sviluppo non ottimale della funzionalità polmonare (1).

Rilevanza clinica

I dati della nostra ricerca (1) evidenziano l'importanza dei primi anni di vita nel determinare la successiva salute respiratoria nei bambini con BPD. Gli eventi sfavorevoli che danneggiano le vie aeree precocemente possono avere un impatto negativo destinato a durare indefinitamente. Questo concetto identifica dunque i primi anni di età come il momento critico durante il quale si determina la "traiettoria di crescita" del sistema respiratorio, e come la "finestra" temporale durante la quale possono essere più efficaci eventuali interventi terapeutici o preventivi. La possibilità di identificare

precocemente, tramite misurazione della funzionalità respiratoria, i bambini a maggior rischio di un andamento sfavorevole può essere utile per individualizzare la gestione clinica dei bambini con BPD.

Infine, anche in assenza di una diagnosi di BPD, i bambini con storia di prematurità devono essere

considerati a rischio di sviluppare anomalie funzionali persistenti fino alle soglie dell'età adulta. Anche per essi è quindi indicato un *follow-up* di funzionalità polmonare e l'adozione di misure di salute ambientale (profilassi delle infezioni respiratorie, fumo di sigaretta attivo e passivo) per prevenire un ulteriore danno polmonare.

Bibliografia

1. Filippone M, Bonetto G, Cherubin E, et al. *Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia*. JAMA 2009; 302: 1418-1420.
2. Baraldi E, Filippone M. *Chronic lung disease after premature birth*. N Engl J Med 2007; 357: 1946-1955.
3. Jobe A. *The new BPD: an arrest of lung development*. Pediatr Res 1999; 46: 641-643.
4. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. *Bronchopulmonary dysplasia*. Lancet 2006; 367: 1421-1431.
5. 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.
6. Santuz P, Baraldi E, Zaramella P, et al. *Factors limiting exercise performance in long-term survivors of bronchopulmonary dysplasia*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 52: 1284-1289.
7. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, et al. *Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age*. Lancet 2003; 361: 753-754.

Silvia Carraro, Paola Cogo, Chiara Cardarelli, Sara Bozzetto, Stefania Zanconato, Eugenio Baraldi

Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova

Markers nel condensato dell'aria espirata e fenotipi dell'asma

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Eugenio Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Oggetto della ricerca

La metodica del condensato dell'aria esalata permette di dosare diverse molecole che riflettono processi patologici che si attuano a livello delle vie aeree. Tale metodica permette pertanto di studiare e monitorare in modo completamente non invasivo le patologie polmonari (1, 2).

Tra le sostanze dosate nell'EBC un ruolo di rilievo è svolto dall'8-isoprostano, prodotto di perossidazione lipidica, che è considerato un importante *marker* di stress ossidativo (1). Obiettivo della nostra ricerca (3) è stato dosare l'8-isoprostano in bambini con asma ben controllato e bambini con asma problematico (4), confrontando le misure ottenute con una metodica analitica di riferimento (gas cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa) e quelle ottenute con una metodica immunoenzimatica.

Cosa sapevamo prima

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi che hanno dimostrato che i bambini asmatici hanno elevati livelli di *marker* di infiammazione, quali leucotrieni (5) e citochine pro-infiammatorie (6), e *marker* di stress ossidativo, quali l'8-isoprostano (5). Recentemente l'EBC è stato anche analizzato mediante approccio metabolomico (7), un tipo di analisi che permette una visione di insieme dei metaboliti presenti in un campione consentendo di identificare profili di metaboliti caratteristici di una condizione patologica. Si tratta di un approccio innovativo che ha molte potenziali applicazioni in ambito pediatrico (8).

Recentemente è stato proposto il concetto di asma "problematico", riferito a quei bambini con sintomi cronici e/o frequenti riacutizzazioni e/o persistente ostruzione al flusso delle vie aeree nonostante una corretta terapia antiasmatica basata sull'uso di più farmaci in combinazione (4). Tali pazienti sono stati definiti dal punto di vista clinico ma non caratterizzati dal punto di vista del profilo infiammatorio-metabolico.

Metodi e risultati della ricerca

Nel presente studio sono stati reclutati 20 bambini asmatici, di cui 13 con asma in buon controllo e 7 con asma problematico. Nei bambini reclutati è stato raccolto un campione di condensato e, contestualmente, un campione di urina. L'8-isoprostano è stato quindi dosato nell'EBC mediante gas-cromatografia accoppiata alla spettrometria di massa (GC-MS) e mediante analisi immunoenzimatica (EIA).

Lo studio ha dimostrato che l'8-isoprostano è più elevato nei bambini con asma problematico rispetto ai bambini con asma ben controllato, suggerendo che nei primi lo stress ossidativo presente nelle vie aeree ha un ruolo preponderante. Dal punto di vista metodologico, inoltre, lo studio ha dimostrato che le due metodiche (GC-MS ed EIA) hanno una accettabile riproducibilità, anche se la GC-MS ha maggiore accuratezza e migliore ripetibilità intra-soggetto. Infine è stato dimostrato che il dosaggio di 8-isoprostano nelle urine non correla con quello misurato nell'EBC e che non discrimina i bambini con asma problematico da quelli con asma ben controllato.

Rilevanza clinica

Il presente studio suggerisce che lo stress ossidativo ha un ruolo importante nella patogenesi dell'asma problematico. Questa osservazione può in parte spiegare la scarsa risposta che questi pazienti hanno alla terapia steroidea inalatoria e apre la strada allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche, maggiormente mirate al controllo dello stress ossidativo, che potrebbero consentire un miglior controllo clinico in questi pazienti.

Infine il riscontro che le misurazioni di 8-isoprastano effettuate nelle urine non correlano con quelle effettuate nell'EBC e non differenziano i bambini con asma in buon controllo da quelli con asma problematico, suggerisce che il condensato è superiore rispetto a matrici sistemiche, quali le urine, nello studio dei processi fisiopatologici del polmone e supporta il suo utilizzo, attualmente limitato all'ambito della ricerca, nello studio e monitoraggio non invasivo delle patologie respiratorie.

Bibliografia

1. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ, for the ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. *Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions*. Eur Respir J 2005; 26: 523-548.
2. Baraldi E, Ghiro L, Piovan V, et al. *Safety and success of exhaled breath condensate collection in asthma*. Arch Dis Child 2003; 88: 358-360.
3. Carraro S, Cogo P, Isak I, et al. *EIA and GC-MS analysis of 8-isoprostane in EBC of children with problematic asthma*. Eur Respir J 2009, in press.
4. Bush A, Hedlin G, Carlsen KH, et al. *Severe childhood asthma: a common international approach?* Lancet 2008; 372: 1019-1021.
5. Zanconato S, Carraro S, Corradi M, et al. *Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma*. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 257-263.
6. Robroeks CM, van de Kant KD, Jöbsis Q, et al. *Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma*. Clin Exp Allergy 2007; 37: 1303-1311.
7. Carraro S, Rezzi S, Reniero F, et al. *Metabolomics applied to exhaled breath condensate in childhood asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 986-990.
8. Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. *Metabolomics: a new frontier for research in pediatrics*. J Pediatr 2009; 154: 638-644.

Deborah Snijders, Cristina Panizzolo, Federica Bertuola, Vittoria Moret, Samuela Bugin, Veronica Storer, Angelo Barbato

Dipartimento di Pediatria, Università di Padova

Il lavaggio broncoalveolare e la biopsia bronchiale nei bambini asmatici e negli atopici non asmatici

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Angelo Barbato, Dipartimento di Pediatria, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: barbato@pediatria.unipd.it

Oggetto della ricerca

In questi ultimi anni abbiamo sviluppato una serie di studi per valutare l'espressione dell'infiammazione nelle biopsie della mucosa bronchiale e nel lavaggio bronco alveolare (BAL) dei soggetti asmatici, atopici e non atopici, e negli atopici non asmatici.

Cosa sapevamo prima

Nel 2003 D. Payne e coll. (1) hanno dimostrato nei campioni biopsici, prelevati mediante broncoscopia a fibre ottiche (FOB), la presenza di ispessimento della membrana basale nella mucosa bronchiale dei bambini con asma "difficile", e di infiammazione eosinofila. A questo studio ne sono seguiti altri (2-6) che hanno confermato anomalie citologiche e istologiche, sovrapponibili alle precedenti, nei bambini anche con asma lieve-moderata.

In particolare, la flogosi eosinofila sembra rivestire un ruolo importante sia nei bambini asmatici atopici sia negli asmatici non atopici, ma anche negli atopici non asmatici. La rilevanza dell'eosinofilia visualizzata nella mucosa bronchiale di bambini asmatici è eclatante, mentre nel BAL essa non è così marcata; per cui lo studio successivo si è focalizzato maggiormente sui mediatori dell'infiammazione bronchiale.

Metodi e risultati della ricerca

Abbiamo studiato 191 bambini sottoposti a FOB e BAL per motivi clinici compatibili con le linee guida internazionali: 91 bambini erano asmatici atopici, 44 atopici non asmatici e 56 non asmatici e non atopici che abbiamo considerato come gruppo di controllo.

Sono stati eseguiti FOB e BAL secondo le linee guida dell'ERS (7, 8). Sono stati prelevati 3 campioni di BAL per ogni paziente: il primo è stato utilizzato per le analisi culturali e gli altri due, mescolati insieme, per analizzare la conta cellulare totale e differenziale, e i mediatori dell'infiammazione inclusi ECP, Eotassina, IL-8 e TNF- α .

Le tecniche utilizzate per la conta cellulare e i dosaggi dei mediatori dell'infiammazione sono state eseguite come già riportato in studi precedenti (9).

Nei bambini asmatici, rispetto al gruppo di controllo, gli eosinofili nel BAL sono aumentati in modo significativo, mentre nei bambini atopici non asmatici, sempre comparati al gruppo di controllo, tale differenza è meno evidente. Inoltre, nei bambini asmatici non ci sono differenze tra pazienti atopici e non atopici per quanto riguarda il numero degli eosinofili.

I valori dell'ECP nel BAL sono risultati ben espressi nei bambini asmatici sia atopici che non atopici, ma anche negli atopici non asmatici, rispetto ai

controlli. Invece, nei bambini asmatici non abbiamo rilevato differenze nei livelli di ECP tra soggetti atopici e non atopici.

Per quanto concerne il numero dei neutrofili e i loro mediatori (TNF- α e IL-8), non sono state riscontrate differenze significative tra asmatici, atopici non asmatici e controlli.

Rilevanza clinica

Il BAL permette di studiare in maniera più completa i mediatori dell'infiammazione allergica, mentre la cellularità risulta meno espressa. Si potrebbe

ipotizzare che l'ispessimento della membrana basale giochi un ruolo importante in tale fenomeno. Infatti, mentre le proteine di basso peso molecolare (ad es. ECP con peso molecolare di 16-22 KDa) (10) sono ben espresse nel BAL, la cellularità risulta invece ridotta soprattutto per quanto riguarda gli eosinofili. Quindi, per lo studio della componente cellulare del tratto bronco alveolare sembra più utile la biopsia della mucosa bronchiale, nella quale le cellule dell'infiammazione eosinoflica si possono ben dimostrare in bambini asmatici, indipendentemente dalla presenza di atopìa, e anche negli atopici non asmatici.

Bibliografia

1. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. *Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 78-82.
2. Ferguson AC, Whitelaw M, Brown H. *Correlation of bronchial eosinophil and mast cell activation with bronchial hyperresponsiveness in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 609-613.
3. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. *Airway inflammation in childhood asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 798-803.
4. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. *Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 975-981.
5. Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. *Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 858-864.
6. Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. *Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 476-482.
7. de Blic J, Midulla F, Barbato A, et al. *Bronchoalveolar lavage in children.* Eur Respir J 2000; 15: 217-231.
8. Midulla F, de Blic J, Barbato A, et al. *Flexible endoscopy of paediatric airways.* Eur Respir J 2003; 22: 698-708.
9. Snijders D, Agostini S, Bertuola F, et al. *Markers of eosinophilic and neutrophilic inflammation in bronchoalveolar lavage of asthmatic and atopic children.* Allergy 2009 (in press).
10. Venge P, Byström J, Carlson M, et al. *Eosinophil cationic protein (ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease.* Clin Exp Allergy 1999; 29: 1172-1186.

Francesca Saretta¹, Mattia Guerra¹, Gaia Gorlato¹, Margherita DeSanti², Mario Canciani¹

¹A.O.U. di Udine, Clinica Pediatrica; ²A.O.U. di Siena, Dipartimento di Patologia Umana ed Oncologia

Discinesia ciliare primaria: problemi d'interpretazione diagnostica

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Mario Canciani, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, Clinica Pediatrica, Ple Santa Maria della Misericordia; 33100 Udine; e-mail: canciani.mario@aoud.sanita.fvg.it

Oggetto della ricerca

Nella nostra esperienza, accanto ad un discreto numero di pazienti dove la clinica caratteristica, il tempo di *clearance* allungato, i bassi valori di ossido nitrico nasale (anche durante la manovra di *humming*), la microscopia ottica ed elettronica conducono ad una chiara diagnosi di discinesia ciliare primaria (PCD), abbiamo notato una maggior prevalenza, rispetto a quella indicata dalla letteratura corrente, di casi con ultrastruttura normale ma con discinesia osservabile alla microscopia ottica. Nonostante gli accorgimenti terapeutici e il *follow-up* non differisca in questo gruppo di pazienti, la diagnosi di PCD va presa in considerazione con la dovuta cautela.

Cosa sapevamo prima

Spesso la diagnosi di PCD è ritardata, nonostante la presenza di una sintomatologia tipica già presente in giovane età. Di fronte ad un bambino con sintomatologia sospetta è imperativo avviare al più presto le indagini diagnostiche specifiche (1). Risulta quindi cruciale, per una diagnosi precoce e per una corretta differenziazione tra anomalie ciliari primitive ed acquisite, utilizzare tutte le possibili componenti dell'iter diagnostico-strumentale, considerandole tra loro complementari (2): ossido nitrico nasale (3), test alla saccarina (4), microscopia ottica a contrasto di fase o interferenziale (5) (con analisi quantitativa e qualitativa del battito ciliare), microscopia elettronica (6) (con analisi dell'orientamento ciliare) e colture cellulari dell'epitelio respiratorio ciliato

(solo nei casi dubbi (7)). La recente introduzione della microscopia ottica associata a videocamere digitali ad elevata velocità permette una duplice analisi: la frequenza del battito ciliare (5) e il pattern di movimento delle ciglia respiratorie. È doveroso mettere in luce che nel 20-28% dei casi di PCD non si riscontra, tramite la microscopia elettronica, alcun difetto a livello ultrastrutturale, pur essendo manifesta un'ipo-immobilità ciliare e la clinica caratteristica (7, 8). Non vi è accordo all'interno della comunità scientifica internazionale, se questo gruppo di pazienti è da considerarsi o meno affetto da patologia ciliare primitiva (2).

Metodi e risultati della ricerca

Nella nostra pratica clinica, dopo il prelievo biotico di mucosa nasale a livello dei turbinati inferiori, senza necessità di colorazioni o fissazioni dei campioni, si procede all'osservazione diretta al microscopio ottico. Questo strumento è dotato di lenti ad immersione ad elevato ingrandimento (1000x) e connesso ad una videocamera digitale ad alta velocità, con una velocità di campionamento sufficientemente elevata da catturare il reale movimento ciliare, senza artefatti (100fps). Le immagini selezionate vengono quindi registrate e analizzate successivamente a velocità ridotta (*frame by frame*), per ottenere così la frequenza del battito ciliare (CBF) e il *pattern* di movimento. Riportiamo in *Tabella 1* dei casi da noi osservati

Tabella 1 Discrepanze tra microscopia elettronica e microscopia ottica a contrasto di fase. ME, microscopia elettronica; MCF, microscopia a contrasto di fase; RRI, infezioni respiratorie ricorrenti.

Bambino	Età	Quadro clinico	ME	MCF
1	10	Polmoniti ricorrenti, ipersecrezione bronchiale cronica	Normale	Pattern di alterata motilità ciliare
2	4	RRI	Normale	Ciglia immobili
3	5	RRI	Normale	Ciglia immobili, cellule deciliate
4	8	RRI	Normale	Ciglia immobili
5	5	Otiti ricorrenti, ipoacusia	Normale, scarso numero di cellule	Ciglia lunghe con ridotta frequenza di battito ciliare
6	1	RRI, secrezione bronchiale cronica	Normale	Lunghe ciglia immobili
7	5	Polmoniti ricorrenti	Normale	Pattern di alterata motilità ciliare

che presentano delle discrepanze tra i reperti alla microscopia elettronica (sempre nella norma) e quelli con microscopia ottica a contrasto di fase.

Rilevanza clinica

I dati che abbiamo ottenuto ci hanno spinto ad analizzare criticamente il ruolo della microscopia ottica a contrasto di fase e valutare l'intera metodica alla ricerca degli eventuali errori commessi, (fase preanalitica, qualità della strumentazione, caratteristiche dei campioni di epitelio respiratorio). È noto in letteratura come, fin dalla fase preanalitica, fattori come pH e temperatura della soluzione dove vengono immersi gli elementi ciliati possano influenzare la frequenza del battito ciliare e il tipo di movimento (9). Il gruppo inglese di O'Callaghan in un recentissimo articolo (10) descrive la grande rilevanza che assumono le caratteristiche intrinseche del campione epiteliale nel formulare una diagnosi corretta di PCD; è il primo lavoro scientifico che considera l'integrità

della mucosa respiratoria un prerequisito necessario all'applicazione della microscopia ottica. Prendere in esame un'unica cellula solitaria o porzioni di epitelio danneggiato può determinare un'alterata lettura del battito e movimento ciliare (minor frequenza e maggior discinesia rispetto a epitelii integri). Queste sono alcune delle possibili spiegazioni che la letteratura ci fornisce per un'analisi critica dei casi di disaccordo tra microscopia elettronica e microscopia ottica. Vi è senza dubbio la necessità di una stesura di nuove linee guida evidence-based per uniformare i comportamenti, le diagnosi, l'utilizzo di metodiche diagnostiche quali la microscopia ottica a contrasto di fase. Nella presentazione di questo lavoro al recente convegno dell'European Respiratory Society (Vienna, Settembre 2009) vi è stato un intenso dibattito, con numerosi interventi, soprattutto da parte dei colleghi tedeschi, i quali hanno posto l'accento sull'esecuzione del *brushing* nasale in assenza completa di sintomatologia e sulla coltura delle cellule cigliate, che stiamo cercando di approntare.

Bibliografia

1. Coren ME, Meeks M, Morrison I, et al. *Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history*. Acta Paediatr 2002; 91: 667-669.
2. Bush A, Chodhari R, Collins N, Copeland, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.
3. Wodehouse T, Kharitonov SA, Mackay IS, et al. *Nasal nitric oxide measurements for the screening of Primary Ciliary Dyskinesia*. Eur Respir J 2003; 21: 43-47.
4. Canciani M, Barlocco EG, Mastella G, de Santi MM, et al. *The saccharin method for testing mucociliary function in patients suspected of having primary ciliary dyskinesia*. Pediatr Pulmonol 1988; 5: 210-214.
5. Chilvers MA, Rutman A, O'Callaghan C, et al. *Ciliary beat pattern is associated with specific ultrastructural defects in primary ciliary dyskinesia*. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 518-524.
6. Afzelius BA. *Cilia-related diseases*. J Pathol 2004; 204: 470-477.
7. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren B, et al. *Ultrastructural expression of primary ciliary dyskinesia after ciliogenesis in culture*. Acta Otorhinolaryngol Belg 2000; 54: 343-356.
8. Buchdal RM, Reiser J, Ingram D, et al. *Ciliary abnormalities in respiratory disease*. Arch Dis Child 1988; 63: 238-243.
9. Clary-Meinesz CF, Cosson J, Huitorel P, Blaive B. *Temperature effect on the ciliary beat frequency of human nasal and tracheal ciliated cells*. Biol Cell 1992; 76: 335-338.
10. Thomas B, Rutman A, O'Callaghan C. *Disrupted ciliated epithelium shows slower ciliary beat frequency and increased dyskinesia*. Eur Respir J 2009; 34: 401-404.
11. Saretta F, Guerra M, Gorlato G, DeSanti M, Canciani M. *Primary ciliary dyskinesia: conflicting diagnostic issues*. Eur Respir J 2009; 34 (suppl): s800.

Un nuovo strumento per l'imaging polmonare: Vibration Response Imaging (VRI). Esperienza in una casistica pediatrica

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Mario Canciani, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, Clinica Pediatrica, Ple Santa Maria della Misericordia, 33100 Udine; e-mail: canciani.mario@aoud.sanita.fvg.it

Oggetto della ricerca

Abbiamo valutato l'utilità di una nuova strumentazione per l'imaging polmonare in una casistica pediatrica (1).

Cosa sapevamo prima

Fin dal 1816, quando Laennec inventò il primo stetoscopio arrotolando un quaderno, i medici hanno utilizzato i suoni polmonari come strumento diagnostico. Ci sono però ancora oggi due problemi rilevanti: l'accuratezza e la soggettività del reperto auscultatorio. Nel corso degli ultimi decenni si sono sviluppate diverse tecniche d'immagine come ausilio per la diagnosi delle pneumopatie: i raggi X, la TC, la RMN, l'ecografia. Abbiamo tuttavia ancora la necessità di trovare uno strumento diagnostico, rapido, non invasivo e di semplice utilizzo.

A questo proposito abbiamo valutato l'utilizzo di una nuova strumentazione d'immagine, il VRI (Vibration Response Imaging, Deep Breeze Ltd, Or Akiva, Israele), proposta dal un gruppo israeliano del dott. Kushnir, inventore della strumentazione. Tale strumentazione presenta alcune caratteristiche peculiari: non utilizza radiazioni, non richiede la collaborazione del paziente, è di semplice utilizzo e fornisce informazioni sia di carattere anatomico che funzionale.

Il VRI funziona tramite due serie di sensori acustici che vengono applicati sulla schiena nuda del paziente seduto, mentre respira a volume corrente

a bocca aperta. L'aria, passando attraverso l'albero bronchiale, produce delle vibrazioni delle pareti bronchiali che vengono trasmesse ai sensori attraverso il parenchima polmonare e la gabbia toracica. Tali vibrazioni vengono processate tramite un software dedicato e vengono poi trasformate in una serie di immagini. La sequenza di tali immagini può essere considerata come i singoli fotogrammi di un filmato e riviste in serie mostrano sia l'anatomia che la funzionalità dell'apparato respiratorio. Il VRI fornisce quindi sia informazioni sull'anatomia polmonare sia sulla funzionalità dell'apparato respiratorio, consentendo anche di valutare il contributo dei diversi lobi polmonari.

Metodi e risultati della ricerca

Abbiamo studiato 26 bambini con età media di 11,6 anni, valutati presso il servizio di Pneumo-Allergologica della Clinica Pediatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine per problemi respiratori. I bambini presentavano diverse patologie sia acute che croniche: polmonite (12 bambini), accesso asmatico (10), CROUP (1), aspirazione di corpo estraneo (1), atelettasia (1), bronchiectasie (1).

Nella valutazione dell'accesso asmatico acuto e della patologia asmatica il VRI è stato utilizzato per evidenziare la risposta clinica e funzionale dei

bambini. In un caso di aplasia ciliare con paziente scarsamente collaborante con la fisioterapia, ci ha permesso, facendo valutare anche al paziente la diversa risposta funzionale del polmone con e senza la fisioterapia, di migliorare la compliance terapeutica.

In una bambina di 11 anni, ricoverata presso il reparto della Clinica Pediatrica per polmonite con versamento consensuale, il VRI ha permesso di valutare il versamento e la sua riduzione dopo il posizionamento del drenaggio toracico. Nella *Figura 1a* si evidenzia la riduzione della trasmissione aerea localizzata nell'area del versamento; nella seconda *Figura 1b* si evidenzia il miglioramento dopo il posizionamento del drenaggio toracico.

Rilevanza clinica

Comparato con le tecniche d'imaging a disposizione (raggi X, TC, RMN) e con le prove di funzionalità respiratoria, possiamo evidenziare come il VRI presenti delle caratteristiche che lo rendono unico nel suo genere. Oltre a non essere invasivo e a non richiedere la collaborazione del paziente, il VRI è un esame che fornisce informazioni non solo anatomiche ma anche funzionali sull'apparato respiratorio. Non richiede particolari abilità tecniche per l'esecuzione e l'interpretazione dei dati è intuitiva, non necessitando quindi di un *training* specifico. Inoltre l'esito dell'esame è subito disponibile. In base a queste caratteristiche ci sentiamo di proporre il suo uso nelle patologie respiratorie nel bambino, soprattutto se croniche.

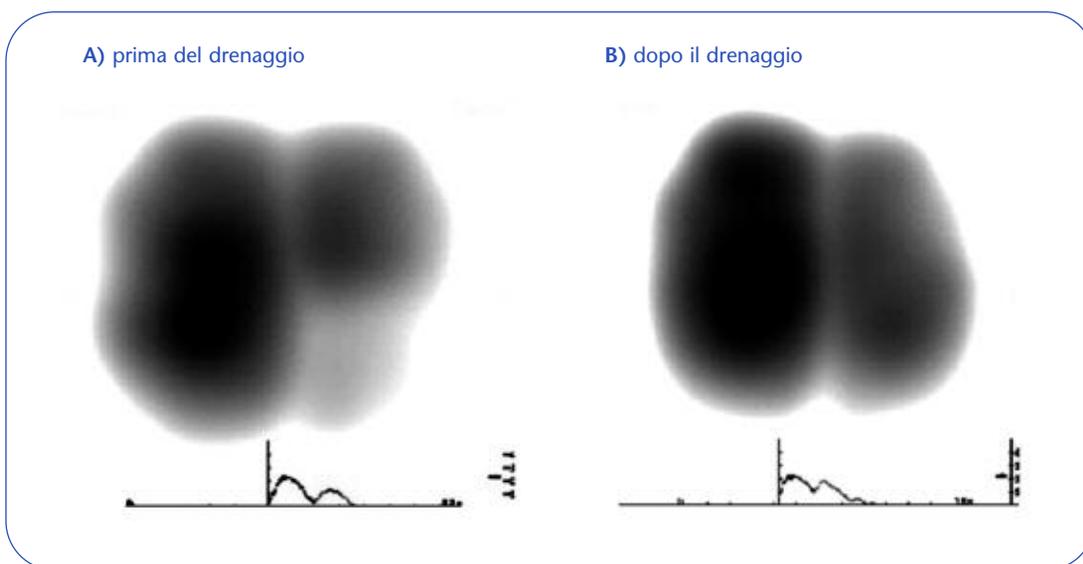


Figura 1 Nel pannello **A)** si evidenzia la riduzione della trasmissione aerea localizzata nell'area del versamento; nel pannello **B)** si evidenzia il miglioramento dopo il posizionamento del drenaggio toracico.

Bibliografia

1. Saretta F, Guerra M, Stefani A, et al. *A new tool for lung imaging: vibration response imaging (VRI). Experience in a paediatric population.* Eur Respir J 2009; 34 (suppl): s559.
2. Botbol M, Kushnir I. *Vibration Response Imaging (VRI) a new modality for lung imaging.* European Respiratory Society 15th Annual Congress, Copenhagen, September 17-21, 2005 (Abstract Reference #: 1160 - Oral Presentation: New Modalities and Application in Lung and Airway Imaging - Poster Reference #: 3033).
3. Ben-Dov I, Kushnir I, Roizin H et al. *Assessing regional lung function in emphysema using a new, Vibration Response Imaging (VRI*) technology.* European Respiratory Society 15th Annual Congress, Copenhagen, September 17-21, 2005 (Abstract Reference #: 3266 - Thematic Poster Session: Advances in pulmonary radiology - Poster Reference #: P2079).
4. Mor R, Yemini Z, Kushnir I, et al. *Vibration Response Imaging (VRI): a new modality for evaluation of Pneumothorax (PTX).* European Respiratory Society 15th Annual Congress, Copenhagen, September 17-21, 2005 (Abstract Reference #: 3398 - Thematic Poster Session: Thoracic imaging: clinical applications - Poster Reference #: P2089).
5. Mor R, Yemini Z, Kushnir I, et al. *Vibration Response Imaging (VRI): a new modality for evaluation of Pleural Effusion (PE).* European Respiratory Society 15th Annual Congress, Copenhagen, September 17-21, 2005 (Abstract Reference#: 1369 - Thematic Poster Session: Advances in pulmonary radiology - Poster Reference #: P2062).

Salvatore Cazzato, Filippo Bernardi

A.O.U. Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Inflammation delle vie aeree e declino della funzione respiratoria nella bronchiolite obliterante post-infettiva del bambino

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Salvatore Cazzato, Università di Bologna, Dipartimento di Pediatria, Ospedale "S. Orsola-Malpighi", Via Massarenti 11, 40138 Bologna; e-mail: salvatore_cazzato@aosp.bo.it

Oggetto della ricerca

Lo scopo di questa ricerca è quello di valutare gli aspetti clinico-radiologici, le caratteristiche del processo infiammatorio delle vie aeree mediante lavaggio broncoalveolare e l'andamento nel tempo della funzione respiratoria in un gruppo di soggetti affetti da bronchiolite obliterante (BO) post-infettiva.

Cosa sapevamo prima

La bronchiolite obliterante, definita anche bronchiolite costrittiva, è un raro disordine ostruttivo cronico istologicamente caratterizzato da una fibrosi concentrica dei bronchioli membranosi (1, 2). Nel bambino la BO è quasi esclusivamente riscontrabile come sequela di due specifiche condizioni a differente prognosi quali l'infezione e il trapianto d'organo, più raramente consegue ad insulto di tipo tossico (es. inalazione di gas) (2). La BO post-infettiva si manifesta in seguito ad una bronchiolite acuta o polmonite generalmente causata da adenovirus (3). Altri microorganismi in grado di determinare lo sviluppo di una BO post-infettiva sono l'infezione da influenza virus, parainfluenza virus, virus del morbillo e *Mycoplasma pneumoniae* (2, 3).

Sebbene la biopsia polmonare rappresenti il gold standard per la diagnosi, questa raramente viene eseguita, soprattutto a causa della sua bassa sensibilità dovuta alla distribuzione non omogenea

delle lesioni patologiche che condiziona il campionamento di reperti in cui non sono evidenziabili, all'esame istologico, le classiche alterazioni fibrotiche dei bronchioli. Attualmente, nell'ambito di un appropriato contesto clinico e dopo aver escluso tutte le altre possibili cause di patologia cronica ostruttiva quali displasia broncopolmonare, fibrosi cistica, immuno-deficit, discinesia ciliare primitiva, asma, la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (TC-AR) fornisce adeguate evidenze per una corretta diagnosi (4, 6).

Sebbene rara, la BO, a ragione della sua cronicità e morbidità, si caratterizza per un notevole impegno delle risorse sanitarie con frequente ricorso a ricoveri in ospedale.

A tutt'oggi non vi sono dati sull'impatto a lungo termine della malattia. In letteratura gli studi che riportano dati relativi al coinvolgimento della funzione polmonare ed al suo andamento nel tempo sono particolarmente esigui, se non addirittura assenti. Inoltre, il processo infiammatorio delle vie aeree sottostante alla malattia non risulta ancora essere ben caratterizzato.

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati valutati 11 soggetti affetti da bronchiolite obliterante post-infettiva (7). La polmonite ha preceduto lo sviluppo della malattia in 6 pazienti

(all'età mediana di 2,8 (IQR 1,8-3,9) anni) e la bronchiolite acuta nei restanti 5 (all'età mediana di 0,9 (IQR 0,3-5,3) anni). I sintomi alla diagnosi comprendevano wheezing (82%), tosse (64%) e flogosi ricorrenti delle basse vie aeree (55%), mentre rantoli crepitanti persistenti (100%) e wheezing (64%) erano i segni più comunemente riscontrati. La TC ad alta risoluzione ha dimostrato in tutti i casi la presenza di lesioni con aspetto di perfusione a mosaico ed intrappolamento aereo all'expiratione. In due casi la lesione era confinata in un solo polmone, sebbene piccole aree di iperdiafania siano state rilevate anche nel polmone controlaterale. Le bronchiectasie sono state riscontrate in 4 casi (36%) mentre atelettasie segmentali in 3 (27%), due delle quali si sono risolte ad un controllo successivo.

L'esame citologico del liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL), a distanza di anni (mediana 3,7 (IQR 0,7-8) anni) dall'insulto iniziale, ha dimostrato la presenza di un processo infiammatorio caratterizzato da un aumento della cellularità totale, un

incremento considerevole della percentuale dei neutrofili e un modesto aumento dei linfociti. L'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie si caratterizzava per un aumento della quota attivata (CD3+HLA-DR+) e un rapporto CD4/CD8 al limite inferiore dei valori normali, tutto ciò in assenza di un processo infettivo come documentato dalla negatività dell'esame microbiologico su BAL.

Le prove di funzionalità respiratoria all'inizio del *follow-up* dimostravano un *pattern* ostruttivo non reversibile dopo broncodilatazione. La diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO) risultava ridotta, eccetto in un caso con minore durata dei sintomi dall'esordio, mentre il suo rapporto con il volume alveolare (DLCO/VA) rientrava nella norma in tutti i casi esaminati.

Nel corso del tempo (*follow-up* di mediana 10 (IQR 3,2-12) anni) si osservava un progressivo peggioramento della funzione respiratoria con un declino medio annuo pari a -1,01%; -1,04% e -1,10% rispettivamente per il FEV1% pred, FEF25-75% pred e FEV1/FVC ratio (Figura 1).

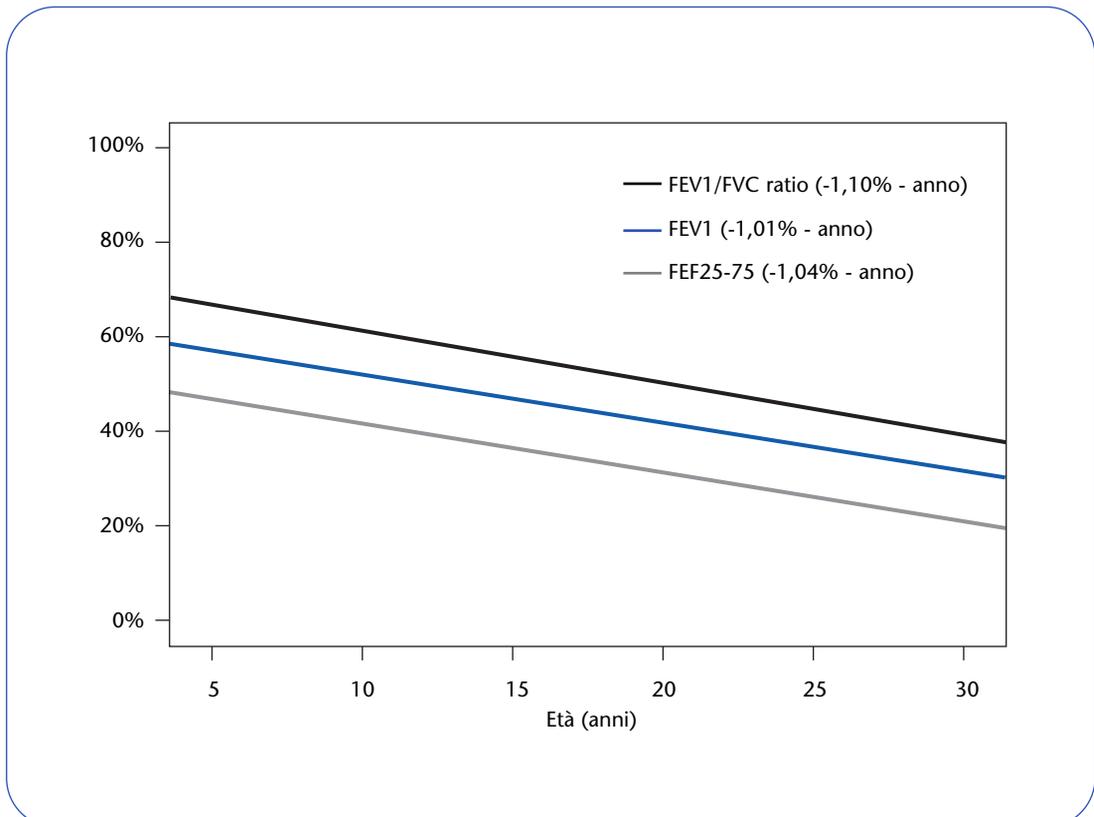


Figura 1 Linee di regressione (modello lineare misto) degli indici di funzione respiratoria (dopo bronco dilatazione) in funzione dell'età.

Rilevanza clinica

Contrariamente a quanto ritenuto in passato, la bronchiolite obliterante post-infettiva è una malattia cronica progressiva nel tempo, con declino graduale della funzione polmonare al pari di altre patologie croniche quali la fibrosi cistica. La persistenza, a distanza di anni dall'evento infettivo acuto, del processo infiammatorio a carico delle basse vie aeree, come documentato

dall'analisi del BAL, è probabilmente alla base di tale deterioramento.

Le implicazioni prognostiche rimangono da definire ma è verosimile che la compromissione progressiva della funzione respiratoria possa determinare un aumento della morbilità e mortalità in età adulta, come deducibile da studi longitudinali nei quali gli indici funzionali predicono un esito avverso (8).

Bibliografia

1. Colby TV. *Bronchiolitis. Pathologic considerations.* Am J Clin Pathol 1998; 109: 101-109.
2. Cazzato S, Bernardi F. *Bronchiolar disorders in childhood.* Curr Pediatr Rev 2005; 1: 103-114.
3. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, et al. *Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis.* Thorax 2006; 61: 503-506.
4. Chang AB, Masel JP, Masters B. *Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae.* Pediatr Radiol 1998; 28: 23-29.
5. Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. *Bronchiolitis obliterans in the 1990's in Korea and the United States.* Chest 2001; 120: 1101-1106.
6. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. *Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis.* Respirology 2000; 5: 369-375.
7. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, et al. *Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans.* Pediatr Pulmonol 2008; 43: 381-390.
8. Young RP, Hopkins R, Eaton TE. *Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes.* Eur Respir J 2007; 30: 616-622.

Desensibilizzazione orale al latte: come scegliere la dose iniziale?

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott.ssa Francesca Mori, Ospedale Pediatrico "A. Meyer" Unità Allergologica, Viale Pieraccini, 24, Careggi (Firenze); e-mail: francymori@libero.it

Oggetto della ricerca

Scopo di questa ricerca è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza della desensibilizzazione orale al latte, in particolare per quello che riguarda la dose iniziale, per cui sono proposti in letteratura diversi protocolli.

L'incidenza delle allergie alimentari è globalmente in aumento, soprattutto nella popolazione pediatrica, in particolare verso le uova (2-6%), il latte (2-3%) e le arachidi (0,6%). Circa l'80% dei bambini allergici al latte, però, sviluppa nella crescita una tolleranza clinica spontanea (1).

Cosa sapevamo prima

Per molti anni il primo approccio medico alle allergie alimentari è consistito nella dieta di eliminazione. Questo intervento, tuttavia, non è sempre di facile attuazione, in quanto l'alimento in oggetto può rappresentare un componente essenziale della dieta per il normale sviluppo in età evolutiva (come, ad esempio, il latte o l'uovo), o può essere presente nei cibi in quantità tanto piccole da renderne difficile l'identificazione (allergeni nascosti) (2).

La tradizionale immunoterapia iniettiva per via sottocutanea, efficace per controllare le rinocongiuntiviti allergiche e l'asma, è risultata di difficile attuazione e pericolosa per l'allergia alimentare, a causa di possibili reazioni sistemiche avverse anche gravi (3). La desensibilizzazione orale ai cibi allergizzanti, in primo luogo quella al latte vaccino, è considerata attualmente un intervento terapeutico possibile ed efficace. Per indurre la tolleranza al latte vaccino, sono stati proposti diversi protocolli, ma tuttora

manca una procedura standardizzata e ben definita, sia per quello che riguarda il paziente eleggibile, che per la dose iniziale e lo schema di trattamento.

Soprattutto per la dose iniziale di somministrazione sono stati proposti protocolli che utilizzano dosi molto basse [7,5 µg di proteina (4)], intermedie [60 µg di proteina (5)], o elevate [750 µg di proteina (6)].

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati arruolati 50 bambini, altamente allergici al latte, di età superiore a 3 anni, con una storia personale di anafilassi, o di grave reazione allergica, documentata con i test cutanei ed *in vitro*, a dosi molto basse dell'alimento (assunzioni involontarie di alimenti contaminati) negli ultimi 6-12 mesi (7). Tutti i pazienti sono stati in modo random divisi in due gruppi: 30 bambini hanno seguito il nuovo protocollo, basato sull'*end point skin prick test*, e 20 (gruppo controllo) hanno assunto una dose fissa iniziale di latte. Successivamente, l'incremento della dose ha seguito lo stesso schema nei due gruppi (8). Prima di iniziare la desensibilizzazione orale tutti i bambini sono stati sottoposti ad esame clinico, *skin prick test* con i comuni allergeni inalanti, e *skin prick test* con latte per la determinazione dell'*endpoint* utilizzando latte vaccino fresco (30 mg/ml) e le sue progressive diluizioni (da 3 mg/ml a 3×10^{-5} mg/ml). La più bassa concentrazione di alimento in grado di provocare un ponfo di diametro ≥ 3 mm è stata considerata come concentrazione *endpoint* dell'alimento, e le reazioni cutanee ottenute sono

state sempre paragonate ad uno *skin prick test* di controllo positivo (istamina; 10 mg/ml) ed uno negativo (soluzione fisiologica).

Per la desensibilizzazione è stato utilizzato il protocollo descritto nella *Tabella 1*. I pazienti del gruppo di controllo sono, invece, partiti tutti con la stessa dose iniziale (0,015 mg di latte).

La somministrazione di dosi crescenti di allergene è stata effettuata in ambiente ospedaliero e sotto stretta osservazione medica per almeno due ore dopo l'assunzione dell'ultima dose. Poi i bambini hanno continuato ad assumere quotidianamente a domicilio la metà della quantità di allergene tollerata in ospedale, e settimanalmente sono ritornati in ambulatorio per la raccolta anamnestica

di eventuali reazioni e per l'aumento della dose. Una volta raggiunta la quantità di 100 ml di latte puro, per mantenere lo stato di tolleranza acquisito, ai pazienti è stato richiesto di continuare ad assumere l'alimento almeno due volte la settimana (dose di mantenimento) alla concentrazione individualmente ben tollerata.

La desensibilizzazione orale, da noi svolta secondo la procedura *endpoint skin prick test*, ha indotto, per tutte le diluizioni di latte testate, la comparsa di un ponfo e di un eritema, i cui diametri sono risultati progressivamente inferiori, secondo una linea retta discendente andando dall'antigene puro a quello più diluito (*Figura 1*). Nessun bambino ha presentato reazioni allergiche con la somministrazione

Tabella 1 Protocollo per la desensibilizzazione orale.

Giorno	Diluizione	Dose	Tempo
1	Immediatamente inferiore all'end point	1, 2, 4, 8 gocce	Ogni 30'
2	Pari all'end point	1, 2, 4, 8 gocce	Ogni 30'
3	Immediatamente superiore all'end point	1, 2, 4, 8 gocce	Ogni 30'
successivi	Progressivamente maggiori, fino all'alimento puro	1, 2, 4, 8 gocce	Ogni 30'

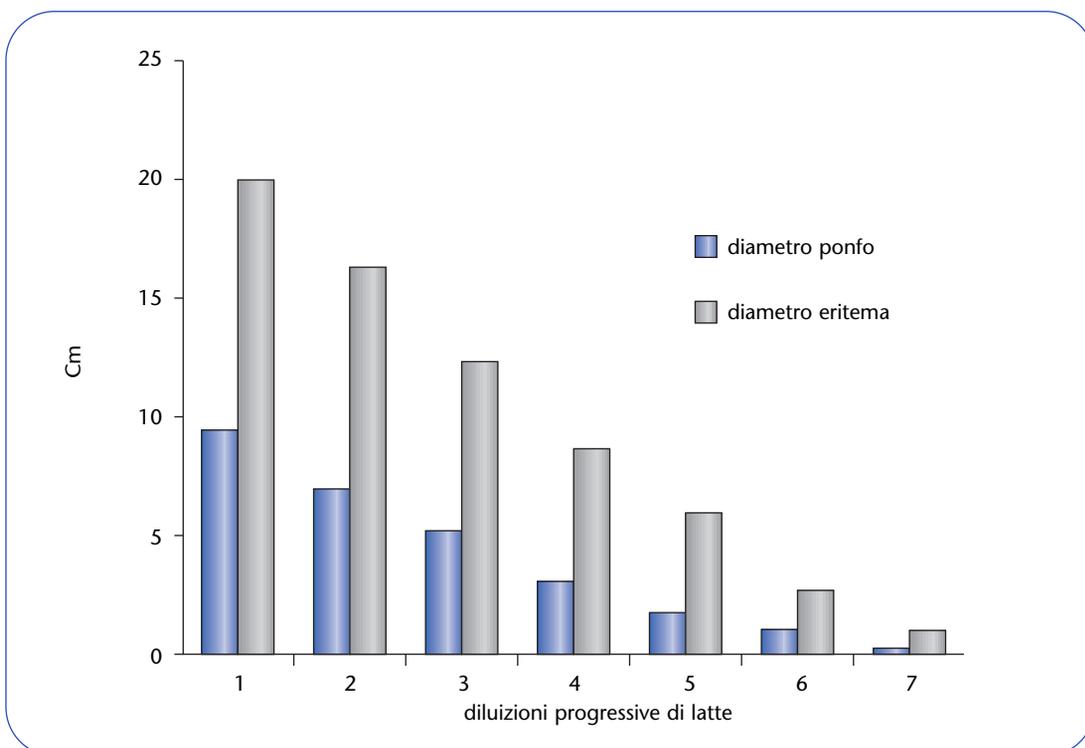


Figura 1 Risultati dell'endpoint skin prick test in relazione alle varie diluizioni di latte.

della dose iniziale corrispondente dell'*endpoint*, e tutte le prime reazioni manifestate sono state di grado lieve e prevalentemente ad interessamento cutaneo.

All'interno del gruppo controllo, invece, 10 soggetti (50%) hanno evidenziato lievi reazioni allergiche con l'assunzione della dose iniziale.

Rilevanza clinica

Dai nostri dati emerge che la procedura di desensibilizzazione orale al latte, basata sull'*endpoint skin prick test* è sicura, di facile attuazione, ed

estremamente utile per la scelta della dose iniziale adatta ad ogni singolo paziente. Inoltre, l'utilizzo di questa metodica sembra ridurre sensibilmente il rischio di reazioni avverse nelle prime fasi di induzione della tolleranza.

È pertanto da considerare la terapia d'elezione per bambini di età maggiore di 3 anni, con diagnosi di allergia alimentare associata a precedenti episodi di gravi reazioni allergiche, o con difficoltà nel mantenimento di una dieta di eliminazione. Tale procedura potrà essere svolta in regime di *Day Hospital* all'interno di qualsiasi struttura ospedaliera.

Bibliografia

1. Sicherer SH. *Food Allergy*. The Lancet 2002; 360: 701-710.
2. Cantani A. *Hidden presence of cow's milk protein in foods*. J Invest Allergol Immunol 1999; 9: 141-145.
3. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, et al. *Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 1992; 90: 256-262.
4. Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, et al. *Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results*. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 459-465.
5. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. *A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy*. Allergy 2004; 59: 980-987.
6. Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, et al. *Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy?* Allergy 2005; 60: 1320-1322.
7. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, et al. *A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much?* Clin Exp Allergy 2004; 34: 689-695.
8. Mori F, Pucci N, Rossi ME, et al. *Oral desensitization to milk: how to choose the starting dose!* Pediatr Allergy Immunol 2009; Epub ahead of print.

Claudia Calogero¹, Niccolò Parri¹, Barbara Cuomo², Massimo Palumbo², Elio Novembre¹, Chiara Azzari¹, Maurizio de Martino¹, Enrico Lombardi¹

¹Sezione di Broncopneumologia, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Firenze, A.O.U. "A. Meyer", Firenze; ²Dipartimento di Pediatria, Ospedale "Belcolle", Viterbo.

Impedenza respiratoria e risposta al broncodilatatore in bambini sani in età prescolare

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott.ssa Claudia Calogero, Sezione di Broncopneumologia, Centro di Allergologia e Broncopneumologia, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze; e-mail: c.calogero@meyer.it

Oggetto della ricerca

È stato quello di definire i valori normali per resistenza (Rrs) e reattanza (Xrs) misurate con la tecnica delle oscillazioni forzate (*forced oscillations technique*, FOT) in una popolazione italiana di bambini in età prescolare. Abbiamo anche voluto definire la risposta al broncodilatatore (BDR) per Rrs e Xrs tramite FOT. La fase di raccolta dei dati è stata recentemente conclusa, mentre la fase di analisi è in corso di completamento.

Cosa sapevamo prima

La misura della funzionalità polmonare è importante nella valutazione dei bambini con malattie respiratorie. In genere i bambini sono capaci di eseguire test come la spirometria, che richiedono specifiche manovre forzate, a partire dall'età scolare. In età prescolare non è possibile effettuare tali manovre, per cui si rende necessario l'impiego di tecniche che richiedano solo collaborazione passiva. È stato riportato che la misura di Rrs e Xrs tramite FOT è utile nel valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare (1). Tale tecnica richiede una collaborazione minima e può essere usata già dai 2 anni di età. La FOT sembra essere utile anche nella valutazione clinica di bambini prescolari con fibrosi cistica (2-3). La misura della funzionalità polmonare con FOT è stata effettuata anche in bambini nati prematuri con o

senza diagnosi di malattia polmonare cronica legata alla prematurità (4-5). La misurazione di Rrs e Xrs con FOT è inoltre in grado di valutare la risposta al broncodilatatore in diverse popolazioni di pazienti, in particolare in bambini asmatici (6-7). Prima che la tecnica delle oscillazioni forzate possa essere introdotta nella pratica clinica devono però essere calcolati appropriati valori di riferimento in bambini sani. Tuttavia, solo pochi valori di riferimento sono disponibili in letteratura per bambini in età prescolare con apparecchi disponibili in commercio (1) e nessuno per la popolazione italiana.

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati inclusi nello studio i bambini delle scuole materne di Viterbo. I genitori hanno compilato un questionario (ISACC modificato) (8) sulla salute respiratoria dei propri figli ed hanno firmato il consenso informato. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale della ASL di Viterbo. I bambini nati al di sotto delle 36 settimane di età gestazionale o che avevano ricevuto ossigenoterapia per più di 30 giorni alla nascita sono stati esclusi dall'analisi. I bambini inclusi nell'analisi sono stati definiti sani se non avevano diagnosi di asma, se non avevano avuto più di 3 episodi di sibilo nella loro vita e se non avevano avuto episodi di sibilo negli ultimi 12 mesi. Nessun bambino presentava sintomi

respiratori al momento dell'esecuzione del test. Rrs and Xrs sono stati misurati con FOT secondo le raccomandazioni dell'American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) Statement (9), usando un apparecchio commercializzato (I2M, Cosmed, Italia). Per calcolare l'equazione di riferimento è stata usata la regressione lineare tenendo in considerazione altezza, peso, età e sesso. Per valutare la risposta al broncodilatatore la misurazione è stata ripetuta 15 minuti dopo la somministrazione di 200 mg di salbutamolo per via inalatoria. La BDR è stata calcolata per Rrs e Xrs a 8 Hz usando 3 indici: variazione in valore assoluto, variazione percentuale rispetto al basale e variazione in Z-score rispetto all'equazione di riferimento.

Il questionario è stato distribuito a 690 famiglie e 324 sono stati i questionari compilati. Due bambini presentavano problemi neurologici gravi e per 47 bambini non è stato ottenuto il consenso ad eseguire il test. Ottantaquattro bambini avevano la diagnosi di asma o presentavano sintomi respiratori ricorrenti e sono stati esclusi dall'analisi. In 16 bambini non è stato possibile ottenere la misurazione per motivi tecnici. La misurazione della funzionalità polmonare è stata quindi effettuata in 175 bambini sani ed è stata completata con successo in 163 (81 maschi). L'età media è risultata 4,7 anni (range 2,9-6,1). La fattibilità ottenuta per FOT aumenta con l'età: 66% (2/3) per i bambini sotto i 3 anni di età; 90,6 % (29/32) per i bambini di 3 anni; 94,4% (67/71) per i bambini di 4 anni; 93,8%

(61/65) per i bambini di 5 anni e 100% (4/4) per i bambini al di sopra dei 6 anni.

Rrs and Xrs a 8 Hz non sono diverse nei due sessi e, all'analisi multivariata, correlano con l'altezza, ma non con le altre variabili prese in considerazione. La BDR è stata valutata in 154 bambini. Il valore di *cut-off* come variazione in Z-score è risultato essere il più appropriato per considerare positiva la risposta al broncodilatatore.

Rilevanza clinica

Sono stati definiti i valori di riferimento per resistenza e reattanza misurate con la tecnica delle oscillazioni forzate in una popolazione italiana di bambini in età prescolare, utilizzando un apparecchio disponibile in commercio (10). È stato definito il criterio di risposta al broncodilatatore considerando il cambiamento di Z-score rispetto al valore basale.

Tali risultati ci permettono di usare FOT per misurare la funzionalità respiratoria nella pratica clinica nei bambini in età prescolare con patologie respiratorie.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti i bambini, le famiglie e gli insegnanti che hanno partecipato allo studio. Si ringraziano per i fondi: Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer" Firenze; Dipartimento di Pediatria, Ospedale "Belcolle", Viterbo; "Associazione Solidarietà e Servizio" NGO, Viterbo; Cassa di Risparmio di Viterbo.

Bibliografia

1. Hall GL, Sly PD, Fukushima T, et al. *Respiratory function in healthy young children using forced oscillations*. Thorax 2007; 62: 521-526.
2. Gangell CL, Horak F Jr, Patterson HJ, et al. *Respiratory impedance in children with cystic fibrosis using forced oscillations in clinic*. Eur Respir J 2007; 30: 892-897.
3. Ren CL, Brucker JL, Rovitelli AK, et al. *Changes in lung function measured by spirometry and the forced oscillation technique in cystic fibrosis patients undergoing treatment for respiratory tract exacerbation*. Ped Pulmonol 2006; 41: 345-349.
4. Vrijlandt EJ, Boezen HM, Gerritsen J, et al. *Respiratory health in prematurely born preschool children with and without bronchopulmonary dysplasia*. J Pediatr 2007; 150: 256-261.
5. Udomittipong K, Sly PD, Patterson HJ, et al. *Forced oscillations in the clinical setting in young children with neonatal lung disease*. Eur Respir J 2008; 31: 1292-1299.
6. Lall CA, Cheng N, Hernandez P, et al. *Airway resistance variability and response to bronchodilator in children with asthma*. Eur Respir J 2007; 30: 260-268.
7. Tharim C, Gangell CL, Udomittipong K, et al. *Assessment of bronchodilator responsiveness in preschool children using forced oscillations*. Thorax 2007; 62: 814-819.
8. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. *International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods*. Eur Resp J 1995; 8: 483-491.
9. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *American Thoracic Society/European Respiratory Society Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool Children*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 1304-1345.
10. Calogero C, N. Parri, P.D. Sly, et al. *Respiratory Impedance in Healthy Preschool Children*. Eur Resp J 2008; 32: 689s.

Franca Rusconi¹, Dolores Catelan^{2,3}, Gabriele Accetta², Marco Peluso², Riccardo Pistelli⁴, Fabio Barbone⁵, Eliana Di Felice⁶, Armelle Munni², Paolo Murgia⁷, Luciana Paladini⁴, Alessandro Serci⁸, Annibale Biggeri^{2,3}

¹Unità di Epidemiologia, A.O.U. "Meyer", Firenze; ²ISPO Firenze; ³Dipartimento di Statistica "G. Parenti", Università di Firenze; ⁴Unità di Pneumologia, Università "Sacro Cuore", Roma; ⁵Istituto di Igiene ed Epidemiologia, Università di Udine; ⁶Comune di Sarroch; ⁷Unità di Pneumologia, USL di Carbonia; ⁸Agenzia di Protezione Ambientale della Sardegna

Sintomi respiratori, funzionalità polmonare e markers di infiammazione bronchiale in bambini che vivono in un'area sottoposta ad inquinamento industriale

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott.ssa Franca Rusconi, Unità di Epidemiologia, Ospedale Pediatrico "A. Meyer", Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze; e-mail: frusconi@meyer.it

Oggetto della ricerca

Abbiamo studiato la sintomatologia respiratoria, la funzionalità polmonare e *marker* di infiammazione bronchiale e danno ossidativo in bambini esposti a inquinamento di tipo industriale nel comune di Sarroch (Sardegna) dove sono localizzati impianti di raffinazione del petrolio (1, 2, 3).

Cosa sapevamo prima

Studi recenti hanno mostrato un eccesso di sintomatologia respiratoria ed asmatica e una diminuzione della funzionalità polmonare in bambini che vivono in aree con alto inquinamento da traffico veicolare (4) ma anche, benché i dati siano più scarsi, in prossimità di aree industriali e di impianti di raffinazione del petrolio (5, 6). Nella popolazione scolastica di Sarroch è stato effettuato uno studio trasversale nel corso del 2005 nell'ambito dello studio DRIAS "Disturbi respiratori e ambiente in Sardegna" (www.drias.it), condotto sui bambini delle scuole elementari di nove Comuni della Sardegna sud-occidentale tra cui Sarroch (7); i bambini di Sarroch avevano un eccesso di sintomi respiratori, in particolare di *wheezing*.

Metodi e risultati della ricerca

Lo studio ha interessato bambini di 6-14 anni che frequentavano le scuole elementari e medie. Nel dicembre 2006 per 275 bambini sono stati compilati, da parte dei genitori, dei questionari sui sintomi respiratori e sui fattori di rischio (questionari ISAAC/SIDRIA modificati) (8). Un *panel* di 54 bambini è stato seguito settimanalmente con determinazione della funzionalità polmonare e dei livelli di ossido nitrico espirato (FeNO) dal mese di gennaio 2007 fino al mese di giugno. Contemporaneamente sono state misurate settimanalmente le concentrazioni di biossido di zolfo (SO₂), biossido di azoto (NO₂), benzene, toluene, and o-p-m-Xylene (composti organici volatili, VOCs). Alla fine dell'anno scolastico, nell'ultima settimana di maggio e nella prima settimana di giugno 2007, è stato effettuato uno studio trasversale nei bambini che vivevano nell'area inquinata di Sarroch e in quelli di Burcei, un piccolo paese montano che si trova in un'area vicina della Sardegna, all'interno di un parco naturale, dove anche sono stati rilevati in quel periodo i livelli degli inquinanti. È stato fatto un confronto tra

alcuni indici di funzionalità polmonare, i livelli di FENO e i livelli di addotti della malondialdeide al DNA (possibile indice di danno ossidativo) (9,10) dosati su DNA estratto dopo *brushing* nasale.

A Sarroch i valori medi di inquinanti per l'intero periodo di rilevazione da gennaio a Giugno erano: per SO₂ di 5,14 µg/m³ (con 19 episodi di concentrazione oraria superiore al limite fissato per legge di 125 µg/m³, di cui 6 della durata superiore alle 3 ore), per NO₂ di 12,7 µg/m³, mentre per PM10 sono stati rilevati livelli superiori a 20 µg/m³ per 108 giorni e livelli superiori a 40 µg/m³ per 10 giorni. Nei bambini dello studio panel è stata dimostrata una diminuzione della funzionalità polmonare (FEV1) del 2,3% e un aumento di FENO del 24,4% in relazione ad un aumento di SO₂ di 10 µg/m³ con un effetto dose-risposta. Per il PM10 è stata dimostrata una riduzione del FEV1 dell'1% e un aumento del FENO del 7,2%. L'aumento di FENO precedeva nel tempo la diminuzione della funzionalità polmonare. I valori sono stati aggiustati per numerosi confondenti quali giorno della settimana, livello di istruzione dei genitori, fumo attivo o passivo, muffe o umidità in casa, infezioni respiratorie recenti, uso di steroidi, temperatura, umidità, età, sesso, peso e altezza del bambino.

Riguardo allo studio trasversale (Sarroch verso Burcei): i valori medi settimanali di SO₂ erano di 6,9-61,6 µg/m³ a Sarroch vs <0,3-7,6 nell'area rurale di Burcei, per NO₂ di 5,2-28,7 a Sarroch vs 1,7-5,3 µg/m³ a Burcei, e per il benzene di 1,8-9,0 vs 1,3-1,5 µg/m³. I bambini che vivevano nell'area con inquinamento industriale (Sarroch) rispetto ai bambini che vivevano a Burcei presentavano una prevalenza di sintomi respiratori (*wheezing* negli ultimi 12 mesi) 1,7 volte maggiore, un decremento

del FEV1 del 10,3% e del FEF25-75 del 12,9%, un aumento del FENO del 35%, e un aumento degli addotti della malondialdeide al DNA dell'83%, aggiustati per il set di confondenti.

Rilevanza clinica

I bambini che vivono in un'area vicina a impianti per la raffinazione del petrolio mostrano una diminuzione della funzionalità polmonare (FEV1 e FEF25-75), e un aumento di un *marker* di infiammazione bronchiale (FENO) in concomitanza con un aumento dei livelli di alcuni inquinanti, in particolare SO₂, con un effetto dose-risposta. Questi stessi indici, con l'aggiunta di valori più elevati di addotti della malondialdeide al DNA, sono maggiormente compromessi nei bambini che vivono nell'area sottoposta ad inquinamento di tipo industriale rispetto ai bambini che vivono in un'area non lontana e non inquinata. È quindi importante dal punto di vista della salute pubblica che i bambini che vivono in zone sottoposte ad inquinamento industriale siano monitorati nel tempo per ciò che riguarda i sintomi e la funzionalità polmonare, dal momento che studi ben più numerosi sull'inquinamento da traffico veicolare hanno dimostrato un peggioramento nel tempo della funzionalità polmonare in bambini sottoposti ad alti livelli di inquinanti.

I nostri dati confermano inoltre che la misurazione non invasiva di *biomarker* prodotti nelle vie aeree può essere utile negli studi epidemiologici volti a valutare l'effetto degli inquinanti, e che il danno ossidativo è probabilmente in causa nell'effetto negativo degli inquinanti sulla salute respiratoria.

Bibliografia

1. Rusconi F, Catelan D, Accetta G, et al. *Symptoms, lung function and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in children living in an industrial polluted area and in a control area in Sardinia, Italy.* Eur Respir J 2008; 32 (suppl): 718s.
2. Biggeri A, Peluso M, Rusconi F, et al. *Malondialdehyde (MDA)-dG Adducts Among Schoolchildren Resident in a Petrochemical Site in Respect to Those Living in a Rural Area (Sardinia, Italy).* Epidemiology 2008; 19: S350-S351. doi: 10.1097/01.ede.0000340417.07448.1e
3. Catelan D, Accetta G, Rusconi F, et al. *A Panel Study on Lung Function Among Children Living in a Polluted Area in Sardinia (Italy).* Epidemiology 2008; 19: S342. doi: 10.1097/01.ede.0000340557.06040.08
4. Götschi T, Heinrich J, Sunyer J, Künzli N. *Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review.* Epidemiology 2008; 19: 690-701.
5. Smargiassi A, Kosatsky T, Hicks J, et al. *Risk of asthmatic episodes in children exposed to sulphur dioxide stack emissions from a refinery point source in Montreal, Canada.* Environ Health Perspect 2009; 117: 653-659.
6. Wichmann FA, Moller A, Busi LE, et al. *Increased asthma and respiratory symptoms in children exposed to petrochemical pollution.* J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 632-638.
7. Pirastu R, Bellu C, Greco P, et al. *Indoor exposure to environmental tobacco smoke and dampness: respiratory symptoms in Sardinian children-DRIAS study.* Environ Res 2009; 109: 59-65.
8. Galassi C, Forastiere F, Biggeri A, et al. *SIDRIA second phase: objectives, study design and methods.* Epidemiol Prev 2005; 29: 9-13.
9. Romieu I, Barraza-Villarreal A, Escamilla-Nuñez C, et al. *Exhaled breath malondialdehyde as a marker of effect of exposure to air pollution in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 903-909.
10. De Bont R, van Larebeke N. *Endogenous DNA damage in humans: a review of quantitative data.* Mutagenesis 2004; 19: 169-185.

Massimo Pifferi¹, Francesca Montemurro², Angela M. Cangiotti³, Vincenzo Ragazzo¹, Maria Di Cicco¹, Bruna Vinci², Giovanni Vozzi², Pierantonio Macchia¹, Attilio L. Boner⁴

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Pisa, Italia; ²Centro di Ricerca interdipartimentale "E. Piaggio", Facoltà di Ingegneria, Università di Pisa, Italia; ³Istituto di Morfologia umana normale, Sezione di Microscopia Elettronica, Ospedale "Umberto I", Università di Ancona, Italia; ⁴Dipartimento di Pediatria, Università di Verona, Italia

Le colture cellulari da brushing nasale: un nuovo metodo per semplificare l'iter diagnostico nei casi dubbi di discinesia ciliare primaria

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Massimo Pifferi, Dipartimento di Pediatria, Università di Pisa, Via Roma 67 56126 Pisa; e-mail: m.pifferi@med.unipi.it

Oggetto della ricerca

Per evitare di sottoporre i bambini affetti da una discinesia ciliare di difficile inquadramento ad un lungo *follow-up* e a più prelievi di mucosa nasale, a distanza l'uno dall'altro, necessari per la valutazione sia della funzione delle ciglia respiratorie che della loro ultrastruttura, abbiamo sviluppato un metodo di coltura delle cellule ciliate nasali più semplice, ma idoneo allo studio della ciliogenesi (1). Ciò ha consentito di verificare se le ciglia respiratorie di tali pazienti, ottenute mediante *brushing* (anziché, come in passato, con biopsia), potevano recuperare la normale ultrastruttura e movimento in un ambiente privo di *noxae* patogene, dando un contributo decisivo alla diagnosi dei casi incerti (2).

Cosa sapevamo prima

La diagnosi di discinesia ciliare primaria (DCP) abitualmente viene posta valutando le caratteristiche cliniche del paziente insieme ai risultati dell'esame ultrastrutturale e dell'analisi del movimento (frequenza e tipo) delle ciglia respiratorie (2). Tuttavia, anche con queste tecniche impegnative la diagnosi può non essere facile e richiedere la ripetizione delle indagini nei casi dubbi (2). Infatti, se le difficoltà o le incertezze diagnostiche possono essere

legate ad alterazioni secondarie alla presenza di processi flogistico-infettivi nelle sedi di campionamento, sono state descritte anche alterazioni primitive della funzione in pazienti con normale ultrastruttura ciliare (3). Infine, in un sottogruppo di pazienti con normale ultrastruttura anche il movimento è apparentemente normale, ma le ciglia presentano un orientamento casuale che compromette il trasporto muco-ciliare (4).

In queste circostanze l'indagine genetica potrebbe rappresentare la soluzione ideale, ma la DCP è una condizione geneticamente eterogenea e, nonostante i considerevoli sforzi profusi negli ultimi anni da alcuni gruppi di ricerca, solo poche mutazioni a carico di 9 geni sono state chiaramente associate alla malattia, escludendo, di fatto, tale metodica dall'impiego diagnostico (5). Inoltre, sebbene siano stati rilevati bassi livelli di ossido nitrico nasale in forme atipiche di DCP (6), questi sono abitualmente osservati anche in altre condizioni, quali la sinusite, le infezioni delle vie aeree superiori e la fibrosi cistica (7). Ciò esclude la possibilità di utilizzare la misurazione di tale gas per la diagnosi di certezza, tanto più che, all'opposto, alcuni pazienti con DCP presentano valori normali di ossido nitrico nasale.

In queste situazioni difficili la diagnosi può essere raggiunta mediante l'impiego di colture di cellule ciliate, giacché, a differenza dei difetti primari, ogni danno ciliare secondario è virtualmente assente dopo la ricrescita epiteliale (8). Nonostante la validità di questo metodo, ne sono state tuttavia riportate limitazioni o svantaggi, essenzialmente rappresentati dalla sua complessità tecnica e dalla necessità di porre in coltura campioni abbondanti di mucosa nasale, ottenibili esclusivamente mediante biopsia e a prezzo di epistassi e dolore (8). Infatti, si è a lungo ritenuto assolutamente insufficiente il materiale ottenibile con la metodica meno invasiva del *brushing* a livello dei turbinati nasali (8).

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati reclutati consecutivamente 59 bambini con storia clinica di polmonite ricorrente, condizione definita dalla presenza di almeno due episodi di polmonite nel corso di un anno o da più di tre nel corso della loro vita. Tali pazienti sono stati valutati in un periodo di relativo benessere clinico (dovevano essere trascorse almeno 3-4 settimane dall'ultima infezione respiratoria acuta) e in un momento in cui era possibile la sospensione almeno 48 ore di un eventuale trattamento farmacologico. In ognuno sono stati prelevati campioni di mucosa nasale, utilizzando la tecnica del *brushing*, a livello dei turbinati inferiori e su questi è stata eseguita sia l'analisi del movimento che la valutazione ultrastrutturale delle ciglia respiratorie (9). Un campione di mucosa nasale prelevato nello stesso momento da ciascun bambino utilizzando la stessa procedura è stato inoltre coltivato per eseguire l'analisi della funzione ciliare dopo ciliogenesi (1). Una seconda analisi del movimento ciliare ed un'ulteriore valutazione ultrastrutturale sono state eseguite solo nei soggetti con risultati non conclusivi dopo la prima valutazione, previa l'istituzione di un appropriato trattamento antibiotico ed anti-infiammatorio, per cercare di distinguere le alterazioni ciliari primarie dalle secondarie (1). In particolare, la sospensione di cellule ciliate, ottenuta per immersione del campione prelevato in una soluzione PBS/antibiotico al 2%, da utilizzare per la coltura cellulare veniva ogni volta centrifugata a 1.500 rpm per 7 minuti. Quindi, il pellet era risospeso in 4 ml di medium e le cellule seminate in piastre precedentemente coperte con gel

all'1%. Dopo 24 ore i campioni venivano nuovamente rimossi per eliminare le cellule adese e i globuli rossi e le colture erano incubate a 37°C con CO₂ al 5%. A queste veniva aggiunto 1 ml di medium fresco ogni 3 giorni, mentre veniva cambiato completamente una volta alla settimana (1). Con tale metodica la ciliogenesi dell'epitelio respiratorio era espressa dalla presenza di aggregati di cellule in forma di sferoidi fluttuanti nel medium, mentre dopo la ciliogenesi in coltura la presenza di continui movimenti di migrazione e/o rotazione degli sferoidi entro il fluido e/o di movimenti attivi delle particelle o detriti lungo la superficie ciliare degli sferoidi erano considerati espressione di un'attività ciliare coordinata (1, 8). Al contrario, invece, all'assenza di questi elementi o all'immobilità ciliare veniva attribuito il significato diagnostico di DCP.

Con tale tecnica gli sferoidi possono essere identificati già dopo 24-48 ore di coltura, ma nel nostro protocollo la valutazione dell'attività ciliare veniva eseguita al 21° giorno quando la formazione di nuove ciglia era avvenuta definitivamente (10).

La coltura delle cellule ciliate dell'epitelio nasale ha avuto successo nel confermare od escludere la diagnosi di DCP in 46 dei 59 pazienti reclutati (78%), ma in 8 (13%) si infettava e non poteva essere utilizzata a tale scopo. Infine, in 5 casi (9%) dava risultati di difficile interpretazione (assenza di attività coordinata o di completa immobilità ciliare) e tali pazienti erano considerati borderline. In 3 di questi 5 pazienti, tuttavia, l'analisi del movimento ciliare e l'esame ultrastrutturale consentivano di porre diagnosi di discinesia ciliare secondaria (DCS). Pertanto, combinando i risultati dei vari tipi d'indagine si poteva porre con sicurezza diagnosi di DCP in 17 soggetti, di DCS in 39 casi e solo 3 pazienti venivano classificati come borderline (Tabella 1).

Rilevanza clinica

Sebbene sia stato a lungo ritenuto indispensabile eseguire una biopsia nasale per disporre di un campione sufficiente per la coltura dell'epitelio respiratorio per l'inadeguatezza di tecniche quali lo *scraping* o il *brushing* almeno nella metà dei casi (8), con la messa a punto della metodica illustrata abbiamo dimostrato che la coltura dell'epitelio respiratorio è possibile anche da cellule ottenute con la procedura meno invasiva del *brushing* nasale.

Tabella 1 Risultati diagnostici in pazienti con discinesia ciliare.

Diagnosi con AMC e MET	Diagnosi con ciliogenesi in coltura			
	N° di campioni ^d	DCP	DCS	Borderline
DCP (13) ^a	10	10 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
DCS (37) ^b	33	0 (0%)	30 (90,9%)	3 (9,1%)
Borderline (9) ^c	8	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)

AMC: Analisi del movimento ciliare

MET: Microscopia elettronica a trasmissione

^a In 2 soggetti la diagnosi era raggiunta con il 2° campionamento

^b In 9 soggetti la diagnosi era raggiunta con il 2° campionamento

^c In 9 soggetti la diagnosi era non conclusiva anche con il 2° campionamento

^d In 3 soggetti con DCP, in 4 con DCS, e in 1 definito Borderline le colture cellulari risultavano infette e di conseguenza non utili

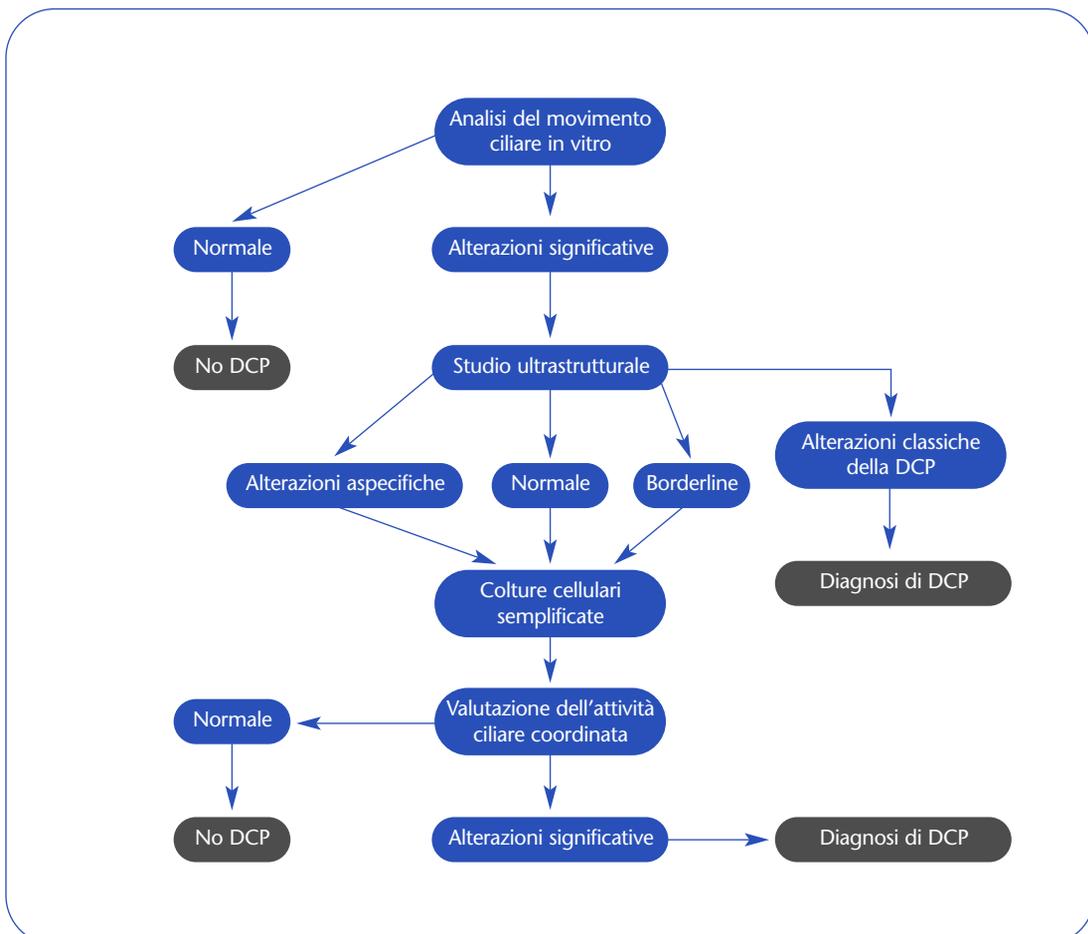


Figura 1 Algoritmo diagnostico semplificato per la discinesia ciliare primaria.

Infatti, il successo della coltura in quasi l'80% dei campioni è un dato significativamente superiore a quanto riportato in precedenza e del tutto simile alla percentuale di successo delle colture di campioni ottenuti mediante biopsia dei turbinati (8). La coltura da *brushing* anziché da biopsia offre diversi vantaggi oltre a quello di rendere più facile il campionamento. Infatti, le cellule epiteliali non devono essere dissociate dal restante tessuto con l'impiego di proteasi, richiedono meno passaggi di sospensione-centrifugazione-risospensione per cui si riduce il rischio di danno cellulare e non si rende necessario il loro posizionamento su uno strato spesso di collagene (8). Inoltre, il medium in questo tipo di coltura non deve essere sostituito ogni giorno, ma solo una volta alla settimana e la formazione di aggregati stabili (sferoidi epiteliali) di

cellule che generano ciglia avviene più precocemente. Tutti questi aspetti riducono la complessità tecnica della procedura colturale sviluppata senza alterarne la specificità che resta del 100%, ovvero la stessa delle colture con cellule ottenute mediante biopsia dei turbinati nasali (8).

Infine, lo sviluppo di colture da epitelio ciliato prelevato mediante *brushing* nasale può ridurre la necessità di un secondo campionamento dopo un periodo di trattamento con antibiotici ed anti-infiammatori come suggerito nella *Figura 1*.

Per lo stesso motivo riteniamo che se l'analisi della funzione ciliare (un test immediatamente disponibile) è suggestiva della malattia e se i pazienti vivono lontani dal centro si possa far partire la valutazione della ciliogenesi in coltura nell'unica sessione diagnostica ad essi dedicata.

Bibliografia

1. Pifferi M, Montemurro F, Cangioti AM, et al. *Simplified cell culture method for the diagnosis of atypical Primary Ciliary Dyskinesia*. Thorax 2009; 64: 1077-1081.
2. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.
3. Greenstone M, Rutman A, Pavia D, et al. *Normal axonemal structure and function in Kartagener's syndrome: an explicable paradox*. Thorax 1985; 40: 956-957.
4. Rutland J, de Longh RU. *Random ciliary orientation a cause of respiratory tract disease*. N Engl J Med 1990; 323: 1681-1684.
5. Escudier E, Duquesnoy P, Papon JF, et al. *Ciliary defects and genetics of primary ciliary dyskinesia*. Paediatr Respir Rev 2009; 10: 51-54.
6. Pifferi M, Caramella D, Cangioti AM, et al. *Nasal nitric oxide in atypical primary ciliary dyskinesia*. Chest 2007; 131: 870-873.
7. Struben VM, Sewbalak WV, Wieringa MH, et al. *Nasal nitric oxide in cystic fibrosis with and without humming*. Eur J Clin Invest 2007; 37: 140-144.
8. Jorissen M, Willems T, Van der Schueren B. *Ciliary function analysis for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: advantages of ciliogenesis in culture*. Acta Otolaryngol 2000; 120: 291-295.
9. Pifferi M, Cangioti AM, Ragazzo V, et al. *Primary ciliary dyskinesia: diagnosis in children with inconclusive ultrastructural evaluation*. Pediatr Allergy Immunol 2001; 12: 274-282.
10. Neugebauer P, Endepols H, Mickenhagen A. *Ciliogenesis in submersion and suspension cultures of human nasal epithelial cells*. Eur Arch Otorhinolaryngol 2003; 260: 325-330.

Fabrizio Franceschini, Cecilia Carini, Fernando Maria de Benedictis

Dipartimento di Pediatria, A.O.U. "Ospedali Riuniti", Ancona

Sensibilizzazione allergica in bambini con dermatite atopica: confronto tra studi internazionali

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Fernando Maria de Benedictis, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Via Corridoni, 11, 60123; Ancona; e-mail: debenedictis@ao-salesi.marche.it

Oggetto della ricerca

Diversi studi epidemiologici hanno descritto la tipologia della sensibilizzazione allergica durante i primi anni di vita, sia nella popolazione generale sia in bambini con eczema (1). Questi studi enfatizzano che la sensibilizzazione ad allergeni alimentari è prevalente nei primi anni di vita e che essa rappresenta un fattore predittivo per lo sviluppo di allergie respiratorie negli anni successivi. Nessuno studio ha paragonato il *pattern* della sensibilizzazione allergica in bambini con dermatite atopica provenienti da diversi paesi. L'oggetto della nostra ricerca è stato: a) studiare il *pattern* della sensibilizzazione allergica in bambini con dermatite atopica di diversi paesi; b) paragonare questo *pattern* con quello di una popolazione simile esaminata 10 anni prima (studio ETAC, *Early Treatment of Atopic Child*) (2).

Cosa sapevamo prima

La sensibilizzazione all'uovo nel primo anno di vita rappresenta un *marker* predittivo per la sensibilizzazione ad allergeni respiratori, sia *indoor* che *outdoor*, all'età di 3 anni (3). La sensibilizzazione ad allergeni respiratori nei primi anni di vita rappresenta un importante fattore predittivo per lo sviluppo di asma in età scolare, aumentandone il rischio di 2 o 3 volte (4).

Conoscere i dati sulla sensibilizzazione allergica nei primi anni di vita può consentire l'identificazione precoce dei bambini ad alto rischio di asma e, di conseguenza, l'adozione di eventuali provvedimenti di prevenzione.

Metodi e risultati della ricerca

Lo studio EPAAC (*Early Prevention of Asthma in Atopic Children*) ha valutato, a distanza di dieci anni dallo studio ETAC, la sensibilizzazione allergica precoce in un'ampia casistica di bambini con dermatite atopica e storia familiare positiva per malattie allergiche (5). Lo studio ha reclutato 2.222 bambini di entrambi i sessi, di età compresa fra 12 e 24 mesi, provenienti da 94 centri distribuiti in 12 paesi: Australia, Austria, Belgio, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Italia, Olanda, Polonia, Sud Africa, Spagna e Regno Unito.

In questi bambini sono state raccolte informazioni sulla familiarità allergica, tipo di allattamento, alimentazione nei primi anni di vita ed esposizione ad animali domestici. Lo stato atopico è stato valutato tramite dosaggio delle IgE totali e delle IgE specifiche per cinque allergeni inalanti (acari, graminacee, pollini di alberi, epitelio del gatto, alternaria,) e tre alimenti (latte, uovo, arachidi).

Dati anamnestici: Una storia di manifestazioni allergiche era presente nel 68% delle madri, nel 62% dei padri e nel 95% di altri familiari. La percentuale di famiglie con entrambi i genitori atopici era notevolmente elevata in Australia (53%) e nel Regno Unito (43%).

IgE totali e pattern di sensibilizzazione: L'atopia, definita come valori di IgE totali ≥ 30 KU/L e/o valori di IgE specifiche $\geq 0,35$ KU/L per uno o più allergeni, era presente nel 65% dei bambini, con una elevata prevalenza in Australia (83%), nel Regno Unito (79%) e in Italia (76%). La sensibilizzazione

agli alimenti è stata riscontrata nel 48% dei bambini, quella agli inalanti nel 31%. Per gli alimenti sono state evidenziate le seguenti sensibilizzazioni: uovo (41%), latte (27%), arachidi (24%); per gli inalanti: acari (20%), epitelio del gatto (13%), pollini di alberi (8%), graminacee (8%), alternaria (4%).

Nei vari paesi è stata riscontrata un'ampia variabilità nel *pattern* di sensibilizzazione, sia ad alimenti che ad inalanti. La sensibilizzazione all'uovo è risultata particolarmente elevata in Australia (54%), Italia (53%) e Regno Unito (53%); quella al latte, in Italia (48%); quella alle arachidi, in Australia (45%), Olanda (38%) e Regno Unito (36%); la sensibilizzazione ad alimenti si è rivelata particolarmente bassa in Belgio e Polonia. Per quanto riguarda gli inalanti, la più alta prevalenza di sensibilizzazione è stata riscontrata in Sud Africa (40%) e in Australia (33%) per gli acari della polvere; nel Regno Unito (16%) e in Francia (14%) per le graminacee; nel Regno Unito (21%), in Olanda (21%) e in Australia (20%) per l'epitelio di gatto.

La sensibilizzazione ad allergeni alimentari non era invariabilmente correlata all'esposizione al cibo: correlazione positiva esiste tra entità dell'esposizione e sensibilizzazione allergica per le arachidi (Australia, Olanda, Regno Unito), ma non per l'uovo e il latte vaccino (ad es. in Italia bassa esposizione ed elevata sensibilizzazione; in Belgio il contrario).

Complessivamente, più del 50% dei bambini è stato esposto a cani e/o gatti durante la gravidanza o dopo la nascita. L'elevata frequenza di sensibilizzazione al gatto in Australia e Regno Unito era correlata con elevati livelli di esposizione ad epiteli animali; in Belgio un'alta esposizione a questi allergeni si associava a una bassa prevalenza di sensibilizzazione.

Variazione delle sensibilizzazioni nel tempo: Il confronto del *pattern* di sensibilizzazione tra lo studio ETAC e l'EPAAC è stato possibile solo per 7 paesi europei. La percentuale di bambini classificati come "atopici" mostra dati sovrapponibili tra i due studi (ETAC 68%, EPAAC 65%).

In entrambi gli studi la più alta percentuale di bambini con IgE totali elevate è stata riscontrata in Italia (ETAC 66%, EPAAC 66%) e la più bassa in Belgio (ETAC 23%, EPAAC 34%).

La prevalenza di sensibilizzazione al latte e all'uovo è risultata piuttosto simile a quella dello studio ETAC per tutti i paesi, ad eccezione della Repubblica Ceca dove si è osservata una evidente riduzione della sensibilizzazione al latte (ETAC

50%, EPAAC 21%) e all'uovo (ETAC 69%, EPAAC 38%); in entrambi gli studi la più alta prevalenza di sensibilizzazione alle proteine del latte è stata riscontrata in Italia (ETAC 53%, EPAAC 48%). Nel corso degli anni la sensibilizzazione agli acari ha subito un incremento in Italia (ETAC 13%, EPAAC 23%) e in Olanda (ETAC 14%, EPAAC 24%); quella alle graminacee solo nel Regno Unito (ETAC 6%, EPAAC 16%). Nella Repubblica Ceca si è avuta invece una marcata riduzione nella prevalenza della sensibilizzazione al gatto (ETAC 28%, EPAAC 8%).

Rilevanza clinica

Gli ultimi tre decenni sono state caratterizzate da un generale incremento della prevalenza delle malattie allergiche, specialmente in età pediatrica. Tuttavia, mentre la prevalenza dell'asma è rimasta stabile negli ultimi anni, per lo meno in alcune nazioni (6), quella della dermatite atopica mostra un aumento piuttosto generalizzato (7). Questo suggerisce che fattori ambientali possono avere effetti variabili sulle diverse manifestazioni cliniche su base atopica (8).

Lo studio EPAAC ha evidenziato i seguenti aspetti degni di nota:

- circa un terzo dei bambini della prima infanzia con eczema non è "atopico". Questo dato conferma i precedenti risultati provenienti dallo studio ETAC e conforta la recente distinzione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in eczema "atopico" e "non atopico" (9);
- la più elevata prevalenza di atopìa nella prima infanzia è presente in Australia e nel Regno Unito, nazioni in cui si evidenzia tra l'altro la maggior prevalenza di familiarità allergica;
- la più alta percentuale di bambini con elevate IgE totali è presente in Italia e la più bassa in Belgio. Diversi fattori come il *background* genetico, le infezioni e l'esposizione ai fattori ambientali possono avere un ruolo nel determinare questo aspetto (10). Al riguardo, lo studio ETAC aveva dimostrato che l'esposizione al fumo di sigaretta, gas industriali e gas di cucina (molto elevata in Italia) si associa ad alti valori di IgE totali;
- nonostante la grande variabilità nel *pattern* di sensibilizzazione allergica tra le diverse nazioni, lo studio conferma che nei bambini della prima infanzia con eczema la sensibilizzazione ad alimenti è più comune di quella ad inalanti e che la sensibilizzazione all'uovo è predominante in tutti i paesi;

- la sensibilizzazione ad allergeni alimentari non è invariabilmente correlata all'esposizione agli alimenti: una correlazione positiva esiste solo per le arachidi, mentre non è stata riscontrata per l'uovo e il latte. Le malattie atopiche sono disordini complessi e diversi fattori, oltre all'esposizione agli alimenti, possono influenzare la sensibilizzazione nelle fasi precoci della vita.

Il *pattern* della sensibilizzazione allergica può subire consistenti cambiamenti nel tempo. Tali variazioni, verosimilmente legate a modifiche dei fattori ambientali, hanno ripercussioni cliniche e prognostiche non trascurabili.

Bibliografia

1. Upham JW, Holt PG. *Environment and development of atopy*. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 167-172.
2. ETAC Study Group. *Determinants of total and specific IgE in infants with atopic dermatitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 177-184.
3. Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. *Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years*. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 613-617.
4. Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. *Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*. *Lancet* 2006; 368: 763-770.
5. de Benedictis FM, Franceschini F, Hill D, et al. *The allergic sensitization in infants with atopic eczema from different countries*. *Allergy* 2009; 64: 295-303.
6. von Hertzen L, Haathela T. *Signs of reversing trends in prevalence of asthma*. *Allergy* 2005; 60: 283-292.
7. Asher MI, Montefor S, Bijorksten B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhino-conjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys*. *Lancet* 2006; 368: 733-743.
8. Tovey E, Kemp SA. *Allergens and allergy prevention: where to next?* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 119-121.
9. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, et al. *Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organisation*. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.
10. Kulig M, Tacke U, Forsters J, et al. *Serum IgE levels during the first 6 years of life*. *J Pediatr* 1999; 134: 453-458.

Marcello Verini¹, Alessandra Scaparrotta¹, Nicola Pietro Consilvio¹, Cynzia Spagnuolo¹, Daniele Rapino¹, Anna Cingolani¹, Antonella Palazzo¹, Sabrina Di Pillo¹, Francesco Chiarelli²

¹Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Chieti; ²Clinica Pediatrica, Chieti

Sensibilizzazione per allergeni respiratori ed elevati livelli di IgE totali sono associati ad iperresponsività bronchiale in bambini con wheezing in età prescolare

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2010.

Corrispondenza: Dott. Marcello Verini, Università "G. D'Annunzio", Chieti; Via Dei Vestini 5, 66100 Chieti; e-mail: mverini@alice.it

Oggetto della ricerca

Lo studio in questione è stato effettuato per valutare l'esistenza di eventuali correlazioni tra fattori di rischio clinico-allergologico, quali sensibilizzazione allergica (valutata con *skin prick test* e dosaggio delle IgE specifiche), presenza di IgE totali sieriche elevate, e la funzionalità respiratoria, analizzata mediante analisi del *pattern* respiratorio a volume corrente (*Tidal Breathing Flow Volume Loops*, o TBFLV), nei bambini con *wheezing* in età prescolare. In particolar modo, sono state analizzate le correlazioni tra i suddetti fattori di rischio e la presenza di ostruzione bronchiale, identificata da bassi valori di tPTEF/tE (tempo di Picco di Flusso Espiratorio/tempo Espiratorio), o di iperresponsività bronchiale, valutata mediante la risposta del *pattern* respiratorio al test di broncodilatazione (TBD) con fenoterolo, somministrato mediante inalatore predosato e distanziatore Optichamber con maschera (1).

Cosa sapevamo prima

Il *wheezing* è problema comune nei bambini in età prescolare ed è associato alla "turbolenza" del flusso aereo, generata da un restringimento del calibro delle vie respiratorie.

È un sintomo aspecifico, transitorio nella maggior parte dei bambini, anche se nel 40% dei casi in cui si verifica prima dei 3 anni, può persistere fino a 6 anni ed evolvere, molto probabilmente, in asma. In quest'ultimo caso, si tratta soprattutto di bambini atopici, in cui i primi segni e sintomi compaiono intorno al 2°-3° anno di vita ed in cui l'asma ha un decorso, in genere, più grave e prolungato, lasciando una funzionalità respiratoria deteriorata già a 6 anni (2).

Da qui l'utilità di studiare la funzionalità respiratoria dei piccoli pazienti con *wheezing* in età prescolare. Tuttavia la diagnosi di asma nei bambini in tale fascia d'età non è sempre semplice, perché spesso il *wheezing* è transitorio, intermittente ed associato alle infezioni virali (3).

I fattori di rischio per la persistenza di asma come sensibilizzazione allergica, atopia, familiarità per asma, dermatite atopica ed altri, sono stati analizzati, nel bambino con *wheezing* ricorrente, per quantizzare il rischio di asma, al fine d'impedire il rimodellamento irreversibile delle vie respiratorie instaurando una terapia precoce (4).

Il *modified asthma prediction index* è un esempio dei criteri elaborati per identificare tali bambini a rischio di persistenza di asma (5); per altro, la maggior

parte degli studi effettuati è riuscita ad evidenziare un ruolo predittivo di fattori quali sensibilizzazione allergica, per la persistenza dell'infiammazione bronchiale nei primi 3 anni di vita (6) e per la modulazione della responsività bronchiale (7), ed atopia, importante fattore predittivo per *wheezing* ed iperreattività bronchiale, che però singolarmente non basta a spiegare il differente *outcome* dei bambini asmatici rispetto a quelli con *wheezing* infettivo (8).

Ben pochi studi si sono dedicati, invece, alla valutazione di una possibile relazione tra iperresponsività bronchiale, presente al momento della diagnosi di *wheezing*, e la contemporanea presenza di fattori di rischio per la persistenza della sintomatologia respiratoria.

I dati presenti nella letteratura internazionale sono pochi e contrastanti: Lødrup Carlsen et al, studiando la variazione del tPTEF/tE dopo test di broncodilatazione con salbutamolo, in bambini con *wheezing* seguiti in *follow-up* fino ai 2 anni di vita, non hanno riscontrato correlazione tra sensibilizzazione allergica ed iperresponsività bronchiale (9). Da un altro studio, effettuato su bambini di età media di $8,9 \pm 2,1$ anni, è emersa invece un'importante correlazione tra sensibilizzazione allergica e modulazione della responsività bronchiale, valutata mediante test di provocazione con metacolina (7).

Metodi e risultati della ricerca

È stata studiata la funzionalità respiratoria di 89 bambini con *wheezing* ricorrente in età prescolare (età media $26,3 \pm 12,7$ mesi), con riscontro di elevati livelli IgE totali sieriche nel 51% dei pazienti e di sensibilizzazione allergica nel 44% (1).

I bambini con elevati livelli di IgE totali sono risultati più ostruiti rispetto a quelli con livelli sierici normali di IgE Totali (tPTEF/tE ridotto nel 73,3% vs

nel 60,4% rispettivamente) e più iperresponsivi al Test di Broncodilatazione (TBD positivo nel 69% vs nel 49% rispettivamente, χ^2 corretto Yates: 4,87). Non è stata riscontrata differenza significativa nella presenza di ostruzione bronchiale tra i pazienti allergici e non. Inoltre i bambini allergici sono risultati maggiormente iperresponsivi dei non allergici (TBD positivo nel 72% vs nel 54% rispettivamente, χ^2 corretto Yates: 4,79) (Tabella 1) (1).

Dal seguente studio è emersa, dunque, una buona correlazione tra elevati livelli di IgE totali sieriche ed ostruzione bronchiale ed una stretta correlazione e tra iperresponsività bronchiale ed elevati livelli di IgE totali, e tra iperresponsività bronchiale e sensibilizzazione allergica, in particolar modo di tipo respiratorio, poiché il 100% dei pazienti con allergia respiratoria ha presentato una risposta positiva al test di broncodilatazione (1).

Rilevanza clinica

Mentre molti degli studi di cui è ricca la letteratura internazionale si sono concentrati sul valore predittivo dei fattori di rischio clinico ed allergologico per la persistenza del *wheezing*, questo lavoro ha voluto correlare la coesistenza di tali fattori con un'iperresponsività bronchiale già presente in età prescolare e facilmente documentabile, al momento della diagnosi di *wheezing*, mediante analisi della risposta al Test di Broncodilatazione del Pattern Respiratorio a Volume Corrente (*Tidal Breathing Flow Volume Loops*, TBFVL).

Sulla base dei dati emersi da tale studio, è plausibile considerare sensibilizzazione allergica ed elevati livelli di IgE totali sieriche validi indici precoci d'iperresponsività bronchiale.

È importante effettuare una valutazione allergologica completa (prick test + dosaggio di IgE totali e specifiche) anche nei bambini d'età inferiore ai 2 anni, con *wheezing* ricorrente; la presenza di IgE

Tabella 1 Correlazioni tra funzionalità respiratoria e fattori di rischio per la persistenza di *wheezing*.

	IgE Totali elevate	IgE Totali normali	Sensibilizzazione allergica	Non allergici
Ostruzione bronchiale	33/45 pazienti = 73,3%	26/43 pazienti = 60,4%	27/39 pazienti = 69%	33/50 pazienti = 66%
Iperresponsività bronchiale	31/45 pazienti = 69%	21/43 pazienti = 49%	28/39 pazienti = 72%	27/50 pazienti = 54%

totali sieriche elevate, in associazione alla sensibilizzazione per allergeni respiratori, può essere un'indicazione ad effettuare una valutazione funzionale basale e con test broncodinamico, mediante TBFVL.

La documentazione, con tali metodiche, di una sindrome ostruttiva più o meno accompagnata da

iperresponsività bronchiale è sicuramente di utile ausilio nella formulazione di diagnosi e prognosi sempre più corrette, con l'obiettivo di ottimizzare una tempestiva terapia, per impedire il deterioramento irreversibile della funzionalità respiratoria negli anni successivi alla presentazione dei primi episodi di *wheezing*.

Bibliografia

1. Verini M, Scaparrotta A, Cingolani A, et al. *Respiratory Sensitization and High Total IgE Levels are associated to Hyperresponsiveness in Preschool Wheezing Infants*. XIX World Congress of Asthma, Monte Carlo, Nov 2008, Medimond International Proceedings.
2. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. *Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates*. N Engl J Med 1995; 332: 133-138.
3. Wing A. "Why does he wheeze?": wheezing and asthma in young children. J Fam Health Care 2006; 16: 87-89.
4. Cortés Alvarez N, Martín Mateos MA, Plaza Martín AM, et al. *Risk factors of developing asthma in children with recurrent wheezing in the first three years of life*. Allergol Immunopathol (Madr) 2007; 35: 228-231.
5. Guilbert TW, Morgan WJ, Krawiec M, et al. *The Prevention of Early Asthma in Kids study: design, rationale and methods for the Childhood Asthma Research and Education network*. Controlled Clinical Trials 2004; 25: 286-310.
6. Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *Perennial allergen sensitisation early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study*. The Lancet 2006; 368: 763-770.
7. Nelson HS, Szefer SJ, Jacobs J, et al. *The relationships among environmental allergen sensitization, allergen exposure, pulmonary function, and bronchial hyperresponsiveness in the Childhood Asthma Management program*. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 775-785.
8. Ross S, Godden DJ, Abdalla M, et al. *Outcome of wheeze in childhood: the influence of atopy*. Eur Respir J 1995; 8: 2081-2087.
9. Lødrup Carlsen KC, Pettersen M, Carlsen K-H. *Is bronchodilator response in 2-yr-old children associated with asthma risk factors?* Pediatr Allergy Immunol 2004; 15: 323-330.

Marcello Verini¹, Nicola Pietro Consilvio¹, Sabrina Di Pillo¹, Anna Cingolani¹, Cynzia Spagnuolo¹; Alessandra Scaparrotta¹, Daniele Rapino¹, Francesco Chiarelli²

¹Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Chieti;

²Clinica Pediatrica, Università "G. D'Annunzio", Chieti

FeNO come marker di infiammazione delle vie aeree: possibili implicazioni nella gestione dell'asma nel bambino

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Marcello Verini, Dipartimento di Pediatria, Università "G. D'Annunzio", Via Dei Vestini 5, 66100 Chieti; e-mail: mverini@alice.it

Oggetto della ricerca

Questo studio è stato effettuato con lo scopo di verificare l'utilità dell'analisi dell'ossido nitrico nell'aria espirata (FeNO= *Fractional exhaled Nitric Oxide*) nella gestione del bambino con asma, in termini di controllo clinico (riduzione delle riacutizzazioni e dello score terapeutico).

Cosa sapevamo prima

L'infiammazione bronchiale che caratterizza l'asma viene considerata un importante fattore che predispone alle riacutizzazioni della malattia e probabilmente al rimodellamento delle vie aeree, già presente in età pediatrica in forma simile a quella dell'adulto (1). I sintomi respiratori e la valutazione della funzionalità polmonare sono un parametro non molto sensibile della sottostante flogosi delle vie aeree (2). Recentemente è stato dimostrato che la terapia per l'asma modulata in modo tale da controllare l'infiammazione eosinofila delle vie aeree è più efficace nel ridurre le riacutizzazioni, rispetto al trattamento basato sulla tradizionale valutazione dei sintomi e della funzionalità respiratoria (3). Per tale motivo il monitoraggio dell'infiammazione delle vie aeree diviene uno dei principali "tools" da utilizzare nella gestione del bambino con asma. La metodica di riferimento, rappresentata dalla broncoscopia con lavaggio broncoalveolare e dalla biopsia bronchiale ha il grande limite dell'invasività che ne impedisce l'uso routinario,

soprattutto in età pediatrica. Esiste dunque la necessità di individuare *markers* non invasivi che possano essere applicati nella pratica clinica per la diagnosi ed il monitoraggio della flogosi delle vie aeree. Diversi studi hanno dimostrato che le concentrazioni di ossido nitrico nell'aria espirata sono più elevate nei soggetti asmatici che nei sani (4), e che tali concentrazioni aumentano durante le riacutizzazioni della malattia asmatica. La misura del FeNO si è dimostrata utile nell'identificare i pazienti asmatici all'interno di un gruppo di pazienti con tosse cronica e nell'individuare precocemente bambini in età pre-scolare con asma (5). I livelli di FeNO sono correlati con la conta degli eosinofili nell'espettorato indotto e nelle biopsie bronchiali (6) e sono quindi considerati espressione del grado di infiammazione eosinofila delle vie aeree. Elevate concentrazioni di FeNO possono, pertanto, indicare, pur in assenza di sintomi o di alterazioni della funzionalità respiratoria, l'esistenza di un quadro di flogosi bronchiale sub-clinica; infatti il FeNO non presenta correlazione con i parametri di funzionalità respiratoria, a conferma del diverso significato di queste indagini; mentre controversa è la correlazione con l'iperreattività bronchiale (7) che risulta debole quando la provocazione bronchiale viene effettuata con metacolina ed è invece significativa se la provocazione viene eseguita con l'adenosina o con il test da sforzo.

Alla luce di tali evidenze la misura del FeNO è stata proposta per il monitoraggio dell'infiammazione bronchiale e dell'effetto della terapia anti-infiammatoria.

Metodi e risultati della ricerca

La popolazione arruolata (64 bambini con asma bronchiale allergico) è stata suddivisa in 2 gruppi ("Gruppo GINA" e "Gruppo FeNO") con criterio randomizzato. Lo studio ha previsto 3 valutazioni; al tempo 0 (T1), dopo 6 mesi (T2) e dopo ulteriori 6 mesi (T3) [durata dello studio di 1 anno]. Durante tale periodo il trattamento è stato guidato dai sintomi e dalla funzionalità polmonare (curva FV → FEV1, FVC, PEF, MEF25%, 50% e 75%) secondo le linee guida GINA nel Gruppo GINA, anche sulla base dei valori di ossido nitrico nell'aria espirata nel gruppo FeNO. Gli outcome analizzati durante i controlli sono stati: 1. lo Score Clinico di Severità dell'Asma in accordo con le linee-guida GINA sulla classificazione della gravità dell'asma; 2. la frequenza delle riacutizzazioni asmatiche, documentate attraverso un questionario anamnestico; 3. lo Score della terapia calcolato sulla necessità di farmaci antiasmatici (Antistaminici, Cromoni, Chetotifene, β_2 -Long Acting, Antileucotrieni, Corticosteroidi Inalatori [CSI] o sistemici); (8, 9). I risultati del *follow-up* hanno fatto emergere una riduzione significativa nello score clinico dell'asma nel gruppo FeNO sia dopo 6 mesi che al termine del periodo di osservazione; mentre nel gruppo GINA non è emerso alcun miglioramento clinico. Inoltre, in maniera simile, è stata evidenziata una riduzione significativa della frequenza delle riacutizzazioni asmatiche solo nel gruppo FeNO. Per quanto riguarda lo

score della terapia, nel gruppo FeNO l'uso dei farmaci antiasmatici è rimasto stabile (algoritmo sulla base del quale veniva modificata la terapia: valori di FeNO superiori a 12 ppb → *step up*; valori di FeNO inferiori a 12 ppb → *step down* oppure terapia non modificata), mentre nel gruppo GINA è stato aumentato in maniera significativa. In aggiunta, il numero di pazienti in trattamento anti-infiammatorio (CSI e/o antileucotrieni) si è ridotto in maniera significativa nel gruppo FeNO rispetto al gruppo GINA dopo 6 mesi di *follow-up*. Non si sono evidenziate differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di parametri funzionali ed immunoallergologici (eosinofili circolanti; proteina cationica sierica degli eosinofili, s-ECP; IgE totali e specifiche per Df).

Rilevanza clinica

Le conclusioni di questo lavoro dimostrano che l'uso di metodiche non invasive per il monitoraggio della flogosi bronchiale, quale la determinazione del FeNO, possano avere un ruolo importante nella gestione del bambino con asma, in quanto consentono di controllare il bambino asmatico sotto un profilo "flogistico". In particolare la misura del FeNO si offre come parametro utile e complementare alle prove di funzionalità respiratoria nell'ottimizzare la terapia, al fine di conseguire un miglior controllo clinico ed una riduzione delle riacutizzazioni asmatiche. L'analisi del FeNO, in accordo con il PRACTALL Consensus Report dell'ERS (10), è una metodica semplice, non invasiva, ripetibile, in grado di valutare la flogosi bronchiale eosinoflica nei bambini con asma; contribuendo ad ottimizzare la terapia con corticosteroidi inalatori.

Bibliografia

1. Payne D, Rogers A, Adelroth E, et al. *Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 13: 1386-1390.
2. Van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, et al. *Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 2107-2113.
3. Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. *Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial.* Lancet 2002; 360: 1715-1721.
4. Baraldi E, Dario C, Ongaro R, et al. *Exhaled nitric oxide concentrations during treatment of wheezing exacerbation in infants and young children.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1284-1288.
5. Avital A, Uwyedy K, Berkman N, et al. *Exhaled nitric oxide in young children.* Pediatr Pulmonol 2001; 32: 308-313.
6. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, et al. *Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children.* Eur Respir J 1999; 13: 1386-1390.
7. Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, et al. *Dissociation between exhaled nitric oxide and hyperresponsiveness in children with mild-intermittent asthma.* Thorax 2000; 55: 484-488.
8. Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, et al. *The evaluation of bronchial inflammation by exhaled nitric oxide is useful in the management of childhood asthma? XXVI EAACI Congress, Göteborg (Sweden), 9-13 June 2007.*
9. Verini M, Consilvio NP, Di Pillo S, et al. *FeNO as a marker of airways inflammation: the possible implications in childhood asthma management.* Submitted to J Allergy 2009.
10. Bacharier LB, Boner A, Carlsen K-H, et al. *The European Pediatric Asthma Group. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report.* Allergy 2008; 63: 5-34.

Fabio Midulla, Raffaella Nenna, Paola Papoff, Daniela De Angelis, Giulia Cangiano, Enea Bonci, Corrado Moretti

Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma

Deossiribonucleasi umana ricombinante nel trattamento di bambini con bronchiolite moderata-severa

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Fabio Midulla, Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma, V.le Regina Elena 324, 00161, Roma; e-mail: midulla@uniroma1.it

Oggetto della ricerca

Lo scopo di questo studio doppio cieco, randomizzato è stato quello di valutare la terapia con deossiribonucleasi umana ricombinante (*recombinant human DNase*, rhDNase) in 22 bambini di età inferiore ai 6 mesi ospedalizzati per bronchiolite moderata-severa (1).

Cosa sapevamo prima

La bronchiolite è la principale causa di ospedalizzazione nei bambini <1 anno, soprattutto nei pazienti più piccoli ed in quelli con fattori di rischio (bambini pretermine o con patologie cardio-respiratorie) e generalmente presenta un picco di incidenza tra dicembre e marzo (2, 3). Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è considerato il principale agente patogeno di questa malattia, ma recentemente altri virus sono stati dimostrati nell'aspirato naso-faringeo di questi bambini (4).

Attualmente non c'è accordo sulla terapia da utilizzare in questi pazienti (5), a parte l'ossigeno, i lavaggi nasali, la somministrazione di fluidi EV ed il supporto respiratorio. Sono stati effettuati numerosi *trial* clinici sull'uso di β_2 -agonisti, glucocorticoidi o epinefrina, ma i risultati contrastanti indicano la necessità di individuare un trattamento personalizzato per il singolo paziente. La rhDNase, enzima mucolitico capace di degradare il DNA, è utilizzato di routine nei pazienti con fibrosi cistica (6) ed è stato proposto anche nel trattamento

dell'asma, della discinesia ciliare primitiva e della sindrome di Kartagener. Questa terapia è stata proposta anche nei bambini con bronchiolite ma lo studio ha escluso la rhDNase in prima istanza in questi pazienti (7).

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati arruolati 22 bambini (12 maschi) di età inferiore ai 6 mesi (età media: 1,6 mesi), ricoverati per bronchiolite moderata-severa. 11 sono stati selezionati in maniera random a ricevere il farmaco e 11 il placebo. I due gruppi sono risultati sovrapponibili in termini di sesso, età, parametri antropometrici (peso e altezza), terapia effettuata durante il ricovero e intervallo di tempo intercorso tra l'inizio dei sintomi e ricovero. Ai bambini è stato somministrato rhDNase o placebo (soluzione fisiologica) per aerosol alla dose di 2,5 ml al giorno per tre giorni. Tutti i pazienti sono stati valutati all'ingresso in reparto e quattro volte al giorno durante i giorni di ricovero. I due gruppi sono risultati sovrapponibili in termini di sesso, età, peso, altezza, terapia effettuata al ricovero ed intervallo tra inizio dei sintomi e ricovero. Nessun bambino ha manifestato effetti collaterali alla terapia.

È stato isolato il VRS nell'aspirato nasofaringeo del 91% dei bambini nel gruppo rhDNase e nel 73% del gruppo placebo.

La rhDNasi non ha dimostrato effetti statisticamente significativi nei parametri valutati (miglioramento dello score clinico durante la degenza, durata del ricovero e intervallo di tempo tra il ricovero e il recupero di peso corporeo del bambino). Nel gruppo rhDNasi 4 bambini presentavano atelettasia alla radiografia del torace. In 2 di questi pazienti, che presentavano un quadro marcato di atelettasia, si è registrato un importante miglioramento clinico nei primi due giorni di terapia. Due bambini di un mese di vita (uno con bronchiolite da Rinovirus e l'altro da RSV) hanno presentato un peggioramento dello score clinico nei primi due giorni di terapia.

Rilevanza clinica

La bronchiolite è una patologia frequente, responsabile di ospedalizzazione in bambini <1 anno e che può predisporre il paziente a problemi respiratori a lungo termine (2, 3). Molti studi in letteratura hanno cercato di individuare la terapia ottimale per questa patologia ma allo stato attuale

una volta che si è instaurata l'ostruzione delle vie respiratorie, non abbiamo altre armi che l'ossigeno, il supporto respiratorio e il tempo (5). La rhDNasi è un farmaco utile in molte patologie respiratorie in cui permette di risolvere aree atelettasiche per le sue proprietà mucolitiche (6). I risultati del nostro studio, in accordo con quanto riportato dal Boogaard et al. (7), escludono questo farmaco come prima terapia nei bambini con bronchiolite. Il peggioramento che si è registrato nei bambini nel gruppo rhDNasi sembra inoltre indicare che questa terapia non sia efficace nel prevenire l'evoluzione negativa in questi pazienti. Bisogna però considerare che erano due bambini molto piccoli e quindi forse non in grado di tossire in maniera efficace tanto da espettorare il muco liquefatto.

In conclusione, la rhDNasi non è indicata di routine nei bambini con bronchiolite e probabilmente non permette di prevenire le forme gravi, ma è una terapia sicura ed efficace nel trattamento di bambini con bronchiolite grave con aree atelettasiche (1).

Bibliografia

1. Nenna R, Tromba V, Berardi R, et al. *Recombinant Human Deoxyribonuclease treatment in hospital management of infants with moderate-severe bronchiolitis*. European Journal of Inflammation 2009; 7: 169-174.
2. Smyth RL, Openshaw PJ. *Bronchiolitis*. Lancet 2006; 368: 312-322.
3. Panitch HB. *Bronchiolitis in infants*. Curr OpinPediatr 2001; 13: 256-260.
4. Simoes EA. *Respiratory syncytial virus infection*. Lancet 1999; 354: 847-852.
5. Brand PLP, Vaessen-Verbene AAPH. *Differences in management of bronchiolitis between hospital in The Netherlands*. Eur J Pediatr 2000; 159: 343-347.
6. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al. *Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis*. N Engl J Med 1994; 331: 337-342.
7. Boogaard R, Hulsmann AR, van Veen L, et al. *Recombinant human deoxyribonuclease in infants with syncytial virus bronchiolitis*. Chest 2007; 131: 788-795.

Fabio Midulla, Raffaella Nenna, Paola Papoff, Daniela De Angelis, Giulia Cangiano, Enea Bonci, Corrado Moretti

Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma

Virus respiratorio sinciziale, bocavirus umano e rinovirus in bambini con bronchiolite

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Fabio Midulla, Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma, V.le Regina Elena 324, 00161, Roma; e-mail: midulla@uniroma1.it

Oggetto della ricerca

Lo scopo di questo studio è stato quello di ricercare 14 virus respiratori (virus respiratorio sinciziale, VRS; influenza virus A and B, human coronavirus OC43, 229E, NL-63, HUK1, adenovirus, rinovirus, RV; parainfluenza 1-3, human metapneumovirus e Bocavirus umano, hBoV), nel lavaggio nasale di 182 bambini di età inferiore a 12 mesi, ricoverati per bronchiolite e di confrontare i pazienti con infezione da VRS, hBoV e RV (1).

Cosa sapevamo prima

La bronchiolite si manifesta generalmente con un picco di incidenza tra dicembre e marzo, periodo di attività del VRS, principale agente patogeno in questa malattia (2, 3). Il rinovirus, noto agente patogeno di infezioni delle alte vie respiratorie in ogni fascia di età, è stato recentemente identificato in bambini con bronchiolite, come anche il metapneumovirus umano e l'hBoV, un parvovirus recentemente caratterizzato, la cui prevalenza in questo gruppo di pazienti non è ancora stata determinata. Sono stati condotti vari studi sulla caratterizzazione demografica e clinica dei bambini con bronchiolite da VRS rispetto a quelli non-VRS ma i risultati sono contrastanti (4-6).

Metodi e risultati della ricerca

In 182 bambini di età inferiore a 1 anno, ricoverati per bronchiolite durante tre periodi epidemici

consecutivi è stato prelevato un campione di lavaggio nasale per la ricerca di 14 virus respiratori (VRS, influenza virus A and B, human coronavirus OC43, 229E, NL-63, HUK1, adenovirus, RV, parainfluenza 1-3, human metapneumovirus e hBoV) con metodica PCR. Centoquattro (57,2%) campioni sono risultati positivi ai virus: VRS in 75 (41,2%), hBoV in 22 (12,2%), RV in 16 (8,8%), PIV 1-3 e hMPV in 3 (1,7%) e hCoV e IVA in 1 (0,5%). Sedici (21,3%) dei 75 bambini positivi al VRS presentavano coinfezione con altri virus: 15 con hBoV e 1 con IVA. In un bambino positivo per l'hMPV è stato dimostrato anche l'hBoV. Nel lavaggio nasale di 77 bambini (42,3%) non sono stati identificati virus.

Nel periodo 2004-2005 è stato dimostrato un virus nel 60% dei casi, nel 2005-2006 era positivo nell'86% e nel 2006-2007 il 45%. Si è registrato un picco di incidenza per VRS in febbraio nei primi due periodi (incidenza del 40% e 60,6%) e in dicembre nel terzo (incidenza del 33,6%). L'incidenza di RV e hBoV è variata nei tre anni: 19% di RV e 14% di hBoV nel 2004-2005; 63% di RV e 18% di hBoV nel 2005-2006; e 19% di RV e 64% di hBoV nel 2006-2007. Il picco di incidenza è stato in gennaio nel 2005 sia per il RV che per l'hBoV; nel periodo 2005-2006 non si è registrato un picco per nessuno dei due virus; febbraio e gennaio 2007 rispettivamente hanno visto il picco di RV e hBoV. I pazienti positivi ad almeno un virus presentavano un peso alla nascita più basso e più

frequentemente intrappolamento aereo alla radiografia del torace rispetto ai bambini negativi per i virus nei quali si riscontravano maggiormente infiltrati polmonari. I pazienti con bronchiolite da VRS erano più piccoli ($p < 0,003$) e si registrava un più breve allattamento al seno ($p < 0,04$) di quelli con infezione da RV o hBoV. Il primo gruppo di pazienti inoltre presentava uno score clinico di gravità più alto ed una durata di ricovero maggiore rispetto ai bambini con bronchiolite da RV ($p < 0,05$) ed a quelli con infezione da hBoV ($p < 0,05$). Il quadro radiografico era sovrapponibile nei tre gruppi di pazienti, anche se nei bambini VRS positivi si riscontrava più frequentemente intrappolamento aereo mentre nei RV e hBoV positivi infiltrato polmonare ($p < 0,02$). Gli eosinofili sierici erano più alti nei pazienti con RV rispetto agli altri ($p < 0,01$).

Rilevanza clinica

Questo è il primo studio epidemiologico che valuta la prevalenza di 14 virus respiratori in bambini di età inferiore ad 1 anno ospedalizzati per bronchiolite, definita clinicamente come primo episodio di insufficienza respiratoria acuta caratterizzata da tachipnea, rientramenti e rantoli crepitanti. Il VRS si conferma il principale virus presente in questi bambini (41,2%), seguito da hBoV (12,2%, di cui il 93,8% in infezione con il VRS) e RV (8,8%). Questi dati indicano che la bronchiolite non può più essere considerata una patologia da VRS, essendo causata anche da altri virus. L'alta percentuale (42,8%) di bambini virus negativi, può essere in parte dovuta a problemi di raccolta e determinazione dell'agente virale,

ma indica che devono ancora essere individuati altri virus responsabili di questa patologia. Non sono inoltre state dimostrate differenze cliniche tra i bambini positivi e quelli negativi ai virus, tranne che per la radiografia del torace che mostrava più frequentemente intrappolamento aereo nel primo gruppo e piccoli infiltrati nel secondo. Tra i bambini in cui si è dimostrata l'eziologia virale, quelli con infezione da VRS erano più piccoli, riferivano una durata dell'allattamento materno inferiore, presentavano un quadro clinico più grave con spesso intrappolamento aereo diffuso ed eosinofilia inferiore ai bambini con RV e maggiore di quelli con hBoV. I 15 bambini con infezione da VRS e hBoV presentavano un quadro clinico più grave. I pazienti con bronchiolite da RV mostravano invece un quadro clinico più lieve di quelli con VRS. Il RV, descritto come il maggior fattore prognostico per la successiva evoluzione in asma in bambini con bronchiolite (7), si è associato nella nostra casistica a valori più alti di eosinofilia e una maggior prevalenza di storia familiare per atopia. Questi dati suggeriscono che il RV preferisca pazienti con predisposizione all'atopia e che quindi più facilmente presenteranno *wheezing* in età più avanzate, come anche confermato da altri studi (8, 9).

In conclusione le caratteristiche demografiche dei bambini con bronchiolite possono predisporre all'infezione da virus diversi, che a loro volta ne influenzano il decorso clinico. I bambini con bronchiolite da VRS manifestano un quadro clinico più severo mentre quelli con infezione da RV sembrano più predisposti a sviluppare asma (1).

Bibliografia

1. Midulla F, Scagnolari C, Bonci E, et al. *Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus Bronchiolitis in infants*. Arch Dis Child 2009; PMID: 19822538.
2. Hall CB. *Respiratory Syncytial Virus a continuing culprit and conundrum*. J Pediatr 1999; 135: 2-7.
3. Collins PL, McIntosh K, Chanock RM. *Respiratory Syncytial Virus*. In: Field BN, Knipe DM, Howely PM (eds). Fields Virology 3th ED. Vol 1. Philadelphia: Lippincot-Rave 1996; 1205-1241.
4. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, et al. *Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 1285-1289.
5. Xepapadaki P, Psarras S, Bossios A, et al. *Human metapneumovirus as a causative agent of acute bronchiolitis in infants*. J Clinical Virology 2004; 30: 267-270.
6. Korpi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, et al. *Rhinovirus-associated wheezing in infancy comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis*. Pediatr InfectDis J 2004; 23: 995-999.
7. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, et al. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children*. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 667-672.
8. Lemanske RF, Jackson DJ, Gangnon RE, et al. *Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing*. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 571-577.
9. Ehlenfield DR, Cameron K, Welliver R. *Eosinophilia at the time of respiratory syncytial virus bronchiolitis predicts childhood reactive airway disease*. Pediatrics 2000; 105: 79-83.

Attilio Turchetta¹, Renato Cutrera²

Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" I.R.C.C.S. Dipartimento di Medicina Pediatrica, ¹U.O.S. Fisiopatologia respiratoria; ²U.O.C. Broncopneumologia, Roma

La capacità funzionale e la valutazione della dispnea in bambini operati per correzione di ernia diaframmatica congenita

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Attilio Turchetta, Ospedale "Bambino Gesù", Piazza S. Onofrio 4 00165 Roma; e-mail: turchett@opbg.net

Oggetto della ricerca

L'oggetto della nostra ricerca riguarda la valutazione della dispnea in bambini affetti da diverse patologie in particolare nei bambini operati, in età neonatale, per correzione di ernia diaframmatica congenita.

Cosa sapevamo prima

La dispnea è una complessa risposta che, provocata da meccanismi chimici, meccanici ed impulsi corticali, incorpora una miriade di sensazioni e genera una risposta affettiva (1).

La dispnea, o la mancanza del respiro, è un fenomeno soggettivo che può essere percepito dal bambino indipendentemente dalla presenza o assenza di patologia. L'affanno è sicuramente il sintomo, insieme alla tosse, che più frequentemente viene riferito nella clinica delle malattie respiratorie del bambino.

La misura dell'intensità della dispnea è una sfida interessante.

Sulla spinta e con la collaborazione di Paolo Pianosi, ricercatore americano di origine italiana e che lavora presso la Mayo Clinic, stiamo cercando di approfondire la valutazione della dispnea nei bambini.

Il sistema più comune è l'uso della scala di Borg anche se, in origine, la scala di Borg era stata pensata per la percezione della fatica durante lo sforzo fisico.

La scala di Borg usa alcuni semplici aggettivi descrittivi (lieve, moderata, grave) in una scala che è presentata con i numeri da 6 a 20 o, talora, da 0 a 10. È validata per gli adulti ma può essere di difficile applicazione per i bambini (2).

Altro sistema di valutazione è la *Visual Analogic Scale* (VAS). Usualmente consiste in una linea millimetrata di 10 cm con due estremità: un'estremità corrisponde alla sensazione di assenza di dispnea, l'altro estremo alla sensazione di massima dispnea. Di questa scala non è stato fatto uno studio sistematico per la valutazione della dispnea nei bambini (3).

È presente poi un altro elemento: come fare a quantificare lo sforzo che spesso provoca la dispnea?

È un tema particolarmente stimolante in età pediatrica per la necessità di capire e distinguere i due concetti separati di affanno e sforzo, differenziando le rispettive sensazioni dalla risposta di tipo emotivo.

Si è pensato quindi di usare una scala di tipo pittorico, con disegni, che comprendesse il range completo della sensazione della dispnea chiamata scala Dalhousie, dal nome dell'università canadese dove è stata costruita e validata (Figura 1).

Si tratta di un quadro di un metro quadrato con tre gruppi di disegni: il gruppo superiore è riferito alla sensazione di sforzo fisico, il gruppo medio alla sensazione di difficoltà respiratoria toracica, il gruppo inferiore alla difficoltà respiratoria a livello delle alte vie aeree. Ogni gruppo comprende 7

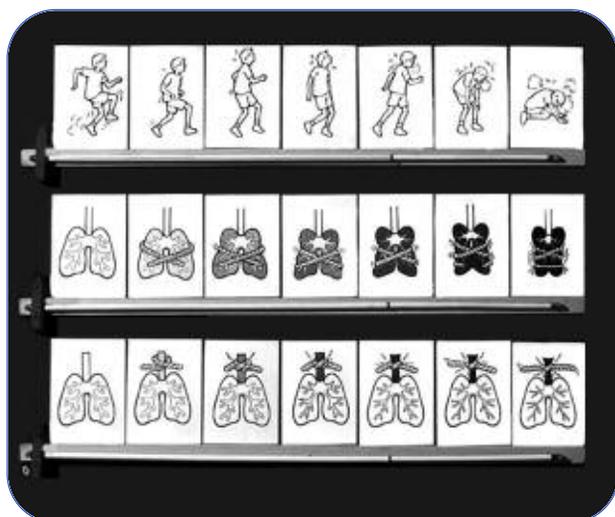


Figura 1 Rappresentazione della scala Dalhousie: range completo della sensazione della dispnea.

quadri che prevedono un'intensità crescente di fatica e dispnea (4).

La scala è stata confrontata con la VAS e validata in un gruppo di 73 ragazzi dai 6 ai 18 anni, affetti da asma, fibrosi cistica e controlli sani. La scala Dalhousie descrive bene la sensazione di sforzo respiratorio, così come la difficoltà a respirare.

Implicitamente la scala Dalhousie ha una correlazione inversa significativa con il FEV1 in particolare negli studi dove l'ostruzione bronchiale è provocata da agenti come l'istamina o la metacolina. Non appena i ragazzi sorpassavano la soglia di concentrazione d'istamina significativa per determinare la patologica iperreattività bronchiale, segnalavano che la loro dispnea da lieve diventava di grado medio.

Questo è stato dimostrato in un elegante studio di Pianosi che ha usato la scala Dalhousie nella valutazione della dispnea indotta dal *challenge* con istamina. È stata evidenziata una correlazione inversa tra FEV1 ed ogni singolo componente della scala. In una popolazione di bambini con asma cronica Boner ha notato una correlazione inversa tra uno score di broncoostruzione (0-3) ed il FEV1 in risposta alla metacolina, sottolineando come alcuni bambini tendessero a sottostimare il proprio grado di broncospasmo. Questo è stato confermato da Pianosi: in una popolazione non selezionata per asma la dispnea percepita correla con le variazioni della funzione ventilatoria, la spirometria, anche se un piccolo gruppo di ragazzi sottostima una modesta broncoostruzione (5, 6).

Metodi e risultati della ricerca

Per verificare l'efficacia della scala Dalhousie in una popolazione particolare, abbiamo studiato un gruppo di 18 bambini operati, in età neonatale, per correzione di ernia diaframmatica congenita (CDH).

CHD è una condizione rara, ma molto interessante, per la possibilità di diagnosi prenatale che ha permesso un incremento significativo della sopravvivenza. Come sempre l'incremento della sopravvivenza trascina con sé una serie di problematiche nuove. Nel caso dei bambini operati di CDH la problematica principale riguarda la qualità di vita di questi ragazzi. Già in passato, oltre 10 anni fa, ci siamo occupati di una coorte, di pazienti operati di CDH dimostrando che sono principalmente ragazzi sedentari, forse perché comprensibilmente "trattenuti" dalle famiglie, con un massimo consumo di ossigeno ridotto rispetto ai coetanei (7). Il massimo consumo di ossigeno (VO_2 max) è un indice integrato di efficienza cardio-respiratorio-muscolare che rappresenta in modo ottimale come la macchina umana, in questo caso il bambino, utilizzi il carburante che ha a disposizione, l'ossigeno appunto, per compiere un esercizio fisico massimale ed è una prova che può essere somministrato con un tappeto mobile od un cicloergometro.

Abbiamo voluto ripetere questa esperienza, nella stessa patologia, aggiungendo la determinazione della dispnea all'apice dello sforzo fisico, applicando la scala Dalhousie.

Il risultato è stato quello di confermare la sostanziale sedentarietà del gruppo osservato; inoltre la quantità di sforzo fisico è significativamente ridotta rispetto ai coetanei sani e il VO_2 max è ridotto. Molto interessante è il dato che la scala di Dalhousie, nelle sue componenti, sforzo e dispnea toracica, correla significativamente con la durata dello sforzo su tappeto mobile, e con il VO_2 max. Inoltre ancora più vistoso è il dato che presenta una correlazione significativa tra questi parametri, entità dello sforzo, VO_2 max e sensazione di dispnea, se si confrontano due sottogruppi della nostra popolazione: i CDH sedentari rispetto ai praticanti attività sportiva. Una dimostrazione in più, se ce ne fosse bisogno, di come l'esercizio fisico, eseguito con tutti i criteri di sicurezza, sia utile per uno sviluppo fisiologico, anche in patologie croniche.

Rilevanza clinica

In sintesi la scala Dalhousie appare un buon indicatore della dispnea oltre che della sensazione dello sforzo eseguito, è sicuramente da validare per i bambini più piccoli ma ci sembra uno strumento molto duttile e facile da usare anche da

personale non strettamente medico, insegnanti, istruttori sportivi, che avrebbero un mezzo affidabile e correlabile ad alcune funzioni vitali, come il VO_2 max, per misurare, ove necessario, un sintomo così comune come la dispnea.

Bibliografia

1. Mahler DA. *The measurement of dyspnea during exercise in patients with lung disease*. Chest 1992; 101: 242S-247S.
2. Lamb KL, Eston RG. *Effort perception in children*. Sports Med 1997; 23: 139-148.
3. Harty HR, Heywood P, Adams L. *Comparison between continuous and discrete measurements of breathlessness during exercise in normal subjects using a visual analogue scale*. Clin Sci (Lond) 1993; 85: 229-236.
4. McGrath PJ, Pianosi PT, Unruh AM, et al. *Dalhousie dyspnea scales: construct and content validity of pictorial scales for measuring dyspnea*. BMC Pediatr 2005; 5: 33.
5. Pianosi P, Smith CP, Almudevar A, et al. *Dalhousie dyspnea scales: Pictorial scales to measure dyspnea during induced bronchoconstriction*. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 118.
6. Boner AL, De Stefano G, Piacentini GL, et al. *Perception of bronchoconstriction in chronic asthma*. J Asthma 1992; 29: 323-330.
7. Zaccara A, Turchetta A, Calzolari A, et al. *Maximal oxygen consumption and stress performance in children operated on for congenital diaphragmatic hernia*. J Pediatr Surg 1996; 31: 1092-1095.

Elisabetta Verrillo¹, Oliviero Bruni², Patricia Franco³, Gerard Thiriez³, Raffaele Ferri⁴, Martino Pavone¹, Albino Petrone¹, Maria Giovanna Paglietti¹, Antonino Crinò⁵, Renato Cutrera¹

¹U.O.C. Broncopneumologia, I.R.C.C.S. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ²Centro per Disturbi del Sonno in Età Evolutiva, Dip. Scienze Neurologiche, Psichiatriche e Riabilitative dell'Età Evolutiva, Univ. "La Sapienza" di Roma; ³Paediatric Sleep Unit, Hopital Debrousse, Lyone, Francia; ⁴Dipartimento di Neurologia. Istituto "Oasi" I.R.C.C.S. Troina (En); ⁵Unità Pediatrica di Patologia Endocrina Autoimmune, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Palidoro (Roma)

Caratteristiche del sonno in bambini con sindrome di Prader-Willi ed effetti della terapia con GH

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott.ssa Elisabetta Verrillo, Dipartimento di Medicina Interna, U.O.C. Broncopneumologia, P.zza Sant'Onofrio 4, 00165 Poma; e-mail: elisbettaverrillo@hotmail.com

Oggetto della ricerca

Lo scopo principale dello studio è valutare le caratteristiche del sonno in bambini affetti da sindrome di Prader Willi (PWS), soprattutto dal punto di vista microstrutturale, utilizzando per la prima volta i parametri del *cyclic alternating pattern* (CAP) e confrontarli con un gruppo di controllo. Inoltre valutare se la somministrazione di GH sostitutivo in questo gruppo di pazienti può ulteriormente modificare la struttura del sonno.

Cosa sapevamo prima

Il CAP è l'espressione elettroencefalografica della capacità del cervello di generare diversi episodi di arousal durante il sonno non-REM (1).

Inoltre, considerato che non ci sono dati circa la relazione tra i parametri microstrutturali del sonno e la disregolazione dell'asse GH/IGF, presente in quasi tutti i soggetti PWS, abbiamo studiato le differenze tra bambini PWS in assenza (GH-) e in corso di terapia sostitutiva con GH (GH+).

Sono già state riportate in letteratura alcune alterazioni della architettura del sonno in pazienti PWS prevalentemente adulti, rappresentate da anomalie del sonno REM e anormale soglia di arousal a stimoli di ipossia ed ipercapnia (2-3). Le caratteristiche del sonno REM e livelli ridotti di

ipocretina nel liquor di soggetti PWS (4) sembrano rinforzare la teoria di una patogenesi comune tra narcolessia e PWS legata ad una ipotetica disfunzione ipotalamica.

Sono pochi gli studi polisonnografici condotti su bambini PWS: un lavoro recente ha mostrato che ipossia e sonno disturbato sono più frequenti in soggetti PWS che nei controlli (5).

Solo uno studio analizza la microstruttura del sonno, attraverso il CAP in pazienti giovani adulti, dimostrando che una più alta percentuale del sottotipo A1 (la componente del CAP caratterizzata da onde EEG lente) correla con un deficit meno grave di GH (6).

Metodi e risultati delle ricerche

Sono stati sottoposti a video-polisonnografia completa 30 bambini affetti da sindrome di Prader-Willi (17 M; 13 F; età media 6,1; SD 4,3) (7). 17 pazienti non effettuavano terapia sostitutiva con GH (GH-) e 13 (GH+) assumevano GH alla dose 0,25 mg/kg/settimana, e sono stati sottoposti allo studio dopo 6 mesi di trattamento.

La diagnosi di PWS è stata posta attraverso esame clinico e confermata dall'analisi genetica (FISH) per il cromosoma 15. Per ogni soggetto il BMI è stato

calcolato secondo i criteri di classificazione per i bambini (8). 15 soggetti normali di controllo sono stati arruolati per sesso ed età.

Riguardo la macrostruttura del sonno, i bambini PWS hanno presentato, rispetto ai controlli, una riduzione dell'efficienza del sonno e della percentuale degli stadi 2NREM e REM. Dal punto di vista microstrutturale i soggetti PWS, che non seguivano la terapia con GH, hanno presentato una riduzione globale del CAP rate totale durante lo stadio 1 e 2NREM, ma non durante il sonno ad onde lente (SWS) (Tabella 1). Il gruppo di bambini PWS che effettuavano terapia con GH hanno presentato un aumento del CAP rate e dell'AI index rispetto al gruppo senza terapia durante il SWS (Tabella 1).

Rilevanza clinica

La riduzione del CAP rate totale e di tutti i sottotipi A nei pazienti PWS, suggerisce la presenza di una riduzione della *arousal instability* durante il sonno NREM e può essere considerata una ulteriore conferma dello stato di ipoarousal generalizzato già riportato in letteratura in questi soggetti.

Sebbene le differenze tra il gruppo GH+ e il gruppo GH- siano poche, esse sono tuttavia di rilevante importanza: i pazienti PWS in corso di terapia con GH presentano un aumento del CAP rate e dell'AI index durante il sonno SWS, ciò riflette un aumento delle oscillazioni lente EEG nel sonno SWS, probabilmente associato alla terapia con GH.

Questa ipotesi è supportata dalla relazione lineare che esiste tra la comparsa di SWS e la concomitante secrezione di GH che avviene fisiologicamente durante il sonno notturno.

Tabella 1 Risultati dei parametri CAP nel gruppo di controlli e nei gruppi PWS (GH-) o (GH+).

	Controlli normali (n. 15)		Pazienti PWS (GH-) (n. 17)		Pazienti PWS (GH+) (n. 13)		Kruskall-Wallis ANOVA p <	Mann-Whitney U test		
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
								p <	p <	p <
CAP_Rate%	29,4	12,39	15,6	7,97	17,0	5,15	0,0015	0,001	0,004	NS
in S1	20,9	17,79	2,1	4,32	1,8	2,96	0,0001	0,0003	0,0006	NS
in S2	24,0	13,85	7,7	7,60	6,2	6,27	0,0001	0,00033	0,00025	NS
in SWS	42,1	14,89	35,7	15,09	48,1	12,66	0,045	NS	NS	0,013
A1%	72,1	13,94	86,4	7,12	84,0	7,91	0,005	0,002	0,02	NS
A2%	15,7	9,81	6,4	4,95	8,6	6,34	0,0125	0,004	0,05	NS
A3%	12,2	5,73	7,3	3,73	7,4	3,68	0,02	0,01	0,018	NS
A1 index, totale	33,9	18,35	18,7	10,57	20,0	6,24	0,03	0,015	0,05	NS
in S1	15,6	14,32	2,8	4,97	3,7	5,32	0,01	0,007	0,025	NS
in S2	30,4	19,51	14,0	10,90	11,1	9,41	0,008	0,013	0,005	NS
in SWS	65,9	24,23	51,4	16,49	64,3	16,94	0,05	0,045	NS	0,042

Bibliografia

1. Terzano MG, Parrino L, Smerieri A, et al. *Atlas, rules, and recording techniques for the scoring of cyclic alternating pattern (CAP) in human sleep.* Sleep Medicine 2001; 2: 537-553.
2. Manni R, Politini L, Nobili L, et al. *Hypersomnia in the Prader-Willi Syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors.* Clin Neurophysiol 2001; 112: 800-805.
3. Harris JC, Allen RP. *Sleep disorder breathing and circadian disturbances of REM sleep in Prader-Willi syndrome.* Sleep Res 1985; 14: 235.
4. Nevsimalova S, Vankova J, Stepanova I, et al. *Hypocretin deficiency in Prader-Willi syndrome.* Eur J Neurol 2005; 12: 70-72.
5. Lin HY, Lin SP, Lin CC, et al. *Huang CY poly somnographic characteristics in patients with Prader-Willi syndrome.* Pediatr Pulmonol 2007; 42: 881-887.
6. Priano L, Grugni G, Miscio G, et al. *Sleep cycling alternating pattern (CAP) expression is associated with hypersomnia and GH secretory pattern in Prader-Willi syndrome.* Sleep Med 2006; 7: 627-633.
7. Verrillo E, Bruni O, Franco P, et al. *Analysis of NREM sleep in children with Prader Willi syndrome and the effect of growth hormone treatment.* Sleep Med 2009;10: 646-650.
8. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, et al. *Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey.* Br Med J [Clin Res] 2000; 320: 1240-1243.

Silvia Miano, Maria Chiara Paolino, Rosa Peraita-Adrados, Marilisa Montesano, Salvatore Barberi, Maria Pia Villa

Centro di Medicina del Sonno in età pediatrica, Ospedale S. Andrea, II° Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Roma

La presenza di anomalie parossistiche all'elettroencefalogramma in una popolazione di bambini con sindrome delle apnee ostruttive in sonno

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof.ssa Maria Pia Villa, Dipartimento di Pediatria, A.O. "S. Andrea", II° Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Via di Grottarossa 1035-1038, 00189 Roma; e-mail: mariapia.villa@uniroma1.it

Oggetto della ricerca

Lo scopo di questo studio è quello di analizzare le registrazioni polisunnografiche (PSG) dei bambini con disturbi respiratori del sonno (DRS) per verificare la presenza di attività elettroencefalografica parossistica (PA) e di differenziare questo sottogruppo di bambini da quello con DRS senza PA.

Cosa sapevamo prima

I disturbi respiratori in sonno (DRS) possono scatenare eventi parossistici durante il sonno come le parasonnie o crisi epilettiche pre-esistenti. La terapia dei DRS può ridurre in maniera significativa l'insorgenza di questi eventi parossistici nel sonno, sia in età adulta che pediatrica (1, 2). Tutti questi studi riportano la presenza di DRS in soggetti epilettici, mentre non ci sono dati in letteratura sulla presenza di epilessia o di anomalie elettroencefalografiche intercriche (AEI) in bambini con DRS, senza una storia di epilessia. I bambini con AEI durante il sonno, a livello delle regioni centrotemporali o rolandiche, e i bambini con epilessia benigna dell'infanzia con punte rolandiche, presentano disturbi neuropsicologici significativi (3-5). La maggior parte dei disturbi neuropsicologici descritti in tali soggetti (disturbi dell'apprendimento, del linguaggio, dell'attenzione, della memoria visuospatiale, deficit delle funzioni esecutive), sono disturbi

simili a quelli dei bambini con DRS, in cui l'ipossia intermittente gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi (6).

Metodi e i risultati della ricerca

Sono stati reclutati per questo studio i bambini a cui veniva richiesta una video-polisunnografia (PSG) nel nostro Centro del Sonno, per un sospetto di DRS, nell'anno 2007 (7). La diagnosi di sindrome delle apnee ostruttive in sonno (SAOS) veniva confermata dalla PSG, che mostrava almeno un indice di apnea/ipopnea maggiore di 1, altrimenti, in presenza soltanto di russamento notturno, veniva effettuata la diagnosi di russamento primario (8). I bambini con una storia di epilessia, o con un precedente trattamento per il DRS, o la presenza di una malattia acuta o di malattie neurologiche o cardiorespiratorie di altro tipo, sono stati esclusi dallo studio. I genitori hanno compilato il questionario di Brouillette sui sintomi di SAOS infantile, tradotto in italiano (9).

La registrazione video-polisunnografica è stata effettuata in una stanza insonorizzata e riscaldata, con una temperatura tra i 20° e i 23°C. Le seguenti variabili sono state registrate simultaneamente: elettroencefalogramma (EEG) utilizzando il sistema internazionale 10/20 per la localizzazione degli elettrodi (F4-C4, C4-T4, T4-O2,

F3-C3, C3-T3, T3-O1), elettrocardiogramma, elettromiogramma sottomentoniero, elettroculogramma. La saturazione dell'ossigeno è stata registrata mediante pulsossimetro, i movimenti toraco-addominali attraverso le fasce pletismografiche, e la pressione del flusso nasale attraverso cannula nasale. La stadiazione del sonno, il riconoscimento degli arousals e della PA e degli eventi respiratori sono stati effettuati secondo i criteri internazionali (8, 10).

In totale, 40/167 (24%) bambini hanno ricevuto una diagnosi di russamento primario (Gruppo 0) e 127/167 (76%) di SAOS. Tra i bambini con russamento, nessuno presentava PA alla PSG, mentre tra i soggetti con SAOS, 109/127 (85,8 %) (Gruppo 1) non aveva PA, e 18/127 (Gruppo 2) (14,2 %) aveva PA. La frequenza della PA nei soggetti con SAOS è statisticamente più elevata rispetto a quella dei bambini con russamento ($\chi^2= 4,9$, $p < 0,05$). La *Tabella 1* mostra le differenze cliniche, dei parametri antropometrici e respiratori di tutti i gruppi. La PA è maggiormente rappresentata nelle fasi di sonno NREM, si caratterizza per la presenza di onde aguzze che compaiono soprattutto nelle regioni corticali posteriori e centrotemporali.

Rilevanza clinica

Questo studio dimostra per la prima volta la presenza di anomalie parossistiche all'elettroencefalogramma in un gruppo di bambini con SAOS, senza storia o familiarità per epilessia. La proporzione di soggetti con PA è significativamente più alta nei bambini con SAOS (14,2%) rispetto ai bambini con russamento primario (0%) e ai bambini sani (1,43%) (11). I bambini con PA e SAOS presentano caratteristiche diverse rispetto a quelli senza PA: sono più grandi, hanno una maggiore durata della malattia, una minore percentuale di ipertrofia adenotonsillare e una maggiore frequenza di sofferenza alla nascita. Nel nostro studio la PA è maggiormente rappresentata nelle regioni centrotemporali; questo risultato suggerisce delle caratteristiche in comune con l'epilessia benigna dell'infanzia con punte rolandiche e apre nuove possibilità di studio e di spiegazione per i deficit neurocomportamentali, già dimostrati nei bambini con SAOS. La presenza di PA può essere in relazione con un'iperattivazione dei sistemi di sincronizzazione talamo-corticali che si attivano in sonno, anche per un probabile deficit nel controllo inibitorio di tale attività da parte delle corteccia prefrontale. In questo momento non siamo in grado di sapere se i bambini con SAOS e PA svilupperanno crisi epilettiche e se il trattamento del DRS migliorerà il quadro elettroencefalografico. Per rispondere a queste domande sono necessari studi di *follow-up*.

Tabella 1 Caratteristiche cliniche, antropometriche e respiratorie dei bambini con russamento primario (gruppo 0), con sindrome delle apnee ostruttive in sonno (gruppo 1) e con anomalie parossistiche (gruppo 2).

	Gruppo 0 (n. 40)		Gruppo 1 (n. 109)		Gruppo 2 (n. 18)		ANOVA	Bonferroni, p <		
	Media	DS	Media	DS	Media	DS		0 vs 1	0 vs 2	0 vs 3
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	p <	p <	p <	p <
Età (anni)	6,7	3,4	5,0	2,5	8,4	3,8	0,000	0,005	NS	0,000
Indice di massa corporea (Kg/m ²)	19,4	5,5	17,2	3,0	18,7	3,6	0,006	0,007	NS	NS
Durata della malattia (anni)	3,1	2,6	2,6	1,7	4,1	3,3	0,03	NS	NS	0,03
Punteggio Brouillette	-0,9	1,8	-0,4	1,6	-0,8	1,9	NS			
	Gruppo 0		Gruppo 1		Gruppo 2		ANOVA	χ^2 (p <)		
	n	%	n	%	n	%		0 vs 1	0 vs 2	1 vs 2
Sesso (maschi)	22	55	68	62,4	15	83,3		NS	NS	NS
Ipertrofia adenotonsillare	6	15	69	63,3	3	16,7		25,4 (0,000)	NS	11,8 (0,000)
Palato stretto	23	57,5	61	56	9	50		NS	NS	NS
Crossbite	8	20	19	17,4	5	27,8		NS	NS	NS
Morso aperto	7	17,5	20	18,3	4	22,2		NS	NS	NS
Classe di Angle II-III	14	35	43	39,6	6	33,4		NS	NS	NS
Positività ai test allergici	8	20	29	26,6	5	27,8		NS	NS	NS
Sofferenza perinatale	6	15	12	11	5	27,8		NS	NS	NS
Nascita pretermine	4	10	9	8,3	3	16,7		NS	NS	NS
Ritardo psicomotorio	2	5	10	9,2	2	11,1		NS	NS	NS
Disturbi del linguaggio	2	5	6	5,5	-	-		NS	NS	NS
Indice di apnea/ipopnea (n/ora)	0,3	0,3	7,3	6,5	8,7	14,0	0,000	0,000	0,000	NS
Saturazione dell'ossigeno durante il sonno (%)	97,6	1,4	97,2	1,3	96,7	1,8	NS			
Desaturazione media (%)	94,2	2,4	92,6	1,9	92,3	2,3	0,01	0,01	NS	NS
Desaturazione minima (%)	92,9	3,2	88,6	5,0	87,2	5,6	0,003	0,003	NS	NS

Bibliografia

1. Oliveira AJ, Zamagni M, Dolso P, et al. *Respiratory disorders during sleep in patients with epilepsy: effect of ventilatory therapy on EEG interictal epileptiform discharges.* Clin Neurophysiol 2000; 111: 141-145.
2. Malow BA, Weatherwax KJ, Chervin RD, et al. *Identification and treatment of obstructive sleep apnea in adults and children with epilepsy: a prospective pilot study.* Sleep Med 2003; 4: 509-515.
3. Ballaban-Gil K, Tuchman R. *Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders.* Mental retardation and developmental disabilities research reviews 2000; 6: 300-308.
4. Silvestri R, Gagliano A, Calarese T, et al. *Ictal and interictal EEG abnormalities in ADHD children recorded over night by video-polysomnography.* Epilepsy Res. 2007; 75: 130-137.
5. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. *Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes Benign epilepsy.* Developmental Medicine & Child Neurology 2001; 43: 407-412.
6. Gozal D, Sans Capdevila O, McLaughlin Crabtree V, et al. *Plasma IGF-1 levels and cognitive dysfunction in children with obstructive sleep apnea.* Sleep Med. 2009; 10: 167-173.
7. Miano S, Paolino MC, Peraita-Adrados R, et al. *Prevalence of EEG paroxysmal activity in a population of children with obstructive sleep apnea syndrome.* Sleep 2009; 32: 522-529.
8. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
9. Brouillette R, Hanson D, David R, et al. *A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children.* J Pediatr 1984; 105: 10-14.
10. Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stage of human subjects,* Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, 1968.
11. Sans Capdevila O, Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, et al. *Prevalence of epileptiform activity in healthy children during sleep.* Sleep Medicine 2008; 9: 303-309.

Maria Pia Villa¹, Anna Claudia Massolo¹, Melania Evangelisti¹, Filomena Ianniello¹, Marilisa Montesano¹, Silvia Miano¹, Patrizia Cardelli²

Università "La Sapienza", II Facoltà di Medicina e Chirurgia, A.O. Sant'Andrea, Roma, ¹Dipartimento di Pediatria, ²Dipartimento Diagnostica di Laboratorio

Basi biochimiche dell'infiammazione nei bambini con sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) e nei bambini con obesità

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof.ssa Maria Pia Villa, Dipartimento di Pediatria, A.O. "S. Andrea", II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "La Sapienza", Via di Grottarossa 1035-1038, 00189 Roma; e-mail: mariapia.villa@uniroma1.it

Oggetto della ricerca

OSAS ed obesità spesso coesistono e possono condurre allo sviluppo di eventi cardiovascolari (1). L'obiettivo del nostro studio è stato determinare la via patogenetica alla base delle suddette malattie attraverso l'analisi dello status metabolico, infiammatorio ed ormonale dei soggetti affetti.

Cosa sapevamo prima

Una stretta associazione tra i Disturbi Respiratori nel Sonno (DRS) e la morbilità cardiovascolare è stata più volte dimostrata, sia nei pazienti adulti che nei pazienti pediatrici (1). Uno dei fattori di rischio conosciuti, alla base delle complicanze cardiovascolari, è la sindrome metabolica, data dalla coesistenza di insulino-resistenza, dislipidemia, ipertensione e obesità (2). Recentemente è stata riscontrata un'associazione tra OSAS e alcune alterazioni proprie della sindrome metabolica, come l'insulino resistenza e la dislipidemia, indipendentemente dall'obesità, sia in età pediatrica che in età adulta (3, 4). Negli adulti è stata inoltre osservata un'associazione tra i livelli di alcuni ormoni che regolano il metabolismo energetico come la leptina, la resistina e l'adiponectina sia con il grado di obesità che con la severità dell'OSAS (5). Sia l'OSAS che obesità conducono a complicanze cardiovascolari e ciò sembrerebbe essere dovuto

alla presenza di uno stato infiammatorio cronico di base (6, 7). Conseguentemente è stato investigato il relativo contributo dell'OSAS pediatrico e dell'obesità al processo infiammatorio. Diversi studi si sono focalizzati sul ruolo della Proteina C Reattiva (PCR), una proteina infiammatoria (8, 9) ed altre interleuchine (IL-6) che sono elevate nei bambini con OSAS ed obesità (10).

L'obiettivo del nostro studio è stato investigare quale sia lo stato infiammatorio, metabolico ed ormonale in due distinte popolazioni di bambini con OSAS non obesi e bambini obesi senza OSAS.

Metodi e risultati

14 bambini con OSAS (età media $7,1 \pm 3,4$ anni, 11 maschi; Body mass Index (BMI) $16 \pm 1,3$ Kg/m²; percentile medio BMI = $57,1 \pm 34,6$), 10 bambini obesi (età media $9,4 \pm 3,1$ anni, 5 maschi; BMI = $25,5 \pm 4,2$ Kg/m², percentile medio BMI = $96,8 \pm 1,1$) e 10 bambini sani di controllo (età media $8,8 \pm 4,1$ anni, 6 maschi; Body Mass Index (BMI) = $17,4 \pm 2,3$ Kg/m² pBMI = $61,3 \pm 17,4$) sono stati inclusi nello studio (11).

Non sono state riscontrate differenze significative per ciò che riguarda età e sesso nei gruppi studiati. Naturalmente differenza è stata riscontrata tra il

gruppo degli obesi che avevano un BMI più elevato rispetto al gruppo dei bambini con OSAS ed il gruppo di controllo ($p < 0,001$), mentre il gruppo OSAS presentava un Apnea Hypopnea Index (AHI) maggiore ($10,4 \pm 8,8$ n/h) rispetto al gruppo degli obesi ($0,14 \pm 0,1$ n/h) ed al gruppo dei controlli ($0,2 \pm 0,3$ n/h) ($p < 0,001$).

Per quanto concerne gli indici infiammatori, i livelli di IL1B, Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) ed epidermal growth factor (EGF) sono risultati più alti nel gruppo OSAS rispetto al gruppo di controllo. I livelli di PCR sono risultati elevati nel

gruppo degli obesi rispetto al gruppo OSAS ($p < 0,02$) e controlli ($p < 0,02$) (Tabella 1).

Una correlazione positiva è stata riscontrata nel gruppo OSAS tra AHI e TNF- α ($p < 0,001$) come anche tra AHI e EGF ($p < 0,05$).

I livelli di leptina sono maggiori nel gruppo di obesi rispetto al gruppo OSAS e gruppo di controllo ($p < 0,001$) (Tabella 2).

I bambini OSAS e quelli obesi hanno aumentati livelli di LDL e trigliceridi rispetto ai controlli mentre i livelli di HDL sono risultati più bassi negli obesi rispetto al gruppo di controllo (Tabella 3).

Tabella 1 Pattern infiammatorio nei tre gruppi di soggetti studiati.

	1. GRUPPO OSAS n. 14	2. GRUPPO OBESI n. 10	3. CONTROLLI n. 10	ANOVA	Post hoc Bonferroni
	<i>Media \pm SD</i>	<i>Media \pm SD</i>	<i>Media \pm SD</i>	<i>p <</i>	<i>p <</i>
Interleuchina 1A (pg/ml)	0,4 \pm 0,1	0,4 \pm 0,1	0,5 \pm 0,01	NS	NS
Interleuchina 1B (pg/ml)	0,5 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1	0,3 \pm 0,05	0,05	0,02 ¹
Interleuchina 2 (pg/ml)	7,1 \pm 2,4	6,5 \pm 0,7	7,5 \pm 1,5	NS	NS
Interleuchina 4 (pg/ml)	4,4 \pm 0,8	4,5 \pm 0,7	4,5 \pm 0,5	NS	NS
Interleuchina 6 (pg/ml)	1,8 \pm 1,7	1,4 \pm 0,8	1 \pm 0,6	NS	NS
Interleuchina 10 (pg/ml)	3,4 \pm 5,5	1,8 \pm 2,3	2,3 \pm 3,0	NS	NS
Tumor necrosis factor α (pg/ml)	3,4 \pm 0,9	2,8 \pm 1,1	2,1 \pm 0,9	0,05	0,03 ¹
Monocyte chemotactic protein-1 (pg/ml)	352,2 \pm 115,0	313,6 \pm 76,8	310,6 \pm 77,6	NS	NS
Epidermal growth factor (pg/ml)	158,6 \pm 158,4	157,2 \pm 128,3	35,9 \pm 32,9	0,05	0,05 ^{1, 2}
Vascular endothelial growth factor (pg/ml)	169,7 \pm 115,0	120,1 \pm 63,4	101,6 \pm 59,9	NS	NS
Interferon γ (pg/ml)	0,9 \pm 0,2	1,0 \pm 0,4	1,1 \pm 0,6	NS	NS
Proteina C reattiva (mg/dl)	0,2 \pm 0,3	0,48 \pm 0,4	0,11 \pm 0,1	0,05	0,02 ^{2, 3}

¹ OSAS e controlli; ² Obesi e controlli; ³ Obesi e OSAS

Tabella 2 Livelli di leptina, adiponectina e resistina nei tre gruppi di soggetti studiati.

	1. GRUPPO OSAS n. 14	2. GRUPPO OBESI n. 10	3. CONTROLLI n. 10	ANOVA	Post hoc Bonferroni
	Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD	p <	p <
Leptina (ng/ml)	4,6 \pm 2,5	32,0 \pm 20,8	4,7 \pm 2,5	0,000	0,000 ¹
Adiponectina (ug/ml)	018,5 \pm 11,2	14,0 \pm 4,9	16,9 \pm 6,5	NS	NS
Resistina (ug/ml)	4,6 \pm 1,3	3,6 \pm 1,7	4,9 \pm 1,2	NS	NS

¹ Obesi e controlli

Tabella 3 Profilo metabolico nei tre gruppi di soggetti studiati.

	1. GRUPPO OSAS n. 14	2. GRUPPO OBESI n. 10	3. CONTROLLI n. 10	ANOVA	Post hoc Bonferroni
	Media \pm SD	Media \pm SD	Media \pm SD	p <	p <
Colesterolo (mg/dl)	159,0 \pm 20,8	180,1 \pm 51,2	152,2 \pm 19,3	NS	
LDL (mg/dl)	85,5 \pm 13,5	103,4 \pm 42,8	66,5 \pm 14,0	0,05	0,05 ^{1, 2}
HDL (mg/dl)	51,3 \pm 16,1	49,3 \pm 10,8	62,4 \pm 14,5	0,05	0,05 ²
Trigliceridi (mg/dl)	81,3 \pm 65,3	74,3 \pm 20,9	39,9 \pm 25,1	0,05	0,05 ^{1, 2}
Glicemia (mg/dl)	77,4 \pm 7,5	81,2 \pm 15,6	77,1 \pm 6,1	NS	NS
(U/L)	2,0 \pm 1,4	10,6 \pm 13,9	3,8 \pm 3,7	NS	NS

¹ OSAS e controlli; ² Obesi e controlli

Una correlazione positiva tra BMI ed i livelli di leptina ($p < 0,01$) ed una correlazione negativa tra BMI ed adiponectina è stata riscontrata nel gruppo degli obesi ($p < 0,05$).

Rilevanza clinica

OSAS e obesità pur condividendo un pattern infiammatorio, hanno vie patogenetiche diverse. La

prima attiva un pattern prettamente infiammatorio (TNF- α , EGF), attraverso il processo dell'ipossia intermittente mentre l'altra altera lo stato metabolico attraverso gli squilibri ormonali, quali le adipochine (leptina).

Bibliografia

1. Amin R, Kimball T, Bean J, et al. *Left Ventricular Hypertrophy and Abnormal Ventricular Geometry in Children and Adolescents with Obstructive Sleep Apnea*. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1395-1399.
2. Kadiris AG, Alexopoulos EI, Damani E, et al. *Obstructive sleep- disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 515-523.
3. Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, et al. *Obesity rather than severity of sleep- disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in smoring children*. *Pediatrics* 2005; 116: 66-73.
4. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. *Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia*. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151-1158.
5. Tauman R, Gozal D. *Adipokines in children with sleep disorders breathing*. *Sleep* 2007; 30: 443-449.
6. Gozal D, Serpero LD, Sans Capdevila O, et al. *Systemic inflammation in non obese children with OSA*. *Sleep Medicine* 2008; 9: 254-259.
7. Ryan S, McNicholas W. *Selective activation of Inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome*. *Circulation* 2005; 112: 2660-2667.
8. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, et al. *Variation of C-reactive protein levels in adolescents association with sleep-disordered breathing and sleep duration*. *Circulation* 2005; 111: 1978-1984.
9. Kadiris AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, et al. *Morning levels of C-reactive protein in children with obstructive sleep- disordered breathing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 282-286.
10. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. *Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity*. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-1326.
11. Villa MP, Massolo AC, Ianniello F, et al. *Biochemical Basis of Inflammation in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and in Children with Obesity*. *Am J Respir Crit Care Med* 179; 2009: A1763.

Carlo Capristo, Raffaele Amelio, Emilia Alterio, Mario Conte, Antonella Capasso, Nunzia Maiello, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice, Angelo Francesco Capristo

Servizio Asma e Fisiopatologia Respiratoria Infantile "Maurizio Miraglia del Giudice", Dipartimento di Pediatria, Seconda Università di Napoli

Flogosi ed iperreattività bronchiale aspecifica in bambini con asma bronchiale

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Michele Miraglia del Giudice, Via De Crecchio 4, 80138 Napoli; e-mail: michele.miraglia@unina2.it

Oggetto della ricerca

Scopo del nostro studio è stato valutare alcuni aspetti della flogosi e la reattività bronchiale dopo esercizio fisico in bambini atopici e non affetti da asma bronchiale persistente di grado lieve (1).

Cosa sapevamo prima

L'allergia è un importante fattore di rischio nel bambino asmatico (2, 3).

L'asma da esercizio fisico (EIA) è un fenomeno molto studiato, in particolar modo nei bambini affetti da asma; studi precedenti hanno rilevato che bambini atopici presentano una maggiore probabilità di sviluppare EIA anche senza una dimostrata reattività bronchiale dopo esposizione allergenica (4). Inoltre, numerosi *trial* hanno valutato la correlazione positiva tra EIA e diversi *marker* diretti ed indiretti dell'infiammazione bronchiale (5, 6).

Metodi e risultati della ricerca

Sono stati presi in esame 50 bambini di età compresa tra 8 e 14 anni (età media 10 anni e 6 mesi, 30 maschi e 20 femmine) con asma persistente di grado lieve.

In base al tipo di sensibilizzazione, i pazienti sono stati divisi in 4 gruppi: 1) 12 pazienti allergici all'acaro della polvere; 2) 11 pazienti allergici ai pollini (Parietaria e/o Graminacee e/o Olivo); 3) 15 pazienti con allergia mista (acaro della polvere e pollini); 4) 12 pazienti non allergici.

I soggetti arruolati, in condizioni basali, presentavano un esame spirometrico con valori del FEV1 >80% rispetto al valore predetto; sono stati quindi eseguiti *prick test* e dosaggio delle IgE specifiche (ImmunoCAP systems Phadia) per i comuni pneumo-allergeni (abbiamo considerato come positivo un ponfo del diametro di almeno 3 mm e valori di IgE >0,35 KUA/L). Nessuno dei pazienti sottoposti allo studio aveva assunto corticosteroidi sistemici ed inalatori, antileucotrieni, cromoni, teofillina, antistaminici da almeno 2 settimane e β_2 agonisti long acting da almeno 48 ore prima dell'esecuzione dei test diagnostici.

I pazienti selezionati hanno effettuato una misurazione dell'eNO (ossido nitrico nell'aria espirata) e successivamente una valutazione della funzione respiratoria mediante test di provocazione bronchiale da esercizio fisico.

I dati ottenuti dai singoli test sono riportati in *Tabella 1*. Sono stati sottoposti ad indagine statistica (t-test di Student).

Rilevanza clinica

I risultati ottenuti evidenziano come i valori relativi all'ossido nitrico nell'aria espirata siano significativamente più elevati nei soggetti atopici rispetto a quelli non atopici e correlano in modo significativo con il grado di reattività bronchiale, confermando in tal modo le numerose evidenze della letteratura più recente (7-9).

Tabella 1 Valori di ossido nitrico esalato e di iperreattività bronchiale.

	eNO (ppb)	I.B. (%)
GRUPPO 1	22,24 (p <0,0005)*	13,79 (p <0,0025)*
GRUPPO 2	28,11 (p <0,0005)*	11,12 (p <0,02)*
GRUPPO 3	24,7 (p <0,0005)*	14,18 (p <0,001)*
GRUPPO 4	7,2	6,57

* Test T di Student; il confronto è verso i pazienti asmatici non atopici (gruppo 4)

Inoltre, l'iperreattività bronchiale aspecifica valutata con l'utilizzo del test di provocazione bronchiale da esercizio fisico, risulta significativamente maggiore nei bambini atopici. Nell'ambito dei soggetti atopici i bambini del Gruppo 1 e del Gruppo 3

presentano una reattività bronchiale significativamente maggiore rispetto al Gruppo 2 e al Gruppo 4. Il nostro dato suggerisce che l'acaro della polvere potrebbe svolgere un ruolo determinante sulla flogosi allergica e sulla reattività bronchiale.

Bibliografia

1. Capristo C, Amelio R, Alterio E, et al. *Inflammation and bronchial reactivity in asthmatic children.* Eur Respir J 2009; 34 (suppl): 209s.
2. Langley SJ, Goldthorpe S, Craven M, et al. *Exposure and sensitization to indoor allergens: association with lung function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide measures in asthma.* J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 362-368.
3. Murray CS, Poletti G, Kebabdzic T, et al. *Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children.* Thorax 2006; 61: 376-382.
4. Martín-Muñoz MF, Pagliara L, Antelo MC, et al. *Exercise-induced asthma in asthmatic children. Predisposing factors.* Allergol Immunopathol (Madr) 2008; 36: 123-127.
5. Carraro S, Corradi M, Zanconato S, et al. *Exhaled breath condensate cysteinyl leukotrienes are increased in children with exercise-induced bronchoconstriction.* J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 764-770.
6. Hallstrand TS, Moody MW, Aitken ML, et al. *Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction.* J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 586-593.
7. Nishio K, Odajima H, Motomura C, et al. *Exhaled nitric oxide and exercise-induced bronchospasm assessed by FEV1, FEF25-75% in childhood asthma.* J Asthma 2007; 44: 475-478.
8. Lex C, Dymek S, Heying R, et al. *Value of surrogate tests to predict exercise-induced bronchoconstriction in atopic childhood asthma.* Pediatr Pulmonol 2007; 42: 225-230.
9. Koh YI, Choi IS, Lim H. *Atopy may be related to exercise-induced bronchospasm in asthma.* Clin Exp Allergy 2002; 32: 532-536.

Silvia Montella¹, Francesca Santamaria¹, Marco Salvatore², Claudio Pignata¹, Marco Maglione¹, Paola Iacotucci¹, Carmine Mollica²

¹Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Napoli; ²Dipartimento di Scienze Biomorfologiche e Funzionali, Università Federico II, Napoli

Valutazione del danno polmonare mediante risonanza magnetica ad alto campo nella malattia polmonare cronica non dovuta a fibrosi cistica: confronto con la tomografia computerizzata ad alta risoluzione e correlazione con la funzionalità respiratoria

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott.ssa Francesca Santamaria, Dipartimento di Pediatria, Università Federico II, Via Pansini 5, 80131 Napoli; e-mail santamar@unina.it

Oggetto della ricerca

La tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*high-resolution computed tomography*, HRCT) è la tecnica di *imaging* di elezione nel *follow-up* delle patologie polmonari croniche, ma comporta esposizione a radiazioni ionizzanti (1). La risonanza magnetica (RM), che invece non utilizza radiazioni ionizzanti, è stata finora poco utilizzata nella diagnostica polmonare (2).

Oggetto dello studio è la valutazione comparativa del danno polmonare mediante RM ad alto campo magnetico (3 Tesla) e HRCT in bambini e giovani adulti con malattia polmonare cronica non-fibrosi cistica (FC). Abbiamo indagato inoltre la correlazione tra il danno polmonare così definito e la funzionalità respiratoria.

Cosa sapevamo prima

La gestione della malattia polmonare cronica non-FC si fonda, oltre che sulla valutazione clinico-laboratoristica, sui test di funzionalità respiratoria e sulla caratterizzazione del danno strutturale

mediante tecniche di *imaging*. I parametri di funzionalità respiratoria sono *marker* poco sensibili di malattia in fase precoce. Diversamente, la TC fornisce un'accurata stima del tipo, della distribuzione e della estensione del danno polmonare (3). La TC però comporta esposizione a radiazioni ionizzanti ed è criticata per le possibili conseguenze, soprattutto nei bambini, di dosi cumulative da esami ripetuti (4). Pertanto, l'utilizzo di una tecnica *radiation-free* per la valutazione periodica della severità della compromissione polmonare, è particolarmente auspicabile.

L'impiego della RM nella diagnostica polmonare è stato a lungo limitato da problemi tecnici quali un ridotto rapporto segnale/rumore, legato alla bassa densità protonica del polmone, ed artefatti connessi all'attività cardio-respiratoria o all'interfaccia aria/tessuto (2).

Diversi studi hanno confrontato la RM del polmone, prevalentemente quella con campo magnetico di 1.5 Tesla, con le tradizionali tecniche di *imaging*, in bambini ed adulti con pneumopatia. Tale tecnica

si è dimostrata sovrapponibile alla radiografia convenzionale ed alla TC, proponendosi quindi come valida alternativa *radiation-free* nella diagnostica polmonare (5, 6).

Sebbene la RM generalmente impiegata nella pratica clinica utilizzi un campo magnetico di 1.5 Tesla, apparecchiature ad alto campo (3 Tesla ed oltre) sono sempre più diffuse sul territorio (7). Tra i principali vantaggi offerti dalla RM ad alto campo vanno annoverati i tempi di acquisizione più rapidi ed una migliore risoluzione spaziale e temporale.

Metodi e risultati della ricerca

Quarantuno soggetti (25 maschi; età mediana 13,8 anni; *range*, 5,9-29,3 anni) con malattia polmonare cronica secondaria a discinesia ciliare primitiva (n. 14), deficit immunitario primitivo (n. 14) o polmoniti ricorrenti (n. 13) hanno praticato, nello stesso giorno, HRCT ed RM del polmone e spirometria (8). La severità e l'estensione del danno polmonare alla HRCT ed alla RM sono state definite mediante il punteggio di Helbich modificato (già utilizzato per la FC) che valuta: bronchiectasie, ispessimento peribronchiale, impatto di muco, ascessi, bolle, enfisema, e consolidazioni. Il punteggio massimo attribuibile, corrispondente alla massima gravità, è 25 (5). Le alterazioni polmonari rilevate con maggiore

frequenza sia alla HRCT che alla RM sono state le bronchiectasie, l'ispessimento peribronchiale, l'impatto di muco e le consolidazioni. In un paziente la RM ha fallito nel visualizzare le bolle, ma ha individuato l'ispessimento peribronchiale e l'impatto di muco con maggiore accuratezza rispetto alla HRCT. I punteggi HRCT e RM erano significativamente correlati tra loro sia nell'intera popolazione sia nei tre differenti gruppi ed inoltre sia per il punteggio totale sia per quello relativo alle singole categorie ($r > 0,73$) (Figura 1).

La spirometria è stata eseguita da 34 pazienti (83%). Le mediane di FVC, FEV1 e FEF25-75 erano rispettivamente pari al 97% del predetto (*range* 52-140%), 91% del predetto (*range* 28-132%), e 71% del predetto (*range* 7-129%). Il rapporto FEV1/FVC (indice di Tiffenau) era pari al 79% (*range* 45-101%).

I punteggi totali HRCT e RM correlavano in maniera significativa con tutti i parametri funzionali valutati (Tabella 1). I punteggi HRCT e RM relativi all'estensione delle bronchiectasie correlavano con FEV1, FEF25-75, ed indice di Tiffenau ($r = -0,4$, $p < 0,04$). Diversamente da quanto osservato per la HRCT, il punteggio RM relativo all'estensione dell'impatto di muco, correlava significativamente con tutti i parametri di funzionalità respiratoria ($r = -0,4$, $p < 0,04$).

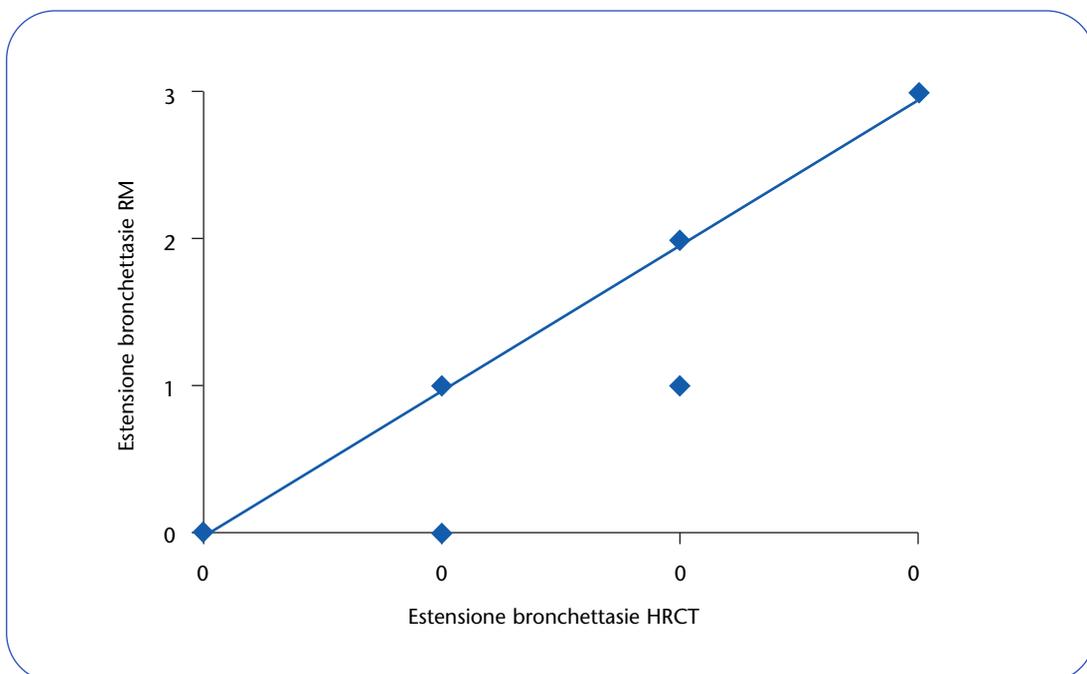


Figura 1 Accordo tra il punteggio relativo all'estensione delle bronchiectasie alla HRCT ed alla RM nell'intera popolazione.

Tabella 1 Correlazione tra punteggi HRCT e RM totali e funzionalità respiratoria nell'intera popolazione.

Categoria	Punteggio HRCT totale		Punteggio RM totale	
	r	p	r	p
FVC	-0,4	0,03	-0,4	0,02
FEV1	-0,4	0,015	-0,4	0,008
FEV1/FVC	-0,4	0,03	-0,4	0,02
FEF25-75	-0,4	0,02	-0,4	0,01

Rilevanza clinica

La RM del polmone offre diversi vantaggi rispetto alla HRCT. In primo luogo, trattandosi di una tecnica che non espone a radiazioni, può essere ripetuta, ed è quindi ideale per il monitoraggio a lungo termine delle malattie polmonari croniche. La RM, inoltre, è in grado di individuare diverse caratteristiche del tessuto polmonare e consente una precisa caratterizzazione delle lesioni (2). Infine, diversamente dalla HRCT, la RM è in grado di distinguere tra impatto di muco ed ispessimento peribronchiale, anche a livello delle vie aeree periferiche (9). Questa proprietà, probabilmente correlata all'elevata densità protonica del muco, appare rilevante in quanto l'impatto di muco è un *marker* precoce di malattia delle piccole vie aeree,

soprattutto nella discinesia ciliare primitiva (10). D'altra parte, la risoluzione spaziale della RM è inferiore a quella della HRCT, e minime alterazioni strutturali, quali bronchiectasie periferiche senza ispessimento peribronchiale, non sono adeguatamente visualizzate. Altri potenziali limiti della RM sono l'accesso limitato a tale tecnologia, i lunghi tempi d'acquisizione delle immagini ed i costi elevati.

In conclusione, la RM ad alto campo del polmone si è dimostrata efficace quanto la HRCT nella valutazione del danno polmonare in soggetti con malattia polmonare cronica non FC. Tale tecnica può pertanto essere considerata una valida alternativa *radiation-free* alla HRCT per il *follow-up* di questi pazienti.

Bibliografia

1. Brody AS. *Thoracic CT technique in children.* J Thorac Imaging 2001; 16: 259-268.
2. Puderbach M, Kauczor HU. *Assessment of lung function in children by cross-sectional imaging: techniques and clinical applications.* Pediatr Radiol 2006; 36: 192-204.
3. Montella S, Andreucci MV, Greco L, et al. *Clinical utility of CT in children with persistent focal chest abnormality.* Eur Respir J 2005; 26: 751-752.
4. Brenner DJ, Hall EJ. *Computed tomography-an increasing source of radiation exposure.* N Engl J Med 2007; 357: 2277-2284.
5. Puderbach M, Eichinger M, Haeselbarth J, et al. *Assessment of morphological MRI for pulmonary changes in cystic fibrosis (CF) patients: comparison to thin-section CT and chest x-ray.* Invest Radiol 2007; 42: 715-725.
6. Anjorin A, Schmidt H, Posselt HG, et al. *Comparative evaluation of chest radiography, low-field MRI, the Shwachman-Kulczycki score and pulmonary function tests in patients with cystic fibrosis.* Eur Radiol 2008; 18: 1153-1161.
7. Lutterbey G, Gieseke J, von Falkenhausen M, et al. *Lung MRI at 3.0T: a comparison of helical CT and high-field MRI in the detection of diffuse lung disease.* Eur Radiol 2005; 15: 324-328.
8. Montella S, Santamaria F, Salvatore M, et al. *Assessment of Chest High-Field Magnetic Resonance Imaging in Children and Young Adults With Noncystic Fibrosis Chronic Lung Disease Comparison to High-Resolution Computed Tomography and Correlation With Pulmonary Function.* Invest Radiol 2009; 44: 532-538.
9. Puderbach M, Eichinger M, Gahr J, et al. *Proton MRI appearance of cystic fibrosis: comparison to CT.* Eur Radiol 2007; 17: 716-724.
10. Santamaria F, Montella S, Tiddens HA, et al. *Structural and functional lung disease in primary ciliary dyskinesia.* Chest 2008; 134: 351-357.

Luigia Brunetti, Isabella Colella, Riccardina Tesse, Giuseppe Tedeschi, Francesca Paola Fiore, Valentina Tranchino, Angela Calamo, Maria Pia Natale, Lucio Armenio

Centro di Riferimento Interregionale per le Apnee Infantili, Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Unità Pediatrica "S. Maggiore", Università di Bari

Disturbi respiratori nel sonno in bambini obesi del Sud Italia

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof.ssa Luigia Brunetti, Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Policlinico, Piazza G. Cesare 11, 70124 Bari; e-mail: l.brunetti@pediatria3.uniba.it

Oggetto della ricerca

Il nostro studio valuta l'associazione tra disturbi respiratori nel sonno (DRS) e sovrappeso/obesità in un vasto campione di bambini del Sud Italia.

Cosa sapevamo prima

Secondo i dati presenti in letteratura la prevalenza dei DRS in età prescolare e scolare varia ampiamente dal 3,2% al 12% per quanto concerne il russamento abituale e dall'1% al 2,9% per quanto concerne la Sindrome delle Apnee Ostruttive (OSAS) (1, 2). Inoltre la prevalenza del sovrappeso nei bambini e negli adolescenti è in drammatico aumento in tutto il mondo (15-17%), ma soprattutto negli USA dove, dai primi anni '70 al 2003-2004, si è all'incirca triplicata tra i soggetti di età compresa tra i 2 e i 19 anni (3).

L'Italia è il primo paese nella "classifica" europea dell'obesità infantile con oltre un milione di piccoli obesi di età compresa fra i 6 e gli 11 anni. Da un'indagine condotta appena due anni fa nelle scuole italiane, coordinata dall'Istituto Superiore della Sanità su un campione di circa 46.000 bambini di terza elementare di 18 regioni italiane, è emerso che il 23,6% è in sovrappeso ed il 12,3% è obeso (4); l'OMS stima che in Europa l'obesità interesserà, entro il 2010, 150 milioni di adulti e 15 milioni di bambini. Ma cosa si sa sull'obesità come fattore di rischio per l'OSAS nei bambini?

Numerosi studi presenti in letteratura hanno dimostrato un aumentato rischio di OSAS tra i

bambini obesi e in sovrappeso; tuttavia la maggior parte di essi è stata condotta su campioni di piccole dimensioni e ha valutato bambini che si riferivano a centri di riferimento per OSAS; pertanto la prevalenza di tale disturbo potrebbe essere stata sovrastimata. Inoltre questi lavori mostrano una grande differenza nella forza dell'associazione obesità/DRS, probabilmente correlata a fattori quali predisposizione genetica, criteri diagnostici differenti sia per l'OSAS che per l'obesità (5, 6, 7).

Metodi e risultati della ricerca

Il nostro gruppo di lavoro già nel 2001 aveva avviato uno studio epidemiologico sulla prevalenza dei DRS in 1207 bambini del Sud Italia frequentanti la scuola materna o primaria (2).

Lo studio era articolato in due fasi: una di *screening* volta a identificare i soggetti che presentavano una storia suggestiva per DRS, sulla base di un questionario di autovalutazione; una seconda fase in cui la diagnosi veniva posta mediante test strumentali (monitoraggio cardiorespiratorio domiciliare notturno e successivamente polisonnografia), secondo le linee guida italiane per la diagnosi di OSAS nei bambini (8). Negli stessi bambini venivano anche registrati i parametri auxologici e determinato il Body Mass Index (BMI). Alla fine della prima fase 809 bambini (età media $7,7 \pm 2,2$ anni; *range* 3,1-11,3 anni) rispettavano i criteri di inclusione del progetto (2).

Successivamente abbiamo valutato la prevalenza di sovrappeso/obesità nei bambini con DRS e abbiamo rilevato che la frequenza dei russatori abituali risulta significativamente più alta nei bambini obesi rispetto a quelli in sovrappeso e di peso normale; inoltre la frequenza di OSAS è maggiore negli obesi rispetto ai bambini in sovrappeso e di peso normale (9).

Rilevanza clinica

Il nostro lavoro, condotto su un campione molto ampio, ha confermato la stretta associazione tra DRS/obesità in età pediatrica.

È noto che l'obesità possa contribuire allo sviluppo di OSAS, ma diversi studi epidemiologici prospettici hanno dimostrato che anche bambini e giovani adulti che dormivano poco, presentavano un rischio maggiore di prendere peso e divenire obesi (10). Quale è quindi il *link* tra queste due condizioni morbose che hanno in comune gran parte delle complicanze ad esse associate?

Di fatti oggi il tessuto adiposo dei pazienti obesi viene considerato un organo metabolicamente attivo, in grado di produrre una serie di sostanze che inducono insulino-resistenza e aumentano il rischio cardiovascolare, quali leptina, TNF- α , IL-6, adiponectina e molte altre (11). Anche nei pazienti con

OSAS è presente un'inflammatione sistemica e locale, come evidenziato dall'aumento, in questi soggetti, della PCR, importante *marker* di flogosi, e numerose citochine (12).

L'OSAS potrebbe rappresentare un importante meccanismo alla base dell'associazione tra obesità e malattie metaboliche e cardiovascolari attraverso il potenziamento della cascata infiammatoria. Inoltre è noto che circa il 60-85% dei bambini obesi tende a rimanere obeso in età adulta (13), e che il rischio di sviluppare disordini metabolici dipende strettamente dall'eccesso di peso durante l'infanzia. Ciò significa che un russatore abituale obeso durante l'infanzia presenta un grande rischio di diventare un adulto obeso con disturbi del sonno, incrementando ulteriormente il rischio delle patologie associate. Per tale motivo risulta di fondamentale importanza il ruolo del pediatra che deve, da un lato trattare il sovrappeso/obesità attraverso interventi dietetici, comportamentali e di attività fisica, dall'altro deve essere tempestivo nel formulare una diagnosi precoce di DRS per poter iniziare un adeguato trattamento, al fine di prevenire le serie complicanze legate all'associazione obesità-OSAS in età adulta, in particolare quelle cardiovascolari, che costituiscono oggi la principale causa di mortalità.

Bibliografia

1. Gislason T, Benediktsdóttir B. *Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence.* Chest 1995; 107:963-966.
2. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1207 children of southern Italy.* Chest 2001; 120: 1930-1935.
3. Van Cauter E, Knutson KL. *Sleep and the epidemic of obesity in children and adults.* Eur J Endocrinol 2008; 159: S59-S66.
4. Valerio G, Scalfi I, De Martino, et al. *Comparison between different methods to assess the prevalence of obesity in a sample of Italian children.* J Pediatr Endocrinol Metab 2003; 16: 211-216.
5. Marcus CL, Curtis S, Koerner CB, et al. *Evaluation of pulmonary function and polysomnography in obese children and adolescents.* Pediatr Pulmonol 1996; 21: 176-813.
6. Silvestri JM, Weese-Mayer DE, Bass MT, et al. *Polysomnography in obese children with a history of sleep-associated breathing disorders.* Pediatr Pulmonol 1993; 16: 124-129.
7. Wing YK, Hui SH, Pak WM, et al. *A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children.* Arch Dis Child 2003; 88: 1043-1047.
8. Villa MP, Brunetti L, Bruni O, et al; Gruppo di Studio Interdisciplinare Disturbi Respiratori nel Sonno. *Guidelines for the diagnosis of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* Minerva Pediatr 2004; 56: 239-253.
9. Brunetti L, Tesse Riccardina, Miniello VL, et al. *Sleep Disordered Breathing and Obesity: an Experience on 1207 children of South Italy.* Chest 2010. In press
10. Cappuccio FP, Taggart FM, Kandala NB et al. *Meta-Analysis of Short Sleep Duration and Obesity in Children and Adults.* Sleep 2008; 31: 619-626.
11. Nishimura S, Manabe I, Nagai R. *Adipose tissue inflammation in obesity and metabolic syndrome.* Discov Med 2009; 8: 55-60.
12. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, et al. *Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea.* Circulation 2008 29; 117: 2270-2278.
13. Touchette E, Petit D, Tremblay RE, et al. *Associations Between Sleep Duration Patterns and Overweight/Obesity at Age 6.* Sleep 2008; 31: 1507-1514.

Luigia Brunetti, Francesca Paola Fiore, Riccardina Tesse, Giuseppe Tedeschi, Isabella Colella, Cristina Alabrese, Caterina Campanale, Lucio Armenio

Dipartimento di Biomedicina dell'Età Evolutiva, Unità Pediatrica "S. Maggiore", Università degli Studi di Bari

Markers di flogosi nel condensato di aria espirata: recenti applicazioni diagnostiche nel bambino con wheezing/asma e dermatite atopica

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof.ssa Luigia Brunetti, Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Policlinico, Piazza Giulio Cesare 11, 70124 Bari (Italy); e-mail: l.brunetti@pediatria3.uniba.it

Oggetto della ricerca

Oggetto dello studio è la valutazione del pH nel condensato dell'aria espirata (*Exhaled breath condensate*, EBC) e la ricerca di mediatori dell'infiammazione in bambini affetti da asma bronchiale, la più frequente malattia cronica dell'infanzia nei paesi industrializzati, in lattanti e bambini in età prescolare con episodi ricorrenti di respiro sibilante. Abbiamo voluto ricercare inoltre gli stessi marcatori di flogosi bronchiale anche nell'EBC di bambini affetti da dermatite atopica senza sintomi respiratori, per verificare se è possibile predire precocemente la eventuale progressione della loro "marcia allergica" verso l'asma.

Cosa sapevamo prima

L'esame dei componenti dell'EBC ha una lunga tradizione; già uno dei fondatori della chimica moderna, Antoine Laurent de Lavoisier (1743-1794) ha studiato il processo della respirazione mediante l'analisi dell'aria espirata. Il primo studio che identifica le proprietà tensioattive dell'EBC è stato pubblicato in Russia nel 1980. L'uso dell'EBC come metodo di studio di *marker* di flogosi bronchiale è basato sull'ipotesi che le particelle di aerosol espirate riflettano la composizione del fluido bronchiale extracellulare (1). Si suppone che le

biomolecole raggiungano l'aria condensata attraverso l'aerosol bronchiale ed alveolare che si forma mediante evaporazione. Ciò determina un parziale collasso espiratorio di qualche alveolo. Durante la fase inspiratoria le particelle di aerosol sono estrapolate dal liquido alveolare che ricopre l'interfaccia delle superfici collassate (2). Diversi autori hanno identificato e descritto diversi mediatori nell'EBC di pazienti affetti da diverse patologie respiratorie (asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva, fibrosi cistica, disturbi respiratori nel sonno) (3, 4, 5). I risultati provenienti dai vari studi hanno mostrato differenze nelle concentrazioni di un'ampia varietà di *biomarker* nell'EBC di popolazioni specifiche di pazienti rispetto ai soggetti sani. Tuttavia, vi è un'evidenza scientifica ancora insufficiente per un possibile uso diagnostico di tali *marker* nel singolo paziente.

Metodi e risultati della ricerca

Abbiamo valutato l'acidificazione endogena delle vie aeree mediante la misurazione del pH in campioni di EBC collezionati in 70 bambini con asma stabile, in 34 con asma riacutizzato e in 17 con dermatite atopica, ed abbiamo confrontato tali misurazioni tra i vari gruppi e con i valori ricavati

da 30 bambini sani. I pazienti con asma acuto hanno presentato un pH nell'EBC significativamente più basso rispetto a quelli con asma stabile e ai controlli. I pazienti con asma riacutizzato, dopo una settimana di terapia con steroidi e broncodilatatori per via inalatoria, hanno mostrato un aumento significativo del pH rispetto ai bambini con asma stabile, raggiungendo valori non diversi da quelli dei controlli sani. Nei bambini con dermatite atopica il valore medio di pH è risultato sorprendentemente essere anch'esso più basso rispetto a quello dei controlli sani ($p < 0,04$) (6).

Su un campione più ristretto di 20 bambini asmatici e di 20 controlli sani di pari età abbiamo determinato nell'EBC la concentrazione di citochine come IFN- γ e IL-4 (espressione rispettivamente dell'attività dei linfociti T helper (h)-1 e Th-2) e IL-10, prima e dopo breve trattamento con terapia inalatoria corticosteroidica (CS) a basso dosaggio (flunisolide, 500 microg/die, in due somministrazioni giornaliere, per due settimane). Tutte le citochine sono risultate dosabili nel condensato di tutti i bambini arruolati. Il rapporto IL-4/IFN- γ è risultato significativamente superiore nei pazienti rispetto ai controlli sani ($p < 0,001$) con una riduzione marcata dopo trattamento steroideo ($p < 0,01$). Il valore medio di pH è stato significativamente inferiore negli asmatici rispetto ai controlli ($p < 0,0001$) con una notevole alcalinizzazione dopo i 14 giorni di trattamento ($p < 0,003$). L'IL-10 è risultata elevata nell'EBC dei pazienti asmatici rispetto a quella dei controlli ($p < 0,002$) senza subire un incremento significativo dopo la terapia con CS. Le stesse valutazioni sono state eseguite su un campione di 12 bambini con dermatite atopica in cui abbiamo riscontrato sia valori medi di pH significativamente più bassi ($p < 0,0001$), sia il rapporto IL-4/IFN- γ significativamente superiore rispetto ai controlli sani ($p < 0,001$) (7).

Abbiamo sperimentato l'applicazione dello studio degli stessi marker di flogosi bronchiale nell'EBC di

46 lattanti con *wheezing* non sedati (26 affetti da *wheezing* acuto/bronchiolite virus indotta e 20 con *wheezing* ricorrente) e 16 lattanti sani valutando possibili variazioni dopo breve trattamento con CS (flunisolide 20 microg/kg/die, per una settimana). Tutti i lattanti hanno completato con successo la procedura senza presentare episodi di tosse o dispnea. Nei pazienti con *wheezing* acuto e ricorrente è stato riscontrato un valore di pH significativamente più basso rispetto ai controlli con un aumento significativo dopo terapia con CS. Nello stesso gruppo di pazienti l'IFN- γ è risultato significativamente più alto rispetto ai sani, mentre non è stata riscontrata alcuna rilevante differenza per i valori dell'IL-4 e dell'IL-10. Dopo la terapia con CS tutti i lattanti con *wheezing* hanno avuto un significativo incremento dell'IL-10 nell'EBC (8).

Rilevanza clinica

Con la raccolta dell'EBC, metodica semplice e non invasiva, è possibile ottenere numerose informazioni sui mediatori di flogosi delle basse vie aeree in bambini affetti da patologie respiratorie e in bambini atopici. Queste valutazioni potrebbero risultare utili per la gestione clinica dell'asma e per un re-assessment terapeutico in modo da prevenire i danni indotti dal *remodelling*, per definire i vari fenotipi di *wheezing* nel primo anno di vita e pertanto eseguire una diagnosi precoce, e un monitoraggio e corretto trattamento dei sintomi, e per evidenziare precocemente la flogosi delle vie aeree anche in bambini atopici, non ancora sintomatici, da sottoporre a trattamenti di prevenzione (7, 9). Restano tuttavia da convalidare e ottimizzare il sistema di raccolta e le procedure di conservazione dell'EBC. Gli impegni futuri sono rivolti a uniformare le procedure di misurazione dei marker infiammatori nell'EBC con un miglioramento della sensibilità e specificità delle metodiche, con intervalli di riferimento specifici per età e per patologia (10).

Bibliografia

1. Rosias P, Dompeling E, Hendriks H, et al. *Exhaled breath condensate in children: pearls and pitfalls*. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 4-19.
2. Mutlu G, Garey K, Robbins R, et al. *Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 731-737.
3. Ko F, Leung T, Wong G, et al. *Measurement of tumor necrosis factor- α , leukotriene B4, and interleukin 8 in the exhaled breath condensate in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 79-86.
4. Robroeks C, Rosias P, van Vliet D, et al. *Biomarkers in exhaled breath condensate indicate presence and severity of cystic fibrosis in children*. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 652-659.
5. Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, et al. *Exhaled pH, exhaled nitric oxide, and induced sputum cellularity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome*. *Transl Res* 2008; 151: 45-50.
6. Brunetti L, Francavilla R, Tesse R, et al. *Exhaled breath condensate pH measurement in children with asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis*. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 422-427.
7. Brunetti L, Francavilla R, Tesse R, et al. *Exhaled breath condensate cytokines and pH in pediatric asthma and atopic dermatitis*. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29: 461-467.
8. Brunetti L, Francavilla R, Polieri G, Fiore FP, et al. *Exhaled Breath Condensate In Infants With Acute And Recurrent Wheezing*. *Sottomesso a Pediatric Pulmonology*
9. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, et al. *Diagnosi e trattamento dell'asma infantile: consensus report PRACTALL*. *Allergy* 2008; 63: 5-34.
10. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, et al. *Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions*. *Eur Respir J* 2005; 26: 523-548.

Fabio Cardinale, Anna Rita Cappiello, Iolanda Chinellato, Francesca Di Domenico, Francesca Carella, Felicia Mastrototaro, Paola Piccarreta, Daniela Posa, Mariangela Berardi, Fernanda Cristofori

Clinica Pediatrica "S. Maggiore", A.O.U. Policlinico, Università di Bari

Correlazione tra ossido nitrico nell'esalato (FeNO) e consumo di lipidi e antiossidanti nella dieta di bambini con asma

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Fabio Cardinale, Clinica Pediatrica "S. Maggiore", Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Università di Bari, Piazza G. Cesare 11, 70124 Bari; e-mail: fabiocardinale@libero.it

Oggetto della ricerca

Obiettivo di questo studio è stato di indagare sull'esistenza di un rapporto tra abitudini alimentari, in particolare consumo di alimenti ricchi di lipidi saturi e antiossidanti, valutati attraverso un questionario, e flogosi delle vie aeree nell'asma del bambino. Per questo scopo si è adoperato un *marker* surrogato di flogosi eosinofila nell'esalato, l'ossido nitrico (FeNO). Inoltre è stata ricercata l'esistenza di una correlazione tra le stesse abitudini alimentari e la severità dell'asma, valutata attraverso uno *score* clinico validato dalla letteratura (1, 2).

Cosa sapevamo prima

Nelle ultime decadi si è osservato un aumento di prevalenza dell'asma e altre patologie da ipersensibilità nei paesi industrializzati. I cambiamenti osservati nella dieta dei paesi occidentali, caratterizzati soprattutto da un ridotto consumo di frutta, verdure e pesce e dall'incrementato apporto di grassi saturi, hanno portato alcuni ricercatori all'ipotesi che i cambiamenti nell'epidemiologia dell'asma siano dovuti anche a tali modificazioni. Tra le ipotesi formulate, quelle che sembrano spiegare meglio questa associazione sono due: il ridotto apporto di antiossidanti con la dieta e il cambiamento del rapporto tra acidi grassi polinsaturi PUFA Ω -3 e PUFA Ω -6 (3).

Lo squilibrio tra specie reattive dell'ossigeno (*Reactive Oxygen Species* o ROS) e antiossidanti è stato riconosciuto infatti avere un ruolo chiave nell'eziopatogenesi della flogosi bronchiale nell'asma e altre malattie infiammatorie croniche delle vie aeree. L'ostruzione bronchiale, infatti, è associata ad un'aumentata produzione, sia spontanea che stimolo-indotta, dei ROS. L'inattivazione e la rimozione dei ROS dipende da una catena di reazioni biochimiche che coinvolgono il sistema endogeno di difesa anti-ossidativo. Questo è formato da un complesso di enzimi provvisti di attività antiossidante e da alcuni sistemi non enzimatici con funzione *scavenger* nei confronti dei radicali liberi dell'ossigeno, che includono il glutatione ridotto e le vitamine A, C ed E. Una *imbalance* di questi meccanismi di difesa, presenti tanto a livello delle vie aeree quanto nel sangue con lo scopo di neutralizzare la tossicità da ossidanti, è stata dimostrata nell'asma (3).

In questo contesto, gli antiossidanti e gli acidi grassi contenuti negli alimenti e assunti con la dieta sembrano svolgere un ruolo importante nel modulare le risposte immunitarie e flogistiche a livello delle vie aeree (3). Nello studio SIDRIA è stato dimostrato, ad esempio, che il consumo regolare di agrumi e kiwi, cioè di alimenti ricchi in vitamina C, rappresenta un elemento di protezione per sintomi come "wheezing" e "fiato corto con wheezing" (4, 5).

Inoltre nello stesso studio è stato osservato che il consumo di frutta fresca, di verdure e di nocciole, queste ultime ricche di vitamina E, costituisce un fattore protettivo per sintomi come "wheezing" e "fiato corto con wheezing", mentre il consumo di pane con margarina o pane con burro risulta associato in modo diretto con entrambi questi sintomi (4). Già precedentemente, lo studio ISAAC ha dimostrato che un consumo "pro-capite" aumentato di frutta, verdure fresche e di nocciole si associa ad una riduzione del rischio di wheezing, rinocongiuntivite allergica e dermatite atopica (6).

La spiegazione più probabile per queste osservazioni risiede nel fatto che frutta e verdura fresche costituiscono la maggiore fonte di vitamine con attività antiossidante, come la vitamina C e i carotenoidi (3). La vitamina C è di fatto il composto con attività antiossidante più rappresentato nell'*airway lining fluid* del polmone, dove svolge un ruolo protettivo nei confronti di ossidanti di origine sia endogena che esogena (7, 8). Infatti i ROS, rilasciati da eosinofili, macrofagi alveolari e neutrofilii in corso di flogosi, esercitano un effetto diretto sul calibro delle vie aeree determinando contrazione delle cellule muscolari lisce, incremento del rilascio di istamina da parte delle mastcellule e della produzione di muco (9). La vitamina C, inoltre, partecipa alla reazione di riduzione della vitamina E ossidata legata alle membrane cellulari, permettendo a questa di svolgere un ruolo protettivo attraverso il blocco delle reazioni di perossidazione dei lipidi membrana (3).

L'effetto favorente di cibi contenenti acidi grassi polinsaturi (PUFA), come la margarina ricca di PUFA Ω -6, e il burro, ricco di acidi grassi saturi, potrebbe essere dovuto ad un'alterazione del rapporto tra PUFA Ω -3/PUFA Ω -6 introdotti con la dieta. Entrambi, infatti, modulano i processi flogistici dell'organismo regolando la risposta immunitaria cellulo-mediata e la produzione di IgE con un effetto del tutto opposto, in quanto i PUFA Ω -3 esercitano un'azione antinfiammatoria, mentre i PUFA Ω -6 risultano provvisti di un effetto pro-flogogeno (10).

Metodi e risultati della ricerca

Lo studio è stato condotto su 130 bambini (rapporto maschi/femmine= 1/6) di età compresa tra i 7 e i 16 anni, tutti affetti da asma di grado compreso da lieve a moderato. 62 pazienti su 130 avevano effettuato una terapia con steroidi inalatori nelle 8 settimane precedenti lo studio e 126 pazienti su 130 erano atopici.

Tutti i pazienti hanno effettuato un esame spirometrico con curva flusso/volume e la misurazione dell'ossido nitrico nell'espilato (FeNO) in chemiluminescenza secondo le raccomandazioni per il bambino ATS/ERS del 2001.

Inoltre, ai genitori di ciascun bambino, è stato somministrato un questionario tratto dallo studio SIDRIA-1 che riguardava la frequenza del consumo di 8 alimenti (burro, margarina, latte, pomodori, frutta fresca, verdure cotte, insalata, nocciole) e che prevedeva 4 possibili risposte (comprese tra 0= mai e 3= sempre) (4, 5).

Infine, ai genitori, venivano proposti alcuni quesiti per stabilire la severità dei sintomi in accordo con lo score clinico proposto da Ronchetti et al. (2).

I dati sono stati analizzati utilizzando il test di Spearman e la regressione lineare per valutare l'effetto di potenziali fattori confondenti quali sesso, altezza, BMI, livello di istruzione dei genitori, esposizione a fumo passivo o muffe, asma nei genitori.

Risultati della ricerca

Dall'analisi dei dati è emerso che il consumo di burro con la dieta correla positivamente sia con il FeNO che con il grado di severità dell'asma (Tabella 1). Il consumo di margarina correla positivamente solo con il grado di severità dell'asma. Per quanto riguarda l'analisi dei dati riguardanti il consumo di cibi ricchi in antiossidanti, è emerso che consumo di insalata risulta negativamente correlato con i livelli di FeNO. Nessuna associazione è stata osservata tra parametri di funzionalità polmonare e consumo dei cibi in analisi nello studio.

Rilevanza della ricerca per la clinica

Con il nostro lavoro abbiamo dimostrato come fattori dietetici riferibili al consumo di antiossidanti e di grassi nell'alimentazione del bambino possano influenzare il livello di flogosi nelle vie aeree e il grado di gravità dell'asma.

Le ripercussioni possibili di questo complesso di evidenze sono ovviamente molteplici e riguardano da un lato la prevenzione primaria e secondaria dell'asma, come di altre patologie infiammatorie croniche delle vie aeree, dall'altro le stesse strategie terapeutiche di questa affezione, attraverso la messa in atto di provvedimenti riguardanti lo stile di vita e le abitudini alimentari del bambino di semplice attuazione.

Tabella 1 Correlazione tra consumo di alcuni alimenti e parametri di infiammazione e severità dell'asma.

Variabili per cui è stata valutata una associazione	Coefficiente di correlazione (Rho)	p-valore
Burro/FeNO	0,29	0,001
Burro/severità dell'asma	0,194	0,027
Insalata/FeNO	-0,197	0,025

Bibliografia

- Cardinale F, Tesse R, Fucilli C, et al. *Correlation between exhaled nitric oxide and dietary consumption of fats and antioxidants in children with asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1268-1270.
- Ronchetti R, Indinnimeo L, Bonci E, et al. *Asthma self-management programmes in a population of Italian children: a multicentric study.* Eur Respir J 1997; 10: 1248-1253.
- Nadeem A, Chhabra SK, Masood A, et al. *Increased oxidative stress and altered levels of antioxidants in asthma.* J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 72-78.
- Farchi S, Forastiere F, Agabiti N, et al. *Dietary factors associated with wheezing and allergic rhinitis in children.* Eur Respir J 2003; 22: 772-780.
- Forastiere F, Pistelli R, Sestini P, et al. *Consumption of fresh fruit rich in vitamin C and wheezing symptoms in children.* Thorax 2000; 55: 283-288.
- Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, et al. *Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptoms prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data.* Eur Respir J 2001; 17: 436-443.
- Baker JC, Ayres JG. *Diet and asthma.* Respir Med 2000; 94: 925-934.
- Fogarty A, Britton J. *The role of diet in the aetiology of asthma.* Clin Exp Allergy 2000; 30: 615-627.
- Hatch GE. *Asthma, inhaled oxidants and dietary antioxidants.* Am J Clin Nutr 1995; 61 (suppl): 625S-630S.
- Yu G, Bjorksten B. *Polyunsaturated fatty acids in school children in relation to allergy and serum IgE levels.* Pediatr Allergy Immunol 1998; 9: 133-138.

Stefania La Grutta¹, Fabio Cibella², Giuseppina Cuttitta², Giovanni Passalacqua³, Giovanni Viegi²

¹U.O.S. Salute e Ambiente-Agenzia Regionale Protezione Ambientale, ARPA Sicilia, Palermo; ²Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare, Palermo; ³Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova, Genova

I determinanti che influenzano il livello di FeNO: studio su un campione di adolescenti italiani

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott.ssa Stefania La Grutta, U.O.S. Salute e Ambiente-Agenzia Regionale Protezione Ambientale, ARPA Sicilia, Corso Calatafimi 217, 90129 Palermo; e-mail: lagruttastefania@libero.it

Oggetto della ricerca

L'obiettivo dello studio è stato quello di identificare i determinanti che possono condizionare elevati livelli di ossido nitrico esalato (eNO) in un campione di popolazione di adolescenti con e senza malattia respiratoria.

Cosa sapevamo prima

L'ossido nitrico esalato (eNO) è stato proposto come *marker* non invasivo e di facile esecuzione in età pediatrica per la valutazione dell'infiammazione delle vie aeree sostenuta da malattie allergiche. In tal senso la misurazione dell'eNO è stata suggerita come utile procedura finalizzata all'aggiustamento della terapia dell'asma allergico in rapporto al livello di infiammazione misurata. Poiché è possibile registrare elevati valori di eNO anche in bambini atopici asintomatici è stato ipotizzato che la relazione tra asma allergico e aumentati livelli di eNO sia in realtà mediata dalla condizione di atopia e che pertanto nelle malattie allergiche, come l'asma e la rinite, l'infiammazione atopica abbia un ruolo determinante nel condizionare l'incremento della produzione di eNO. Attualmente i dati epidemiologici non sono univoci sia perché alcuni Autori riportano l'assenza di differenze significative nei livelli di eNO tra atopici e non atopici sia perché altri Autori al contrario, evidenziano una relazione lineare o dose-dipendente tra l'eNO ed il grado di atopia espresso dallo *skin test*.

Metodi e risultati della ricerca

È stato eseguito uno studio *cross-sectional* su un campione di scolari di età compresa tra 10-16 anni, frequentanti 8 scuole medie della città di Palermo con un numero complessivo di 4711 alunni, dai quali sono stati casualmente selezionati (1 ogni 4) 1.177 studenti. 127 ragazzi sono stati esclusi perché non avevano ottenuto il consenso dai genitori o erano assenti a scuola il giorno dell'indagine. 1050 soggetti hanno partecipato all'indagine ed hanno accettato di completare un questionario sulla salute respiratoria e di sottoporsi in aula alla esecuzione delle prove allergiche cutanee ed alla spirometria. Successivamente, dal numero totale di 1050 sono stati selezionati 350 alunni (1 ogni 3, equivalente ad 1/3) che sono stati invitati presso il nostro Centro per la misurazione dell'eNO; poiché 15 di essi sono stati esclusi per la presenza di recenti infezioni delle alte e basse vie aeree e/o per scarsa cooperazione, le determinazioni di eNO sono state infine ottenute in 335 soggetti. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico, tutti i ragazzi partecipanti hanno ottenuto il consenso scritto dai loro genitori ed è stata garantita la riservatezza dei dati clinici. Sulla base delle risposte affermatrici alle domande del questionario su "hai mai avuto una diagnosi di asma da parte di un medico?" e "hai mai avuto starnuti o naso che cola o naso chiuso al di fuori dei comuni raffreddori?" sono state poste le diagnosi rispettivamente di asma e rinite. Pertanto i soggetti sono

stati classificati in 3 sottogruppi: Asmatici (A), Rinitici (R) e soggetti senza asma o rinite (NANR). Gli *Skin Prick Test* (SPT) comprendevano un pannello standard di 11 allergeni (*Dermatophagoides mix*, *Graminacee mix*, *Parietaria Judaica*, *Composite mix*, *Olivio*, derivato epiteliale del gatto e del cane, *Alternaria* e *Blattella Germanica*) oltre all'istamina e Controllo. La lettura è stata eseguita secondo le indicazioni dell'EEACI e sulla base del numero di cutipositività i soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi: non atopico, con 1 SPT positivo, con 2 SPT positivi. Le spirometrie sono state eseguite con l'utilizzo di uno spirometro portatile (MicroLoop, Micro Medical; Chatham Maritime, Kent, England) ed in riferimento alle Linee Guida ATS. L'eNO è stato misurato presso il nostro laboratorio mediante l'analizzatore NIOX (Aerocrine AB, Stockholm, Sweden) seguendo le raccomandazioni dall'ERS/ATS Task Force.

I risultati principali dello studio riportano che tra i 335 soggetti il 13,7% ed il 46,9% riferivano rispettivamente sintomi di asma bronchiale (gruppo A) e di rinite (gruppo R). Riguardo i dati di funzionalità respiratoria, per il valore medio del rapporto FEV1/FVC si è evidenziata una differenza significativa ($P < 0,002$, analisi della varianza) nel confronto di A vs R e controlli (NANR), con valori rispettivamente di 87,6% (SD, 6,4%) nel gruppo A, di 90,6% (SD, 5,0%) nel gruppo R e di 90,4% (SD, 5,1%) nel gruppo controllo (NANR). Tra i soggetti atopici l'82% presentava un SPT positivo per *Dermatophagoides*. Relativamente ai livelli di eNO, in generale la media del valore di eNO è risultata statisticamente differente tra il gruppo dei controlli (NANR) (12,6 ppb) rispetto al gruppo degli atopici sintomatici (A, R) (21,2 ppb, $P < 0,001$,

Mann-Whitney U test) ed anche tra i soggetti asintomatici, quelli atopici (A, R, NANR) presentavano livelli significativamente più elevati di eNO rispetto ai non atopici (A, R, NANR) ($P < 0,001$). In particolare i valori di eNO, dopo trasformazione logaritmica non mostravano differenze significative nei differenti gruppi A, R e NANR dei soggetti non atopici, mentre aumentavano significativamente con il numero degli SPT positivi ($P < 0,001$). Infine nel modello di regressione logistica si è dimostrato che l'atopia, l'asma, il sesso maschile e gli allergeni *indoor* costituiscono i principali elementi predittivi degli elevati livelli di eNO.

Rilevanza clinica

Questo studio trasversale dimostra che:

- l'atopia, la sensibilizzazione ad allergeni *indoor*, l'asma, ed il sesso maschile sono i fattori significativamente determinanti nel condizionare l'aumento dei livelli eNO in adolescenti di una popolazione generale;
- i livelli di eNO sono maggiori negli atopici rispetto ai non atopici;
- esiste una relazione significativa tra i livelli di eNO ed il numero di cutipositività;
- soltanto gli allergeni *indoor* (*Dermatophagoides* e il derivato epiteliale del gatto) sono associati con incrementi significativi dei livelli di eNO;
- i più alti livelli di eNO si ritrovano in soggetti con diagnosi di asma (gruppo A);
- anche nei soggetti asintomatici (NANR) il gruppo degli atopici presenta i livelli significativamente maggiori di eNO.

I risultati dello studio supportano il ruolo indipendente dell'atopia nell'influenzare in modo significativo i livelli di eNO.

Bibliografia

- Cibella F, Cuttitta G, La Grutta S, et al. *Factors that influence exhaled nitric oxide in Italian school-children.* Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101: 407-412.
- Prasad A, Langford B, Stradling JR, et al. *Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children.* Respir Med 2006; 100: 167-173.
- Frank TL, Adishes A, Pickering AC, et al. *Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1032-1036.
- Gratiou C, Lignos M, Dassiou M, et al. *Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis.* Eur Respir J 1999; 14: 897-901.
- Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, et al. *Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population based sample of children.* Clin Exp Allergy 2003; 33: 1506 -1511.
- Barreto M, Villa MP, Monti F, et al. *Additive effect of eosinophilia and atopy on exhaled nitric oxide levels in children with or without a history of respiratory symptoms.* Pediatr Allergy Immunol 2005; 16: 52-58.
- *Position paper: Allergen standardization and skin tests.* The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 1993; 48: 48-82.
- American Thoracic Society. *Standardization of spirometry: 1994 Update.* Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1107-1136.
- Baraldi E, de Jongste JC. *Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001: ERS/ATS Statement.* Eur Respir J 2002; 20: 223-237.

Salvatore Leonardi, Lucia Spicuzza, Mario La Rosa

Dipartimento di Pediatria, U.O. di Broncopneumologia pediatrica e fibrosi cistica, Università di Catania

Efficacia a lungo termine dell'immunoterapia sublinguale: follow-up a 8 anni

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Dott. Salvatore Leonardi, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Catania, Via S. Sofia 78, 95131 Catania; e-mail: leonardi@unicat.it

Oggetto della ricerca

Scopo di questo studio retrospettivo è stato quello di valutare gli effetti a lungo termine dell'immunoterapia sublinguale sull'evoluzione della rino-congiuntivite allergica, sull'insorgenza di asma e sullo sviluppo di nuove sensibilizzazioni allergiche (1).

Cosa sapevamo prima

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) è efficace e sicura (2-4) e sembra prevenire sia l'insorgenza di asma che di nuove sensibilizzazioni allergiche (5-6). Tuttavia gli effetti terapeutici a lungo termine di tale trattamento sono poco noti (7).

8 anni fa è stato condotto presso il nostro Centro uno studio randomizzato su 41 bambini (età media: 10 anni) con rinite allergica alla parietaria 20 dei quali trattati con SLIT ad alte dosi e 21 non trattati ed usati come gruppo di controllo. Il protocollo terapeutico prevedeva un trattamento con il vaccino sublinguale per un totale di 2 anni (8).

L'allergene usato consisteva di un estratto di *Parietaria judaica* (Stallergenes, Antony, France) standardizzato in IR (indice di reattività contenente 70 mcg/ml dell'allergene maggiore Par j 1 nell'estratto concentrato 100 IR).

La dose cumulativa ricevuta da ciascun paziente nei due anni di terapia risultò di 150,000 IR (corrispondente a 52,5 mg di Par j 1) equivalente ad una dose totale superiore di circa 375 volte a quella data dalla immunoterapia iniettiva (SCIT). I risultati ottenuti dimostrarono una significativa

riduzione dei sintomi della rinite, un aumento della soglia di risposta alla stimolazione congiuntivale con l'allergene specifico ed un incremento dei livelli di IgG 4.

Metodi e risultati della ricerca

Dopo 8 anni abbiamo rivisto solo 21 dei 41 soggetti inizialmente studiati; di questi 10 avevano praticato l'immunoterapia ed 11 facevano parte del gruppo di controllo.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti al *follow-up* sono riportate nella *Tabella 1*.

Abbiamo osservato che i sintomi della rinite durante il periodo della pollinazione della Parietaria risultarono simili tra il gruppo trattato con l'immunoterapia (SLIT) e quello di controllo. I valori di FEV1 sono risultati anch'essi sovrapponibili tra i 2 gruppi senza alcuna differenza statisticamente significativa.

Il gruppo di pazienti trattato con SLIT ha presentato nuove sensibilizzazioni in egual misura al gruppo di controllo senza alcuna differenza significativa.

Rilevanza clinica

Dal nostro studio retrospettivo emerge che l'immunoterapia orale ad alto dosaggio effettuata solo per 2 anni non è risultata sufficiente a modificare significativamente la storia naturale della patologia respiratoria allergica alla parietaria nel controllo della rinite, nella sensibilizzazione a nuovi allergeni e nella comparsa di asma.

Tabella 1 Caratteristiche dei pazienti trattati con SLIT rispetto al gruppo di controllo dopo 8 anni.

	SLIT	Placebo	Confronto
N. di pazienti	10	11	
Sesso (M/F)	6/4	4/7	$\chi^2= 0,41$ p= NS
Età media attuale (anni)	21,7	22,9	t-test p= NS
Asma (intermittente/lieve persistente)	6 (4/2)	7 (5/2)	$\chi^2= 0,078$ p= NS
Media +/- DS FEV1 (%)	97,5 ± 11,2	92,6 ± 16,4	t= 0,79 p= NS
N. di pazienti con FEV1 <80%	1	3	χ^2 p= NS
Media +/- DS FEF 25-75	79,9 ± 22,1	69,9 ± 16,4	t= 1,18 p= NS
N. di pazienti con FEF 25-75 <80%	3	7	$\chi^2= 1,21$ p= NS
N. di nuove sensibilizzazioni	19	20	

Tuttavia va sottolineato che il nostro primo studio è stato effettuato dal 1995 al 1997 quando non era ancora chiaro che la durata minima della SLIT per risultare efficace dovesse essere di almeno 3-5 anni (2, 9).

Si può altresì speculare che dal momento che la Parietaria rappresenta in Sicilia un allergene perenne può intervenire come fattore *trigger* sulla comparsa successiva di asma.

Bibliografia

1. Leonardi S, Spicuzza L, La Rosa M. High dose sublingual immunotherapy in children at 8-year follow-up. *Ann Allergy Clin Immunol* 2009; 102: 259-260.
2. Canonica GW, Passalacqua G. Noninjections routes for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 437-448.
3. Wilson DR, Torres-Lima M, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005; 60: 4-12.
4. Gidaro G, Marcucci F, Sensi L, et al. The safety of sublingual-swallow immunotherapy: an analysis of published studies. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 565-571.
5. Novembre E, Galli E, Landi F, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 851-857.
6. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, et al. Randomized controlled open study of SLIT for respiratory allergy in real life: clinical efficacy and more. *Allergy* 2004; 59: 1205-1210.
7. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 206-210.
8. La Rosa M, Ranno C, André C, et al. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized *Parietaria judaica* extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425-432.
9. Potter PC. Update on sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 296: S22-S25.

Sara Bozzetto¹, Fiorella Calabrese², Tiziana Toffoluti³, Chiara Cardarelli¹, Silvia Carraro¹, Eugenio Baraldi¹

¹Dipartimento di Pediatria, Università di Padova; ²Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie speciali, Università di Padova; ³Unità di Radiologia Pediatrica, Istituto di Radiologia, Università di Padova

Un caso di bronchiolite obliterante con esordio alla nascita

Accettato per la pubblicazione il 10 dicembre 2009.

Corrispondenza: Prof. Eugenio Baraldi, Dipartimento di Pediatria, Unità di Pneumologia e Allergologia, Università di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova. e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Introduzione

La bronchiolite obliterante (BO) del bambino è una rara patologia ostruttiva polmonare caratterizzata da un quadro di fibrosi bronchiale e bronchiolare. L'infiammazione e la fibrosi comportano una parziale o totale occlusione del lume delle vie aeree terminali e dei bronchioli. La BO rappresenta il processo finale comune di risposta a diversi agenti/meccanismi lesivi (infettivi, tossici o immunologici) che colpiscono le vie respiratorie (1).

Nei bambini (sopra i sei mesi di vita) la BO molto spesso si manifesta in seguito ad un'infezione acuta e severa delle vie respiratorie. L'agente eziologico più frequentemente coinvolto è l'Adenovirus, altri agenti meno comuni sono il VRS, il virus del morbillo, il virus influenzale, parainfluenzale ed il *Mycoplasma pneumoniae* (1). La BO può manifestarsi in seguito a sindrome di Stevens-Johnson (2), a trapianto di polmone, cuore/polmone e nei trapianti di midollo osseo come manifestazione di *graft-versus-host-disease* (1). In oltre un terzo dei casi la BO viene classificata come idiopatica.

La BO con esordio alla nascita o entro i primi 6 mesi di vita è molto rara e si è ipotizzato sia associata all'azione di agenti lesivi che agiscono durante la gravidanza (3-5).

Dal punto di vista istopatologico si possono distinguere due entità: la BO proliferativa e la BO costrittiva. La prima è caratterizzata dall'ostruzione delle vie aeree da parte di formazioni polipoidi costituite da tessuto di granulazione (quando questo tessuto si espande a raggiungere gli alveoli si parla di polmonite organizzata criptogenetica). La BO costrittiva è caratterizzata dalla presenza di infiammazione

e fibrosi della parete dei bronchioli che può portare alla completa obliterazione del lume (6).

Clinicamente i bambini con BO si presentano con tachipnea, crepitii, *wheezing* ed ipossiemia (7).

La radiografia del torace non è determinante per la diagnosi in quanto spesso risulta normale o presenta delle alterazioni aspecifiche (es. aree di iper-inflazione o aree di consolidamento). La TAC del torace ad alta risoluzione (HRCT) invece è molto utile e mostra zone di "air trapping" durante l'espirazione e un caratteristico aspetto a mosaico (7). La presenza di bronchiectasie è un reperto tardivo.

Ai test di funzionalità respiratoria si evidenzia una broncocostrizione irreversibile, ridotta *compliance* polmonare e un aumento di resistenza al flusso delle vie aeree.

La terapia della BO è spesso difficile e di scarso successo. Si tratta principalmente di una terapia di supporto; non esistono trattamenti specifici che ci permettano di ridurre o ritardare la progressione della fibrosi.

Caso clinico

Si tratta di una bambina nata a 38 settimane gestazionali da taglio cesareo per alterazione dei flussi fetali.

Primogenita nata da gravidanza decorsa in modo regolare. Peso alla nascita di 3,1 Kg.

Subito dopo il parto la bambina si presentava ipotonica con marcata dispnea, cianosi e tendenza all'apnea che ha richiesto inizialmente ventilazione in maschera laringea, quindi ricovero in terapia

intensiva neonatale presso il Dipartimento di Pediatria di Padova. La piccola è stata intubata e posta in ventilazione meccanica. È stata somministrata terapia antibiotica (ampicillina e gentamicina a cui successivamente sono state aggiunte amikacina e ceftazidima per ulteriore rialzo degli indici di flogosi) ed una dose di surfactante con parziale miglioramento del quadro respiratorio. All'ottavo giorno di vita la bimba è stata estubata con successo, permanevano però ossigeno-dipendenza e dispnea. L'ossigeno-dipendenza si è risolta in seguito all'inizio di terapia corticosteroidica per via endovenosa (7mg di metilprednisolone per 2 volte/die per 7 giorni), persistevano tuttavia lieve dispnea e reperto auscultatorio caratterizzato da rantoli crepitanti bilaterali e sibili diffusi.

Per la persistenza della sintomatologia respiratoria, ad un mese di vita circa, venivano eseguiti broncoscopia con broncolavaggio, RX e TAC torace. La broncoscopia evidenziava vie aeree di normale conformazione, il liquido di broncolavaggio mostrava presenza di macrofagi con inclusioni lipidiche. È stata quindi iniziata terapia antireflusso con ranitidina associata alla terapia con betamesone per os che la bambina continuava ad assumere. All'RX torace era evidente un quadro di accentuazione della trama interstiziale in particolare in regione ilo-perilare. La TAC dimostrava disventilazione di diverse aree del polmone e atelettasia a carico del lobo medio.

La bambina veniva dimessa a 2 mesi e mezzo di vita con il programma di ridurre e quindi sospendere il betametasonone per os. Si è, tuttavia, assistito alla ricorrenza di episodi ravvicinati di tosse con broncospasmo e dispnea, da cui ricorso molto frequente alla terapia steroidea per os e alla terapia antibiotica ciclica.

All'età di 5 mesi veniva effettuata una seconda broncoscopia che evidenziava all'analisi del liquido di broncolavaggio un importante aumento della quota neutrofilica (80%) alla formula differenziale e macrofagi con inclusioni lipidiche.

La presenza di reflusso gastro-esofageo è stata ulteriormente indagata mediante Ph/impedenzometria esofagea che dimostrava eventi di reflusso gastro-esofageo. È stato eseguito anche uno studio baritato di esofago, stomaco e duodeno che documentava la presenza di regolare morfologia e svuotamento delle parti indagate. Si decideva quindi di intraprendere terapia con lansoprazolo per ridurre al minimo gli stimoli irritanti che potessero scatenare le riacutizzazioni respiratorie.

In diagnosi differenziale sono stati considerati ed esclusi i deficit e le anomalie nella produzione del surfactante (geni ABC A3, SFTP-B, SFTP-C), la fibrosi cistica (test del sudore e test genetico), il deficit di alfa1 antitripsina, la discinesia ciliare di tipo primitivo (analisi ultrastrutturale delle ciglia in microscopia elettronica su *brushing* di mucosa bronchiale) e la presenza di deficit immunitari.

L'andamento clinico successivo è stato caratterizzato dal susseguirsi di frequenti recidive di dispnea con broncospasmo e tosse, con peggioramento importante della sintomatologia ad ogni tentativo di riduzione dello steroide per os e necessità di almeno 3-4 aerosol con salbutamolo/die. È stata pertanto continuata terapia cronica con steroide per os mantenendo la dose minima in grado di garantire un discreto controllo clinico. Alle valutazioni ambulatoriali la bambina, presentava *facies* cushingoide, tachipnea e all'auscultazione del torace si percepivano uno scarso ingresso aereo bilaterale e crepitii diffusi. Restante obiettività nella norma.

Nel primo anno di vita, ai controlli ematochimici più volte è stata osservato un aumento dei valori delle piastrine (fino a 1.200.000/mm³). Eseguito lo striscio periferico risultato nella norma si è introdotta terapia con aspirinetta. Ai controlli successivi la conta piastrinica è sempre risultata nella norma ed è stata quindi sospesa la terapia antiaggregante. All'età di 21 mesi è stata ripetuta la TAC che mostrava campi medi e superiori bilateralmente con aspetti di "perfusione a mosaico". Ispessimento dell'interstizio peribroncovascolare evidente nei lobi superiori e nel lobo medio. Piccole aree di consolidamento parenchimale con aspetto nodulare evidenti in sede mantellare, subpleurica nei segmenti basali dei lobi inferiori, più numerosi a destra (*Figura 1*).

Le prove di funzionalità respiratoria (curva flusso-volume con pneumotacografo, Echomedics, Svizzera) dimostravano un volume corrente di 1 l/ml/Kg e un ridotto rapporto tra il tempo per raggiungere il massimo flusso espiratorio e il tempo espiratorio totale (0,18, v.n. 0,5) compatibile con disfunzione ventilatoria di tipo ostruttivo.

Alla luce del quadro clinico con esordio della patologia alla nascita, del quadro evidenziato dalla TAC, delle frequenti recidive, della importante steroide dipendenza e del fatto che gli accertamenti eseguiti non avevano permesso di chiarire l'eziologia della pneumopatia cronica presentata dalla bambina, si è deciso di eseguire la biopsia polmonare chirurgica. Questa ha evidenziato un quadro istologico

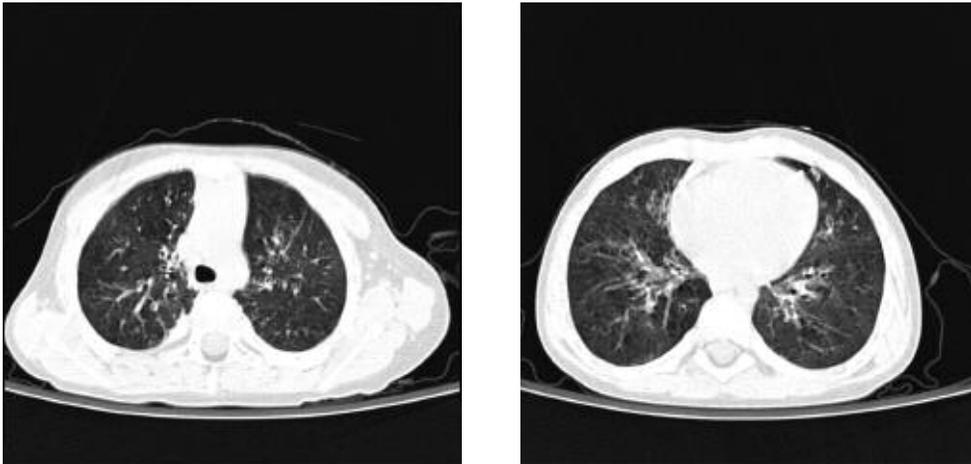


Figura 1 TAC torace. Evidente l'aspetto a mosaico con ispessimento dell'interstizio peribroncovasale. In sede mantellare e subpleurica, prevalentemente a destra aree di consolidamento parenchimale con aspetto nodulare.

caratterizzato da ispessimento della parete dei bronchioli con infiltrato prevalentemente linfomonocitario con associati rari granulociti e eosinofili e fibroblasti. I bronchioli presentavano aspetti obliterativi con presenza di collagene neoformato. Si osservavano aspetti iperplastici del tessuto linfoide associato alla parete bronchiale, ipertrofia delle fibre muscolari della parete bronchiolare e un infiltrato caratterizzato da prevalenza dei linfociti T. Tale quadro è compatibile con la diagnosi di BO con un prevalente pattern infiammatorio (c.d. bronchiolite costrittiva cellulare). L'indagine molecolare eseguita mediante PCR per la ricerca di alcuni genomi virali a DNA ha fornito esito negativo per Adenovirus, HSV, EBV, Parvovirus, HHV6, Enterovirus/Rhinovirus, CMV, Influenza virus A e B, Parainfluenza virus 1 e 3.

All'età di circa 24 mesi si è deciso di intraprendere terapia con Azitromicina 80 mg/die. Nell'arco dei primi 2 mesi di terapia la piccola non ha presentato importanti sintomi respiratori permettendo così la riduzione della terapia steroidea da 0,5 mg ogni 3 giorni a 0,125 mg ogni 3 giorni. Raggiunto tale dosaggio la bimba ha presentato una riacutizzazione della sintomatologia respiratoria che ha necessitato nuovamente di terapia antibiotica e aumento della terapia steroidea.

All'età di 16 mesi, durante uno dei tentativi di riduzione della terapia steroidea, la bambina ha presentato un episodio ipoglicemico grave con shock

(glicemia < 10 mg/dl) e acidosi metabolica, associato probabilmente ad un periodo di digiuno prolungato (venivano escluse in corso di ricovero altre cause di ipoglicemia). Il successivo monitoraggio della glicemia, sia a domicilio, sia in corso di ricovero per riacutizzazione della sintomatologia respiratoria, ha dimostrato valori tendenzialmente bassi al mattino (tra 60 e 70 mg/dl) con valori inferiori in caso di digiuno prolungato. La famiglia è stata quindi istruita su come monitorare il livello glicemico (anche con diario delle glicemie) e sul regime alimentare più adeguato da seguire, ottenendo attualmente un buon controllo glicemico.

La bambina ha 2 anni e 8 mesi, e presenta un ottimo sviluppo psicorelazionale. All'ultima visita si presentava in buone condizioni generali, eupnoica. Al torace percepibili rantoli alla base sinistra e alcuni sibili. Il peso è attualmente circa 10 Kg (3° percentile) e l'altezza 82 cm (10° percentile).

Discussione

La bronchiolite obliterante (BO) è una patologia relativamente rara, di cui ancora poco si conosce. Essa è caratterizzata da un'ostruzione cronica delle vie aeree con sovertimento della loro struttura ad opera di un processo infiammatorio e della deposizione di tessuto fibroso neoformato. Tale reazione sembra essere provocata da un insulto lesivo che può essere di diversa natura. La maggior parte della letteratura disponibile sulla

BO fa riferimento alla popolazione adulta e ai casi che si manifestano in seguito a trapianto di polmone o a trapianto di midollo osseo. In età pediatrica, il più delle volte, la BO si presenta in seguito ad un'infezione delle basse vie respiratorie ed è più comune nei bambini sopra i 6 mesi di vita. Fattori immunologici associati all'ospite potrebbero svolgere un ruolo importante nel predisporre allo sviluppo di tale patologia (9).

Il caso presentato in questo report è inusuale in quanto la sintomatologia era presente fin dalla nascita. Si tratta pertanto di una plausibile forma congenita di BO. L'esordio in epoca neonatale è molto raro. Gli anticorpi materni, infatti, sembrerebbero avere un ruolo protettivo nei primi mesi di vita rispetto alle infezioni che più frequentemente si associano alla BO (10). In letteratura sono descritti solamente 4 casi di BO congenita diagnosticati allo studio autoptico in feti in seguito ad aborto (BO di tipo proliferativo) e in neonati prematuri deceduti poche ore dopo la nascita (3-5). In questi casi si è ipotizzato che la causa sia attribuibile ad un'infezione, non meglio documentata, contratta in utero.

Attualmente si ritiene che, nel bambino, la diagnosi di BO possa essere suggerita dalla presentazione clinica, dall'anamnesi positiva per pregressa infezione delle basse vie respiratorie, dall'evidenza di patologia polmonare di tipo ostruttivo ai test di funzionalità respiratoria e dal quadro dimostrato alla TAC (7). La biopsia polmonare rimane tuttavia il gold standard per porre la diagnosi di BO (1, 7). La definizione istologica può, inoltre, essere utile nella scelta del trattamento e nella definizione della prognosi (6).

Il trattamento della BO, escludendo le forme manifestatesi in seguito a trapianto, è attualmente ancora empirico e si basa principalmente sulla terapia di supporto (ossigeno, broncodilatatori e antibiotici). L'uso degli steroidi è controverso. Essi potrebbero essere efficaci nelle prime fasi della malattia (7) in quanto intervengono nel limitare l'infiammazione, tuttavia sembrano avere scarso effetto nel ritardare l'avanzare della fibrosi. Secondo alcuni autori la risposta alla somministrazione di questo tipo di farmaci potrebbe essere diversa a seconda del quadro istologico in questione. La forma costrittiva risponderebbe scarsamente alla terapia con corticosteroidi, a differenza della forma proliferativa (8). Nel caso presentato la terapia steroidea è stata impiegata con

buona risposta clinica. Essa ha rappresentato il cardine del trattamento grazie alla sua azione nei confronti dell'infiltrato caratterizzato da importante cellularità infiammatoria (forma costrittiva-cellulare). Ad ogni tentativo di riduzione del corticosteroide tuttavia si assisteva ad un peggioramento della sintomatologia respiratoria con lo sviluppo nel tempo di una forma di steroide dipendenza.

L'azitromicina, secondo alcuni studi, è efficace nel trattamento delle panbronchioliti e della fibrosi cistica e nel migliorare il FEV1 in pazienti con BO post trapianto di polmone (11, 12). Essa sembra avere un importante ruolo immunomodulatore riducendo l'infiammazione e aumentando la clearance mucociliare (13). L'utilizzo di questo farmaco nella nostra paziente (al dosaggio di 80 mg/die) ha permesso di ridurre la terapia steroidea, se pur per un periodo di tempo limitato a causa dell'insorgere di nuove riacutizzazioni.

La prognosi della BO, come emerge dall'analisi della letteratura, dipende molto dalla causa e dall'entità dell'insulto iniziale (1). La BO post infettiva è considerata una patologia polmonare progressiva analogamente ad altre forme ostruttive quali la fibrosi cistica. La ragione di tale evoluzione potrebbe essere imputabile alla presenza di un processo infiammatorio che si automantiene nonostante la scomparsa dell'iniziale agente lesivo. Tale dato viene supportato dal riscontro al BAL di un profilo cellulare caratterizzato da marcata neutrofilia e da un aumento della quota dei linfociti (14). I pazienti con BO post infettiva, tuttavia, sembrano avere una prognosi migliore rispetto ai soggetti che sviluppano la patologia in seguito a trapianto di midollo osseo o di polmone nei quali si assiste ad un deterioramento progressivo ed importante della funzionalità respiratoria (7, 9).

La gestione dei pazienti con BO è complessa e la valutazione di questa patologia risulta difficile anche per il fatto che non esiste ancora un singolo schema classificativo (patologico, clinico e radiologico). Quelli disponibili sono stati elaborati principalmente dall'analisi della popolazione adulta e non sono immediatamente applicabili nell'ambito pediatrico. Nel caso in questione sarà necessario un attento *follow-up* per determinare il reale impatto della terapia effettuata e per considerare eventuali nuovi approcci alla luce dell'evoluzione del quadro clinico.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Dott. S. Cazzato per gli utili commenti al caso.

Bibliografia

1. Kurland G, Michelson P. *Bronchiolitis obliterans in children*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:193-39208.
2. Kim MJ, Lee KY. *Bronchiolitis obliterans in children with Steven-Johnson syndrome: follow up with high resolution CT*. *Pediatr Radiol* 1996; 26: 22-25.
3. Peckholz I, Penther M, Mergner S. *Congenital obliterating bronchiolitis report on the diagnosis of the disease in 2 late abortions*. *Zentralbl Allg Pathol* 1986; 132: 329-333.
4. Rosen N, Gatton E. *Congenital bronchiolitis obliterans*. *Beitr Pathol* 1975; 155(3): 309-15.
5. Sueishi K, Watanabe T, Tanaka K, Shin H. *Intrauterine bronchiolitis obliterans. Report of an autopsy case and review of the literature*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1974; 362: 223-229.
6. Myers JL, Colby TV. *Pathologic manifestations of bronchiolitis, constrictive bronchiolitis, cryptogenic organizing pneumonia and diffuse panbronchiolitis*. *Clin Chest Med* 1993; 14: 611-622.
7. Moonnumakal SP, Fan LL. *Bronchiolitis obliterans in children*. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 272-278.
8. Katzenstein ALA. *Acute lung injury patterns: diffuse alveolar damage and bronchiolitis obliterans-organizing pneumonia*. In: Katzenstein ALA, Askin S, editors. *LiVolsi V, consulting editor: Surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1997; 14-47.
9. Smith KJ, Fan LL. *Insights into postinfectious bronchiolitis obliterans in children*. *Thorax* 2006; 61: 462-463.
10. Wohl ME. *Bronchiolitis*; in Chemick V, Kendig EL (eds): *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia, Saunders, 1998; 480-485.
11. Gerhardt SG, McDyer JF, Girgis RE, et al. *Maintenance azithromycin therapy for bronchiolitis obliterans syndrome: results of a pilot study*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 121-125.
12. Yates B, Murphy DM, Forrest JA, et al. *Azithromycin reverse airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 772-775.
13. Shinkai M, Rubin BK. *Macrolides and airway inflammation in children*. *Paediatr Respir Rev* 2005; 6: 227-235.
14. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, et al. *Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 381-390.

Congressi

Congresses

GENNAIO 2010

Verona allergy forum 2010. Aspetti sistemici delle malattie allergiche

Verona 14 gennaio - 18 marzo 2010

Segreteria organizzativa:

Update international congress srl

Tel. 02. 70125490

E-mail: segreteria@updateintcong.it

13° Congresso asma bronchiale e bpcp: obiettivi, rimedi, strategie

Verona 27-29 gennaio 2010

Segreteria organizzativa:

iDea congress srl

Tel. 06. 36381573

E-mail: info@ideacpa.com

FEBBRAIO 2010

V Meeting on Pediatric Allergy & 2nd Milan International Adverse Reactions to Bovine Proteins

Milano 4-6 febbraio 2010

Organizzato da:

World Allergy Organization

Segreteria organizzativa:

MCA Events srl

Tel. 02. 3493 4404

E-mail: info@mcaevents.org

Info: www.mcaevents.org

4th Advances against aspergillosi

Roma 4-6 febbraio 2010

Organizzato da:

University of California, San Diego School of
Medicine

Tel. +1. 858. 534 3940

E-mail: ocme@ucsd.edu

MARZO 2010

Ricerca clinica per il Pediatra

Firenze 5-7 marzo 2010

Segreteria organizzativa:

iDea Congress

Tel. 055. 237 3684

E-mail: e.mani@ideacpa.com

1st International Congress Southern European Allergy Societies (SEAS)

Firenze 18-20 marzo 2010

Segreteria organizzativa:

AIM Group Florence Office

Tel: 055. 233 881

E-mail: seas2010@aimgroup.it

Tubercolosi e micobatteriosi in età pediatrica

Milano 19 marzo 2010

Organizzato da:

AIPO Ricerche srl

Tel: 02. 3659 0350

E-mail: segreteria@aiporicerche.it

APRILE 2010

Insubria pneumologia: proposte e risposte

Varese 14-16 aprile 2010

Segreteria organizzativa:

iDea Congress

Tel. 06. 36381573

E-mail: info@ideacpa.com

Info: <http://www.simri.it/news.php>

MAGGIO 2010

Il bambino, l'ospedale e il territorio: quello che si fa e quello che si dovrebbe fare!

Monopoli (BA) 28-29 maggio 2010

Organizzato da:

SIPO Regione Puglia

Segreteria organizzativa:

Interprogram Organizer

Tel. 080. 521 2853

E-mail info@interprogram.org



Domanda di ammissione per nuovi Soci

Il sottoscritto, CHIEDE AL PRESIDENTE della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili di essere ammesso quale socio ordinario. Pertanto, riporta i seguenti dati personali:

DATI PERSONALI

Cognome	Nome		
Luogo e data di nascita			
Domicilio (via/piazza)			
CAP	Città	Prov.	Regione
Sede di lavoro			Reparto
Indirizzo			
Recapiti telefonici: Casa		Studio	Fax
Ospedale	Cellulare		e-mail

Laurea in Medicina e Chirurgia - Anno di laurea _____

Specializzazioni _____

Altri titoli _____

CATEGORIA

- Universitario Ospedaliero Pediatra di libera scelta

QUALIFICA UNIVERSITARIA

- Professore Ordinario Professore Associato Ricercatore Altro _____

QUALIFICA OSPEDALIERA

- Dirigente di 2° Livello Dirigente di 1° Livello Altro _____

Con la presente autorizzo la Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili al trattamento dei miei dati personali ai sensi del D.L. del 30 giugno 2003 n. 196.

Data _____ Firma del Richiedente _____

Soci presentatori (cognome e nome) _____ Firma _____

1) _____

2) _____

Compilare in stampatello e spedire insieme con la copia dell'avenuto versamento
(quota sociale di **euro 30,00. Specializzandi euro 10,00**) a:

Biomedica srl - Segreteria Amministrativa SIP - Via Libero Temolo 4, 20126 Milano
c/c postale N. **67412643** intestato a: **Società Italiana di Pediatria**

È obbligatoria l'iscrizione anche alla SIP (quota sociale di **euro 90,00**), può essere fatto un unico versamento indicando chiaramente nella causale per quali società affiliate viene effettuato il versamento.

Per informazioni: **Biomedica srl** - tel. **02/45498282** - fax **02/45498199** e-mail: **segreteria@sip.it**

Sommario Volume 9

Volume n°9 Summary

Numero 33 Urgenze ed Emergenze Respiratorie

Il bambino con IRC e le cure palliative pediatriche: analisi dei bisogni e modelli assistenziali per la presa in carico globale

M. Farina, F. Bernini

“Ma proprio a me doveva capitare?” Il pediatra di famiglia di un bambino in IRC: tra aggiornamento, coordinamento e comunicazione

G. Ruggiero

Il bambino in insufficienza respiratoria cronica con tracheotomia e ventilazione invasiva domiciliare: dall'ospedale al territorio

C. Agosto, R. Testa

Ossigenoterapia domiciliare nei bambini con insufficienza respiratoria cronica

F. Esposito, P. Cavaliere, I. Esposito, E. Bignamini

La ventilazione non invasiva in età pediatrica

G. Ottonello, E. Verrillo, M. Gamba, D. Bosticco, C. Pedace, M. Pavone

La riabilitazione respiratoria nel bambino con insufficienza respiratoria cronica: l'esempio delle patologie neuromuscolari

M.B. Chairini Testa, F.P. Rossi, M. Villanova, R. Cutrera

Numero 34 Sindromi respiratorie nel sonno

Sistema cardiovascolare e disturbi respiratori nel sonno come fattore di rischio cardiovascolare

L.F. Nespoli, L. Nasetti, L. Nespoli

Obesità e sindrome delle apnee ostruttive del sonno

L. Brunetti, I. Colella, R. Tesse, G. Tedeschi, R. Miceli, O. Amato, R. Procacci, V. Tranchino, L. Armenio

Disturbi comportamentali e neurocognitivi nella sindrome delle apnee ostruttive del sonno

S. Miano, R. Castaldo, M. Cecili, M.P. Villa

Ipoventilazione e sindrome da ipossia intermittente

M.P. Villa, M. Evangelisti, A. Urbano

Linee Guida per la diagnosi della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica

J. Pagani, M.C. Apolino, A. Crescenzi, M.P. Villa

Terapia medica dei disturbi respiratori del sonno

L. Brunetti, G. Tedeschi, D. Rizzi, I. Colella, L. Antonazzo, F. Fiore, V. Tranchino, C. Paglialonga, L. Calace, L. Armenio

Terapia integrata nel bambino con disturbo respiratorio notturno

M.P. Villa, F. Ianniello, A.C. Masolo

Disturbi parossistici del sonno in età evolutiva

E. Finotti, C. Boniver, O. Bruni

Polimorfismi genetici e fattori ambientali modificabili per ridurre il rischio di SIDS

L. Nasetti, A.C. Niespolo, L. Nespoli

SPECIAL TOPIC

Corticosteroidi per la nebulizzazione: non tutti sono nati uguali

A. Kantar, L. Terracino, A. Fiocchi, G. Rossi

Numero 35

Al confine fra pneumologia e immunoallergologia pediatrica

INSERTO SPECIALE

Paediatric Hermes: a European Syllabus in Paediatric Respiratory Medicine

M. Gappa, J.L. Noel, T. Severin, E. Baraldi, A. Bush, K.H. Carlsen, J. de Jongste, E. Eber, B. Faroux, S. Mckenzie, P. Palange, P. Pohunek, K. Priftis, J. Wildhaber, Z. Zivkovic, M. Zach, J. Paton

La suscettibilità genetica alle infezioni respiratorie

F. Cardinale, F. Cristofori, I. Chinellato, F. Di Domenico, A. Cappiello, F. Carella, P. Piccarreta, M.F. Mastrototaro

Allergia alimentare e asma

A. Martelli, A. Caddeo, S. El Oksha, E. Calcinai, L. Terraciano, A. Fiocchi

Rinite allergica ed asma in età pediatrica

M. Tosca, G. Ciprandi

Aspergillosi broncopolmonare

V. Raia, F. De Gregorio, P. Buonpensiero, A. Sepe

Asma e apoptosi

F.M. de Benedictis, D. de Benedictis, C. Gabriele

Le malattie respiratorie ad eosinofili nel bambino

N. Fuiano

RUBRICA: *Journal club*

Corticosteroidi per via orale in bambini di età prescolare con wheezing episodico-virale: cosa resta di questa terapia?

E. Opocher, M. Balzani, M. Zambolin, L. Bartolini, E. Baraldi

Numero 36

SIMRI e Ricerca

Le Società Scientifiche pediatriche oggi, tra ricerca, comunicazione e formazione

A. Rubino

SIMRI e Ricerca: *Rassegna 2007-2009*

Il fumo di sigaretta altera la funzione meccanica di barriera dell'epitelio bronchiale attraverso la disorganizzazione delle giunzioni strette tra le cellule epiteliali

L. Petecchia, F. Sabatini, G.A. Rossi

Fisiologia e patologia del tessuto adenoideo

G.L. Marseglia, D. Caimmi, S. Caimmi, A. Marseglia, C. Valsecchi, A. Avanzini, F. Pagella, E. Matti, A. Castellazzi

Variazioni circadiane di citochine e cortisolo in bambini con OSAS

L. Nasetti, M. Gaiazzi, A.C. Niespolo, R.C. Maio, F. Marino, M. Cosentino, L. Nespoli

L'asma in bambini in età prescolare in Italia: prevalenza, fattori di rischio e utilizzo delle risorse sanitarie

D.G. Peroni, G.L. Piacentini, A. Bodini, E. Cametti, A. Coghi, A.L. Boner

Funzionalità respiratoria nella displasia broncopolmonare: il follow-up di Padova

E. Baraldi, M. Lusiani, C. Cardarelli, E. Temporin, G. Bonetto, S. Carraro, M. Filippone

Markers nel condensato dell'aria espirata e fenotipi dell'asma

S. Carraro, P. Cogo, C. Cardarelli, S. Bozzetto, S. Zanconato, E. Baraldi

Il lavaggio broncoalveolare e la biopsia bronchiale nei bambini asmatici e negli atopici non asmatici

D. Snijders, C. Panizzolo, F. Bertuola, V. Moret, S. Bugin, V. Storer, A. Barbato

Discinesia ciliare primaria: problemi d'interpretazione diagnostica

F. Saretta, M. Guerra, G. Gorlato, M. DeSanti, M. Canciani

Un nuovo strumento per l'imaging polmonare: Vibration Response Imaging (VRI). Esperienza in una casistica pediatrica

F. Saretta, M. Guerra, A. Stefani, M. Canciani

Infiammazione delle vie aeree e declino della funzione respiratoria nella bronchiolite obliterante post-infettiva del bambino

S. Cazzato, F. Bernardi

Numero 36**SIMRI e Ricerca**

Continua da pag. 107

Desensibilizzazione orale al latte: come scegliere la dose iniziale?

C. Orsi Battaglini, F. Mori, E. Novembre

Impedenza respiratoria e risposta al broncodilatatore in bambini sani in età prescolare

C. Calogero, N. Parri, B. Cuomo, M. Palumbo, E. Novembre, C. Azzari, M. de Martino, E. Lombardi

Sintomi respiratori, funzionalità polmonare e markers di infiammazione bronchiale in bambini che vivono in un'area sottoposta ad inquinamento industriale

F. Rusconi, D. Catelan, G. Accetta, M. Peluso, R. Pistelli, F. Barbone, E. Di Felice, A. Munia, P. Murgia, L. Paladini, A. Serci, A. Biggeri

Le colture cellulari da brushing nasale: un nuovo metodo per semplificare l'iter diagnostico nei casi dubbi di discinesia ciliare primaria

M. Pifferi, F. Montemurro, A.M. Cangioti, V. Ragazzo, M. Di Cicco, B. Vinci, G. Vozzi, P. Macchia, A.L. Boner

Sensibilizzazione allergica in bambini con dermatite atopica: confronto tra studi internazionali

F. Franceschini, C. Carini, F.M. de Benedictis

Sensibilizzazione per allergeni respiratori ed elevati livelli di IgE totali sono associati ad iperresponsività bronchiale in bambini con wheezing in età prescolare

M. Verini, A. Scaparrotta, N.P. Consiglio, C. Spagnuolo, D. Rapino, A. Cingolani, A. Palazzo, S. Di Pillo, F. Chiarelli

FeNO come marker di infiammazione delle vie aeree: possibili implicazioni nella gestione dell'asma nel bambino

M. Verini, N.P. Consilvio, S. Di Pillo, A. Cingolani, C. Spagnuolo, A. Scaparrotta, D. Rapino, F. Chiarelli

Deossiribonucleasi umana ricombinante nel trattamento di bambini con bronchiolite moderata-severa

F. Midulla, R. Nenna, P. Papoff, D. De Angelis, G. Cangiano, E. Bonci, C. Moretti

Virus respiratorio rinzionale, bocavirus umano e rinovirus in bambini con bronchiolite

F. Midulla, R. Nenna, P. Papoff, D. De Angelis, G. Cangiano, E. Bonci, C. Moretti

La capacità funzionale e la valutazione della dispnea in bambini operati per correzione di ernia diaframmatica congenita

A. Turchetta, R. Cutrera

Caratteristiche del sonno in bambini con sindrome di Prader-Willi ed effetti della terapia con GH

E. Verrillo, O. Bruni, P. Franco, G. Thiriez, R. Ferri, M. Pavone, A. Petrone, M.G. Paglietti, A. Crinò, R. Cutrera

La presenza di anomalie parossistiche all'elettroencefalogramma in una popolazione di bambini con sindrome delle apnee ostruttive in sonno

S. Miano, M.C. Paolino, R. Peraita-Adrados, M. Montesano, S. Barberi, M.P. Villa

Basi biochimiche dell'infiammazione nei bambini con sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) e nei bambini con obesità

M.P. Villa, A.C. Massolo, M. Evangelisti, F. Ianniello, M. Montesano, S. Miano, P. Cardelli

Flogosi ed iperreattività bronchiale aspecifica in bambini con asma bronchiale

C. Capristo, R. Amelio, E. Alterio, M. Conte, A. Capasso, N. Maiello, F. Decimo, M. Miraglia del Giudice, A.F. Capristo

Valutazione del danno polmonare mediante risonanza magnetica ad alto campo nella malattia polmonare cronica non dovuta a fibrosi cistica: confronto con la tomografia computerizzata ad alta risoluzione e correlazione con la funzionalità respiratoria

S. Montella, F. Santamaria, M. Salvatore, C. Pignata, M. Maglione, P. Iacotucci, C. Mollica

Disturbi respiratori nel sonno in bambini obesi del Sud Italia

L. Brunetti, I. Colella, R. Tesse, G. Tedeschi, F.P. Fiore, V. Tranchino, A. Calamo, M.P. Natale, L. Armenio

Markers di flogosi nel condensato di aria espirata: recenti applicazioni diagnostiche nel bambino con wheezing/asma e dermatite atopica

L. Brunetti, F.P. Fiore, R. Tesse, G. Tedeschi, I. Colella, C. Alabrese, C. Campanale, L. Armenio

Correlazione tra ossido nitrico nell'esalato (FeNO) e consumo di lipidi e antiossidanti nella dieta di bambini con asma

F. Cardinale, A.R. Cappiello, I. Chinellato, F. Di Domenico, F. Carella, F. Mastrototaro, P. Piccarreta, D. Posa, M. Berardi, F. Cristofori

I determinanti che influenzano il livello di FeNO: studio su un campione di adolescenti italiani

S. La Grutta, F. Cibella, G. Cuttitta, G. Passalacqua, G. Viegi

Efficacia a lungo termine dell'immunoterapia sublinguale: follow-up a 8 anni

S. Leonardi, L. Spicuzza, M. La Rosa

RUBRICA: Caso clinico**Un caso di bronchiolite obliterante con esordio alla nascita**

S. Bozzetto, F. Calabrese, T. Toffoluti, C. Cardarelli, S. Carraro, E. Baraldi

Indice degli Autori

Authors Index

Agosto, C
n.33, 16

Alabrese, C
n.36, 88

Alterio, E
n.36, 79

Amato, O
n.34, 14

Amelio, R
n.36, 79

Antonazzo, L
n.34, 40

Armenio, L
n.34, 14, 50; n.36, 85, 88

Avanzini, A
n.36, 13

Azzari, C
n.36, 41

Balzani, M
n.35, 79

Baraldi, E
n.35, 7, 79; n.36, 22, 25, 99

Barbato, A
n.36, 27

Barberi, S
n.36, 71

Bartolini, L
n.35, 79

Battistini, A
n.33, 61

Berardi, M
n.36, 91

Bernardi, F
n.33, 7; n.36, 35

Bertuola, F
n.36, 27

Bignamini, E
n.33, 31

Bodini, A
n.36, 19

Bonci, E
n.36, 60, 62

Boner, AL
n.36, 19, 47

Bonetto, G
n.36, 22

Boniver, C
n.34, 66

Bosticco, D
n.33, 43

Bozzetto, S
n.36, 25, 99

Brunetti, L
n.34, 7, 50; n.36, 85, 88

Bruni, E
n.36, 68

Bruni, O
n.34, 66

Bugin, S
n.36, 27

Buonpensiero, P
n.35, 50

Caddeo, A
n.35, 34

Caimmi, D
n.36, 13

Caimmi, S
n.36, 13

Calabrese, F
n.36, 99

Calace, L
n.34, 50

Calamo, A
n.36, 85

Calcinaia, E
n.35, 34

Calogero, E
n.36, 41

Cametti, E
n.36, 19

Campanale, C
n.36, 88

Canciani, M
n.36, 29, 32

Cangiano, G
n.36, 60, 62

Cangiotti, A M
n.36, 47

Capasso, A
n.36, 79

Cappiello, A
n.35, 22; n.36, 91

Capristo, A.F
n.36, 79

Capristo, C
n.36, 79

Cardarelli, C
n.36, 22, 25, 99

Cardelli, P
n.36, 75

Cardinale, F
n.35, 22; n.36, 91

Carella, F
n.35, 22; n.36, 91

Carini, C
n.36, 51

Carlsen, KH
n.35, 7

- Carraro, S**
n.36, 22, 25, 99
- Castaldo, R**
n.34, 22
- Castellazzi, A**
n.36, 13
- Cavaliere, P**
n.33, 31
- Cazzato, S**
n.36, 35
- Cecili, M**
n.34, 22
- Chiarelli, F**
n.36, 54, 57
- Chiarini Testa, M**
n.33, 55
- Chinellato, I**
n.35, 22; n.36, 91
- Cibella, F**
n.36, 94
- Cingolani, A**
n.36, 54, 57
- Ciprandi, G**
n.35, 42
- Coghi A**
n.36, 19
- Cogo, P**
n.36, 25
- Colella, I**
n.34, 14, 50; n.36, 85, 88
- Consilvio, NP**
n.36, 54, 57
- Conte, M**
n.36, 79
- Cosentino, M**
n.36, 16
- Crescenzi, A**
n.34, 38
- Crinò, A**
n.36, 68
- Cristofori, F**
n.35, 22; n.36, 91
- Cuomo, B**
n.36, 41
- Cutrerà, R**
n.33, 24, 55; n.36, 65
- Cuttitta, G**
n.36, 94
- de Benedictis, FM**
n.35, 55; n.36, 51
- De Angelis, D**
n.36, 60, 62
- De Gregorio, F**
n.35, 50
- de Jongste, J**
n.35, 7
- Decimo, F**
n.36, 79
- de Martino, M**
n.36, 41
- DeSanti, M**
n.36, 29
- Di Cicco, M**
n.36, 47
- Di Domenico, F**
n.35, 22; n.36, 91
- Di Pillo, S**
n.36, 54, 57
- El Oksha, S**
n.35, 34
- Esposito, F**
n.31, 47
- Esposito, I**
n.33, 31
- Evangelisti, M**
n.34, 29; n.36, 75
- Farina, M**
n.33, 7
- Fauroux, B**
n.35, 7
- Ferri, R**
n.36, 68
- Filippone, M**
n.36, 22
- Finotti, E**
n.34, 66
- Fiocchi, A**
n.34, 83; n.35, 34
- Fiore, FP**
n.34, 50; n.36, 85, 88
- Franceschini, F**
n.36, 51
- Franco, P**
n.36, 68
- Fuiano, N**
n.35, 67
- Gabriele, C**
n.35, 55
- Gaiazzi, M**
n.36, 16
- Gamba, M**
n.33, 43
- Gorlato, G**
n.36, 29
- Grappa, M**
n.35, 7
- Iacotucci, P**
n.36, 81

Ianniello, F
n.34, 59; n.36, 75

Kantar, A
n.34, 83

La Grutta, S
n.36, 94

Lombardi, E
n.36, 41

Lusiani, M
n.36, 22

Macchia, P
n.36, 47

Maglione, M
n.36, 81

Maio, R C
n.36, 16

Marino, F
n.36, 16

Marseglia, A
n.36, 13

Marseglia, GL
n.36, 13

Martelli, A
n.35, 34

Massolo, AC
n.34, 59; n.36, 75

Mastrototaro, MF
n.35, 22; n.36, 91

Matti, E
n.36, 13

Miano, S
n.34, 22; n.36, 71, 75

Midulla, F
n.36, 60, 62

Maiello, N
n.36, 79

Miraglia del Giudice, M
n.36, 79

Mollica, C
n.36, 81

Montella, S
n.36, 81

Montemurro, F
n.36, 47

Montesano, M
n.36, 71, 75

Moret, V
n.36, 27

Moretti, C
n.36, 60, 62

Mori, F
n.36, 38

Natale, MP
n.36, 85

Nenna, R
n.36, 60, 62

Nespoli, L
n.34, 7, 74; n.36, 16

Nespoli, LF
n.34, 7

Niespolo, AC
n.34, 74; n.36, 16

Noel, J
n.35, 7

Nosetti, L
n.34, 7, 74; n.36, 16

Novembre, E
n.36, 38, 41

Opocher, E
n.35, 79

Orsi Battaglini, C
n.36, 38

Ottonello, G
n.33, 43

Pagani, J
n.34, 38

Paglalunga, C
n.34, 50

Paglietti, MG
n.33, 24; n.36, 68

Palazzo, A
n.36, 54

Palumbo, M
n.36, 41

Panizzolo, C
n.36, 27

Paolino, MC
n.34, 38; n.36, 71

Papoff, P
n.36, 60, 62

Parri, N
n.36, 41

Passalacqua, G
n.36, 94

Pavone, M
n.33, 43; n.36, 68

Pedace, C
n.33, 43

Peraita Adrados, R
n.36, 71

Peroni, DG
n.36, 19

Petecchia, L
n.36, 10

Petrone, A
n.36, 68

Piacentini, GL
n.36, 19

- Piccarreta, M**
n.35, 22
- Pifferi, M**
n.36, 47
- Pignata, C**
n.36, 81
- Posa, D**
n.36, 91
- Procacci, R**
n.34, 14
- Ragazzo, V**
n.36, 47
- Raia, V**
n.35, 50
- Rapino, D**
n.36, 54, 57
- Rizzi, D**
n.34, 50
- Rossi, FP**
n.33, 55
- Rossi, G**
n.34, 83; n.36, 10
- Rubino, A**
n.36, 5
- Ruggiero, G**
n.33, 13
- Salerno, T**
n.33, 24
- Salvatore, M**
n.36, 81
- Santamaria, F**
n.36, 81
- Saretta, F**
n.36, 29, 32
- Scarparrotta, A**
n.36, 54, 57
- Schiavino, A**
n.33, 24
- Sepe, A**
n.35, 50
- Severin, T**
n.35, 7
- Snijders, D**
n.36, 27
- Spagnuolo, C**
n.36, 54, 57
- Storer, V**
n.36, 27
- Tedeschi, G**
n.34, 14, 50; n.36, 85, 88
- Temporin, E**
n.36, 22
- Terracciano, L**
n.34, 14; n.35, 34
- Tesse, R**
n.36, 85, 88
- Testa, R**
n.33, 16
- Thiriez, G**
n.36, 68
- Toffoluti, T**
n.36, 99
- Tosca, M**
n.35, 42
- Tranchino, V**
n.34, 14, 50; n.36, 85
- Turchetta, A**
n.36, 65
- Urbano, A**
n.34, 29
- Valsecchi, C**
n.36, 13
- Verini, M**
n.36, 54, 57
- Verrillo, E**
n.33, 43; n.36, 68
- Viegi, G**
n.36, 94
- Villa, MP**
n.34, 22, 29, 38, 59; n.36, 71, 75
- Villanova, M**
n.33, 55
- Vinci, B**
n.36, 47
- Vozzi, G**
n.36, 47
- Zach, M**
n.35, 7
- Zambolin, M**
n.35, 79
- Zanconato, S**
n.36, 25
- Zivkovic, Z**
n.35, 7

Indice delle parole chiave

Key words Index

- Additivi alimentari **n.35**, 37
- Anomalie parossistiche **n.36**, 71
- Antileucotrieni **n.34**, 54
- Antiossidanti **n.36**, 91
- Apnee ostruttive, sindrome delle **n.34**, 7, 22, 38, 50, 59
- Apoptosi **n.35**, 55, 59
- Aria espirata **n.36**, 25
- Asma **n.36**, 25
- Aspergillosi **n.35**, 50
- Assistenza domiciliare **n.33**, 13, 16
- Bi-level positive airway pressure **n.30**, 20
- Biopsia bronchiale **n.36**, 27
- Bronchiectasie **n.36**, 32, 36, 39
- Bronchiolite
 moderato severo **n.36**, 60
 obliterante **n.36**, 35
- Brushing nasale **n.36**, 30, 45, 47, 50
- Churg-Strauss, sindrome **n.35**, 67
- Citochine **n.36**, 16, 89
- Clearance delle vie aeree **n.33**, 55
- Comunicazione **n.33**, 13
- Condensato **n.36**, 11, 25, 88
- Continuos positive airway pressure **n.35**, 79
- Corticosteroidi per inalazione **n.34**, 83
- Cortisolo **n.36**, 32, 50
- Cuore polmonare cronico **n.34**, 7
- Cure palliative **n.33**, 7
- Cure semintensive **n.33**, 24
- Dermatite atopica **n.36**, 51, 54, 88
- Dieta **n.36**, 91
- Disattenzione **n.34**, 22
- Discinesia ciliare primaria **n.36**, 29, 47
- Disfunzione endoteliale **n.34**, 9
- Disostruzione nasale **n.34**, 52
- Displasia broncopolmonare **n.36**, 22, 35
- Dispnea **n.36**, 65, 100
- Dispositivi per inalazione **n.34**, 85
- Disturbi del sonno **n.34**, 5, 66
- Disturbi respiratori nel sonno **n.34**, 15, 50
- Ecocardiogramma **n.34**, 10
- Elettrocardiografia **n.34**, 41
- Eosinofilo **n.35**, 67
- Epidemiologia **n.34**, 74; **n.35**, 43, 52
- Epitelio bronchiale **n.36**, 10
- Ernia diaframmatica congenita **n.36**, 65, 66
- Esame Europeo **n.35**, 5
- Età prescolare **n.35**, 79
- Fattori di rischio **n.36**, 19, 54
 ambientale **n.34**, 74
- FeNO **n.36**, 44, 57, 91, 94
- Fenotipi di asma **n.36**, 25
- Fibrosi cistica **n.35**, 50
- Flogosi **n.36**, 57, 79, 88
- Fumo, sigaretta **n.36**, 10
- Genetica **n.35**, 22
- Geni di suscettibilità **n.34**, 75; **n.35**, 25
- Giunzioni strette cellule epiteliali **n.36**, 10
- HERMES **n.35**, 5, 9
- Imaging polmonare **n.36**, 32
- Immunità innata **n.35**, 22
- Immuno-allergologia pediatrica **n.35**, 21
- Impedenza respiratoria **n.36**, 41
- In-exsufflator meccanico **n.33**, 55
- Infezioni respiratorie **n.35**, 22
- Infiammazione **n.34**, 14; **n.36**, 13, 27, 35, 44, 57, 75

- Insufficienza respiratoria **n.33**, 31, 55
Insufficienza respiratoria cronica **n.33**, 7, 13, 16
Iperreattività **n.34**, 22
Iperreattività bronchiale **n.36**, 54
Iperresponsività **n.36**, 54
Ipertrofia adenotonsillare **n.34**, 59
Latte **n.36**, 38
Lavaggio broncoalveolare **n.36**, 27, 35, 57
Leptina **n.34**, 14
Marker **n.36**, 44, 57, 88
Meccanismi patogenetici dell'asma **n.35**, 56
Modelli assistenziali **n.33**, 7
Monitoraggio **n.33**, 24; **n.34**, 41
Morte improvvisa del lattante **n.34**, 74
NARES **n.35**, 67
Nascita **n.36**, 99
Normativa **n.33**, 31
Obesità **n.34**, 14, 29
Omeostasi sistema immunitario **n.35**, 55
OSAS (vedi Apnee ostruttive, sindrome delle **n.34**, 29
Ossigenazione, stato ottimale **n.33**, 3
Ossigenoterapia **n.34**, 55
Ossigenoterapia domiciliare **n.33**, 31
Parosonie **n.34**, 66
Patologie neuromuscolari **n.33**, 55
patologie respiratorie croniche neonatale **n.33**, 31
Performance miocardica, indice **n.34**, 7
Polimorfismi genetici **n.34**, 74
Polisonnografia **n.34**, 42
Polmonite **n.35**, 22
Polmoniti eosinofile **n.35**, 67
Prader-Willi, sindrome **n.36**, 68
Prednisolone **n.35**, 79
Prevalenza **n.36**, 19, 29, 52, 85
Pulsossimetria **n.34**, 41
rhDNasi ricombinante **n.36**, 60
Riabilitazione respiratoria **n.33**, 56
Rinite allergica **n.35**, 43
Risonanza magnetica **n.34**, 39, 59
Russamento **n.33**, 55
Sensibilizzazione allergica **n.36**, 51
SIDS **n.34**, 74
Sistema nervoso autonomo, disregolazione **n.34**, 9
Società scientifiche **n.36**, 3, 5
Sonno **n.34**, 25
Sonnolenza diurna **n.34**, 24
Sud Italia **n.36**, 85
Syllabus Europeo Medicina Respiratoria Pediatrica **n.35**, 5, 9
Tecniche di fisioterapia **n.33**, 55
Terapia antifungina **n.35**, 50
Terapia ortodontica **n.34**, 61
Tessuto adenoideo **n.36**, 13
Tomografia Computerizzata **n.36**, 81
Torace carenato **n.33**, 57
Torace incavato **n.33**, 57
Tracheotomia **n.33**, 16
Variazioni circadiane **n.36**, 16
Ventilazione **n.33**, 16
Ventilazione meccanica non invasiva **n.34**, 62
Ventilazione non invasiva **n.33**, 43
Vibration response imaging **n.36**, 32
Virus respiratorio sinciziale **n.36**, 60, 62
Wheezing **n.36**, 54, 88
Wheezing virale **n.35**, 79



La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, articoli originali brevi, 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 GENERALI

Testo: in lingua italiana o inglese, in triplice copia, dattiloscritto, con ampio margine, con interlinea doppia, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima, e corredato di:

- 1) titolo del lavoro in italiano, in inglese;
- 2) parola chiave in italiano, in inglese;
- 3) riassunto in italiano, (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare le 2.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo memorizzato su dischetto di computer, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Dos e Apple Macintosh).

Nella **prima pagina** devono comparire: il *titolo* (conciso); i *nomi* degli Autori e l'*istituto o Ente* di appartenenza; la *rubrica* cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il *nome*, l'*indirizzo* e l'*e-mail* dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

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

Nelle ultime pagine compariranno la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure.

Tabelle (3 copie): devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

Figure (3 copie): vanno riprodotte in foto e numerate sul retro. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

Si accettano immagini su supporto digitale (floppy disk, zip, cd) purché salvate in uno dei seguenti formati: *tif, jpg, eps* e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi); oppure immagini generate da applicazioni per grafica vettoriale (Macromedia Freehand, Adobe Illustrator per Macintosh). Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, anche documenti generati da Power Point. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini inserite in documenti Word o generate da Corel Draw.

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

Bibliografia: va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del manoscritto nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a quattro si riportano tutti, se sono cinque o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al".

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

articoli e riviste:

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:

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

capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovic 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 *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le note, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in Scienze 1954; 120: 1078.

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica:

Prof. Eugenio Baraldi
Dipartimento di Pediatria
Università di Padova
Via Giustiniani 3
35128 Padova
baraldi@pediatria.unipd.it

RICHIESTA ESTRATTI

Gli estratti devono essere richiesti all'Editore contestualmente alle bozze corrette.

Gli estratti sono disponibili in blocchi da 25.

Il costo relativo, comprese le spese di spedizione in **contrassegno**, è il seguente:

25 estratti (fino a 4 pagine): € 60,00

25 estratti (fino a 8 pagine): € 80,00

25 estratti (fino a 12 pagine): € 100,00

Si applicano i seguenti sconti in funzione del numero di copie degli estratti:

- per 50 copie, sconto del 5% sul totale

- per 75 copie, sconto del 10% sul totale

- per 100 copie, sconto del 15% sul totale

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Primula Multimedia S.r.l.
Via G. Ravizza, 22/b
56121 Pisa - Loc. Ospedaletto

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Il polmone nelle malattie sistemiche

Il polmone e le malattie del cuore:
la sindrome di Eisenmenger

- 1 *The lungs and heart disease:
Eisenmenger's syndrome*
N. Maschietto, et al.

Il polmone e l'intestino:
novità in tema di reflusso gastroesofageo e malattie respiratorie

- 2 *The lungs and the digestive tract:
news on gastroesophageal reflux and respiratory disease*
O. Borrell, et al.

Il polmone e le malattie reumatiche dell'infanzia:
quali, come e perché

- 3 *The lungs and childhood rheumatic diseases:
which, how and why*
F. Zulian, et al.

Il polmone e il trapianto di midollo

- 4 *The lungs and bone marrow transplantation*
O. Sacco, et al.

Il polmone e le malattie endocrinologiche:
l'obesità è anche una malattia polmonare?

- 5 *The lungs and endocrinological diseases:
is obesity also a pulmonary disease?*
S. De Stefano, et al.

Disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica:
conseguenze cardiocircolatorie e ruolo della flogosi sistemica

- 6 *Respiratory sleep disorders in childhood:
cardiocirculatory consequences and the role of systemic flogosis*
M. Evangelisti, et al.