

SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 10, n. 37

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

Il polmone nelle malattie sistemiche

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

Il polmone e le malattie del cuore: <
la sindrome di Eisenmenger

Il polmone e l'intestino: <
novità in tema di reflusso gastroesofageo
e malattie respiratorie

Polmone e malattie reumatiche <
del bambino

Il polmone e il trapianto di midollo <

Il polmone e le malattie endocrinologiche: <
l'obesità è anche una malattia polmonare?

Disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica: <
conseguenze cardiocircolatorie
e ruolo della flogosi sistemica

INDICE

SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Il polmone e le malattie del cuore: la sindrome di Eisenmenger	5
<i>The lung and the heart disease: the Eisenmenger syndrome</i>	
<i>N. Maschietto, O. Milanese</i>	
Il polmone e l'intestino: novità in tema di reflusso gastroesofageo e malattie respiratorie	15
<i>The lung and the intestine: news about gastroesophageal reflux and respiratory disease</i>	
<i>O. Borrelli, V. Mancini, R. Tambucci, A. Senesi, S. Cucchiara</i>	
Polmone e malattie reumatiche del bambino	25
<i>The lung in the rheumatic diseases of childhood</i>	
<i>F. Zulian, M. Parolin</i>	
Il polmone e il trapianto di midollo	32
<i>Pulmonary Dysfunction in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients</i>	
<i>C. Gardella, N. Ullmann, S. Panigada, S. Giardino, E. Castagnola, M. Faraci, G. Montobbio, G.A. Rossi, O. Sacco</i>	
Il polmone e le malattie endocrinologiche: l'obesità è anche una malattia polmonare?	44
<i>The lung and the endocrine diseases: is obesity a lung disease as well?</i>	
<i>S. De Stefano, S. Montella, V. Mirra, A. Manna, A. Esposito, F. Santamaria</i>	
RUBRICA: caso clinico	
Disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica: conseguenze cardiocircolatorie e ruolo della flogosi sistemica	56
<i>Sleep disordered breathing in children: cardiovascular consequences and role of inflammation</i>	
<i>M. Evangelisti, F. Ianniello, M. Ciavarella, G. Tocci, M.P. Villa, S. Miano, A. Rizzoli, M. Volpe</i>	
Congressi	61
<i>Congresses</i>	
Articoli del prossimo numero	64
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

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

Volume 10, n. 37 - Marzo 2010

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 2010 by Primula Multimedia

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

Piccione Massimo

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)

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



Perché dedicare un numero di *Pneumologia Pediatrica* a: “Il polmone nelle malattie sistemiche”? Perché il polmone è un organo profondamente “correlato” ad altri apparati del corpo umano che, a loro volta, possono influenzarne la funzione. Questo fascicolo descrive e spiega le manifestazioni polmonari di alcuni disordini extrapolmonari, quali quelli intestinali da reflusso gastroesofageo, le malattie reumatiche, le complicanze del trapianto di midollo, e l'obesità, esempio di disturbo endocrinologico drammaticamente prevalente anche in età pediatrica.

È impossibile generalizzare sulle origini delle complicanze polmonari delle patologie sistemiche. La più diretta associazione tra le malattie del polmone e quelle a carico di altri organi si realizza quando il polmone ne risulta coinvolto come componente di un disordine multisistemico, ad esempio, nelle patologie reumatiche, nelle vasculiti diffuse, in alcune malattie ematologiche e nelle endocrinopatie. In altre condizioni, quali i deficit immunitari primitivi, il polmone si ammala perché diviene suscettibile alle complicanze infettive, neoplastiche ed infiltrative legate all'immunosoppressione. Altra causa sistemica di malattia polmonare comune anche in età pediatrica si verifica in corso di malattia cardiaca, grazie all'intima relazione innata che esiste tra cuore e apparato respiratorio.

Non abbiamo potuto coprire in questo breve fascicolo della Rivista tutte le complicanze polmonari delle malattie sistemiche che si possono verificare nei bambini e negli adolescenti. Esse, pur essendo comuni, non vengono sempre correttamente identificate. Gli Autori dei singoli capitoli si augurano che il loro sforzo porti al precoce riconoscimento e tempestivo trattamento di esse, nell'obiettivo di migliorare la gestione multispecialistica delle malattie sistemiche in età evolutiva.

Francesca Santamaria
e-mail: santamar@unina.it

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'avvenuto 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**

Nicola Maschietto, Ornella Milanese

Dipartimento di Pediatria, Unità di Cardiologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova

Il polmone e le malattie del cuore: la sindrome di Eisenmenger

The lung and the heart disease: the Eisenmenger syndrome

Parole chiave: cardiopatie congenite, sindrome di Eisenmenger, ipertensione arteriosa polmonare

Keywords: congenital Heart disease, Eisenmenger syndrome, pulmonary arterial hypertension

Riassunto. La sindrome di Eisenmenger rappresenta l'estremo finale di uno spettro di modificazioni strutturali e funzionali dell'albero vascolare polmonare di soggetti con cuori congenitamente malformati che causano un progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari. Malattia severa e devastante si associa a una morbilità e mortalità considerevole. Le similitudini fisiopatologiche tra questa sindrome e l'ipertensione arteriosa polmonare hanno indotto all'utilizzo di terapie mirate, tra cui gli antagonisti del recettore dell'endotelina e gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5, le prostacicline e suoi analoghi anche nei soggetti con sindrome di Eisenmenger. I miglioramenti in termini di capacità di esercizio, classe funzionale e situazione emodinamica senza una compromissione della saturazione d'ossigeno con l'impiego di tali terapie hanno messo in discussione il dogma che la sindrome di Eisenmenger sia una situazione stabile non passibile di trattamento alcuno.

Accettato per la pubblicazione l'11 gennaio 2010.

Corrispondenza: Nicola Maschietto, Dipartimento di Pediatria, Unità di Cardiologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova, Via Giustiniani 3, 35128 Padova; e-mail: nicola.maschietto@unipd.it

Introduzione

La sindrome di Eisenmenger (SE) rappresenta l'estremo finale di uno spettro di modificazioni strutturali e funzionali dell'albero vascolare polmonare di soggetti con cuori congenitamente malformati che causano un progressivo incremento delle resistenze vascolari polmonari (RVP) (1).

Nel 1897 Victor Eisenmenger descrisse il riscontro autoptico di un ampio difetto interventricolare in un soggetto che in vita aveva presentato cianosi ed emottisi (2). Nel 1958, Paul Wood per primo utilizzò il termine "sindrome di Eisenmenger" per descrivere le situazioni in cui un iperafflusso polmonare da ampio *shunt* sinistro-destro determinava una malattia occlusiva dei vasi polmonari con inversione dello *shunt* attraverso il difetto (1).

Tutte le cardiopatie congenite (CC) con iperafflusso polmonare tendono a sviluppare una malattia vascolare polmonare (MVP) (3) con una propensione e un grado dipendenti dalla quantità di

shunt sinistro-destro, dalla natura del difetto cardiaco e dal tempo di esposizione dei vasi polmonari all'iperafflusso polmonare. È noto infatti come nei soggetti con difetti interventricolari medio-piccoli una MVP si sviluppi solo nel 3% dei casi (4) rispetto alla quasi totalità dei soggetti affetti da tronco arterioso comune, al 50% con difetti interventricolari ampi e al 10% con difetti interatriali (5-7).

Classificazione dell'ipertensione polmonare secondaria a cardiopatie congenite

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una malattia progressiva caratterizzata da un'elevata pressione nelle arterie polmonari (una pressione media di 25 mmHg a riposo o superiore a 30 mmHg sotto sforzo) che termina in uno scompenso ventricolare destro (8). Il danno alle arterie

polmonari si verifica in associazione ad un ampio spettro di malattie e si pensa rappresenti la risposta finale comune a fattori scatenanti che agiscono su una predisposizione genetica. Tradizionalmente classificata come primaria o secondaria in base alla presenza o meno di una causa sottostante nota, attualmente viene divisa nelle forme idiopatica, familiare o causata da altre patologie o fattori di rischio (8). Le forme idiopatica, familiare e conseguente o associata a diverse malattie tra cui le CC, le malattie del connettivo e l'HIV vengono raggruppate nella Categoria I in quanto dal punto di vista delle anomalie istologiche e delle anomalie delle cellule endoteliali sono indistinguibili le une dalle altre, essendo le lesioni plessiformi l'epitomo di malattia grave (9, 10).

Epidemiologia

L'incidenza dell'ipertensione arteriosa polmonare idiopatica (IAP) nella popolazione generale è stimata 1-2/1000000 anno (9) e la prevalenza dell'IAP associata a CC (IAP-CC) è ignota ma si stima essere simile a quella dell'IAP (11). Una recente indagine europea stima che tra i soggetti con difetti settali il 28% abbia un'ipertensione polmonare, il 7,1% abbia una SE (12,13) e che il 4% dei soggetti adulti seguiti nei centri terziari europei e nord americani sia affetto dalla SE (14).

Fisiopatologia

L'IAP è un processo dinamico e multi-fattoriale con diversi meccanismi fisiopatologici che agiscono sinergicamente, è stata infatti postulata la necessità sia di un substrato genetico favorente, sia di un fenotipo cellulare vulnerabile (sia delle cellule endoteliali che delle cellule muscolari lisce) e potenzialmente anche di un *trigger* addizionale esogeno (15) affinché si sviluppi una franca IAP.

I meccanismi sottostanti al rimodellamento della circolazione cardio-polmonare non sono completamente noti ma sembrano implicare vasocostrizione, infiammazione, trombosi, proliferazione cellulare e fibrosi (16) in cui hanno un ruolo determinante un'erratica espressione di mediatori vasoattivi come l'endotelina-I, i trombossani, le prostaciline e l'ossido nitrico (16).

Lo stress radiale delle pareti vasali dovuto all'iperafflusso polmonare e/o all'aumento della pressione sembrano essere i maggior determinanti nella patogenesi della MVP conseguente a CC (17, 18).

Sebbene non sia predittibile e non vi sia un'uniformità di risposta del letto vascolare polmonare all'iperafflusso polmonare, esistono situazioni come la trisomia 21, le deformità scheletriche toraciche e spinali e le patologie del tessuto polmonare che hanno una maggior propensione allo sviluppo della MVP. Determinando un incremento del tono vasomotore e un'alterazione della vasodilatazione mediata dall'endotelio, l'iperafflusso polmonare determina una modificazione istologica delle pareti vasali (3, 5, 19) con estensione della muscolarizzazione delle arterie polmonari sino alle diramazioni periferiche, ipertrofia della tonaca media, riduzione dell'area totale del letto vascolare e la formazione di lesioni plessiformi (20, 21).

Il danno e la disfunzione endoteliale conseguenti all'iperafflusso polmonare causano la degenerazione e la degradazione della matrice extracellulare, il rilascio di fattori di crescita (TGF-B e FGF) (25), favoriscono l'attivazione e l'adesione piastrinica, l'attivazione dei sistemi della coagulazione e dell'infiammazione, influiscono sulla produzione dei vasocostrittori, come l'endotelina-I e il trombossano, e dei vasodilatatori, come l'ossido nitrico e le prostaciline, spostando il bilanciamento in favore dei vasocostrittori, determinando così le note alterazioni istologiche a carico delle arterie e delle arteriole polmonare (3, 5, 19, 23-32).

Ossido nitrico

L'ossido nitrico (NO) è un potente vasodilatatore (33, 34) prodotto dall'ossido nitrico sintetasi (NOS) (35) di cui sono state identificate diverse isoforme. La sintetasi 3 è maggiormente espressa nelle cellule endoteliali, mentre il tipo 1 e il tipo 2 si trovano rispettivamente nelle cellule nervose e nelle cellule infiammatorie (36). L'ossido nitrico prodotto dalle cellule endoteliali si diffonde alle cellule muscolari lisce vicine nelle quali causa un aumento del cGMP determinando vasodilatazione e inibizione della proliferazione cellulare (35). Il cGMP è a sua volta degradato dalle fosfodiesterasi (PDE). Pertanto l'inibizione farmacologica delle PDE determina l'incremento del cGMP intracellulare.

Endotelina

L'endotelina fu descritta per la prima volta nel 1988 e rappresenta uno dei vasocostrittori più potenti (37, 38). L'endotelina-I (ET-I), la forma predominante prodotta dalle cellule endoteliali, viene sintetizzata come preproendotelina dopo

traduzione da un mRNA e viene successivamente processata in Big-ET-1 che a sua volta viene clivata in ET-1 dall'enzima di conversione dell'endotelina (39). La regolazione della produzione dell'endotelina avviene principalmente a livello di espressione genica (40). L'ET-1 attiva i recettori dell'endotelina di tipo A e B sulle cellule muscolari lisce determinando un rilascio di calcio e l'attivazione della *protein Kinasi C*; è interessante notare che i recettori di tipo B sulle cellule endoteliali mediano la *clearance* dell'ET e la produzione di NO (41). L'ET-1 oltre ad essere una potente molecola vaso-costrittrice, stimola la replicazione cellulare, la fibrosi e l'infiammazione (41).

Prostaciline

La ridotta produzione di prostaciline (PGI) è un altro marchio di disfunzione endoteliale. Le PGI vengono prodotte dalle cicloossigenasi di tipo I e dalle PGI2 sintetasi dall'acido arachidonico rilasciato dai lipidi di membrana dalla fosfolipasi A2. L'attivazione dei recettori delle PGI2 sulle cellule muscolari lisce inducono la stimolazione dell'adenilato ciclasi, incrementando i livelli intracellulari di cAMP che inducono vasodilatazione e inibizione della proliferazione cellulare.

Genetica

Recentemente sono state acquisite importanti scoperte sui geni coinvolti nella patogenesi dell'IAP. Mutazioni a carico dei recettori della famiglia dei TGF-B (*Bone Morphogenetic Protein Receptor* tipo 2 (BMPR-2) e *activin-like kinase* tipo 1) sono state identificate come la causa dell'IAP familiare. In un recente studio il 26% dei soggetti con IAP erano portatori di mutazioni a carico della BMPR-2 (42), in contrasto solo il 6% dei pazienti con IAP-CC avevano mutazioni a carico del medesimo recettore (43), evidenziando come le mutazioni a carico di questo gene siano un importante cofattore nello sviluppo della malattia, non essendo tuttavia sufficienti.

Valutazione clinica

I segni e sintomi dell'IAP sono variabili e spesso l'esordio è subdolo. L'ipossia cronica, l'eritrocitosi e lo scompenso cardiaco determinano una situazione di compromissione multiorgano (44) e frequenti sono le complicanze infettive come l'endocardite e gli accessi cerebrali. Il sintomo cardine è

l'intolleranza all'esercizio fisico insieme alla frequente dispnea, le sincopi, il dolore toracico, la cianosi e l'emottisi. L'ipertensione polmonare è evidente all'esame obiettivo per il rinforzo della componente polmonare del secondo tono cardiaco, per la prominente pulsazione arteriose polmonari, l'itto del ventricolo destro e in molti casi dal soffio diastolico dell'insufficienza polmonare. I soffi dovuti alle lesioni cardiache tendono a scomparire. La cianosi centrale è facilmente riconoscibile e si associa spesso a *clubbing*, può essere limitata agli arti inferiori in caso di ampia pervietà del dotto arterioso o essere rilevabile solo con la saturimetria transcutanea in caso di severa anemia. Vi può inoltre essere epatomegalia, ascite ed edema periferico. Purtroppo questi segni e sintomi non sono specifici e nel sospetto d'IAP sono necessari ulteriori approfondimenti.

L'ecocardiografia trans-toracica è l'indagine d'elezione per l'iniziale *screening* mostrando la funzionalità e le dimensioni delle cavità ventricolari e fornendo una stima della pressione del ventricolo sottopolmonare. Le anomalie inizialmente riscontrabili alla radiografia del torace sono l'ingrandimento e/o la calcificazione dell'arteria polmonare media e dei vasi ilari e successivamente l'attenuazione della vascolarizzazione periferica (*pruning*) accanto alla dilatazione delle sezioni cardiache di destra. All'ECG possono essere evidenti i segni di ipertrofia del ventricolo destro. Nei soggetti in cui si sospetti un'ipertensione polmonare all'ecografia è d'obbligo l'esecuzione di un cateterismo cardiaco per confermare la diagnosi, per valutare la presenza di eventuali fattori aggravanti, la severità della malattia vascolare polmonare e la reattività delle RVP.

Trattamento

Tradizionalmente non erano disponibili terapie specifiche per questa malattia. Le opzioni terapeutiche erano limitate a misure palliative e al trapianto di cuore e polmoni in casi selezionati.

I soggetti affetti da SE necessitano di controlli clinici periodici e di un accurato mantenimento dell'equilibrio dei fluidi evitando la disidratazione. Molto importante è l'identificazione e il trattamento della carenza marziale, della sindrome iperviscosa e un'adeguata contraccettione per evitare le gravidanze. In pazienti selezionati può essere valutato l'impiego di anticoagulanti orali e ossigeno terapia.

Stile di vita

Una limitazione nella capacità di esercizio è costante nei soggetti con SE e il rischio della disidratazione è sostanziale specialmente nei climi tropicali. Molti pazienti sono in grado di condurre un tipo di vita indipendente e produttiva qualora siano coinvolti in attività che comportino minimi stress fisici.

I soggetti con SE possono intraprendere voli aerei, ma la disidratazione che deriva dai lunghi viaggi dovrebbe essere prevenuta attraverso l'introduzione di grandi quantità di fluidi (45). Dovrebbero essere evitate esposizioni ad altitudini superiori a 2500 metri. Dato l'elevato rischio di endocardite è particolarmente importante un'adeguata igiene dentale associata alla profilassi antibiotica anti-endocarditica. La vaccinazione annuale contro l'influenza e le infezioni pneumococciche andrebbe raccomandata alle altitudini in cui queste infezioni sono prevalenti.

Gravidanza e contraccezione

Nelle donne con SE, la gravidanza comporta un rischio sostanziale di mortalità sia per il feto che per la madre e pertanto andrebbe evitata (classe I, livello di evidenza C) (14, 46). Le opzioni anti-concezionali includono l'utilizzo di *device* intra-uterini adsorbiti di progesterone o l'impianto di dispositivi sottocutanei rilascianti progesterone. I contraccettivi orali standard andrebbero evitati in quanto incrementano il rischio trombotico così come andrebbe evitata la sterilizzazione per via laparoscopica per il rischio connesso all'anestesia generale. Nell'eventualità di una gravidanza, dovrebbero essere consultati sia un ostetrico che un anestesista e la paziente dovrebbe essere seguita con cautela durante tutto il periodo programmando il parto 1-2 settimane prima del termine, quando è massimo il rischio di morte.

Interventi chirurgici

Gli interventi chirurgici non cardiaci comportano un rischio sostanziale e non esistono protocolli specifici di anestesia. Gli anestetici per via inalatoria riducendo le resistenze sistemiche aumentano la frazione di *shunt* destro-sinistro con un corrispettivo calo della saturazione. Problematiche aggiuntive connesse agli interventi chirurgici includono il rischio di sanguinamento e il rischio di rapidi cambiamenti del volume intravascolare (47).

Eritrocitosi secondaria: salassi

Nei soggetti affetti da cardiopatie congenite cianotizzanti e ipertensione polmonare l'eritrocitosi è frequente e rappresenta un fisiologico adattamento al diminuito trasporto di ossigeno causato dallo *shunt* destro-sinistro (14).

I salassi abituali spesso peggiorano la carenza di ferro, si associano ad un aumentato rischio di ictus e a una riduzione della capacità di esercizio (classe I, livello di evidenza B) (48-50). Un'eritrocitosi secondaria compensata è molto spesso ben tollerata (49) anche con livelli di ematocrito intorno al 65%. L'emodiluizione dovrebbe essere limitata alla risoluzione dei sintomi correlati alla sindrome iperviscosa come l'offuscamento visivo, la cefalea, le vertigini, le artralgie e il peggioramento della dispnea. In ogni caso, il mantenimento di un adeguato stato marziale è cruciale (50-52).

Terapia anticoagulante

Sebbene non vi sia una chiara evidenza (classe IIb, livello di evidenza C) che supporti il beneficio di una terapia cronica con anticoagulanti nel contesto della SE, diversi studi hanno dimostrato la tendenza in questi soggetti a sviluppare estese trombosi arteriose polmonari (53, 54), d'altro canto molti esperti concordano nel ritenere in questi soggetti elevato il rischio di episodi di sanguinamento. L'anticoagulazione non dovrebbe essere presa in considerazione qualora non fosse possibile uno stretto monitoraggio della coagulazione tenendo presente che in presenza di elevati livelli di ematocrito sono necessari speciali kit per misurare il tempo di protrombina.

Ossigeno terapia

L'impiego routinario dell'ossigeno terapia a lungo termine non può essere raccomandato (classe IIb, livello di evidenza B) in quanto gli effetti a lungo termine non sono ancora stati confermati. In un piccolo gruppo di bambini con malattia vascolare polmonare è stato riportato un miglioramento della sopravvivenza dopo terapia a lungo termine con ossigeno (31), tuttavia nei soggetti adulti la terapia notturna non ha apportato miglioramenti né ai sintomi, né alla capacità di esercizio né all'*outcome* (55).

Trattamento mirato

Un numero crescente di nuovi agenti terapeutici mirati alle arterie di resistenza polmonari sembrano

essere promettenti nel cambiare la prospettiva di terapia dei soggetti con SE.

Le attuali linee guida per il trattamento dell'IAP-CC derivano fondamentalmente dagli studi sull'IAP e sull'IAP associata a malattie del connettivo (56, 57). Il rationale dell'impiego dei farmaci mirati risultati efficaci nel trattamento dei soggetti con IAP risiede nella similitudine tra le alterazioni vascolari osservate nei soggetti con IAP-CC e i soggetti con altre forme di IAP (56-58). Bisognerebbe prestare cautela nell'estrapolazione dei dati da questi studi poiché i soggetti con SE mostrano una storia naturale relativamente più benigna con curve di sopravvivenza migliori (59, 60). I positivi effetti a breve termine osservati in termini di tolleranza allo sforzo e di miglioramento dei parametri emodinamici potrebbero in realtà non essere predittivi di un miglioramento dell'*outcome* a lungo termine.

Studi che arruolino pazienti in classe funzionale 3° o 4° saranno verosimilmente in grado di produrre risultati con *follow-up* relativamente brevi considerando la prognosi sostanzialmente peggiore di questo gruppo di soggetti. In un'analisi retrospettiva effettuata in gruppo di 43 soggetti, la maggior parte in seconda classe funzionale, i nuovi agenti terapeutici non hanno dimostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza rispetto ai soggetti trattati in modo tradizionale (61).

Antagonisti del recettore dell'endotelina

L'ET-1 gioca un ruolo principale nelle anomalie funzionali e strutturali delle arteriole polmonari e nella progressione dell'IAP-CC e nella SE. Diversi piccoli studi *open-label* con l'impiego dell'inibitore non selettivo del recettore dell'endotelina (bosentan) nei soggetti con SE hanno dimostrato un miglioramento della classe funzionale, della saturazione di ossigeno, dello stato clinico e dell'emodinamica polmonare (62-64). La loro efficacia nel migliorare la distanza percorsa durante il *6-min walk test* così come nel rallentare il peggioramento clinico è stata confermata da diversi studi randomizzati controllati (58, 65-70). Lo studio BREATHE-5 (*Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5*) ha dimostrato come il bosentan riduca significativamente le RVP e migliori la capacità di esercizio dei soggetti con SE rispetto al placebo (58). Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che i miglioramenti clinici perdurano almeno due anni senza problemi di tollerabilità o sicurezza (71-76).

Uno studio retrospettivo in quattordici pazienti con SE trattati con l'antagonista selettivo del recettore A dell'endotelina sitaxsentan, ha mostrato un miglioramento nel rapporto tra RVP e RVS senza rischi di una significativa diminuzione della saturazione di ossigeno (77).

Le attuali raccomandazioni limitano l'uso del bosentan nei soggetti con SE in classe funzionale 3 al fine di migliorarne la tolleranza allo sforzo e l'emodinamica (classe I, livello di evidenza B).

Inibitori fosfodiesterasi-5

Ad oggi sono pochi gli studi in cui gli inibitori delle fosfodiesterasi tipo 5 siano stati impiegati nei soggetti con SE. Durante un *trial* prospettico *open-label*, il sildenafil si è mostrato in grado di migliorare in sei mesi la classe funzionale, la saturazione di ossigeno e l'emodinamica cardiopolmonare accanto a una riduzione della cianosi, a una migliorata capacità di esercizio con pochi effetti avversi significativi (78-84).

Questi dati incoraggianti necessitano però di validazione attraverso grandi *trial* randomizzati controllati in doppio cieco.

Prostaciline e analoghi

Dati relativi all'impiego dei prostanoidi nei pazienti con SE sono limitati a *case report* o piccole serie (80, 85-94). L'infusione continua endovenosa di epoprostenolo in otto pazienti con SE si è dimostrata in grado di migliorare in modo significativo la classe funzionale, la saturazione di ossigeno e la tolleranza allo sforzo riducendo le resistenze vascolari polmonari (86). I potenziali rischi e benefici di una potente terapia vasodilatatrice pre-operatoria sono stati dimostrati in *case studies* in cui l'infusione continua di prostaciline migliorava sufficientemente l'emodinamica in modo da permettere la correzione del difetto cardiaco in alcuni soggetti affetti da SE (87, 88). I prostanoidi orali o inalatori offrono vantaggi in termini di sicurezza nella somministrazione a lungo termine rispetto all'epoprostenolo, ma la loro efficacia e sicurezza non sono state completamente studiate nei soggetti con SE.

Conclusioni

La sindrome di Eisenmenger è una malattia severa e devastante associata a una morbilità e mortalità considerevole. Le similitudini fisiopatologiche tra questa sindrome e l'ipertensione arteriosa

polmonare hanno indotto all'utilizzo di terapie mirate, tra cui gli antagonisti del recettore dell'endotelina e gli inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5, la prostaciclina e suoi analoghi anche nei soggetti con sindrome di Eisenmenger. I miglioramenti in termini di capacità di esercizio, classe funzionale e situazione emodinamica senza una compromissione della saturazione d'ossigeno con l'impiego di

tali terapie hanno messo in discussione il dogma che la sindrome di Eisenmenger sia una situazione stabile non passibile di trattamento alcuno. Tuttavia sono necessari ulteriori ricerche per stabilire se siano in grado di far regredire il rimodellamento vascolare e per determinare l'eventuale efficacia di regimi terapeutici combinati e l'utilità di un trattamento farmacologico precoce.

Bibliografia

1. Wood P. *The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt*. Br Med J 1958; 2: 755-762.
2. Eisenmenger V. *Die angeborenen Defecte der Kammerscheidewand des Herzens*. Z Klin Med 1897; 32 (suppl 1): 1-28.
3. Granton JT, Rabinovitch M. *Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease*. Cardiol Clin 2002; 20: 441-457.
4. Kidd SA, Lancaster PA, McCredie RM. *The incidence of congenital heart defects in the first year of life*. J Paediatr Child Health 1993; 29: 344-349.
5. Kidd L, Driscoll DJ, Gersony WM, et al. *Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects*. Circulation 1993; 87 (suppl 2): 138-151.
6. Steele PM, Fuster V, Cohen M, et al. *Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction*. Circulation 1987; 76: 1037-1042.
7. Neumayer U, Stone S, Somerville J. *Small ventricular septal defects in adults*. Eur Heart J 1998; 19: 1573-1582.
8. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. *American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association*. J Am Coll Cardiol 2009; 53: 1573-1619.
9. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. *Clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43 (12 Suppl 5): S5-S12. Review.
10. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol 2009; 54 (1 Suppl): S43-S54. Review.
11. Stewart S. *Pulmonary Arterial Hypertension. A Pocketbook Guide*. London: Taylor & Francis, 2005.

- 12.** Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. *Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease.* *Heart* 2007; 93: 682-687 [e-pub 2006 Dec 12].
- 13.** Engelfriet P, Tijssen J, Kaemmerer H, et al. *Adherence to guidelines in the clinical care for adults with congenital heart disease: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease.* *Eur Heart J* 2006; 27: 737-745 [e-pub 2006 Jan 9].
- 14.** Diller GP, Gatzoulis MA. *Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease.* *Circulation* 2007; 115: 1039-1050.
- 15.** Haworth SG. *Role of the endothelium in pulmonary arterial hypertension.* *Vasc Pharmacol* 2006; 45: 317-325 [e-pub 2006 Aug 18].
- 16.** Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. *Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension.* *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): S13-S24.
- 17.** Fratz S, Geiger R, Kresse H, et al. *Pulmonary blood pressure, not flow, is associated with net endothelin-1 production in the lungs of patients with congenital heart disease and normal pulmonary vascular resistance.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1724-1729.
- 18.** Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. *Congenital heart disease in adults. Second of two parts.* *N Engl J Med* 2000; 342: 334-342.
- 19.** Celermajer DS, Cullen S, Deanfield DE. *Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics.* *Circulation* 1993; 87: 440-446.
- 20.** Heath D, Edwards JE. *The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects.* *Circulation* 1958; 18: 533-547.
- 21.** Rabinovitch M, Haworth SG, Castaneda AR, et al. *Lung biopsy in congenital heart disease: a morphometric approach to pulmonary vascular disease.* *Circulation* 1978; 58: 1107-1122.
- 22.** Rabinovitch M. *Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension.* *J Clin Invest* 2008; 118: 2372-2379.
- 23.** Wood P. *Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor.* *Br Heart J* 1958; 20: 557-570.
- 24.** Shepherd JT, Semler HJ, Helmholtz HF Jr, Wood EH. *Effects of infusion of acetylcholine on pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease.* *Circulation* 1959; 20: 381-390.
- 25.** Swan HJ, Burchell HB, Wood EH. *Effect of oxygen on pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension associated with atrial septal defect.* *Circulation*. 1959; 20: 66-73.
- 26.** Vogel JH, Grover RF, Jamieson G, Blount SG Jr. *Long-term physiologic observations in patients with ventricular septal defect and increased pulmonary vascular resistance (with 2 color plates).* *Adv Cardiol* 1974; 11: 108-122.
- 27.** Wessel DL, Adatia I, Giglia TM, et al. *Use of inhaled nitric oxide and acetylcholine in the evaluation of pulmonary hypertension and endothelial function after cardiopulmonary bypass.* *Circulation* 1993; 88 (5 Pt 1): 2128-2138.
- 28.** Neutze JM, Ishikawa T, Clarkson PM, et al. *Assessment and follow-up of patients with ventricular septal defect and elevated pulmonary vascular resistance.* *Am J Cardiol* 1989; 63: 327-331.
- 29.** Bush A, Busst C, Booth K, et al. *Does prostacyclin enhance the selective pulmonary vasodilator effect of oxygen in children with congenital heart disease?* *Circulation* 1986; 74: 135-144.
- 30.** Brammell HL, Vogel JH, Pryor R, Blount SG Jr. *The Eisenmenger syndrome. A clinical and physiologic reappraisal.* *Am J Cardiol* 1971; 28: 679-692.
- 31.** Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, Shinebourne EA. *Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease.* *Br Heart J* 1986; 55: 385-390.
- 32.** Post MC, Janssens S, Van de Werf F, Budts W. *Responsiveness to inhaled nitric oxide is a predictor for mid-term survival in adult patients with congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension.* *Eur Heart J* 2004; 25: 1651-1656.
- 33.** Furchgott RF, Jothianandan D. *Endothelium-dependent and -independent vasodilation involving cyclic GMP: relaxation induced by nitric oxide, carbon monoxide and light.* *Blood Vessels* 1991; 28: 52-61.

- 34.** Furchgott RF. *Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: the basis for the proposal that the acid activatable inhibitory factor from retractor penis is inorganic nitrite and the endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide.* In: Vanhoutte PM, ed. *Vasodilatation: Vascular Smooth Muscle, Peptides, and Endothelium.* New York: Raven, 1988: 401-414.
- 35.** Forstermann U, Munzel T. *Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace.* *Circulation* 2006; 113: 1708-1714.
- 36.** Mitchell JA, Ali F, Bailey L, et al. *Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium.* *Exp Physiol* 2008; 93: 141-147.
- 37.** Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. *A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells.* *Nature* 1988; 332: 411-415.
- 38.** Clarke JG, Benjamin N, Larkin SW, et al. *Endothelin is a potent long-lasting vasoconstrictor in men.* *Am J Physiol* 1989; 257: H2033-H2035.
- 39.** Schiffrin EL. *Vascular endothelin in hypertension.* *Vasc Pharmacol* 2005; 43: 19-29.
- 40.** Luscher TF, Barton M. *Endothelins and endothelin receptor antagonists: therapeutic considerations for a novel class of cardiovascular drugs.* *Circulation* 2000; 102: 2434-2440.
- 41.** Dupuis J, Hoepfer MM. *Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension.* *Eur Respir J* 2008; 31: 407-415.
- 42.** Thomson JR, Machado RD, Pauciuolo MW et al. *Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family.* *J Med Genet* 2000; 37: 741-745.
- 43.** Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK et al. *BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease.* *Eur Respir J* 2004; 24: 371-374.
- 44.** Perloff JK, Rosove MH, Sietsema KE, Territo MC. *Cyanotic congenital heart disease: A multisystem disorder.* In: Perloff JK, Child JS (eds). *Congenital Heart Disease in Adults.* WB Saunders Company. A division of Harcourt Brace & Company. Philadelphia: Penn, 1988: 199-226.
- 45.** Penalosa D, Arias-Stella J. *The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes: Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness.* *Circulation* 2007; 115: 1132-1146.
- 46.** Yentis SM, Steer PJ, Plaat F. *Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s.* *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 921-922.
- 47.** Lovell AT. *Anaesthetic implications of grown-up congenital heart disease.* *Br J Anaesth* 2004; 93: 129-139.
- 48.** Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. *Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease.* *Circulation* 1993; 87: 1954-1959.
- 49.** Perloff JK, Rosove MH, Child JS, Wright GB. *Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management.* *Ann Int Med* 1988; 109: 406-413.
- 50.** Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, et al. *Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease.* *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 356-365.
- 51.** Daliento L, Somerville J, Presbitero P et al. *Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death.* *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-1855.
- 52.** Ammash N, Warnes CA. *Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease.* *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 768-772.
- 53.** Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, et al. *Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma.* *Heart* 2004; 90: E63.
- 54.** Broberg CS, Ujita M, Prasad S, et al. *Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary blood velocity.* *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 634-642.
- 55.** Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. *Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome.* *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-1687.
- 56.** Galiè N, Torbicki A, Barst R et al., *Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: The task force on diagnosis and treatment of*

pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology, Eur Heart J 2004; 25: 2243-2278.

57. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. *Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines*, Chest 2007; 131: 1917-1928.

58. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. *Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Circulation 2006; 114: 48-54.

59. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. *Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study*. Eur Heart J 2006; 27: 1737-1742.

60. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. *Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome*. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 100-105.

61. Adriaenssens T, Delcroix M, Van Deyk K, Budts W. *Advanced therapy may delay the need for transplantation in patients with the Eisenmenger syndrome*. Eur Heart J 2006; 27: 1472-1477.

62. Christensen DD, McConnell ME, Book WM, Mahle WT. *Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger syndrome*, Am J Cardiol 2004; 94: 261-263.

63. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, et al. *Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger physiology*, Int J Cardiol 2005; 98: 147-151.

64. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. *Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy*, Am Heart J 2005; 150: 716.

65. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. *Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study*. Lancet 2001; 358: 1119-1123.

66. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan*. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 2049-2056.

67. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 441-447.

68. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. *Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 529-535.

69. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. *Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2*. Circulation 2008; 117: 3010-3019.

70. Galie N, Rubin L, Hoeper M, et al. *Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial*. Lancet 2008; 371: 2093-2100.

71. D'Alto M, Vizza CD, Romeo E, et al. *Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect*, Heart 2007; 93: 621-625.

72. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. *Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease*, Heart 2007; 93: 974-976.

73. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, Rammos S. *Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study*, Heart 2007; 93: 350-354.

74. Benza RL, Rayburn BK, Tallaj JA, et al. *Efficacy of bosentan in a small cohort of adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease*, Chest 2006; 129: 1009-1015.

- 75.** Van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, et al. *Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist?*, *Am Heart J* 2007; 154: 776-782.
- 76.** Brun H, Thaulow E, Fredriksen PM, Holmstrom H. *Treatment of patients with Eisenmenger's syndrome with Bosentan*, *Cardiol Young* 2007; 17: 288-294.
- 77.** Rosenzweig EB, Rowan CA, Barker L, Barst RJ. *Sitaxsentan treatment in patients with Eisenmenger syndrome (abstr)*, *Circulation* 2007; 116 (Suppl): 11457.
- 78.** Chau EM, Fan KY, Chow WH. *Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger syndrome versus idiopathic pulmonary arterial hypertension*, *Int J Cardiol* 2007; 120: 301-305.
- 79.** Garg N, Sharma MK, Sinha N. *Role of oral sildenafil in severe pulmonary arterial hypertension: clinical efficacy and dose response relationship*, *Int J Cardiol* 2007; 120: 306-313.
- 80.** Okyay K, Cemri M, Boyac B, et al. *Use of long-term combined therapy with inhaled iloprost and oral sildenafil in an adult patient with Eisenmenger syndrome*, *Cardiol Rev* 2005; 13: 312-314.
- 81.** Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. *A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension*, *Am Heart J* 2006; 151: 851.e1-851.e5.
- 82.** Lim ZS, Salmon AP, Vettukattil JJ, Veldtman GR. *Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defects*, *Int J Cardiol* 2007; 118: 178-182.
- 83.** Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al., *Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study*, *Circulation* 2006; 114: 1807-1810.
- 84.** Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, et al., *Effects of sildenafil treatment in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts (abstr)*, *Eur Heart J* 2007; 28 (Suppl): 308.
- 85.** Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. *Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects*, *Circulation* 1999; 99: 1858-1865.
- 86.** Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al., *Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology*, *Am J Cardiol* 2003; 91: 632-635.
- 87.** Frost AE, Quinones MA, Zoghbi WA, Noon GP, *Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol*, *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 501-503.
- 88.** Schwerzmann M, Zafar M, McLaughlin PR, Chamberlain DW, Webb G, Granton J, *Atrial septal defect closure in a patient with "irreversible" pulmonary hypertensive arteriopathy*, *Int J Cardiol* 2006; 110: 104-107.
- 89.** Gildein HP, Wildberg A, Mocellin R, *Comparative studies of hemodynamics under prostacyclin and nifedipine in patients with Eisenmenger syndrome*, *Z Kardiol* 1995; 84: 55-63.
- 90.** Hallioglu O, Dilber E, Celiker A, *Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease*, *Am J Cardiol* 2003; 92: 1007-1009.
- 91.** Limsuwan A, Pienvichit P, Khowsathit P. *Beraprost therapy in children with pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease*, *Pediatr Cardiol* 2005; 26: 787-791.
- 92.** Beghetti M, Doran AK, Mallory G, et al. *Inhaled iloprost in children with pulmonary arterial hypertension (abstr)*, *Cardiol Young* 2007; 17 (Suppl 1): 78.
- 93.** Jansa P, Ambroz D, Maresová J, et al. *Long-term experience with treprostinil infusion treatment in patients with pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic*, *Vnitr Lek* 2007; 53: 333-337.
- 94.** Ivy DD, Doran AK, Smith AJ, et al. *Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension*, *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 161-169.

Osvaldo Borrelli, Valentina Mancini, Renato Tambucci, Andrea Senesi, Salvatore Cucchiara

UOC di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Università di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Roma

Il polmone e l'intestino: novità in tema di reflusso gastroesofageo e malattie respiratorie

The lung and the intestine: news about gastroesophageal reflux and respiratory disease

Parole chiave: reflusso gastroesofageo, manifestazioni respiratorie, ALTE, tosse, asma

Keywords: *gastroesophageal reflux, respiratory manifestations, ALTE, cough, asthma*

Riassunto. Il reflusso gastroesofageo (RGE) può essere la causa di sintomi e/o complicanze sia di origine intestinale che extraintestinale, determinando una malattia da RGE (MRGE). Il contatto diretto del materiale refluito e l'attivazione di riflessi vagali rappresentano i meccanismi alla base delle manifestazioni extraintestinali del RGE. Non solo gli episodi di RGE acido ma anche l'ipersensibilità a componenti non acide del RGE potrebbero essere la causa di tali manifestazioni. Attualmente, non esistono dati sufficienti per affermare che la terapia con inibitori di pompa protonica sia sempre risolutiva in pazienti con asma, tosse o altre manifestazioni respiratorie.

Accettato per la pubblicazione l'11 gennaio 2010.

Corrispondenza: Osvaldo Borrelli, UOC di Gastroenterologia ed Epatologia Pediatrica, Università di Roma "La Sapienza", Policlinico Umberto I, Viale R. Elena 324, 00161 Roma; e-mail osvaldo.borrelli@uniroma1.it

Introduzione

Il Reflusso GastroEsophageo (RGE), definito come passaggio di contenuto gastrico in esofago, è un evento fisiologico che avviene durante la giornata sia in lattanti che bambini sani. La maggior parte degli episodi di RGE fisiologico sono di breve durata ed asintomatici, e non si estendono al di sopra dell'esofago distale. La malattia da RGE (MRGE) si verifica quando il contenuto gastrico che refluisce in esofago (o in orofaringe) determina sintomi tali da inficiare la qualità di vita (*troublesome*) e/o complicanze (1). È importante sottolineare come tale definizione sia influenzata dallo sviluppo del bambino e dalle sue capacità comunicative. Infatti, la descrizione della intensità, della localizzazione e della severità dei sintomi non è

valutabile mediante la descrizione dei sintomi effettuata dagli stessi pazienti fino a circa gli otto anni, così come in particolari gruppi di pazienti (p.es. bambini con paralisi cerebrale infantile). Per tale motivo in tali condizioni, la definizione di malattia risulta ancora problematica in quanto essa si basa esclusivamente sui sintomi riportati dai genitori, o da coloro che si occupano dei piccoli pazienti (*caregivers*).

Recentemente, la classificazione dei sintomi e delle complicanze associate alla malattia da RGE è stata ampiamente rivista. È possibile distinguere "sindromi esofagee" e "sindromi extraesofagee", dividendo queste ultime in "associazioni stabilite" e "associazioni possibili" (Figura 1) (1).

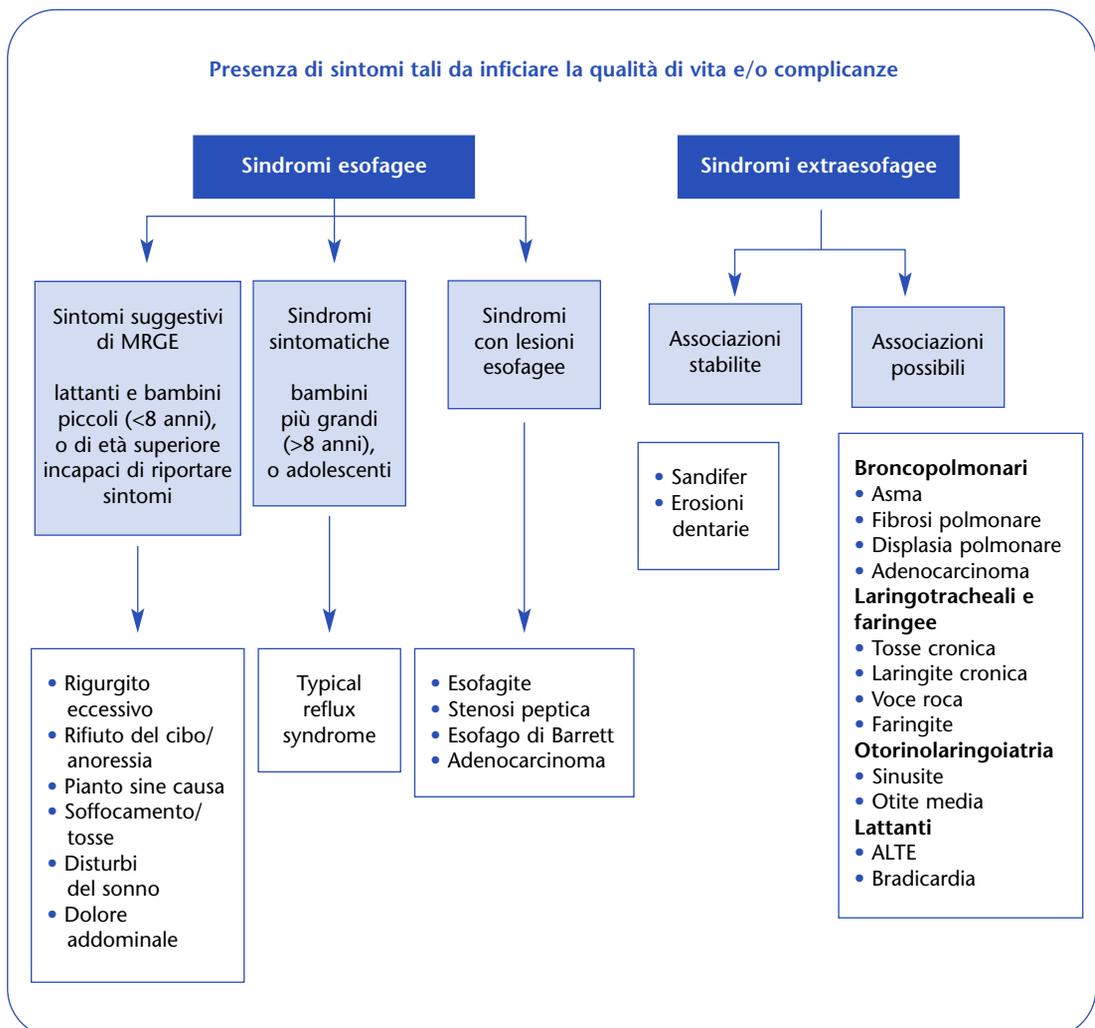


Figura 1 Nuova classificazione della malattia da reflusso gastroesofageo. ALTE, apparent life threatening events; MRGE, malattia da reflusso gastroesofageo. Modificata da Sherman et al. Am J Gastroenterol 2009.

In generale, l'associazione tra la MRGE e manifestazioni respiratorie è stata ampiamente documentata in pazienti adulti. Sintomi respiratori sono presenti in circa il 30% dei pazienti adulti con MRGE, indipendentemente dalla presenza di una esofagite erosiva (2). Inoltre, pazienti adulti con MRGE presentano un rischio di sviluppare manifestazioni polmonari e laringee tre volte superiore alla popolazione generale (3, 4). In età pediatrica, sebbene il RGE sia stato associato a manifestazioni respiratorie acute, quali ALTE (*Apparent Life-Threatening Events*) e stridore laringeo, e disturbi respiratori cronici, quali iper-reattività delle vie aeree, asma, stridore ricorrente, tosse cronica e polmoniti da aspirazione, attualmente non sembra essere possibile stabilire un nesso di causalità (5).

Fisiopatologia

I meccanismi alla base delle manifestazioni extraintestinali del RGE sono stati largamente studiati sebbene ancora oggi non del tutto chiariti. Sono stati ipotizzati differenti meccanismi patogenetici per spiegare come l'RGE possa causare manifestazioni respiratorie, quali l'attivazione di riflessi esofago-tracheo-bronchiali (*reflex theory*), il potenziamento della iperreattività bronchiale pre-esistente (*heightened bronchial reactivity theory*), e la microaspirazione di materiale refluito nelle vie aeree (*reflux theory*) (Figura 2). Fino ad alcuni anni fa, la presenza di acido nel materiale refluito rappresentava il requisito necessario per spiegare l'attivazione di tali meccanismi. L'utilizzo della 24-hr pH-impedenziometria multicanale (pH-MII), in grado di discriminare i

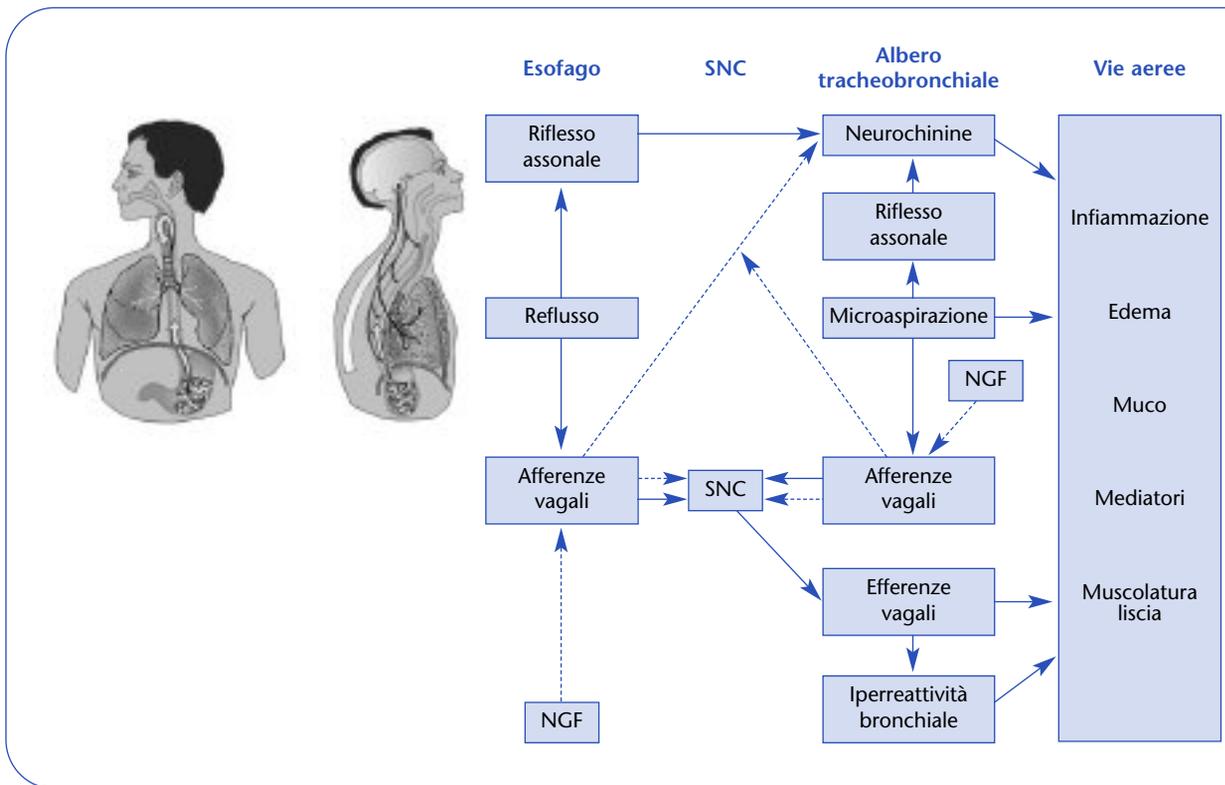


Figura 2 Meccanismi implicati nella patogenesi delle manifestazioni polmonari secondarie a reflusso gastroesofageo. NGF, nerve growth factor; SNC, sistema nervoso centrale.

differenti tipi di reflusso (acido [pH<4], debolmente acido [pH>4<7] e debolmente alcalino [pH>7]), ha permesso di definire l'importante ruolo svolto dai reflussi non-acidi (pH>7) nella genesi delle manifestazioni respiratorie.

La presenza di materiale gastrico refluito in esofago, sia acido che non acido, determina un'attivazione di neuroni afferenti sensoriali, i quali, attraverso il nervo vago, si proiettano a livello del nucleo del tratto solitario localizzato nel pavimento del IV ventricolo (*medulla oblongata*). A tale livello, le informazioni provenienti dalla periferia sono integrate ed elaborate, con una successiva attivazione dei neuroni motori delle vie aeree localizzati a livello del nucleo ambigu e nel nucleo motore dorsale, determinando, dopo l'attivazione delle fibre nervose post-gangliari localizzate nelle vie aeree, una risposta efferente parasimpatica (p.es. bronco-costrizione, tosse) (*reflex theory*) (5). È importante sottolineare come i neuroni afferenti sensoriali attivati in esofago si proiettano anche alle vie aeree, modulando direttamente l'eccitabilità dei neuroni efferenti parasimpatici, ed attivando un riflesso assonale tra l'esofago e le vie aeree

(*local axonal reflex theory*) (6). Inoltre, l'infusione di acido in esofago è in grado di aumentare la reattività neuronale bronchiale (*heightened bronchial reactivity theory*), tale da indurre in soggetti asmatici un aumento della risposta delle vie aeree, quando esposti ad un *trigger* di natura diversa (7). Ad esempio, l'infusione di acido in esofago potenzia l'effetto bronco-costrittivo di un'iperventilazione isocapnica volontaria. Inoltre, la dose di metacolina in grado di ridurre il FEV1 del 20% (PD20) è significativamente più bassa in corso di infusione esofagea di acido rispetto alla infusione di soluzione salina, così come il PD20 si correla in maniera diretta con il numero di episodi di reflussi acidi. Anche in questo meccanismo il nervo vago svolge un ruolo centrale, in quanto l'effetto dell'acido sulla reattività bronchiale è abolito dal pre-trattamento con atropina.

Il contatto diretto del materiale refluito con la mucosa delle alte e basse vie respiratorie determina un intenso processo infiammatorio ed un aumento delle resistenze delle vie aeree (*reflux theory*) (8). Eleganti studi in animali da esperimento hanno dimostrato come l'infusione in esofago di

10 ml di 0.2 N HCL determinasse un aumento della resistenza polmonare del 40%, mentre l'instillazione in trachea di 50 μ l della stessa soluzione aumentasse le resistenze polmonari del 420%. Inoltre, la vagotomia cervicale bilaterale era in grado di bloccare l'effetto del materiale acido sulle resistenze polmonari, indicando un ruolo centrale del nervo vago nella genesi del danno in corso di microaspirazione. Essendo le vie aeree sprovviste dei meccanismi di clearance antireflusso e delle proprietà intrinseche della mucosa esofagea, anche un singolo contatto con il materiale gastrico refluito può determinare un danno mucosale, mentre episodi ripetuti possono indurre rimodellamento delle vie aeree e sviluppo di fibrosi polmonare.

Un ruolo centrale nella genesi delle manifestazioni respiratorie (quali tosse e broncospasmo) è

svolto dai neuroni sensoriali capsaicino-sensibili, contenenti neuropeptidi quali sostanza P, neurokinina A e neurokinina B (tachikinine) (9). L'attivazione di tali neuroni è modulata dalla interazione tra protoni (p.es. H⁺) e recettori transmembrana (vanilloidi di tipo 1), con conseguente aumento del calcio intracellulare. L'aumento del calcio intracellulare determina da un lato il rilascio locale di neuropeptidi, dall'altro una serie di eventi intracellulari, quali modificazioni osmotiche e attivazioni di proteasi, provocando una de-sensibilizzazione cellulare fino alla ablazione morfologica. I neuropeptidi secreti dai neuroni capsaicino-sensibili, agendo sui recettori NK, inducono vasodilatazione, aumento della secrezione di muco, attivazione e reclutamento di cellule infiammatorie (*neuro-inflammatory reflex theory*) (Figura 3) (10).

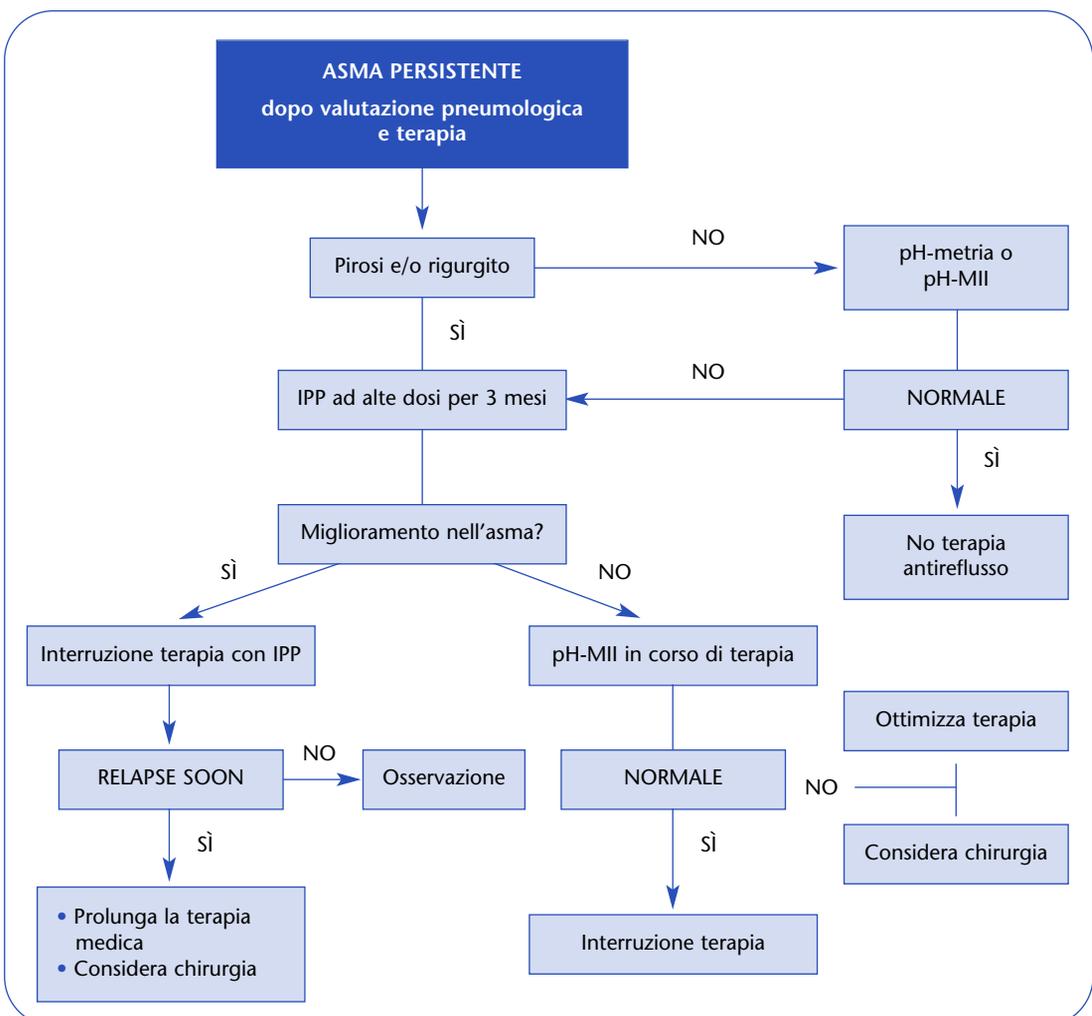


Figura 3 Algoritmo diagnostico in pazienti con asma e sospetta malattia da reflusso gastroesofageo. IPP, inibitori di pompa protonica; MII, Impedenziometria intraluminale multicanale.

Asma

Sebbene l'associazione tra asma e MRGE sia stata ampiamente documentata nella popolazione adulta, i dati disponibili in età pediatrica non riportano una simile evidenza. I meccanismi patogenetici proposti sono stati descritti nella precedente sezione. Nei soggetti asmatici, inoltre, l'iperinflazione polmonare determina lo spostamento del diaframma con la conseguente perdita della sua funzione crurale, e lo spostamento dello Sfintere Esofageo Inferiore (SEI) verso una pressione negativa presente in torace. Come conseguenza, si assiste ad una riduzione della pressione basale del SEI con modificazione, fino alla scomparsa, dell'angolo di His. La cronicità della condizione polmonare comporta un progressivo aumento della pressione negativa intratoracica, con successivo aumento del gradiente pressorio attraverso la giunzione esofago-gastrica, facilitando l'occorrenza di episodi di reflusso.

Sebbene farmaci quali teofillina e β -agonisti inducano una riduzione della pressione dello SEI, essi non sembrano essere associati allo sviluppo di RGE (11), mentre, nei pazienti asmatici adulti la terapia steroidea sembrerebbe promuovere il RGE, sebbene i meccanismi alla base di questo effetto non siano ancora chiari (12).

La stima della prevalenza del RGE in bambini asmatici varia tra il 19,3% e l'80% (13). Tale ampiezza sembra essere il risultato di differenti metodologie utilizzate nella definizione del RGE. Utilizzando un approccio clinico, la prevalenza dei sintomi tipici da reflusso in bambini asmatici riporta la stima più bassa (19,3% e 19,7%), mentre la misurazione quantitativa del materiale refluito mediante pH-metria o pH-impedenziometria multicanale (pH-MII) riporta una prevalenza tra il 35% e l'80%. In 84 lattanti con *wheezing* quotidiano (*happy wheezer*), il 64% presentava una pH-metria patologica, e di essi il 44% non lamentava alcun sintomo da RGE. I sintomi notturni sembrano presentare una particolare associazione con l'RGE. Numerosi studi hanno evidenziato la maggiore utilità della pH-MII rispetto alla sola pH-metria nel dimostrare l'associazione tra episodi di RGE e i sintomi respiratori. In uno studio condotto su un piccolo gruppo di bambini asmatici la pH-MII identificava un maggior numero di episodi di RGE rispetto alla pH-metria, con un aumento degli indici sintomatici, che permettono la quantificazione della associazione tra sintomi ed episodi di reflusso (14).

Sul piano terapeutico, non vi sono dati univoci a supporto dell'utilizzo di *trial* terapeutici empirici con inibitori della secrezione acida, quali Inibitori di Pompa Protonica (IPP), in bambini affetti da asma. In pazienti adulti, la terapia medica e la chirurgia antireflusso riducono la frequenza e la severità degli attacchi asmatici, e permettono di ridurre il dosaggio di broncodilatatori e antinfiammatori utilizzati. Sebbene anche in età pediatrica studi non controllati suggeriscono un'efficacia degli IPP nella riduzione dei farmaci per il controllo della condizione respiratoria, studi in doppio cieco, placebo controllato non hanno mostrato alcuna differenza significativa nella frequenza di sintomi quali *wheezing*, tra bambini trattati con IPP e quelli con placebo (15). Inoltre, l'omeprazolo non sembra determinare alcun miglioramento nella qualità di vita, nella funzionalità respiratoria, e nel ricorso all'uso dei β 2-agonisti in bambini asmatici (16). La Figura 3 riporta un algoritmo per la gestione del bambino e dell'adolescente con asma persistente e sospetta MRGE. La terapia vigorosa con IPP potrebbe raccomandarsi per bambini asmatici con sintomi tipici da reflusso (pirosi e rigurgito). In bambini con sintomi respiratori notturni, dipendenza dalla terapia steroidea, e sintomatologia di difficile controllo (impossibilità a sospendere farmaci antiasmatici), ed in assenza di sintomi tipici da RGE, l'inizio di una terapia a lungo termine (medica e chirurgica) dovrebbe essere sempre preceduta dalla esclusione di altre cause di *wheezing* e dalla esecuzione di una pH-metria o pH-MII, per una valutazione quantitativa e qualitativa del pattern di reflusso (4).

Polmoniti ricorrenti

Complessi meccanismi riflessi assicurano l'elegante coordinazione funzionale tra il tratto gastrointestinale e il sistema respiratorio durante un episodio di reflusso, quali la peristalsi secondaria, il riflesso di contrazione esofago-Sfintere Esofageo Superiore (SES), e il riflesso di chiusura esofago-glottide. L'anomalia di uno dei meccanismi di protezione dell'albero respiratorio nei confronti del materiale gastrico refluito potrebbe intervenire nella genesi delle polmoniti ricorrenti e della fibrosi polmonare interstiziale (37). In uno studio retrospettivo condotto su 238 bambini con polmonite ricorrente, l'RGE è stato considerato responsabile della sintomatologia respiratoria solo nel 6% dei casi, mentre l'aspirazione in corso di deglutizione era ritenuta responsabile di metà dei casi (48%) (17).

Ad oggi, non esistono test che permettano di accertare che l'RGE sia effettivamente la causa di polmoniti ricorrenti. Una pHmetria o pH-MII patologica suggerisce che la polmonite possa essere secondaria a RGE, ma non ne indica la certezza. Viceversa, la presenza di esame pHmetrico o pH-impedenzometrico normale non permette di escludere l'RGE come causa. Infatti, anche brevi episodi che sono nel range di normalità possono associarsi ad aspirazione. Comunque è bene ricordare che l'aspirazione di materiale durante la deglutizione sembra essere molto più frequente rispetto all'aspirazione di materiale refluito (18). L'analisi del liquido di Lavaggio Bronco Alveolare (BAL) e la ricerca in esso di macrofagi alveolari con contenuto lipidico (*Lipid-Laden Macrophages* - LLM) è stato utilizzato come un possibile marker di aspirazione. Sebbene gli LLM abbiano una bassa specificità e sensibilità, interessante è la loro correlazione con il numero di reflussi non-acidi, in particolare quelli che si estendono all'esofago prossimale (19). Differenti riflessi atti a proteggere l'albero respiratorio da episodi di aspirazione di materiale refluito sono attivati da recettori sensibili al pH o alla distensione. Per tale motivo, è ipotizzabile che piccole quantità di materiale non-acido refluito non sia capace di attivare simili recettori, mentre episodi di reflusso acido sono in grado di indurre una protezione eccessiva (i.e. asma, laringite, apnea). Ultimamente, la quantificazione della pepsina nel BAL è stata suggerita come marker per la documentazione del materiale gastrico aspirato, tuttavia anche in tale caso, i valori ottenuti in pazienti con polmoniti ricorrenti si sovrappongono a quelli dei controlli (20).

Non esistono attualmente dati sull'approccio terapeutico migliore da usare in questi pazienti. Sebbene sia la terapia medica che l'approccio chirurgico si siano dimostrati utili nel ridurre gli episodi di RGE e quindi i sintomi di MRGE, il trattamento chirurgico antireflusso non sembra ridurre la frequenza di ospedalizzazione per sintomi respiratori. Uno studio condotto su 1142 bambini sottoposti a chirurgia antireflusso divisi in tre gruppi in base all'età al momento dell'intervento (<1, 1-3 anni e 4-19 anni) ha dimostrato un leggero beneficio dell'intervento chirurgico in tutti i pazienti. Osservando con attenzione i dati, si rileva che tale beneficio si riduceva con l'aumentare dell'età di intervento, con un maggior numero di eventi respiratori legati al reflusso nei bambini operati dopo i

4 anni di età rispetto a quelli operati prima, ed una maggiore frequenza di eventi respiratori in coloro che presentavano ritardo di sviluppo neuro-psichico, indicando la necessità di una chiara e precisa indicazione all'approccio chirurgico in questo ultimo gruppo di pazienti (21). Infatti, la terapia chirurgica non si è dimostrata in grado di modificare il rischio di polmoniti da aspirazione in bambini con interessamento neurologico, e un approccio mediante nutrizione gastroduodenale sembra essere una valida alternativa, anche in base al maggior rischio di infezioni a cui sono esposti i pazienti trattati con una prolungata terapia antiacida (22, 23). Comunque, sebbene non esistano prove certe di un'associazione tra RGE e malattie polmonari, le attuali linee guida suggeriscono che in pazienti con severa alterazione della funzione respiratoria, in cui è elevato il sospetto di una concomitante MRGE, la terapia chirurgica antireflusso sembra poter prevenire un ulteriore peggioramento clinico. Nei casi in cui la funzione polmonare risulta essere minimamente compromessa, si può prendere in considerazione una terapia medica prolungata con IPP. Infine, un *trial* iniziale con nutrizione nasogastrica viene inoltre indicato come un mezzo utile ad escludere le aspirazioni in corso di deglutizione, mentre la nutrizione naso-digunale è considerata utile per stabilire se il paziente possa trarre beneficio dalla terapia chirurgica.

ALTE

Un capitolo a parte merita l'RGE associato ad ALTE (*Apparent Life Threatening Events*). La letteratura sulla relazione tra RGE e apnea o ALTE è contraddittoria a causa dei differenti criteri utilizzati per la definizione di apnea, per l'eterogeneità della metodologia utilizzata per la quantificazione del RGE, e per l'eterogeneità delle popolazioni studiate. Per molti anni si è considerata un'assunzione certa la relazione causale tra RGE ed apnea. La prevalenza di emesi in lattanti con ALTE oscillava tra il 60% e l'80%, mentre una pHmetria patologica era riportata nel 40-80% dei casi (4). Utilizzando come strumento diagnostico la pH-MII, recenti studi su lattanti hanno evidenziato come esista una scarsa relazione temporale tra episodi di apnea ed episodi di RGE (24, 25), sebbene in neonati prematuri sia stata documentata un'associazione tra episodi di apnea di lunga durata (>30 sec) e reflussi acidi (26). In generale, al

momento non è possibile stabilire una chiara relazione di causa-effetto tra RGE e apnea patologica, sebbene vi siano robuste evidenze sulla capacità da parte di materiale acido di stimolare un'apnea centrale mediante l'attivazione di afferenze nervose a livello faringeo, laringeo ed esofageo. Indubbiamente, in lattanti selezionati una chiara relazione temporale è dimostrata sia dalla clinica che dall'esecuzione di test diagnostici. Viene quindi raccomandata l'esecuzione di una pHmetria o pH-MII associata a polisonnografia come indagine diagnostica.

Non vi sono attualmente evidenze che supportino l'utilizzo della terapia con inibitori della secrezione acida in lattanti con ALTE. È stato infatti osservato che gli episodi di ALTE diminuiscono con l'età e senza alcuna terapia nella maggior parte dei casi. Viene invece considerato teoricamente efficace nel ridurre la frequenza e il volume dei rigurgiti l'ispessimento delle pappe. Gli unici episodi di ALTE che sembrano migliorare con la terapia antireflusso sono quelli associati ad emesi (vomito/rigurgito) postprandiale. La chirurgia antireflusso è invece considerata un approccio adeguato in quei rari casi in cui le ALTE siano chiaramente correlate a RGE e chiaramente pericolose per la vita. Inoltre, è opportuno ricordare che in casi selezionati (lattanti con elevato rischio di aspirazione del materiale gastrico refluito) è indicata una posizione prona durante il sonno in associazione al monitoraggio cardiorespiratorio.

Fibrosi cistica

La presenza di RGE è comune nei pazienti affetti da fibrosi cistica e sembra essere un fattore favorente la progressiva riduzione della funzionalità polmonare. In età pediatrica la prevalenza del RGE acido in bambini con fibrosi cistica è stimata tra il 58% e l'86%, e circa la metà di essi non presenta alcun sintomo tipico della MRGE, quali rigurgito e pirosi (27, 28). In passato, la fisioterapia respiratoria, in particolare il drenaggio posturale con l'inclinazione della testa verso il basso, e la tosse continua sono stati considerati meccanismi fondamentali nello sviluppo del RGE in pazienti affetti da fibrosi cistica, mediante un incremento del gradiente pressorio addominale-toracico. Ma i dati in letteratura sono discordanti.

L'RGE sembra essere associato ad un peggioramento del danno polmonare, ed il meccanismo

alla base sembra essere l'aspirazione del contenuto gastrico refluito. I pazienti adulti con fibrosi cistica precedentemente sottoposti a trapianto polmonare, presentano nel liquido di lavaggio bronco-alveolare *markers* di aspirazione del gastrica, quali pepsina ed acidi biliari (29). Simile aumento è stato riscontrato anche in pazienti adulti non trapiantati (30). Recentemente, Blondeau e colleghi hanno analizzato in un gruppo di 24 bambini affetti da fibrosi cistica le caratteristiche dell'RGE, in particolare la composizione e la sua associazione con la tosse. A tale scopo la misurazione dell'RGE è stata eseguita mediante pH-MII, e la simultanea manometria gastrica è stata utilizzata per identificare l'esatta relazione tra la tosse e gli episodi di reflusso. Gli autori hanno riscontrato un'elevata prevalenza di RGE in questo gruppo di pazienti (66,7%), e la quasi totalità degli episodi di reflusso, sia acido che non acido, precedeva o non era associato alla tosse. Inoltre, non è stata riscontrata alcuna associazione significativa tra RGE e funzionalità polmonare. Un dato importante emerso da questo studio è che circa i 2/3 degli episodi di reflusso sono di tipo acido (pH <4), il 37% degli episodi di RGE sono di tipo debolmente acido (pH >4 <7), e solo lo 0,3% debolmente alcalini (>7), a riprova del fatto che i soggetti affetti da fibrosi cistica hanno una aumentata secrezione acida (31). È però opportuno sottolineare come la presenza di una percentuale di reflussi non acidi (pH >4) e la dimostrazione di acidi biliari nella saliva nel 35% dei bambini arruolati confermi il riscontro nella popolazione adulta della presenza nel materiale refluito di una componente di reflusso duodeno-gastrico e di un aumentato rischio di aspirazione.

Alla luce di questi dati (aumento del reflusso acido), in bambini affetti da fibrosi cistica e sospetta MRGE si può suggerire un intenso trattamento con inibitori di pompa protonica. Naturalmente, le terapie disponibili non hanno alcuna efficacia sui reflussi non-acidi, e la chirurgia antireflusso, dimostratasi efficace nei pazienti adulti, non sembra al momento presentare la stessa validità in età pediatrica.

Tosse

La tosse cronica è un sintomo debilitante di comune riscontro nella popolazione pediatrica, e rappresenta uno dei motivi più frequenti per cui i genitori dei piccoli pazienti richiedono un consulto

medico. Mentre in età adulta il ruolo della MRGE nella genesi della tosse cronica è ampiamente accettato, in età pediatrica vi sono limitate evidenze a supporto di tale relazione. In età pediatrica, la prevalenza di tale associazione oscilla tra il 15% e il 45% (32).

Negli ultimi anni, l'utilizzo della pH-MII ha enfatizzato il ruolo dei reflussi non acidi sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica (Figura 4). Quali siano i meccanismi in grado di attivare il riflesso tussigeno solo in alcuni pazienti non sono al momento conosciuti. L'estensione prossimale in esofago del materiale gastrico refluito sembra svolgere un ruolo centrale nella genesi della tosse

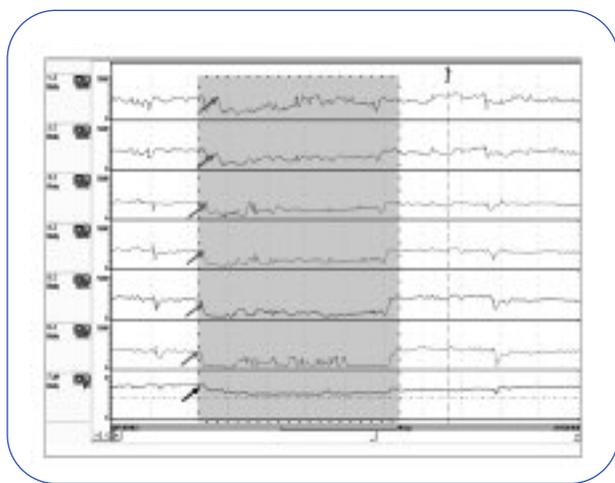


Figura 4 Tracciato pH-impedenzometrico in un bambino di 8 anni affetto da tosse cronica associata a reflusso gastroesofageo. I primi 6 canali registrano le variazioni di impedenza, mentre il canale 7 riporta le variazioni di pH. È possibile notare un episodio di reflusso gastroesofageo debolmente acido ($\text{pH} >4 <7$) che si estende a livello dell'esofago prossimale. I canali di impedenziometria rilevano il passaggio del bolo in senso retrogrado (reflusso, frecce grigie) associate ad una riduzione del pH che non scende sotto i valori di 4 ($\text{pH} >4 <7$, freccia nera). L'episodio di tosse si verifica immediatamente dopo l'episodio di reflusso.

cronica, sebbene non tutti gli autori concordino (33). Il nostro gruppo ha studiato mediante pH-MII una popolazione di 45 bambini con tosse cronica (dati personali). Venti bambini con MRGE ed esofagite erosiva sono stati usati come gruppo controllo. Del gruppo dei bambini con tosse cronica 24 avevano episodi di tosse correlati all'RGE mentre in 21 non vi era correlazione. I gruppi di bambini con tosse correlata a RGE e di quelli con esofagite erosiva presentavano un numero superiore di episodi totali di RGE sia acidi che non acidi e un aumentato numero di episodi di RGE che raggiungevano l'esofago prossimale rispetto al gruppo con tosse non correlata all'RGE. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i pazienti con tosse e reflusso e quelli con esofagite erosiva, non confermando il ruolo dell'estensione prossimale nella genesi del riflesso tussigeno.

Una recente metanalisi non supporta l'utilizzo di una terapia empirica con IPP in pazienti con tosse cronica (34). Tuttavia la terapia con IPP è indicata dopo una diagnosi strumentale adeguata (pH-metria o pH-MII), che permetta anche l'identificazione del *pattern* di reflusso (acido, debolmente acido e debolmente alcalino), e la sua efficacia sembra essere correlata al grado d'inibizione acida (dosaggi elevati) e alla durata della terapia (almeno 3 mesi).

Conclusioni

L'associazione tra l'RGE e manifestazioni respiratorie rappresenta ancora oggi un'intrigante area sia clinica che di ricerca. Un'accurata valutazione diagnostica mediante l'utilizzo di tecniche strumentali adeguate, quali pHmetria o pH-MII, è necessaria per la valutazione di tale associazione. Gli IPP e la terapia chirurgica antireflusso rappresentano ad oggi le uniche terapie disponibili.

Bibliografia

1. Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, et al. *A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population.* Am J Gastroenterology 2009; 104: 1278-1295.
2. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J, et al. *Prevalence of extraesophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGerd study.* Aliment Pharmacol Ther 2003; 17: 1515-1520.
3. Locke GR III, Talley NJ, Fett SL, et al. *Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota.* Gastroenterology 1997; 112: 1448-1456.
4. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. *Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society of Pediatric, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 49: 498-547.
5. Wright RA, Miller SA, Corsello BF. *Acid-induced esophagobronchial cardiac reflexes in humans.* Gastroenterology 1990; 99: 71-73.
6. Fischer A, Canning BJ, Udem BJ, Kummer W. *Evidence for an esophageal origin of VIP-IR and NO synthase-IR nerves innervating the guinea pig trachealis: a retrograde neuronal tracing and immunohistochemical analysis.* J Comp Neurol 1998; 394: 326-334.
7. Wu D-N, et al. *Effects of esophageal acid perfusion on airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma.* Chest 2000; 118: 1553-1556.
8. Harding SM, Schan CA, Guzzo MR, Alexander RW, Bradley LA, Richter JE. *Gastroesophageal reflux-induced bronchoconstriction. Is microaspiration a factor?* Chest 1995; 108: 1220-1227.
9. Ricciardolo FL, et al. *Bronchoconstriction induced by citric acid inhalation in guinea pigs: role of tachykinins, bradykinin, and nitric oxide.* Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 557-562.
10. Canning BJ. *Inflammation in asthma: the role of nerves and the potential influence of gastroesophageal reflux disease.* In: Stein MR, ed. *Gastroesophageal Reflux Disease. Lung Biology in Health and Disease*, vol. 129. New York: Marcel Dekker; 1999: 19-54.
11. Sontag SJ, O'Connell S, Khandelwal S, et al. *Most asthmatics have gastroesophageal reflux with or without bronchoalveolar therapy.* Gastroenterology 1990; 99: 613-620.
12. Lanzenby Jp, Guzzo MR, Harding SM, et al. *Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma.* Chest 2002; 121: 625-634.
13. Tolia V, Vandenplas Y. *Systematic review: the extra-esophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children.* Aliment Pharmacol Ther 2009; 29: 258-272.
14. Condino AA, Sandheimer J, Pan Z, et al. *Evaluation of gastroesophageal reflux in pediatric patients with asthma using impedance-phmonitoring.* J Pediatr 2006; 149: 216-219.
15. Stordal K, Johannesdottir GBG, Bentsen BS, et al. *Acid suppression does not change respiratory symptoms in children with asthma and gastroesophageal reflux disease.* Arch Dis Child 2005; 90: 956-960.
16. Scarupa MD, Mori N, Caminga BJ. *Gastroesophageal reflux disease in children with asthma: treatment implications.* Paediatr Drugs 2005; 7: 177-186.
17. Sheikh S, Allen E, Shell R, et al. *Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants.* Chest 2001; 120: 1190-1195.
18. Owayed AF, Campbell DM, Wang EE. *Underlying causes of recurrent pneumonia in children.* Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 190-194.
19. Borrelli O, Battaglia M, Galos F, et al. *Non-acid gastro-oesophageal reflux in children with suspected pulmonary aspiration.* Dig Liv Dis 2009, in press.
20. Starosta V, Kitz R, Hartl D, et al. *Bronchoalveolar pepsin, bile acids, oxidation, and inflammation in children with gastroesophageal reflux disease.* Chest 2007; 132: 1557-1564.

- 21.** Goldin AB, Sawin R, Seidel KD, et al. *Do antireflux operations decrease the rate of reflux-related hospitalizations in children?* Pediatrics 2006; 118: 2326-2333.
- 22.** Wales PW, Diamond IR, Dutta R, et al. *Fundoplication and gastrostomy versus image-guided gastrojejunal for enteral feeding in neurologically impaired children with gastroesophageal reflux.* J Pediatr Surg 2002; 37: 407-412.
- 23.** Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, et al. *Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs.* JAMA 2004; 292: 1955-1960.
- 24.** Mousa H, Woodley FW, Metheney M, et al. *Testing the association between gastroesophageal reflux and apnea in infants.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 41: 169-177.
- 25.** Peter C, Sprodowski N, Bohnhorst B, et al. *Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship.* Pediatrics 2002; 109: 8-11.
- 26.** Magista AM, Indrio F, Baldassarre M, et al. *Multichannel intraluminal impedance to detect relationship between gastroesophageal reflux and apnea of prematurity.* Dig Liv Dis 2007; 39: 216-221.
- 27.** Malfroot A, Dab I. *New insight on gastroesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow-up.* Arch Dis Child 1991; 66: 1339-1345.
- 28.** Gustafsson PM, Fransson SG, Kjellman NI, et al. *Gastroesophageal reflux and severity of pulmonary disease in children with cystic disease.* Scand J Gastroenterol 1991; 26: 449-456.
- 29.** Blondeau K, Dupont LJ, Mertens V, et al. *Gastro-oesophageal reflux and aspiration of gastric contents in adult patients with cystic fibrosis.* Gut 2008; 57: 1049-1055.
- 30.** Blondeau K, Mertens V, Vanaudenaerde BA, et al. *Gastro-oesophageal reflux and gastric aspiration in lung transplant patients with or without chronic rejection.* Eur Respir J 2008; 31: 707-713.
- 31.** Blondeau K, Pauwels A, Dupont L, et al. *Characteristics of Gastroesophageal Reflux and Potential Risk of Gastric Content Aspiration in Children With Cystic Fibrosis.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2009; 2 [e-pub ahead of print]
- 32.** Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, et al. *Associated factors in children with chronic cough.* Chest 2009; 136: 811-815.
- 33.** Sifrim D, Dupont LJ, Blondeau K, Zhang X, Tack J, Janssens J. *Weakly acidic reflux in patients with chronic unexplained cough during 24 hour pressure, pH, and impedance monitoring.* Gut 2005; 54: 449-454.
- 34.** Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney JL. *Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults.* Cochrane Database Syst Rev 2006; (4): CD004823.

Francesco Zulian, Mattia Parolin

Centro Regionale di Reumatologia Pediatrica, Azienda Ospedaliera, Università di Padova

Polmone e malattie reumatiche del bambino

The lung in the rheumatic diseases of childhood

Parole chiave: Lupus eritematoso sistemico, dermatomiosite giovanile, sclerosi sistemica, granulomatosi di Wegener, sindrome di Churg-Strauss, artrite idiopatica giovanile

Keywords: *systemic Lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, systemic sclerosis, Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, juvenile idiopathic arthritis*

Riassunto. Il coinvolgimento respiratorio nelle malattie reumatiche dell'infanzia è un'evenienza relativamente frequente, che si può ritrovare principalmente in tre gruppi di patologie: le connettiviti, alcune vasculiti e l'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG). La frequenza del coinvolgimento è variabile ed è maggiore nelle connettiviti e nelle vasculiti, minore in corso di AIG. I quadri clinici possono essere molteplici e variabili, sia come manifestazioni che come gravità, andando da forme subcliniche a quadri gravi, tali da richiedere talvolta trattamenti intensivi. Nel gruppo delle connettiviti vengono considerate il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la Dermatomiosite Giovanile (DMG) e la sclerodermia. Si tratta di patologie in cui il coinvolgimento polmonare è molto frequente e può causare varie complicanze che possono arrivare fino al decesso, come nel caso della sclerosi sistemica. I test di funzionalità respiratoria e la TAC ad alta risoluzione (HRCT) rappresentano utili strumenti per la diagnosi ed il follow-up di queste complicanze. Le vasculiti ad interessamento polmonare riguardano quelle che interessano i vasi di piccolo calibro e sono rappresentate principalmente dalla granulomatosi di Wegener e dalla sindrome di Churg-Strauss. Sono patologie rare nell'età pediatrica in cui i test di funzionalità respiratoria trovano scarso impiego mentre molto più utili sono le indagini morfologiche, come la TAC o il Bronco Lavaggio Alveolare (BAL). Nella AIG l'interessamento polmonare è meno frequente e grave rispetto alle altre malattie reumatiche. L'AIG sistemica è la forma che maggiormente si complica con un coinvolgimento polmonare rappresentato dalla pleurite o, più raramente dall'alveolite. Tuttavia, anche nelle altre forme di AIG, è possibile riscontrare lievi alterazioni dei parametri di funzionalità respiratoria anche in assenza di sintomi respiratori.

Accettato per la pubblicazione l'11 gennaio 2010.

Corrispondenza: Dott. Francesco Zulian, via Giustiniani 3, 35128 Padova;
e-mail: zulian@pediatria.unipd.it

Premessa

Il coinvolgimento respiratorio nelle malattie reumatiche dell'infanzia è un'evenienza relativamente frequente, specie nelle connettiviti, quali la dermatomiosite, il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e la sclerodermia sistemica o alcune vasculiti. Nel caso dell'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG), patologia più localizzata a livello articolare, il coinvolgimento respiratorio è meno frequente, anche se possibile. I quadri clinici di coinvolgimento polmonare in corso di malattie reumatiche possono essere variabili, sia come manifestazioni che come gravità, andando da forme asintomatiche o subcliniche in

cui è possibile riscontrare solo un'alterazione dei test di funzionalità respiratoria, a quadri decisamente più impegnativi sul piano clinico e prognostico come le polmoniti interstiziali, l'ipertensione polmonare, l'emorragia polmonare, l'embolia e l'infarto. L'*outcome* di queste forme è variabile e dipende sia dalla patologia sottostante che da eventuali comorbidità presenti o dalla tempestività nella diagnosi. Considerando l'argomento in maniera sistematica, è possibile suddividere le patologie reumatiche con interessamento polmonare in tre distinte tipologie: connettiviti, vasculiti e artrite idiopatica giovanile.

Connettiviti

Le connettiviti rappresentano un gruppo di patologie caratterizzate da alterazioni infiammatorie che coinvolgono costituenti ubiquitari dell'organismo rappresentati dal tessuto connettivo e muscolare. Esse comprendono il Lupus Eritematoso Sistemico, la dermatomiosite giovanile e la sclerodermia.

Le complicanze polmonari che si possono riscontrare in tali disordini sono spesso simili sul piano clinico, radiologico e istologico. Per fare un esempio, la fibrosi polmonare che riscontriamo nel LES, della sclerosi sistemica o nella dermatomiosite giovanile è indistinguibile dal punto di vista isto-patologico. Tuttavia i meccanismi fisiopatologici che la determinano sono differenti andando da reazioni granulomatose, a processi vasculitici, a reazioni da immunocomplessi (1).

Lupus Eritematoso Sistemico

Il Lupus Eritematoso Sistemico è una patologia autoimmune sistemica con decorso variabile in cui periodi di remissione si alternano a fasi di riattivazione. Si caratterizza dall'interessamento infiammatorio di vasi e del tessuto sottocutaneo e può coinvolgere diversi organi, come il rene, la cute, il sistema nervoso centrale e l'apparato respiratorio. Inoltre il LES si può associare alla cosiddetta sindrome da anti-fosfolipidi, che può anch'essa essere responsabile di alterazioni respiratorie.

Le manifestazioni cliniche di coinvolgimento polmonare nel LES possono andare da forme a minore severità, come la pleurite, a condizioni che possono minacciare la vita del paziente come l'emorragia polmonare (2). Le manifestazioni polmonari in corso di LES sono riassunte in *Tabella 1* (3, 4). Sintomi respiratori come la tosse, il dolore toracico, la dispnea, l'ortopnea e le alterazioni radiologiche sono presenti nel 50% dei pazienti con LES (4, 5). La più comune manifestazione respiratoria alla diagnosi è la pleurite (35% dei pazienti), talvolta associata a pericardite. Il dolore pleurítico può essere accompagnato o meno da versamento, ed essere unilaterale o bilaterale. Nel liquido di toracentesi si riscontrano anticorpi antinucleo (ANA) e anti-DNA nativo. Il trattamento della pleurite dipende dalla severità dei sintomi: piccoli versamenti non richiedono in genere particolari trattamenti, se non l'utilizzo di corticosteroidi. Procedure invasive come la toracentesi sono raramente necessarie.

La polmonite lupica, altra manifestazione meno frequente, si presenta con tosse, dispnea, dolore pleurítico, emottisi e, nei casi più gravi, ipossia. Si caratterizza da un infiltrato acinare alle basi, associato o meno ad aspetti di atelettasia. Il quadro radiologico può dimostrare aspetti a vetro smerigliato ed aree di consolidamento. Nel LES le polmoniti possono essere anche di origine infettiva, talvolta causate da agenti opportunistici, come conseguenza dei trattamenti immunosoppressivi cui sono sottoposti i pazienti.

Il LES è anche causa di polmonite interstiziale che si presenta con tosse, dispnea ed intolleranza allo sforzo fisico.

Una grave, seppur rara, complicanza polmonare del LES è l'emorragia polmonare, presente nell'1-5% dei casi. Le caratteristiche cliniche non sono specifiche: l'improvvisa insorgenza di dispnea, tachipnea e anemizzazione acuta e sintomatica sono riscontri caratteristici. L'emottisi non sempre è presente e la mortalità varia dal 50% al 90%.

In questi casi la TAC ad alta risoluzione è uno strumento sensibile e poco invasivo per valutarne la severità. Il quadro tipico è quello a vetro smerigliato e nelle fasi più avanzate si può riscontrare una fibrosi più o meno diffusa e alterazioni a favo d'ape. La diagnosi, nei casi dubbi, può essere confermata dal Broncolavaggio Alveolare (BAL).

Il LES, inoltre, può determinare un quadro di disfunzione diaframmatica, che si caratterizza soprattutto da dispnea, in alcuni casi progressiva, con riscontro radiologico di un sollevamento del diaframma e conseguente atelettasia alle basi.

Nella sindrome da antifosfolipi, associata al LES,

Tabella 1 Manifestazioni polmonari riportate in corso di Lupus eritematoso sistemico giovanile (in ordine di frequenza).

Coinvolgimento polmonare	Frequenza
Alterazione tests di funzionalità respiratoria senza manifestazioni cliniche	60%
Pleurite	27-35%
Disfunzione diaframmatica	13%
Infiltrati polmonari/atelettasia	13%
Polmonite lupica	9%
Pneumotorace	9%
Ipertensione polmonare	7%
Polmonite interstiziale/fibrosi	6%
Emorragia polmonare	1-5%
Infezioni polmonari	frequenti

vengono prodotti autoanticorpi contro i complessi fosfolipide-proteina. In questa condizione vi è un elevato rischio di sviluppare trombosi a carico del circolo venoso e arterioso di vari organi, tra cui il polmone, con quadri di infarto polmonare ed embolia polmonare come conseguenza di trombosi venosa profonda degli arti inferiori (6).

Il trattamento delle complicanze sopracitate è soprattutto sintomatico e si avvale dell'utilizzo di alte dosi di corticosteroidi con eventuale ossigeno-terapia o ventilazione meccanica e, nei casi più severi, plasmateresi. Nel corso del *follow-up*, al fine di ridurre gradualmente l'utilizzo degli steroidi, è importante associare trattamenti immunosoppressivi quali la ciclofosfamida, il metotrexate o il mofetil micofenolato.

Dermatomiosite giovanile

La DermatoMiosite Giovanile (DMG) è una connettivite caratterizzata da un'inflammatione a carattere vasculitico della muscolatura striata, della cute e di vari organi, incluso il polmone.

L'interessamento respiratorio in corso di DMG è soprattutto la conseguenza di un'ipostenia della muscolatura toracica, del diaframma e dei muscoli respiratori accessori; questo determina un quadro di bradipnea con respiro superficiale e tendenza allo sviluppo di un'insufficienza respiratoria con ipercapnia.

Il riscontro di tosse non produttiva può essere la prima spia di una polmonite interstiziale, presente in circa il 15% dei casi (Figura 1). Questa può assumere un andamento così aggressivo da necessitare di interventi di assistenza respiratoria particolarmente invasivi e complessi come l'ECMO (7). È stato recentemente riportato che un incremento dei livelli circolanti di IL-6 è un utile marker per il precoce riconoscimento di una polmonite interstiziale e un indice predittivo per lo sviluppo di tale complicanza (8). Nei casi più gravi, l'insorgenza di una dispnea espiratoria può essere dovuta a polmonite *ab-ingestis* conseguente alla dismotilità faringea nel corso dei processi di deglutizione. Talvolta si possono riscontrare forme infettive conseguenti al ristagno di secrezioni nelle vie aeree per la scarsa efficacia del meccanismo della tosse. Altre complicanze riportate in letteratura, ma fortunatamente più rare, sono costituite da alterazioni delle piccole vie aeree quali la bronchiolite obliterante (9), il pneumotorace spontaneo ed il pneumomediastino (10).



Figura 1 Polmonite interstiziale con aree di alveolite ed ampie cisti aeree in una paziente di 5 anni con dermatomiosite giovanile (TAC ad alta definizione).

Nella DMG i test di funzionalità respiratoria dimostrano un quadro di patologia restrittiva con riduzione alla diffusione del Monossido di Carbonio (CO). Come per il LES, anche nella DMG, sono stati riportati casi di pazienti del tutto asintomatici con lievi alterazioni radiologiche o funzionali.

La terapia delle complicanze polmonari nella DMG è la stessa della malattia di base e comprende l'utilizzo di corticosteroidi, anche ad alte dosi in boli endovena, e, nei casi più gravi, immunoglobuline endovena e agenti immunosoppressivi come metotrexate, ciclosporina e azatioprina (11).

Sclerodermia Giovanile

La Sclerodermia Giovanile (SG) comprende condizioni cliniche diverse il cui elemento unificante è la presenza di indurimento della cute dovuto a processi di fibrosi. Esistono due tipi di sclerodermia: la sclerodermia localizzata, più frequente in età pediatrica, dove il processo è quasi esclusivamente limitato alla cute, e la sclerosi sistemica, più rara, dove si assiste ad un coinvolgimento anche degli organi interni (12).

La sclerodermia localizzata in genere non è associata ad alterazioni respiratorie, salvo in alcuni casi dove estese aree d'indurimento a livello della gabbia toracica, come nella *morphea pansclerotica*, possono limitare in modo significativo la dinamica respiratoria (13).

Nella sclerosi sistemica le manifestazioni polmonari sono frequenti e molteplici, e comprendono la fibrosi polmonare, l'ipertensione polmonare, l'insufficienza meccanica legata alla fibrosi cutanea del

torace, la disfunzione diaframmatica e infine le forme di polmonite *ab-ingestis* legate alla incontinenza sfinteriale o dismotilità esofagea (14). L'ipertensione polmonare è una complicanza legata sia alla fibrosi polmonare che ad una alterazione primitiva dei vasi polmonari in assenza di alterazioni parenchimali (15).

Le anomalie della funzionalità polmonare nei pazienti con sclerosi sistemica sono rappresentate da un difetto restrittivo di ventilazione che consiste in una riduzione del FEV1, FVC e della diffusione alveolo-capillare del CO, con valori normali di FEV1/FVC. In alcuni casi si possono riscontrare ostruzioni del flusso aereo.

La TAC polmonare ad alta risoluzione (HRCT) permette di stimare e quantificare il danno parenchimale. L'aspetto iniziale è quello a vetro smerigliato che consegue ad un quadro di alveolite (Figura 2). Successivamente si possono sviluppare alterazioni reticolonodulari "a favo d'ape", che nel tempo possono assumere l'aspetto di lesioni cistiche. Le alterazioni presenti all'HRCT sono spesso correlate ad alterazioni dei parametri funzionali indicando come FEV1, FVC e DLCO siano un strumento utile e poco invasivo per evidenziare precocemente un coinvolgimento polmonare e per seguirne poi l'evoluzione nel tempo (16). Con il broncolavaggio alveolare si può valutare sia l'entità dell'infiammazione a livello polmonare che la possibile presenza di complicanze infettive. Tuttavia, per la sua particolare invasività, questa tecnica è sempre meno utilizzata nella pratica clinica.

Un recente studio multicentrico ha dimostrato che le complicanze polmonari rappresentano la

più comune causa di morte in pazienti con sclerosi sistemica giovanile (17).

Il trattamento si avvale dell'utilizzo di corticosteroidi sistemici e ciclofosfamide. Un grande miglioramento nella prognosi di questi pazienti si è ottenuto con l'ausilio di vasodilatatori quali i farmaci calcio antagonisti, le prostaglandine, il sildenafil ed il bosentan (15).

Vasculiti ad interessamento polmonare

Le vasculiti con alterazioni polmonari sono quelle che interessano per lo più i piccoli vasi (arteriole, venule e capillari) e comprendono la granulomatosi di Wegener e la sindrome di Churg-Strauss. Tuttavia anche vasculiti dei vasi di medio calibro (malattia di Kawasaki o Panarterite nodosa) e grosso calibro (sindrome di Takayasu) possono occasionalmente interessare il polmone. Fatta eccezione per la sindrome di Kawasaki, le altre vasculiti sono tutte piuttosto rare (18, 19).

Granulomatosi di Wegener

La granulomatosi di Wegener è una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi caratterizzata da un'infiammazione a carattere granulomatoso dell'apparato respiratorio cui si può associare una glomerulonefrite.

Essa interessa sia il tratto respiratorio superiore che inferiore. Per quanto riguarda le vie aeree superiori è possibile riscontrare rinite crostosa cronica, scolo nasale purulento o epistassi, sinusite e deformazione a sella del naso legata ad una degenerazione del setto cartilagineo (Figura 3). A livello laringo-tracheale l'infiammazione, specie in età pediatrica, può determinare stenosi sottoglottica con stridore inspiratorio come conseguenza sia dell'attività di malattia che come esito cicatriziale. Quando è interessato il tratto respiratorio inferiore si possono avere sintomi quali tosse, emottisi o dispnea. La complicanza più temibile è comunque l'emorragia alveolare massiva, che seppur rara, può mettere in serio pericolo la vita del paziente (20).

L'esecuzione di una TAC del torace permette di evidenziare noduli, cavitazioni e infiltrati. Tali lesioni tendono a migliorare con la terapia che è costituita dall'utilizzo di ciclofosfamide associata a corticosteroidi. Possono essere anche utilizzati altri farmaci immunosoppressori come azatioprina e metotrexate. Recentemente le terapie con agenti



Figura 2 Alveolite alla base polmonare destra in una paziente di 11 anni con sclerosi sistemica giovanile (TAC ad alta definizione).

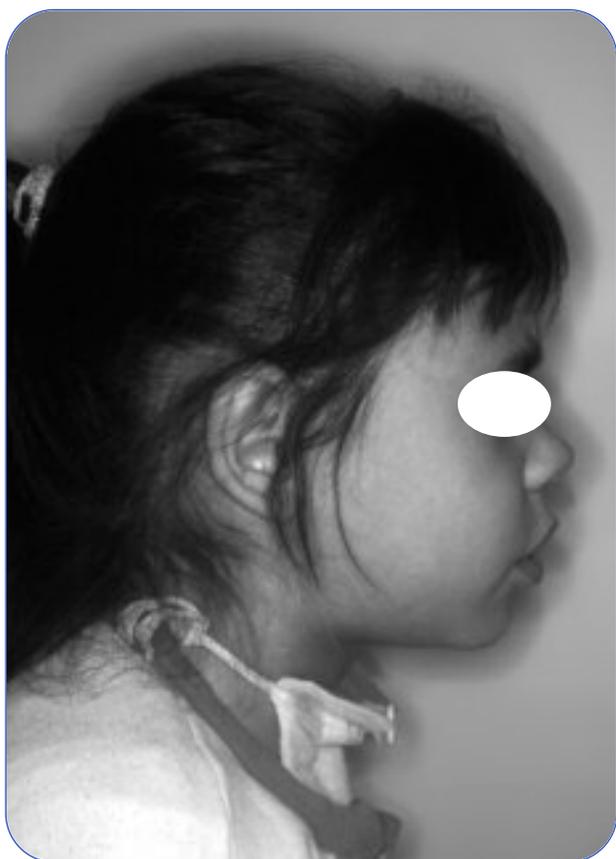


Figura 3 Classico aspetto del “naso a sella” in una paziente di 8 anni con granulomatosi di Wegener. È evidente la tracheotomia praticata per evitare i frequenti episodi di insufficienza respiratoria dovuti a stenosi sottoglottica.

biologici quali l'anti-CD20, Rituximab, o anti-TNF, infliximab, si sono dimostrate di valido aiuto soprattutto per le forme refrattarie o recidivanti (21).

I test di funzionalità respiratoria possono essere utili sul piano diagnostico; in particolare, la valutazione del picco di flusso espiratorio può rivelare precocemente lo sviluppo di una stenosi sotto-glottica.

Sindrome di Churg-Strauss

La sindrome di Churg-Strauss, o angioite granulomatosa allergica, è una vasculite granulomatosa ad interessamento multi-organo, con frequente coinvolgimento polmonare. Una storia di asma e/o rinite allergica può precedere di anni l'esordio della vasculite. Per molti aspetti è simile alla panarterite nodosa classica, dalla quale si distingue per:

- una più elevata frequenza d'interessamento polmonare;
- l'estensione della vasculite alle arterie di medio e piccolo calibro e alle vene;

- la formazione di granulomi intra- ed extra-vascolari con infiltrati eosinofili;
- una frequente associazione con asma ed eosinofilia periferica.

Questa vasculite è molto rara in età pediatrica, coinvolgendo in genere i soggetti di mezza età.

Le manifestazioni respiratorie sono rappresentate da asma, rinite, anomalie dei seni paranasali e dal riscontro d'infiltrati transitori migranti visibili alla radiografia. Gli “accessi simil-asmatici” sono piuttosto gravi, refrattari alle terapie tradizionali con broncodilatatori e spesso complicati da insufficienza respiratoria grave e progressiva. Non è infrequente la necessità di ricorrere a trattamenti intensivi con ventilazione meccanica assistita. La terapia si avvale soprattutto dell'utilizzo di corticosteroidi sistemici ed eventualmente anche di altri farmaci immunosoppressori come la ciclofosfamide e l'azatioprina (22).

Artrite idiopatica giovanile

L'Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) è la più comune malattia reumatica infantile e una delle più comuni malattie croniche dell'infanzia. È una patologia che in genere è limitata alle articolazioni, dove si sviluppa un'inflammazione della sinovia con iperplasia e formazione del cosiddetto panno sinoviale. In corso di AIG il coinvolgimento articolare è variabile sia nell'entità che nell'estensione. La classificazione attualmente più utilizzata identifica essenzialmente tre sottogruppi:

- AIG oligo-articolare: meno di 5 articolazioni coinvolte nei primi 6 mesi di malattia;
- AIG poliarticolare: 5 o più articolazioni coinvolte;
- AIG sistemica: artrite con febbre intermittente ed altri sintomi sistemici quali polisierosite, linfadenopatia ed epato-splenomegalia.

In genere l'AIG si associa solo raramente ad interessamento polmonare e, comunque, questo è meno impegnativo rispetto alla connettiviti e alle vasculiti.

Delle tre principali forme di artrite quella che più comunemente presenta un coinvolgimento respiratorio è la forma sistemica o morbo di Still. Il quadro classico è quello di una pleuro-pericardite, con dolore toracico e versamento rilevabile anche alla radiografia. Vi possono poi essere alterazioni dei parametri di funzionalità respiratoria per interessamento dei muscoli respiratori (23, 24). In particolare, sia nelle forme poliarticolari che in quelle

sistemiche, è stata riportata una riduzione della capacità vitale forzata e del picco di flusso espiratorio, con diffusione alveolo capillare del CO aumentata, a testimoniare l'alterata funzionalità della muscolatura respiratoria.

Altre rare alterazioni polmonari in corso di AIG sono la polmonite interstiziale con bronchiolite obliterante (25), l'emosiderosi polmonare (26), la fibrosi polmonare (27) e l'insufficienza respiratoria acuta ipossica (28).

Bibliografia

1. Dinwiddie R, Sonappa S. *Systemic disease and the lung*. Paediatric respiratory reviews 2005; 6: 181-189.
2. Keane MP, Lynch JP III. *Rare disease 7: pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus*. Thorax 2000; 55: 159-166.
3. Tze-Tien Yeh, Yao-Hsu, et al. *Cardiopulmonary involvement in pediatric systemic lupus erythematosus: a twenty year retrospective analysis*. J Microbiol Immunol Infect 2007; 40: 525-531.
4. Petty RE, Laxer RM. *Systemic Lupus Erythematosus*. In Petty RE, Cassidy JT. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders, Fifth edition 2005; Cap. 16: 342-391.
5. Benseler SM. *Systemic Lupus Erythematosus*. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 443-467.
6. Swigris JJ, Fischer A. *Pulmonary and Thrombotic Manifestations of systemic lupus erythematosus*. Chest 2008; 133: 271-280.
7. Zulian F, Martinez Toledo MM, et al. *Successful use of extracorporeal membrane oxygenation for severe interstitial lung disease in a child with dermatomyositis*. Intensive Care Med 2007; 33: 1663-1666.
8. Morinishi Y, Oh-Ishi T, Kabuki T, et al. *Juvenile dermatomyositis: clinical characteristics and the relatively high risk of interstitial lung disease*. Mod Rheumatol 2007; 17: 413-417.
9. Kobayashi I, Yamada M, et al. *Interstitial lung disease associated with juvenile dermatomyositis: clinical features and efficacy of Cyclosporin A*. Rheumatology (Oxford) 2003; 42: 371-374.
10. Terao M, Ozawa K, et al. *A case of dermatomyositis complicated with pneumomediastinum*. Mod rheumatol 2007; 17: 156-159.
11. Trapani S, Camiciottoli G, Falcini F, et al. *Pulmonary involvement in juvenile dermatomyositis: a two year longitudinal study*. Rheumatology 2001; 40: 216-220.
12. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. *Classification criteria for juvenile systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism 2007; 57: 203-212.
13. Zulian F, Vallongo C, et al. *Localized scleroderma is not just a skin disease*. Arthritis Rheum 2005; 52: 2873-2881.
14. Martini G, Foeldvari I, Zulian F. *Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunological features of 153 patients in an international database*. Arthritis Rheum 2006; 54: 3971-3978.
15. Cheema GS, Quismorio FP. *Interstitial lung disease in systemic sclerosis*. Curr Opin Pulm Med 2001; 7: 283-290.

- 16.** Panigada S, Ravelli A, Silvestri M, et al. *HRCT and pulmonary function tests in monitoring of lung involvement in juvenile systemic sclerosis*. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 1226-1234.
- 17.** Martini G, Vittadello F, Kasapçopur O, et al. *Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. Juvenile Scleroderma Working Group of Paediatric Rheumatology European Society (PRES)*. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 119-122.
- 18.** Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, et al. *Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease*. *Chest* 2009; 136: 1101-1111.
- 19.** Schwarz MI, Brown KK. *Small vessel vasculitis of the lung*. *Thorax* 2000; 55: 502-510.
- 20.** Heckmann M, Weber K, et al. *Wegener's granulomatosis as a rare cause of hemoptysis in childhood*. *Klin Padiatr* 2006; 218: 20-21.
- 21.** Antoniu SA. *Treatment options for refractory Wegener's granulomatosis: a role for rituximab?* *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8: 927-932.
- 22.** Kawakami T, Soma Y. *Churg-Strauss Syndrome in childhood: a clinical review*. *J Rheumatol* 2009; 36: 2622-2633.
- 23.** Schmelling H, Stephan V, et al. *Pulmonary Function in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis and effects of Methotrexate Therapy*. *Z Rheumatol* 2002; 61: 168-172.
- 24.** Knook LME, de Kleer IM, et al. *Lung function abnormalities and respiratory muscle weakness in children with juvenile chronic arthritis*. *Eur Respir J* 1999; 14: 529-533.
- 25.** Sohn DI, La Borde HA, et al. *Juvenile rheumatoid arthritis and bronchiolitis obliterans organized pneumonia*. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 247-250.
- 26.** Topaloglu R, Kiper N, et al. *Pulmonary hemosiderosis with juvenile rheumatoid arthritis: a case report*. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 148-150.
- 27.** Rohayem J, Leupold W, et al. *Pulmonary fibrosis and other clinical manifestations of small vessel vasculitis in a family with seropositive Juvenile Rheumatoid Arthritis*. *Pediatric Pulmonol* 2001; 33: 65-70.
- 28.** Rochat I, Sayegh Y, et al. *Acute hypoxic respiratory failure as the first manifestation of systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis in a child*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 483-487.

Chiara Gardella¹, Nicola Ullmann¹, Serena Panigada¹, Stefano Giardino², Elio Castagnola², Maura Faraci², Giovanni Montobbio³, Giovanni Arturo Rossi¹, Oliviero Sacco¹

¹ UO Pediatrica Indirizzo Pneumologico ed Allergologico; ² UO Pediatrica Indirizzo Oncoematologico/Trapianto Cellule Staminali Emopoietiche; ³ UO Anestesia e Rianimazione, Istituto G. Gaslini, Genova

Il polmone e il trapianto di midollo

Pulmonary Dysfunction in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients

Parole chiave: trapianto di midollo osseo, trapianto di cellule staminali ematopoietiche, infezione, pediatrico; polmonite; complicazioni polmonari

Keywords: bone marrow transplant, hematopoietic stem cell transplant, infection, paediatric, pneumonia, pulmonary complications

Riassunto. Il paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali emopoietiche va incontro a frequenti complicanze, sia infettive che non, nel periodo peri- e post- trapianto, ed il polmone è uno degli organi che è più frequentemente sede di queste complicazioni. I più recenti dati riportano un'incidenza di almeno il 25% di complicanze polmonari nei pazienti trapiantati di midollo, ed una tale evenienza ha molto spesso una grande importanza clinica, tanto che la mortalità in generale è più elevata nei pazienti che sviluppano complicazioni polmonari, rispetto a quelli che non le presentano, ed i pazienti sottoposti a trapianto allogenico sono coloro con l'incidenza più alta di complicanze polmonari. Sebbene le complicanze non infettive sono percentualmente in aumento nei pazienti trapiantati di midollo, la maggioranza delle complicanze rimane di natura infettiva. Distinguere tra forme infettive e non infettive è spesso una sfida clinica, in quanto la presentazione clinica e spesso anche quella radiologica non aiuta nella diagnosi differenziale, ed il trattamento è del tutto diverso a seconda della diagnosi. Ci si aiuta nella diagnosi spesso anche su base statistica, in quanto spesso a partire dal momento del trapianto, si assiste ad una sequenza temporale in parte prevedibile, di cui si deve tenere conto per tentare di anticipare le complicanze polmonari, infettive e non infettive. Ma, oltre questo criterio, si sono ormai standardizzate le diverse procedure diagnostiche che permettono di differenziare tra forme infettive e non ed, anche all'interno di queste, quale complicanza è in atto in quel momento in quel paziente e quale sia quindi la miglior terapia. Lo studio delle complicanze polmonari nei pazienti con trapianto di midollo rappresenta quindi un capitolo essenziale ed in continua evoluzione per la prevenzione e la terapia delle stesse, che si riflette in una sempre maggior sopravvivenza di questi pazienti.

Accettato per la pubblicazione l'11 gennaio 2010.

Corrispondenza: Oliviero Sacco, UO Pediatria ad indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Istituto "Giannina Gaslini", Largo Gaslini, 16147 Genova; e-mail: olivoriosacco@ospedale-gaslini.ge.it

Introduzione

Nel paziente sottoposto a trapianto di cellule staminali ematopoietiche (*Hematopoietic Stem Cell Transplantation* - HSCT), tra le complicazioni che possono apparire nel periodo peri- o post- trapianto, quelle a carico dei polmoni sono tra le più comuni e sono molto importanti clinicamente, tanto che la mortalità in generale è molto più elevata nei pazienti che sviluppano complicazioni polmonari rispetto a quelli che non le presentano. E, tra i pazienti trapiantati, quelli riceventi il trapianto allogenico sono quelli che più frequentemente presentano complicazioni polmonari.

La maggior parte delle complicanze polmonari nel paziente sottoposto a HSCT risultano di natura infettiva, ma quelle non infettive rappresentano una percentuale significativa ed in aumento, soprattutto come complicanze tardive. Purtroppo gran parte della patologia polmonare post-trapianto, sia dal punto di vista clinico che radiologico, spesso non presenta caratteristiche sufficientemente specifiche da poter differenziare con sicurezza l'eziologia infettiva da quella non infettiva, senza dover ricorrere ad indagini spesso anche invasive.

Anche se spesso la diagnosi differenziale diventa un problema clinico di non facile soluzione, è chiaramente sempre essenziale giungere ad una diagnosi di distinzione tra condizioni infettive e non infettive. Infatti, se la cura degli stati infettivi è incentrata sulla terapia antibiotica, l'unico trattamento disponibile per la maggior parte delle complicanze non infettive è la terapia immunosoppressiva, che a sua volta può risultare chiaramente dannosa se impiegata in uno stato infettivo.

Spesso, a partire dal momento del trapianto, si assiste ad una sequenza temporale abbastanza prevedibile, di cui si deve tenere conto per tentare di anticipare le complicanze polmonari, infettive e non infettive, indotte sia dalla profonda immunodepressione, sia dall'attecchimento del midollo trapiantato (Figura 1). A parte questi criteri di natura temporale-probabilistica, che spesso aiutano ad indirizzare verso la diagnosi, per tentare di determinare con certezza quale sia la natura della complicanza polmonare che si deve fronteggiare, vi sono alcune procedure diagnostiche, la cui utilità è universalmente riconosciuta e qui brevemente la ricordiamo.

Procedure diagnostiche

In un paziente HSCT neutropenico, la comparsa di sintomi quali: febbre, tosse (sia produttiva ma più spesso non produttiva), dolore toracico, tachipnea/dispnea, deve far sospettare l'insorgenza di una

complicanza polmonare, anche se l'esame obiettivo non rileva zone di ottusità o rantoli ed il paziente si presenta ancora normosaturato. Sulla base del tipo di immunodeficienza presentato dal paziente, della presentazione clinica, del quadro radiologico e del tempo trascorso dal HSCT, si è ormai raggiunto un discreto consenso sull'iter diagnostico da seguire in questi pazienti. Alcuni esami, come quelli radiologici, quelli colturali, nonché le procedure endoscopiche come la broncoscopia con broncolavaggio, devono essere alla portata di tutti i centri di trapianto di midollo, mentre altri, di III livello, come la biopsia polmonare spesso videoassistita, possono anche non essere alla portata di tutti i centri di trapianto di midollo.

Esami radiologici

Si deve sempre eseguire prontamente una radiografia del torace e/o, soprattutto nel caso della comparsa di un'ipossiemia ingravescente, possibilmente una TAC toracica, che con la sua maggior definizione rispetto alla radiografia standard potrà meglio descrivere la presenza o meno di una patologia parenchimale (1).

Esami colturali

Questi possono comprendere: emocolture ripetute, ricerca antigeni urinari per Legionella, ricerca di *Mycoplasma pneumoniae*, possibilmente mediante

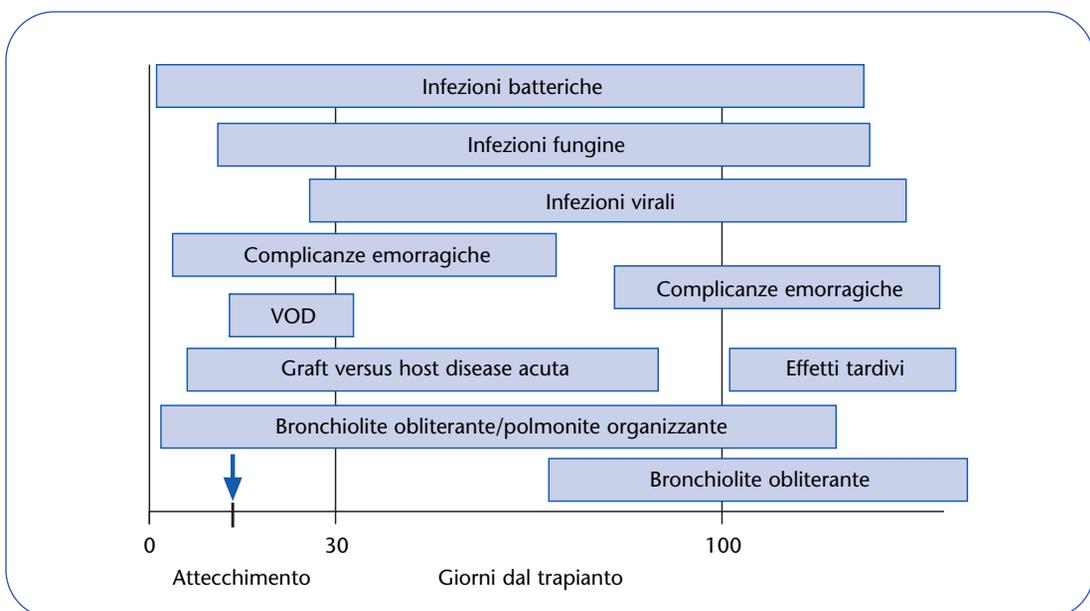


Figura 1 Meccanismi implicati nella patogenesi delle manifestazioni polmonari secondarie a reflusso gastroesofageo. VOD, veno occlusive disease.

Reazione Polimerasica a Catena (PCR) su tampone faringeo, nonché ricerca dell'antigene dell'*Aspergillus* (glucosomannano) su sangue per 3 giorni non consecutivi se il paziente viene considerato ad alto rischio di aspergillosi (Leucemia Mieloide Acuta, Leucemia Linfatica Acuta) recidivate o in terapia steroidea ad alte dosi, trapianto allogenico (specie se da donatore non consanguineo). Si deve ricordare che la contemporanea terapia con piperacillina/tazobactam può dare per quest'ultimo esame dei falsi positivi. Può avere un grande valore diagnostico anche la raccolta dell'espettorato per esame diretto e colturale per germi vari, micobatteri e miceti, nonché per esame citologico. Non c'è infatti bisogno di sottolineare che un campione di escreato ben eseguito, ottenuto con tosse profonda, rappresenta un materiale di valore diagnostico straordinario, anche se in età pediatrica spesso è difficile ottenere un campione di vero espettorato "profondo".

Indagini di II livello: Lavaggio Broncoalveolare o BAL

La metodica consiste nell'instillare attraverso il broncoscopio nelle vie aeree più periferiche della soluzione salina, quindi aspirarla e recuperare le cellule e gli eventuali patogeni presenti a livello del polmone profondo-alveolare. Si possono così allestire preparati per la ricerca diretta del *Pneumocystis jiroveci*, micobatteri, funghi, nonché ricerche di biologia molecolare, come la ricerca del DNA dei micobatteri e del citomegalovirus con tecnica PCR. Il BAL permette l'allestimento di esami colturali per germi vari e miceti, ed in letteratura è stata riportato l'isolamento di un organismo dal 29 al 52% dei casi di BAL eseguiti in pazienti pediatrici sottoposti a HSCT (2). La differenza nelle percentuali di BAL diagnostici con tutta probabilità è dovuta al fatto che la metodica è diagnostica soprattutto nel caso di infezione da agenti eziologici che tendono a diffondersi all'interno delle vie aeree, come i batteri e/o il *Pneumocystis jiroveci*. La sua sensibilità è invece minore nel caso di infezioni fungine come l'aspergillo, che tendono più ad invadere il parenchima polmonare piuttosto che le vie aeree, ma nel caso dell'infezione fungina già le immagini TAC sono abbastanza suggestive per porre sulla giusta strada diagnostica e terapeutica. Il BAL mantiene comunque sempre una sua indicazione diagnostica, sia nel caso di una sua positività nell'isolare l'agente eziologico, sia nel caso di una sua negatività dal punto di vista infettivologico, perché permette così di focalizzare

la diagnosi più sulle complicanze di natura non infettiva, come sopra esposto. Ad esempio, il recupero di un BAL che nelle sue diverse aliquote appare sempre più con contaminazione ematica, fa fare diagnosi certe di emorragia alveolare, che non è una complicanza di natura infettiva. Spesso il pneumologo pediatra è appunto chiamato a valutare se, sulla base della storia clinica e delle immagini TAC, vi possano essere le indicazioni ad eseguire una broncoscopia con BAL.

Indagini di III livello: Biopsia polmonare

Può essere seguita secondo tecniche varie (a cielo aperto, transcutanea in controllo TAC), ed è generalmente riservata a quei pazienti che stanno peggiorando, in cui la broncoscopia con l'esecuzione del BAL non è stata dirimente sulla causa eziopatogenetica, oppure nei pazienti che non rispondono favorevolmente alla terapia mirata sulla scorta dei dati del BAL. Anche se la biopsia polmonare può portare ad una diagnosi specifica anche nel 60% dei casi, il suo impatto sulla sopravvivenza non è così dimostrabile, anche per il fatto che la biopsia è spesso riservata ai pazienti più gravi. In un recente studio di 113 pazienti oncologici pediatrici, la biopsia polmonare a cielo aperto riusciva a far porre diagnosi in un maggior numero di casi rispetto alla biopsia transcutanea sotto controllo TAC, mentre non vi era una significativa differenza di complicazioni (3). Bisogna comunque valutare attentamente i rischi di una procedura invasiva come la biopsia polmonare a cielo aperto, eseguita in un paziente per lo più già seriamente compromesso, contro i possibili benefici di poter diagnosticare una condizione potenzialmente curabile.

Complicanze

Per poter descrivere al meglio lo spettro delle diverse complicanze polmonari, le si è suddivise nei due grossi capitoli di forme infettive e non infettive, procedendo poi ad una ulteriore classificazione all'interno di questi due gruppi. Se da un lato questa è l'unica maniera per tentare di trattare un argomento talmente vasto, d'altro canto ogni schematizzazione in pazienti così complessi è in parte una forzatura, ed anche la miglior classificazione può non essere di per sé in grado di spiegare appieno ciò che sta realmente avvenendo nel singolo paziente. Spesso le complicanze polmonari nei pazienti HSCT possono infatti essere multifattoriali,

così che in molti casi anche le forme ritenute non infettive possono in realtà presentare un'infezione occulta di accompagnamento.

La terapia delle diverse complicanze, infettive e non infettive, va oltre lo scopo di questo trattato, per cui non verrà presa in considerazione.

Complicanze infettive

Trattando delle complicanze infettive, bisogna distinguere tra fase neutropenica (0-30 giorni dopo il trapianto), fase precoce di inizio della ripresa midollare (30-100 giorni dopo il trapianto) ed infine fase tardiva (dopo 100 giorni dal trapianto) (4).

Fase neutropenica (0-30 giorni dal trapianto)

Le infezioni polmonari nei pazienti profondamente neutropenici, come nei primi giorni dopo il trapianto, possono essere causate sia da batteri che da funghi e virus (Figura 1).

Polmoniti batteriche

La maggior fonte di germi in questi pazienti è la flora della cavità orale o intestinale, con batteri che da saprofiti diventano patogeni. La presentazione clinica è variabile, in quanto in questo periodo anche la febbre ed i sintomi respiratori possono essere assenti. Bisogna poi sottolineare che, quando il paziente si presenta profondamente neutropenico, l'organismo ha difficoltà a reclutare nella sede dell'infezione polmonare un buon numero di globuli bianchi provenienti dal sangue periferico, così che una semplice radiografia del torace può dare esito negativo o dubbio. In questa fase spesso solo la TAC, fornendo una buona definizione del parenchima, riesce ad evidenziare un processo broncopneumonico anche qualora questo sia poco rappresentato dall'infiltrato di cellule infiammatorie.

Uno specifico agente patogeno può essere identificato in circa il 50% dei casi; oltre ai germi GRAM negativi di origine per lo più intestinale, l'uso sempre più comune dei cateteri venosi centrali è responsabile dell'aumento dei casi di infezione da germi GRAM positivi, come lo *Staphylococcus aureus*. I batteri causano infiltrati polmonari anche sfumati ma per lo più circoscritti a zone limitate del polmone, di cui seguono i margini anatomici, come i lobi o segmenti, entro i quali generano infiltrati più o meno densi, fino a localizzate aree di consolidazione. In questi pazienti profondamente neutropenici le emocolture risultano generalmente positive.

Polmoniti fungine

Aspergillo fumigatus. È il fungo che più comunemente attacca i pazienti sottoposti a HSCT. I fattori ambientali che possono predisporre alle infezioni fungine possono essere in parte controllati ricorrendo ai dispositivi di filtrazione dell'aria ambientale, come le cappe a flusso laminare. I fattori clinici che predispongono all'infezione invasiva da *Aspergillo fumigatus* includono il trapianto allogenico, la comparsa di GVHD (*Graft Versus Host Disease*), la profonda neutropenia e la linfocitopenia (pazienti riceventi un midollo depleto di linfociti-T), nonché la concomitante terapia steroidea. Anche se il 90% dei casi di aspergillosi invasiva sono a localizzazione polmonare, la radiografia del torace può anche essere nella norma, per cui se questo è il sospetto, non bisogna frapporre indugi nel richiedere una TAC del torace. Le lesioni polmonari da infezione fungina sono per lo più focali e presentano nel tempo caratteristici cambiamenti morfologici. La TAC documenta all'inizio lesioni piccole, rotondeggianti, dense, espressione della consolidazione fungina (Figura 2.A), che poi nel giro di pochi giorni aumentano notevolmente di volume e spesso sono circondate da una zona "a vetro smerigliato" (*halo sign*), corrispondenti alla zona flogistico-emorragica di parziale infiltrazione fungina (Figura 2.B). Tale aspetto è sufficientemente caratteristico da dover iniziare subito la terapia antifungina, anche se non si ha una ricerca positiva per l'antigene dell'aspergillo (*Galactomannano*) su sangue. Le lesioni tendono poi a formare una zona di necrosi emorragica centrale, dovuta all'invasione da parte del fungo delle pareti dei vasi (Figura 2.D). Nei giorni seguenti, quando il livello dei neutrofilici circolanti tende a ritornare alla norma (generalmente, in caso di trapianto di midollo, dopo il 14° giorno dal trapianto), o in ogni caso quando lo stato di immunodeficienza migliora, il centro necrotico della lesione tende a retrarsi lasciando una cavitazione centrale che contiene aria e residui necrotici (*air crescent sign*) (Figura 2.E) (5). In casi di pazienti con aspergillosi polmonare e rapida salita del numero dei neutrofilici si è anche assistito ad un improvviso peggioramento delle condizioni polmonari, con comparsa di pneumotorace ed emottisi anche fatale, proprio per l'estendersi delle regioni necrotiche polmonari, dovute ad un'intensa chemiotassi dei neutrofilici verso le regioni di infiltrato fungino. Proprio per evitare queste complicazioni, è consigliabile che il numero dei granulociti neutrofilici

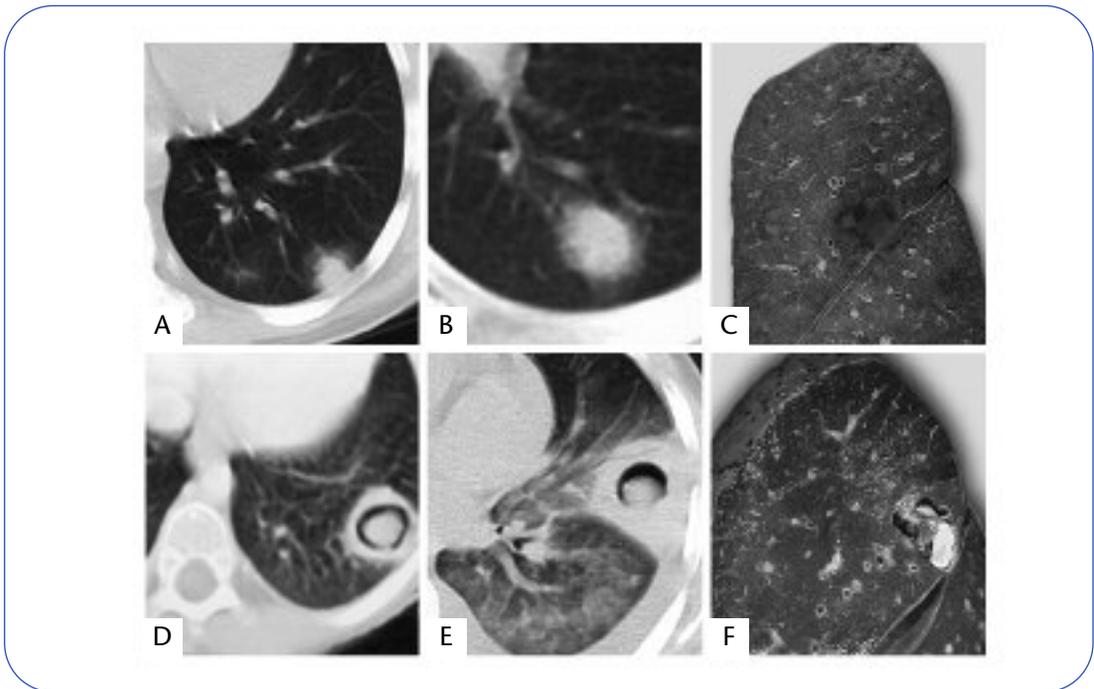


Figura 2 A e B Lesioni iniziali: dense, consolidate al centro e circondate da una zona a “vetro smerigliato” flogistico/emorragica, espressione di infiltrazione fungina ancora parziale (halo sign). C Quadro anatomopatologico corrispondente. D ed E Quadro evolutivo delle lesioni, con necrosi tissutale centrale e retrazione della zona necrotica, si viene così a formare una cavitazione centrale che contiene aria e residui necrotici (air crescent sign). F Quadro anatomopatologico corrispondente. Diagnosi: Aspergillosi polmonare.

circolanti non superiori a 5-7000/mmc. Nei pazienti con lesioni polmonari cavarie vicine all'ilo ed ai grossi vasi si deve considerare anche la possibilità di un intervento chirurgico d'urgenza. Nella diagnosi dell'aspergillosi invasiva, l'emocoltura è scarsamente sensibile (positività nel 5% dei casi), ed anche i dati del BAL sono parimenti poco attendibili, essendo l'aspergillo un patogeno con crescita non endobronchiale, ma invasivo all'interno del parenchima polmonare. Più sensibile è la ricerca del galattomannano su sangue periferico.

Candida. L'incidenza di questo patogeno nel causare infezioni invasive, per lo più nel periodo neutropenico, è sicuramente diminuita con l'uso della profilassi con il fluconazolo. La *Candida suppurans* è raramente la sola causa di polmonite: la candidiasi polmonare, quando presenta, è di solito parte di un quadro di malattia disseminata da candida. La candida più comunemente può essere causa di emocolture positive; in tal caso si deve considerare la necessità di rimuovere cateteri venosi centrali.

Zigomiceti (*Mucor / Rhizopus*). L'incidenza delle zigomicosi sembra in aumento; riconosce come fattori di rischio il diabete mellito non controllato,

la neutropenia, l'uso di cortisonici. Circa la metà delle infezioni sono polmonari come sede, ma anche comuni sono le localizzazioni ai seni paranasali. Le immagini TAC sono per lo più indistinguibili da quelle dell'aspergillosi. Oltre alla terapia antifungina, anche la resezione delle lesioni polmonari viene spesso eseguita, anche se la mortalità permane sempre estremamente elevata, fino al 100%. Gli zigomiceti sono difficilmente coltivabili, per cui la diagnosi spesso è autoptica.

Nocardia. Altro agente fungino che può indurre infezione polmonare, la sua occorrenza è molto più rara rispetto all'aspergillo, rispetto a cui ha più facilmente tendenza a diffondersi anche al di fuori del polmone, formando ascessi cutanei, nel tessuto connettivo, nel sistema nervoso centrale.

Polmoniti virali

Herpes simplex virus (HSV). L'HSV polmonare si presenta classicamente come una lesione focale, associata con la riattivazione di un'infezione da HSV tipo 1. L'incidenza della polmonite da HSV è diminuita nei pazienti HSCT fino a meno dell'1% da quando è stato disponibile l'aciclovir nel prevenire la progressione della malattia. L'immagine TAC

corrisponde ad una zona di consolidamento polmonare o di *ground glass*. Molto spesso l'infezione da HSV si associa ad un'altra infezione, spesso batterica. La diagnosi definitiva si fa con tecnica PCR su BAL o su coltura del liquido di lavaggio.

Virus Sinciziale Respiratorio (RSV). È il virus che più comunemente dà infezione a carico sia delle alte che basse vie respiratorie nei pazienti HSCT. Più comune nei mesi freddi, ma anche negli altri periodi dell'anno nei pazienti immunocompromessi, per lo più entro i 30 giorni dal trapianto. Dai sintomi respiratori compatibili con una bronchiolite: broncospasmo e desaturazione, spesso si passa facilmente alla polmonite. La TAC non dà immagini specifiche o diagnostiche. La comparsa di franca polmonite con consolidamento polmonare spesso è indice di sovrapposizione batterica e si accompagna ad alta mortalità.

Virus influenzali e parainfluenzali. Mentre l'influenza compare più facilmente nei periodi di epidemia, la parainfluenza può colpire tutto l'anno. La diagnosi è posta generalmente con PCR su tampone faringeo. La maggior parte dei pazienti mostrano inizialmente solo sintomi a carico delle alte vie respiratorie, e la progressione verso la polmonite virale è più comune con il virus parainfluenzale. Lo sviluppo di polmonite si associa in questi pazienti ad alta mortalità, anche qui per sovrapposizione batterica.

Adenovirus. L'incidenza dell'infezione da adenovirus nei pazienti HSCT pediatrici varia molto, a seconda che i casi di isolamento asintomatico siano o meno inclusi nella statistica. L'infezione può essere primaria o secondaria ad una reattivazione. La comparsa di diarrea e febbre è tipica dell'infezione da adenovirus, mentre se poi si sviluppa anche tachipnea ed ipossia si deve sospettare la presenza di polmonite. Le tecniche diagnostiche al momento si basano su esecuzione della PCR su vari campioni biologici. Il rinvenimento di una PCR positiva per adenovirus su un campione ematico è indice predittivo di una malattia disseminata, con prognosi infausta. La polmonite di per sé è già comunemente associata con un'alta mortalità.

Fase precoce: (30-100 giorni dopo il trapianto) inizio della ripresa midollare

Citomegalovirus (CMV). Nei pazienti HSCT pediatrici, il 35% delle infezioni da CMV compare nei primi 30 giorni dal trapianto, il 48% tra il 30° ed il 100° giorno (da cui l'inserimento in questa sezione), il 17% poi tra il 100° giorno all'anno dal

trapianto. La maggior parte dei casi sono da reinfezione. I fattori di rischio sono la GVHD in trattamento con ciclosporina, un precedente trattamento di irradiazione *total body*, la somministrazione di siero antilinfocitario, l'uso di midollo depleto di linfociti T, l'impiego di un donatore non correlato o con una non completa corrispondenza HLA (HLA-*mismatched donor*). Febbre, tosse secca, ipossiemia, dispnea e diarrea sono i sintomi clinici più comuni, significativi di coinvolgimento polmonare e gastroenterico. La diagnosi si esegue con la ricerca del CMV con tecniche di PCR su campioni biologici. La viremia può precedere anche di diverse settimane la comparsa della polmonite; la presenza del CMV nel BAL per essere diagnostica di malattia deve essere accompagnata da sintomi clinici significativi ed anche da caratteristici quadri TAC: diffuse zone di *ground glass*, più raramente zone di consolidamento (6).

Pneumocistis Jirovecii (già *Pneumocistis carinii*). Precedentemente conosciuto come *Pneumocistis carinii*, recentemente è stato riclassificato come un fungo e rinominato *Pneumocistis jirovecii*. L'evenienza di una polmonite da *Pneumocistis* è rara da quando tutti i pazienti sono in profilassi con il Bactrim, ed i rari casi ormai segnalati sono per lo più in concomitanza con l'interruzione della profilassi stessa, soprattutto se il paziente da un lungo periodo riceve terapia steroidea per contrastare una condizione di GVHD (7). L'inizio ed il decorso clinico della Polmonite da *Pneumocistis* (PCP) è ancora più rapido nei pazienti pediatrici HSCT rispetto a quelli con HIV, con rapida comparsa di dispnea, ipossiemia, febbre e tosse. La radiografia standard del torace può dimostrare un diffuso infiltrato interstiziale, che la TAC risolve in infiltrati alveolari a vetro smerigliato. Poiché la *Pneumocistis* ha uno sviluppo endo-bronchiale/alveolare, senza tendenza all'invasività endoparenchimale, questo suo comportamento la rende particolarmente atta ad essere recuperato con il BAL, che ha così una resa diagnostica che tende al 100% sia come sensibilità che come specificità (2).

Fase tardiva (dopo 100 giorni dal trapianto)

Citomegalovirus (CMV). Circa il 30% delle polmoniti da CMV occorrono in questa fase, ed i fattori di rischio conosciuti sono una persistente antigene-mia, prolungata linfopenia (<300/mm³), scarsi livelli di reazione immunitaria anti CMV, GVHD cronica. L'incidenza della mortalità nei bambini che

incorrono nella polmonite da CMV in questa fase non è determinata.

Varicella-Zoster Virus (VZV). Le infezioni da VZV sono comuni nei pazienti pediatrici HSCT, anche se la progressione verso la polmonite è un evento non comune, si pensa che ciò avvenga perché viene usualmente iniziata la terapia con aciclovir al primo comparire delle manifestazioni cutanee.

Polmoniti batteriche. Sono meno comuni dopo i 100 giorni dal trapianto. Avvengono per lo più in pazienti con stati di immunodeficienza persistente, HSCT allogenico, prolungata terapia antibiotica, immunodeficienza globulinica, GHVD cronica.

Infezione da Mycobacterium tuberculosis (TB). L'infezione da TB nei pazienti HSCT è un evento non comune, e la diagnosi spesso non è così agevole, in quanto l'intradermoreazione (Mantoux) spesso non è attendibile, per lo stato di immunodepressione del paziente, condizione questa che spiega anche perché spesso in questi pazienti la TB si presenta nella sua forma miliare. Alcuni centri di HSCT, situati in aree endemiche per la TB, hanno ridotto l'incidenza della malattia con l'uso della profilassi con isoniazide, associata o meno alla rifampicina. Le infezioni da micobatteri atipici sono invece più rare.

Complicanze non infettive

Rappresentano un gruppo eterogeneo di quadri clinici e patologici, caratterizzati da manifestazioni spesso aspecifiche e difficilmente distinguibili, sia tra loro che dai quadri ad eziologia infettiva.

Con l'affinarsi delle tecniche di trapianto, compreso l'impiego di terapie efficaci nei confronti della profilassi e della cura delle patologie infettive, l'incidenza delle complicanze non infettive appare in aumento. Diventa pertanto cruciale un precoce e corretto orientamento diagnostico, al fine di adottare un adeguato regime terapeutico, soprattutto se si pensi che la maggior parte di queste forme necessitano di terapie immunosoppressive.

Essendo queste patologie spesso a geni multifattoriale, vi può essere sovrapposizione dei quadri clinici, così che loro classificazione resta indubbiamente complessa. Inoltre gran parte dei dati disponibili derivano da evidenze tratte dall'adulto, poi applicate anche all'età pediatrica (8).

Da un punto di vista eziopatogenetico possiamo distinguerle in: Complicanze correlate alle terapie; Polmoniti idiopatiche e quadri ad essa correlati; Complicanze su base vascolare; Forme correlate alla *Graft Versus Host Disease*.

Complicanze correlate alle terapie

Complicanze a carico delle alte vie respiratorie. Sono tra le più frequenti e precoci complicanze correlate a HSCT e sono sostanzialmente rappresentate da quadri di mucosite, conseguenti sia a chemioterapia che a terapie radianti; l'edema che ne deriva e la formazione di pseudomembrane a carico della mucosa delle vie aeree prossimali, soprattutto laringea, possono provocare quadri ostruttivi a tale livello; inoltre la disfagia dovuta agli analoghi processi a livello della mucosa orofaringea ed esofagea rappresenta, soprattutto se associata ad episodi di vomito, una causa predisponente a possibili episodi di inalazione.

Edema polmonare e versamento pleurico. Il ricorso a terapie reidratanti in pazienti con quadri infettivi spesso associati ad alterazioni della funzionalità cardiaca e renale (indotta dai chemioterapici e dalle terapie radianti), spesso conducono all'insorgenza di edema polmonare e/o versamento pleurico. Il quadro clinico, caratterizzato da dispnea, ipossia e rantoli all'auscultazione, può avere un esordio subdolo o acuto; la radiografia del torace permette di confermare la diagnosi. La toracentesi può essere eseguita a scopo diagnostico, solo molto raramente è indicato temporaneamente il posizionamento di un drenaggio toracico nel versamento pleurico refrattario alla terapia medica.

Pneumotorace e pneumomediastino. Nei pazienti con quadri polmonari cronici, soprattutto di tipo ostruttivo (Bronchiolite obliterante), ma anche in quelli restrittivi (*Idiopathic pneumonia syndrome*), si possono verificare condizioni come pneumotorace e pneumomediastino con enfisema sottocutaneo. Tali complicanze si possono verificare in seguito a manovre diagnostico-terapeutiche più o meno invasive, ma anche in maniera del tutto spontanea. Si configurano così i caratteristici segni auscultatori di riduzione o scomparsa del murmure vescicolare, o di crepitii sottocutanei alla palpazione al collo. La radiografia del torace conferma la diagnosi.

Polmonite e fibrosi da radiazioni. Il danno polmonare da radiazioni è funzione della dose totale, della modalità, dei tempi e dei volumi di esposizione alle radiazioni, oltre che della contemporanea somministrazione di chemioterapici (actinomomicina D). La polmonite da radiazioni può insorgere a distanza di 2-3 mesi circa dalla terapia stessa; può poi risolversi spontaneamente o evolvere progressivamente in Fibrosi polmonare. Il quadro clinico si caratterizza per tosse e dispnea inaggravanti, associate

all'auscultazione a sfregamento pleurico e reperto umido, fino a quadri di deficit restrittivo e compromissione della diffusione alveolare. La TAC del torace e la scintigrafia polmonare con Gallio-67 citrato sono in grado di documentare le alterazioni in corso nel parenchima. Queste saranno più caratterizzate da essudato fibrinoso nella fase iniziale infiammatoria: polmonite da radiazioni per poi evolvere gradualmente nei quadri di fibrosclerosi della fibrosi da radiazioni. Un quadro di progressiva franca fibrosi polmonare può comunque svilupparsi subdolamente anche senza una storia clinica precedente evocativa di polmonite conclamata, ovvero senza passare dalla fase infiammatoria. È documentabile un deficit ventilatorio restrittivo ed una diminuzione della diffusione polmonare (9).

Danno polmonare da trasfusione (Transfusion Related Acute Lung Injury - TRALI). Presenta un quadro clinico molto simile all'edema polmonare, si pensa che questo derivi dall'aumento della permeabilità vascolare, dovuto all'interazione antigene-anticorpo tra donatore e ricevente, probabilmente su un substrato endoteliale già sofferente. Potenzialmente tutti i prodotti del sangue possono innescare tale processo, nel corso delle numerose trasfusioni a cui questi pazienti sono sottoposti. Si presenta durante la trasfusione o a distanza di 6 ore da questa, per lo più con discesa della saturazione, febbre, brividi, leucopenia ed alterazioni pressorie. La radiografia del torace dimostra la comparsa di infiltrati bilaterali. Richiede l'immediata sospensione dell'infusione stessa, e pronto impiego della terapia medica sintomatica, con cui si ottiene, nella maggior parte dei casi, una completa risoluzione dei sintomi nell'arco di 2-3 giorni.

Danno polmonare da farmaci chemioterapici. Le terapie farmacologiche possono determinare danni con diversi meccanismi: 1) Reazione di ipersensibilità ai farmaci: più frequentemente metotrexate, bleomicina, procarbazina, carmustina. Si può manifestare sia dopo le prime somministrazioni che a distanza di mesi dal termine della terapia, può condurre ad un quadro di polmonite interstiziale, clinicamente caratterizzata da tosse, dispnea e febbre. L'interessamento interstiziale si associa spesso a quello alveolare, come dimostrato dal BAL, che si presenta ipercellulare. La sospensione della terapia garantisce solitamente una buona prognosi, anche se in alcuni casi può essere necessaria terapia steroidea; 2) Tossicità di alcuni chemioterapici:

ciclofosfamide, bleomicina, mitomicina-C, busulfano. Può inoltre determinare un quadro di fibrosi polmonare, soprattutto quando i farmaci sono associati ad ossigenoterapia (bleomicina), o in associazione tra loro (ciclofosfamide e carmustina). L'esordio è normalmente dopo 2 mesi dal termine del ciclo, e si caratterizza per tosse e dispnea ingravescenti in un quadro di deficit restrittivo progressivo. La biopsia è necessaria per porre diagnosi di fibrosi polmonare che spesso, a differenza della polmonite interstiziale, è irreversibile (10); 3) Altri farmaci sono poi associati a particolari quadri clinici: broncospasmo (vinblastina, metotrexate), edema polmonare (citosina arabinoside, IL2), Pulmonary Veno-Occlusive disease, polmonite eosinofila, proteinosi alveolare (vedi oltre).

Polmoniti idiopatiche e quadri correlati

Polmonite Idiopatica (Idiopathic Pneumonia Syndrome - IPS). È una grave polmonite, con diffuso danno alveolare, in assenza di una causa infettiva identificabile neanche mediante l'esame colturale del BAL. Il quadro clinico è quello di una polmonite, con dispnea, tosse catarrale, ipossiemia, fino all'ARDS conclamata. La radiologia dimostra infiltrati multilobulari più o meno diffusi. Spesso è associata a GVHD, CMV+ del donatore, e spesso compare anche dopo un lungo periodo di tempo dal trapianto. Anche con la miglior terapia di supporto e l'impiego di dosi massicce di steroidi, la mortalità permane molto elevata, fino a sfiorare il 100% se la compromissione parenchimale è tale da richiedere la ventilazione del paziente (11).

Gli altri quadri patologici descritti qui di seguito, sono accomunati alla polmonite idiopatica da una grave compromissione parenchimale, così che attualmente vengono considerati degli aspetti particolari di questo quadro clinico.

Alveolite emorragica diffusa (Diffuse Alveolar Hemorrhage - DAH). È caratterizzata dalla presenza di sangue negli alveoli, dovuta a danneggiamento della barriera alveolo-capillare, il cui meccanismo rimane non chiaro. Più frequente nell'età pediatrica (4-6% HSCT), e nei riceventi di HSCT allogeneico, si manifesta normalmente da 1 a 4 settimane dopo il trapianto; clinicamente il paziente presenta dispnea, tosse, ipossiemia, raramente franca emottisi. La radiologia dimostra infiltrati sfumati, caratteristicamente centrali e parailari (mentre quelli dell'ARDS sono più diffusi ed anche periferici). Dirimente è l'esame del BAL, che si caratterizza

sindrome sia stata descritta anche nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico, la distinzione in questi pazienti dalla GVHD acuta è difficile se non questionabile.

Polmonite eosinoflica (Eosinophilic Pneumonia - EP). Anche se non frequentemente, sia l'EP acuta che quella cronica sono state correlate a quadri di insufficienza respiratoria in pazienti HSCT. I meccanismi patogenetici implicati possono essere diversi (chemioterapici, associazione con GVHD, BOOP o "trasferimento" di condizione di atopia dal donatore), ma tutti i casi descritti hanno avuto beneficio dalla terapia steroidea. Dirimente per la diagnosi è la presenza di un'elevata quota di eosinofili nel BAL.

Proteinosi alveolare (Pulmonary Alveolar Proteinosis - PAP). Complicanza rara, si caratterizza per la presenza nel BAL di materiale proteinosico, positivo all'acido Shiff; tale quadro può andare incontro a risoluzione completa con la risalita dei neutrofilii.

Complicanze su base vascolare

Tromboembolia polmonare da citolisi (Pulmonary Cytolytic Thrombi - PCT). Complicanza riscontrata quasi esclusivamente nei pazienti pediatrici riceventi trapianto allogenico, generalmente si accompagna a GVHD acuta, di cui si ritiene sia una manifestazione istologica. Si caratterizza per la presenza di detriti cellulari/materiale necrotico-tromboembolico nel circolo polmonare, con conseguente occlusione vascolare. Clinicamente il paziente è febbrile, lamenta dolore toracico ed è dispnoico. Alla TC del torace sono presenti noduli polmonari periferici, subpleurici, abbastanza ben definiti, che possono essere difficilmente distinguibili da quelli caratteristici delle infezioni fungine (14). La diagnosi definitiva richiede l'esecuzione di biopsia polmonare. La sua insorgenza è stata riportata da 1-2 settimane a più di un anno dal trapianto, la prognosi è buona una volta iniziata un'efficace terapia immunosoppressiva, il miglioramento clinico avviene in 1-2 settimane; non sono riportati casi fatali.

Malattia veno-occlusiva polmonare (Pulmonary Venocclusive Disease - PVOD). Si tratta di una rara, ma quasi sempre fatale, complicanza dei pazienti pediatrici HSCT; può insorgere 6-220 giorni dopo il trapianto e sembra essere correlata a particolari regimi di condizionamento pre-trapianto e non al trapianto stesso, in quanto è stata descritta anche in pazienti oncologici sottoposti a

chemioterapici ad alte dosi. Clinicamente si presenta con dispnea, cardiomegalia, ipertensione polmonare. Il quadro istologico è caratterizzato dalla proliferazione dell'intima di vene e venule, e data la gravità del quadro, la diagnosi viene solitamente fatta *post-mortem*. Può associarsi alla "hepatic VOD" (15).

Forme correlate alla Graft Versus Host Disease

Mentre la GVHD acuta non dà che un coinvolgimento polmonare minimo e di scarso significato clinico, è in corso di GVHD cronica che si registrano complicanze polmonari gravi e potenzialmente fatali.

Bronchiolite obliterante (Obliterative Bronchiolitis - OB). È la più importante complicanza polmonare della GVHD cronica. Da un punto di vista eziopatogenetico, è caratterizzata dalla parziale o completa ostruzione delle vie aeree distali, dovuta ad un vero e proprio attacco all'epitelio bronchiale da parte dei linfociti T, con conseguente infiammazione cronica che evolve verso la fibrosi. La TC in fase espiratoria permette di evidenziare aree di *air-trapping* e, meno frequentemente, dilatazione bronchiale (Figura 5). A ciò corrisponde clinicamente tosse, dispnea, *wheezing* ed alle prove di funzionalità respiratoria un difetto ventilatorio principalmente ostruttivo con associata diminuzione della capacità di diffusione polmonare. Data la sua stretta correlazione con la GVHD cronica, il riscontro di un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo in un paziente HSCT è già da considerare fortemente patognomonico di presenza di OB. L'assenza di broncoreversibilità consente di distinguerla dall'asma, anch'essa descritta in questi pazienti, come conseguenza del passaggio di immunoglobina E (IgE) specifiche dal donatore al ricevente. Si può manifestare da mesi ad anni dopo il trapianto, con una frequenza tra il 6 ed il 20%, e la mortalità è molto elevata, potendo raggiungere anche il 65% a 3 anni dalla diagnosi. Diversi pazienti sono andati successivamente incontro a trapianto di polmone (16).

Bronchiolite obliterante / Polmonite organizzante (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia o BOOP). La BOOP presenta decisamente una minor associazione con la GVHD rispetto alla OB, tanto da essere stata anche descritta in pazienti riceventi midollo autologo, ed in pazienti leucemici che non erano stati sottoposti a trapianto, per cui si ritiene che la sua eziologia sia

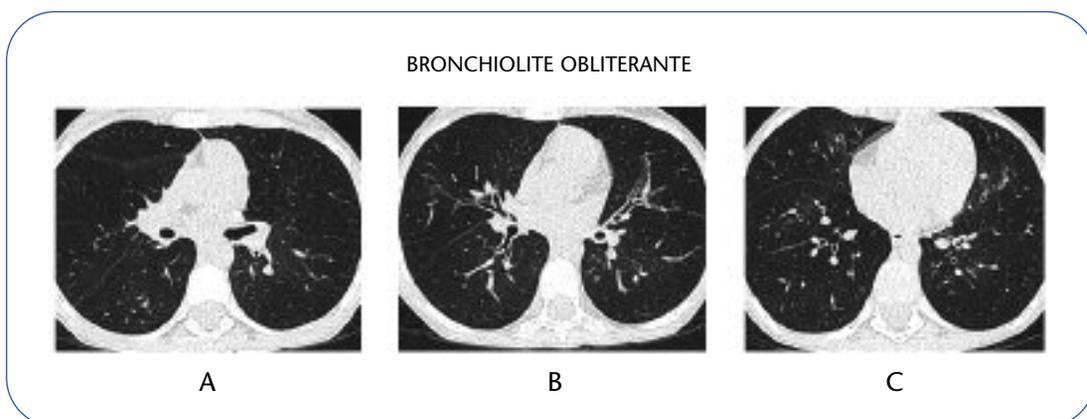


Figura 5 Paziente di 13 anni, sottoposta a HSCT allogenico all'età di 9 anni, quindi sviluppo di GVHD cronica. TAC eseguita per controllo, dopo che la paziente aveva sviluppato dispnea da sforzo e deficit ventilatorio misto, prevalentemente ostruttivo. Nelle tre sezioni si dimostrano: A. Grave air trapping bilaterale con aumento di volume dei polmoni, netto e diffuso impoverimento del disegno broncovascolare; B. Pareti dei bronchi principali più evidenti della norma per reazione infiammatoria in atto; C. In sede basale, bilateralmente, bronchi di ai limiti superiori della norma (probabili bronchiectasie da trazione). Diagnosi: Bronchiolite obliterante.

multifattoriale. Istologicamente caratterizzata da quadri di bronchiolite obliterante associati a proliferazione intralveolare di gettoni fibrotici (*organizing pneumonia*), coinvolge il parenchima polmonare per lo più non in maniera diffusa, ma più focale. Clinicamente il paziente presenta tosse catarrale, dispnea e febbre con, alle prove di funzionalità

respiratorie, un difetto di tipo restrittivo. La TC dimostra diffuse zone di atelettasia distribuite alla periferia polmonare, come opacità nodulari e zone a vetro smerigliato (9). La vera incidenza della BOOP nei pazienti HSCT pediatrici non è nota, in quanto la diagnosi si basa su biopsia chirurgica, che spesso non viene eseguita (17).

Bibliografia

1. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. *Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis*. Acta Radiol, 2002; 43: 292-298.
2. Ben Ari J, Yavin I, Nahum E, et al. *Yield of bronchoalveolar lavage in ventilated and non ventilated children after bone marrow transplantation*. Bone Marrow Transplant 2002; 27: 191-194.
3. Armenian SH, La Via WV, Siegel SE, et al. *Evaluation of persistent pulmonary infiltrates in pediatric oncology patients*. Pediatr Blood Cancer 2007; 48: 165-172.
4. Collaco JM, Gower WA, Mogayzel PJ Jr. *Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: overview, diagnostic considerations, and infectious complications*. Pediatr Blood Cancer 2007; 49: 117-126. Review.

5. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, et al. *The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: A 10-year review.* *Pediatr Radiol* 2003; 33: 453-460.
6. Castagnola E, Cappelli B, Erba D, et al. *Cytomegalovirus infection after bone marrow transplantation in children.* *Hum Immunol*, 2004; 65: 416-422. Review.
7. Torres HA, Chemaly RF, Storey R, et al. *Influence of type of cancer and hematopoietic stem cell transplantation on clinical presentation of Pneumocystis jiroveci pneumonia in cancer patients.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 382-388.
8. Gower WA, Collaco JM, Mogayzel PJ Jr. *Pulmonary dysfunction in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: non-infectious and long-term complications.* *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 225-233. Review.
9. Faraci M, Barra S, Cohen A, et al. *Very late non-fatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 1568-1575.
10. Abid SH, Malhotra V, Perry MC. *Radiation-induced and chemotherapy-induced pulmonary injury.* *Curr Opin Oncol* 2001; 13: 242-248.
11. Garaventa A, Rondelli R, Castagnola E, et al. *Fatal pneumopathy in children after bone marrow transplantation - Report from the Italian Registry.* *Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology BMT Group.* *Bone Marrow Transplant* 1995; 16: 669-674.
12. Ben-Abraham R, Paret G, Cohen R, et al. *Diffuse alveolar hemorrhage following allogeneic bone marrow transplantation in children.* *Chest* 2003; 124: 660-664.
13. Capizzi SA, Kumar S, Huneke NE, et al. *Peri-engraftment respiratory distress syndrome during autologous hematopoietic stem cell transplantation.* *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1299-1303.
14. Morales JJ, Anderson PM, Tazelaar HD, et al. *Pulmonary cytolytic thrombi: Unusual complication of hematopoietic stem cell transplantation.* *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 89-92.
15. Trobaugh-Lotrario AD, Greffe B, Deterding R, et al. *Pulmonary veno-occlusive disease after autologous bone marrow transplant in a child with stage IV neuroblastoma: Case report and literature review.* *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25: 405-409.
16. Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, Weisdorf DJ. *Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes.* *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 657-666.
17. Patriarca F, Skert C, Sperotto A, et al. *Incidence, outcome, and risk factors of late-onset noninfectious pulmonary complications after unrelated donor stem cell transplantation.* *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 751-758.

Sara De Stefano, Silvia Montella, Virginia Mirra, Angelo Manna, Antonietta Esposito, Francesca Santamaria

Dipartimento di Pediatria, Università "Federico II", Napoli

Il polmone e le malattie endocrinologiche: l'obesità è anche una malattia polmonare?

The lung and the endocrine diseases: is obesity a lung disease as well?

Parole chiave: obesità, asma, funzionalità polmonare, atopia, infiammazione, iperreattività bronchiale

Keywords: obesity, asthma, lung function, atopy, inflammation, bronchial hyperresponsiveness

Riassunto. L'obesità è la più comune forma di malnutrizione nei paesi industrializzati. Studi epidemiologici indicano che l'asma bronchiale è più comune che in passato, e i dati dalla letteratura dimostrano con poche eccezioni che l'obesità è un fattore di rischio per il suo sviluppo ed aggravamento negli adulti come in età pediatrica. Per giustificare l'associazione sono stati chiamati in causa diversi meccanismi. I sintomi respiratori potrebbero derivare dall'effetto meccanico dell'obesità sulla dinamica respiratoria, provocando aumento delle resistenze delle vie aeree, riduzione dei volumi polmonari e dei flussi delle vie aeree. È ancora controverso il ruolo che condizioni quali l'iperreattività bronchiale, l'atopia legata allo stile di vita occidentale e l'infiammazione sistemica tipica dell'obesità rivestono nell'associazione tra obesità e asma, in quanto non esistono evidenze certe a favore di una loro possibile correlazione. Alcuni autori hanno cercato di spiegare il legame tra obesità e asma sulla base di differenze legate al sesso, ma i dati a riguardo sono ancora inconcludenti. L'obesità può provocare sintomi respiratori anche indirettamente, attraverso il proprio ruolo in altri processi patologici, quali il reflusso gastroesofageo, i disturbi respiratori del sonno, il diabete di tipo II o la dislipidemia. Infine obesità e asma potrebbero riconoscere un'etiologia comune, sulla base di una predisposizione genetica o di una simile risposta ad eventi della vita intrauterina. L'impatto del calo ponderale sull'asma dopo dieta e/o chirurgia bariatrica è stato oggetto di pochi studi su adulti, e scarsa è l'esperienza in età pediatrica. Studi in età evolutiva sono necessari per le ripercussioni che l'obesità del bambino può avere nelle epoche successive della vita, in particolare, per ridurre il rischio anche delle complicanze respiratorie sia nel bambino sia nell'adulto.

Accettato per la pubblicazione l'11 gennaio 2010.

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

Premessa

L'obesità rappresenta la forma più comune di malnutrizione nei paesi industrializzati (1, 2). Il 66% degli adulti negli Stati Uniti sono sovrappeso o obesi, mentre in Europa lo sono più del 31% (3). Se il trend attuale venisse confermato, si teme che il numero di individui obesi nel mondo a partire dal 2030 possa arrivare a più di un miliardo (3). In Italia, negli ultimi anni, la prevalenza di obesità negli adulti, per quanto inferiore a quella di altri paesi europei (circa il 10%), è in preoccupante aumento

(4). I dati relativi all'età pediatrica sono altrettanto allarmanti: più di un bambino su 3 ha un peso superiore a quello che dovrebbe avere per la sua età, e pertanto la prevalenza di sovrappeso ed obesità in Italia sono pari al 23,6% ed al 12,3%, rispettivamente (5).

Inoltre, in età pediatrica l'importanza del fenomeno è estremamente rilevante perché la maggior parte degli adolescenti obesi rimane tale anche una volta raggiunta l'età adulta, ed analogamente, il

30% degli adulti obesi lo era anche da bambino (6). Nei bambini l'eccesso ponderale, seppur modesto, viene considerato pericoloso perché gli effetti sono dilatati dal tempo di permanenza dell'obesità (7). Inoltre, la sindrome metabolica e l'insulino-resistenza, descritte come complicanze tipiche dell'obesità nell'adulto, ma riscontrate con elevata prevalenza anche in età pediatrica (8), potrebbero contribuire all'insorgenza dei sintomi respiratori anche nei bambini obesi (9, 10).

In questa revisione concentreremo la nostra attenzione prevalentemente sull'asma, la manifestazione respiratoria di gran lunga più estesamente studiata negli obesi.

Asma ed obesità sono davvero associate?

Dati epidemiologici indicano che, come l'obesità, anche l'asma bronchiale sia negli adulti che nei bambini è più comune che in passato (11, 12). Già negli adulti diversi studi hanno dimostrato un'associazione tra obesità ed asma, in particolare nel sesso femminile (13). Per ciò che riguarda l'età pediatrica, da tempo è riconosciuto sia che gli adolescenti asmatici mostrano generalmente scarsa tolleranza all'esercizio fisico sia che l'obesità genera facilmente sintomi respiratori (14, 15). I lattanti obesi hanno infatti aumentato rischio di sviluppare sintomi respiratori a 3 anni (16), e nei bambini obesi in età scolare le crisi asmatiche guariscono più lentamente, ed è più frequente il ricorso alle cure farmacologiche antiasmatiche anche in Pronto Soccorso (17). Secondo questi autori, pertanto, l'obesità contribuirebbe in maniera significativa allo sviluppo di asma, scatenando direttamente i sintomi respiratori o aggravandoli.

Per poter stabilire una reale rilevanza nel legame tra asma e obesità, è essenziale adottare una precisa definizione di asma basata su criteri oggettivi. Tuttavia una delle maggiori critiche è che in molti studi la diagnosi di asma viene in genere riferita dal paziente, e non posta dal medico. L'obeso, d'altronde, richiede frequenti visite mediche a causa del maggior numero di co-morbidità presenti, per cui l'aumentata incidenza di sintomi respiratori potrebbe non essere dovuta all'asma, ma derivare piuttosto dalla sensazione soggettiva di dispnea dovuta alla massa grassa in eccesso o secondaria alla scarsa tolleranza dell'attività fisica (18). In realtà, il dubbio circa la reale esistenza dell'associazione

asma-obesità è giustificato negli adulti, in cui sono più frequenti sia una diagnosi "riferita" di asma sia altre co-morbidità, quali disturbi respiratori del sonno, ipertensione o problemi cardiovascolari (19). Queste considerazioni ci spingono a ritenere che una parte degli adulti obesi avrà sintomi respiratori che non soddisfano criteri obiettivi per una diagnosi di asma, portando ad un falso incremento dei nuovi casi di malattia in questa popolazione di soggetti. Nei bambini tale situazione appare meno frequente, in quanto la diagnosi di asma è spesso fatta dal medico e c'è minor rischio di co-morbidità. A causa di queste incertezze di fondo, la prevalenza precisa dell'associazione asma-obesità non è quantizzabile, ma è indubbio che l'aumento del tessuto adiposo determina aumentata prevalenza di problemi respiratori negli obesi sia adulti che bambini (15, 20-23).

Gran parte delle osservazioni su asma ed obesità partono dagli studi sull'associazione tra l'indice di massa corporea (in letteratura anglosassone, *Body Mass Index* o BMI) e l'asma. Secondo i clinici, il BMI è il parametro più largamente usato per stimare la massa grassa, per quanto non fornisca in assoluto la migliore misura del grado di obesità (24). Negli adulti sia normopeso che obesi la misura che meglio correla con i parametri di funzionalità respiratoria è la circonferenza addominale piuttosto che il BMI, che non fornisce invece informazioni circa la distribuzione relativa del grasso corporeo (24). Il BMI è però raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per la valutazione del grado di obesità nei bambini nei quali, peraltro, è preferibile utilizzarne la misura standardizzata per sesso e per età (z-score) piuttosto che il semplice percentile (25). Ciò nondimeno, secondo una recente segnalazione, l'insieme di alcuni parametri quali circonferenza addominale, rapporto peso/altezza e indice di conicità (che valuta l'obesità centrale) correlerebbero nei bambini con la prevalenza e la severità di asma in maniera più significativa che il tradizionale BMI (26).

Meccanismi di associazione obesità/asma

Rispetto al nesso temporale tra le due condizioni, inizialmente si riteneva che l'asma, provocando limitazione fisica, inducesse incremento di peso (27). Attualmente si ritiene però che, viceversa, l'obesità precede lo sviluppo di asma (28). Ciò sarebbe

confermato da studi che dimostrano che essere obesi da bambini costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di asma da adulti (13). Attualmente esistono più ipotesi circa i meccanismi di associazione tra obesità e asma, nessuna definitiva, ma molte convincenti. L'esame della letteratura al riguardo non è semplice perché gli autori adottano spesso definizioni variabili di asma, rendendo più incerta la determinazione della relazione tra le due entità cliniche.

Tra le cause principali vanno incluse l'iperreattività bronchiale, l'effetto meccanico della massa grassa sulla funzione polmonare, l'atopia, l'infiammazione sistemica e delle vie aeree, il sesso, l'associazione con altre co-morbidità, ed inoltre fattori genetici (Tabella 1).

Iperreattività bronchiale

È ancora controverso il ruolo che l'iperreattività Bronchiale (IRB) riveste nell'associazione tra obesità e asma. È stato dimostrato che adulti con obesità di

grado severo presentano più frequentemente sintomi respiratori e dispnea in assenza di atopia e IRB (29). In studi pediatrici effettuati su larghe casistiche è stato riscontrato non solo che il sovrappeso è associato ad una maggiore frequenza di sintomi e di diagnosi d'asma (30-32), ma che l'obesità in adolescenti di sesso femminile è correlata ad IRB, atopia e sintomi atopici (30). Ciò induce a sospettare che il rapporto tra asma, obesità e IRB può presentare caratteristiche diverse tra adulti e bambini. I risultati di un vasto studio effettuato in Nord America su 1041 bambini suggeriscono che l'IRB è correlata con il BMI nei bambini asmatici (33). Tale dato è stato recentemente confermato anche da uno studio su 3756 bambini olandesi, in cui si conclude che avere un BMI elevato a 8 anni aumenta il rischio di dispnea e IRB (34). Al contrario, in altri studi pediatrici non è stata dimostrata alcuna associazione tra obesità e IRB, pur riportando talvolta una maggiore associazione con asma, *wheezing* e atopia (35-38). In realtà la diagnosi di asma basata su dati anamnestici riportati dai questionari è poco specifica, mentre per la certezza sarebbe preferibile valutare l'IRB mediante test di broncoprovocazione (39, 40). Un recente lavoro ha tentato di spiegare la maggiore tendenza dell'adulto obeso ad avere sintomi respiratori associati, concludendo che l'obesità provoca riduzione dei volumi polmonari, ma non altera la sensibilità alla metacolina (41). Pertanto gli obesi avrebbero una maggiore percezione del senso di dispnea e quindi sarebbero a maggior rischio di sintomi respiratori indipendentemente dalla presenza di IRB. Ci sentiamo pertanto di concludere che allo stato attuale non esistono evidenze certe a favore di una correlazione tra IRB ed obesità sia negli adulti che in età pediatrica.

Effetto meccanico

È facile immaginare che negli obesi i sintomi asmatici derivino dall'effetto diretto del tessuto adiposo in eccesso sulla meccanica respiratoria. Negli individui obesi la capacità funzionale residua è ridotta a causa dei cambiamenti nelle proprietà elastiche della parete toracica, ed inoltre il volume corrente è inferiore rispetto ai soggetti normopeso (21). Questi due fattori influenzano il positivo effetto delle forze di retrazione del parenchima polmonare sulle vie aeree, portando alla conseguente riduzione del calibro di queste. Alcuni meccanismi secondari (riduzione della pressione peribronchiale,

Tabella 1 Meccanismi di associazione obesità-asma.

- **Iperreattività bronchiale**
- **Effetto meccanico**
 - ↓ Capacità funzionale residua
 - ↓ Capacità vitale
 - ↓ Calibro delle vie aeree
- **Meccanismi secondari**
- **Atopia**
- **Infiammazione sistemica**
 - IL-1, IL-6
 - Leptina
 - TNF- α
 - Eotassina
 - Adiponectina, Grelina
 - Insulina
 - Visfatina
- **Infiammazione delle vie aeree**
 - Ossido nitrico
- **Sesso**
- **Comorbidità**
 - Reflusso gastroesofageo
 - Disturbi respiratori del sonno
 - Diabete mellito tipo 2
 - Dislipidemia
- **Geni**
- **Fetal programming**

vasocostrizione ipossica, aumento della pressione arteriosa polmonare) potrebbero essere scatenati dalla chiusura delle vie aeree durante la respirazione a volume corrente (Figura 1) (42).

In definitiva, la maggior parte della letteratura è concorde nel concludere che riduzione dei volumi polmonari, *pattern* respiratorio ostruttivo, aumento delle resistenze e diminuzione della conduttanza delle vie aeree sono caratteristiche funzionali tipiche degli adulti obesi (21, 43-45).

Ampia è anche l'esperienza pediatrica sull'argomento. Alcuni studi su piccole casistiche hanno dimostrato riduzione della capacità di diffusione del monossido di carbonio, del FEV1 e dei volumi polmonari statici, e talvolta aumento del volume residuo e delle resistenze delle vie aeree che sarebbero da attribuire, insieme alla maggiore frequenza di disturbi respiratori del sonno, all'effetto meccanico del grasso corporeo (22, 23, 46). Studi più vasti hanno dimostrato che nei bambini obesi i parametri funzionali si riducono in relazione all'aumento del grasso corporeo (47), confermando che un BMI elevato rappresenta un forte fattore di rischio anche per lo sviluppo di atopia in entrambi i sessi, e di asma maggiormente nelle

femmine (48). Ciò è stato di recente confermato dallo studio della International Society for Augmentative and Alternative Communication (ISAAC) condotto a Taiwan secondo cui un elevato BMI, che si associa a declino della funzionalità respiratoria, in particolare dell'indice di Tiffenau, è in grado di predire la maggiore incidenza di asma in bambini di entrambi i sessi (49).

Atopia

Obesità e sintomi respiratori potrebbero essere associati con maggiore frequenza in quanto conseguenza dello stile di vita occidentale che, favorendo una maggiore esposizione agli allergeni e riducendo il rischio di infezioni, determinerebbe uno squilibrio Th1/Th2 con prevalenza maggiore del fenotipo allergico Th2 (50). Tuttavia, allo stato attuale i dati a sostegno del legame asma-obesità rappresentato dallo status atopico appaiono controversi. Un aumentato rischio di sintomi respiratori è stato riportato in bambini obesi con storia familiare di asma o rinite allergica (51). Inoltre, alcuni autori hanno suggerito che i soggetti obesi sono anche più frequentemente atopici, e l'associazione riguarderebbe maggiormente sia il sesso

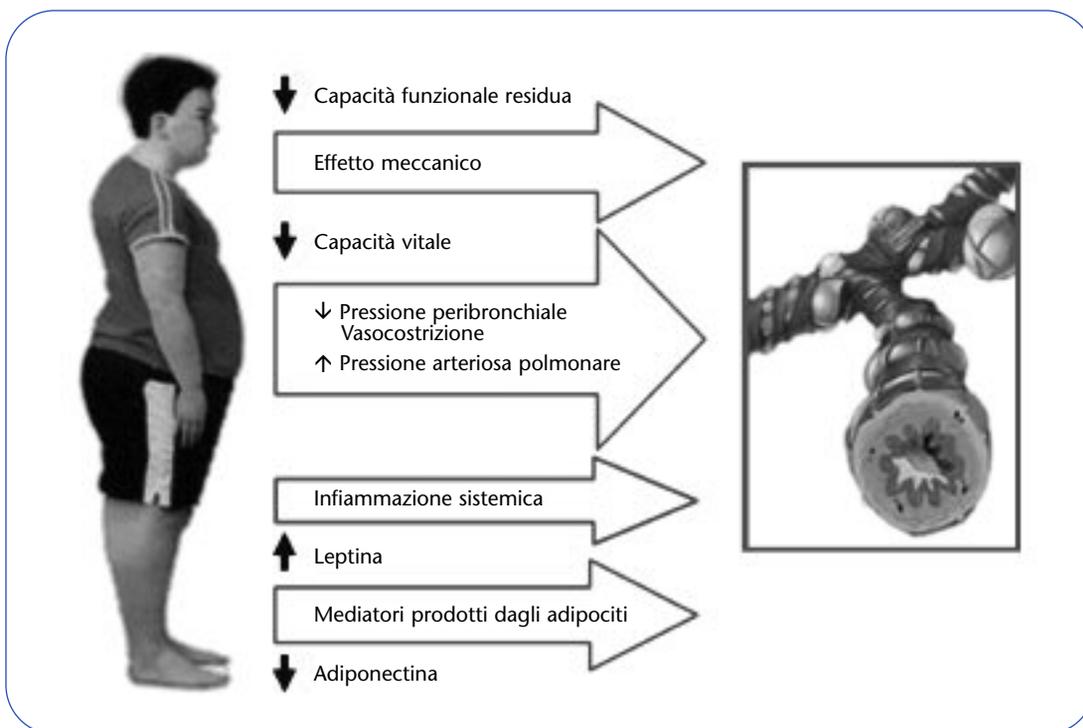


Figura 1 L'obesità influenza la funzione respiratoria attraverso l'effetto meccanico della massa grassa sulle vie aeree, i meccanismi secondari, l'infiammazione sistemica e l'aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie.

femminile che i bambini (28, 35, 52). Un vasto studio pediatrico ha evidenziato associazione positiva tra obesità, e prevalenza di asma allergico e severità dell'eczema atopico, ipotizzando che l'obesità rappresenti un fattore di rischio per le allergie nel bambino, e non nell'adulto (53). Di contro altri studi hanno riportato assenza di associazione tra BMI e rischio di sviluppare malattie allergiche o di risultare positivi ai test cutanei (20, 54, 55), concludendo anzi che il rischio di sviluppare sintomi respiratori sarebbe maggiore negli obesi non atopici rispetto agli atopici, sia adulti che bambini (56-58). Una delle spiegazioni possibili per la discordanza tra tali dati è che la diagnosi di atopia spesso si basa sui questionari piuttosto che su test diagnostici specifici. Ciò nonostante molti studi concludono che l'atopia non giustifica l'associazione tra obesità e asma, e gli effetti dell'aumento del peso sulla funzione respiratoria potrebbero essere mediati da fattori diversi dall'infiammazione eosinofila dell'epitelio delle vie aeree (Figura 1) (20).

Infiammazione

Numerosi dati dalla letteratura suggeriscono che l'obesità di per sé costituisce uno stato infiammatorio di fondo. È noto che nel sangue di bambini sovrappeso ed obesi sono presenti più alti livelli di proteina C reattiva e di globuli bianchi, concludendo per l'esistenza di infiammazione sistemica di basso grado nell'obesità. Recentemente è stato dimostrato che il tessuto adiposo sottocutaneo addominale di bambini con storia recente di obesità è sede di infiltrazione infiammatoria da parte di macrofagi ed altri leucociti, che contribuirebbero, pertanto, allo sviluppo di un ambiente pro-infiammatorio (59). Il tessuto adiposo viene considerato un organo secretore con numerose funzioni di controllo, tra cui la regolazione dei meccanismi dell'infiammazione e dell'immunità (60). Esso, infatti, è in grado di produrre citochine infiammatorie quali IL-1, IL-6, leptina e TNF α , che agendo sui linfociti T regolatori del sistema immunitario sarebbero capaci di stimolare la risposta Th2, con conseguente aumentato rischio di sviluppare allergie e malattie immuno-mediate (50). Il TNF α è aumentato nel siero di soggetti obesi, e la sua produzione da parte del tessuto adiposo in eccesso potrebbe agire da fattore promuovente l'asma (61). Alti livelli di leptina, citochina prodotta dagli adipociti con effetti anche sul tono broncomotore, contribuirebbero all'infiammazione bronchiale in

modo indipendente dall'atopia (Figura 1) (62, 63). Dati recenti indicano che il tessuto adiposo produce anche l'eotassina, potente fattore chemiotattico per gli eosinofili, i cui livelli sierici aumentano in corso di obesità e diminuiscono con la perdita di peso, e la cui funzione nel promuovere l'asma potrebbe essere legata all'infiammazione eosinofila (64). Viceversa, l'obesità appare associata a minore produzione di citochine ad attività antinfiammatoria come adiponectina e grelina (65), anche se al momento non esistono evidenze concordi circa la funzione di questi mediatori nella patogenesi dei sintomi respiratori negli obesi (66). Anche l'insulina costituisce uno stimolo pro-infiammatorio, e diversi autori hanno suggerito perciò che livelli aumentati di insulina potrebbero ulteriormente contribuire alla patogenesi dell'asma nei soggetti obesi (9, 10). Infine, ancora controverso è il ruolo della visfatina, una nuova adipochina pro-infiammatoria recentemente identificata (67). Infatti, mentre alcuni studi effettuati su modelli animali hanno dimostrato livelli aumentati di tale citochina nel lavaggio broncoalveolare in corso di danno polmonare acuto (68, 69), non esistono ancora evidenze di un suo ruolo nella patogenesi dell'infiammazione delle vie aeree sia in animali sia nell'uomo. Tuttavia, è interessante notare che soggetti portatori di polimorfismi in grado di determinare ridotta trascrizione del gene della visfatina hanno maggior rischio di danno polmonare acuto in corso di sepsi (68).

Lo stato infiammatorio di fondo presente nell'obesità potrebbe contribuire all'infiammazione bronchiale indipendentemente da altri meccanismi. La flogosi bronchiale, misurabile con la valutazione non invasiva dell'ossido nitrico espirato (eNO), se dimostrata nell'obeso, potrebbe favorire l'asma (70, 71). Tuttavia, diversi studi su adulti e su bambini hanno escluso un'associazione significativa tra obesità e infiammazione delle vie aeree (72, 73).

Riassumendo i dati della letteratura pediatrica, è stato dimostrato che nei bambini non asmatici e non atopici, i livelli di eNO non correlano con lo score del BMI, facendo concludere che l'infiammazione delle vie aeree non aumenta con l'aumento dell'adiposità (74). Infatti, bambini cinesi asmatici e bambini italiani con obesità moderato-severa mostrano eNO normale anche dopo correzione per atopia e storia d'asma (75, 76) ed, analogamente, un recente studio ha concluso che in

assenza di disturbi respiratori del sonno, asma o atopia, l'obesità non provoca aumento dei livelli di eNO (77).

Stando a queste osservazioni, altri meccanismi diversi dalla flogosi delle vie aeree, potrebbero essere alla base dell'associazione tra obesità e asma (78). Tuttavia, è importante segnalare che negli obesi i livelli di eNO possono essere falsamente normali o ridotti perché la broncoostruzione prolunga la diffusione di NO dalle pareti delle vie aeree (79).

Sesso

Alcuni Autori hanno cercato di spiegare il legame tra obesità e asma sulla base di possibili differenze legate al sesso. In molti studi pediatrici l'associazione tra le due entità è risultata più forte nelle femmine piuttosto che nei maschi (28, 33, 35, 54, 80). Nello studio di Tucson, le femmine che diventavano obese tra 6 e 11 anni avevano sette volte più possibilità di sviluppare sintomi respiratori a 13 anni, rispetto alle bambine normopeso, mentre il menarca prima degli 11 anni si associava a maggior rischio di avere asma (28). Un solo studio prospettico contraddice tali dati, segnalando una maggiore associazione tra obesità e sintomi respiratori nei maschi (81). Tuttavia altri autori segnalano un'assenza di differenza tra maschi e femmine nell'associazione tra obesità e asma (20, 32, 37, 52). Queste apparenti contraddizioni, ancora una volta, si possono spiegare con la variabilità dei parametri presi in considerazione in ciascuno studio, o con la diversità nelle epoche in cui è analizzata tale relazione, in quanto alcune associazioni si osservano solo in certi "periodi finestra" dello sviluppo.

Co-morbilità

L'obesità può provocare sintomi respiratori anche indirettamente, attraverso il proprio ruolo in altri processi patologici. Ad esempio essa può aumentare il rischio di reflusso gastroesofageo (RGE) e di disturbi respiratori del sonno. Un'aumentata prevalenza di asma è stata osservata in ciascuna di queste due condizioni, sia in adulti che nei bambini obesi, ed è noto che nei soggetti obesi che perdono peso migliorano non solo l'asma, ma anche i sintomi da RGE e le apnee notturne (42). Tuttavia, due vasti studi epidemiologici hanno dimostrato che la relazione tra obesità ed asma non risente in maniera significativa del peso delle co-morbilità, e

che in definitiva il rischio di asma nella popolazione obesa sarebbe indipendente da esse (82, 83). Ciò nonostante, e dato che asma e RGE spesso coesistono, gli autori di uno studio di bambini con asma difficile, che nel 73% dei casi avevano anche pHmetria patologica, hanno considerato utile aggiungere per 6 mesi alla terapia antiasmatica anche i farmaci antireflusso (84).

Inoltre, poiché il diabete tipo 2 è una complicanza comune dell'obesità, è ritenuto interessante il dato recente di aumentata prevalenza di insulinoresistenza nei bambini obesi con asma rispetto agli obesi non asmatici, per cui livelli aumentati di insulina potrebbero contribuire alla patogenesi dei disturbi respiratori nei soggetti con obesità (9).

La dislipidemia è un'altra co-morbilità comune in corso di obesità. Esistono pochi dati riguardo la possibilità che alterazioni dei lipidi ematici possano avere degli effetti nello scatenare esacerbazioni asmatiche. Uno studio recente condotto su 188 bambini mostra un'elevata prevalenza di asma in soggetti con livelli di colesterolo sierico elevati (85). Tuttavia tali dati non sono stati ancora confermati da altri, e l'origine di tale associazione rimane da approfondire.

Genetica

Il legame tra obesità ed asma potrebbe essere giustificato dall'esistenza di geni comuni. È noto che, come risultato del pleiomorfismo genetico, uno stesso gene può produrre effetti fenotipici differenti (58). Hallstrand e coll. in uno studio sui gemelli hanno dimostrato che l'associazione tra asma e obesità è causata dalla compartecipazione di fattori di rischio genetici per entrambe le malattie (86). Specifiche regioni del genoma umano, come ad esempio 5q, 6p, 11q e 12q, comprendono geni implicati nella suscettibilità allo sviluppo di asma, gli stessi in grado di predisporre all'obesità (61). Il cromosoma 5q contiene i geni NR3C1 e ADRB2. Quest'ultimo, che codifica per il recettore β_2 delle catecolamine, esercita sia un'influenza sul sistema nervoso simpatico modulando il tono broncomotore delle vie aeree, sia controllando il metabolismo basale (87). Il gene per il recettore dei glucocorticoidi NR3C1, codifica per una proteina recettoriale implicata nella risposta infiammatoria presente in corso sia di obesità che di asma. Sul cromosoma 6 sono presenti i geni codificanti per il complesso maggiore di istocompatibilità e per il TNF α , proteine entrambe coinvolti nella risposta immune e

antinfiammatoria in corso asma e obesità (87). Il cromosoma 11q contiene i geni per le proteine disaccoppianti UCP2-UCP3 e per il recettore a bassa affinità delle IgE, le cui rispettive funzioni sembrano in prima analisi non comuni alle due patologie in esame (88). Infine sul cromosoma 12q si trovano geni per mediatori (STAT6, IGF-1, IL-1A, LTA4H) che modulano la risposta infiammatoria presente sia in asma che in obesità (88).

Fetal programming

È stato ipotizzato che determinate malattie croniche possano svilupparsi come risposta adattativa del feto in caso di denutrizione (89). L'idea prende origine dalla cognizione che un particolare insulto all'organismo possa avere effetti a lungo termine qualora avvenga in un periodo sensibile dello sviluppo embrionale. Dunque alcune malattie sarebbero la conseguenza di un "programma" predeterminato di risposta a stimoli nocivi che a lungo termine portano a cambiamenti nella fisiologia e nel metabolismo (89). Lo sviluppo di asma e obesità potrebbe essere influenzato da eventi che accadono durante la vita intrauterina (87). È noto che il basso peso alla nascita si associa ad aumento del grasso corporeo nel corso della vita e a distribuzione del grasso di tipo centrale nei bambini (90, 91). Questa associazione potrebbe essere spiegata col fatto che neonati denutriti nel primo trimestre di vita intrauterina producono maggiori quantità di leptina e di conseguenza presentano successivamente maggiore accumulo di tessuto adiposo (92). Più studi hanno evidenziato da tempo che un basso peso alla nascita è associato anche ad un aumentato rischio di sviluppare asma nei bambini e ad una maggiore frequenza di malattie ostruttive delle vie aeree da adulti (87). I meccanismi alla base di tale associazione dipenderebbero da un inadeguato sviluppo dei polmoni. Il miglior esempio per spiegare la relazione esistente tra *fetal programming* e insorgenza di asma e obesità è rappresentato dalla carestia di Dutch del 1944. I figli nati da donne denutrite nelle prime fasi della gravidanza, nascevano di basso peso e nel tempo presentavano più frequentemente obesità ed asma (93).

Effetto del dimagrimento

L'impatto del calo ponderale sull'asma dopo una dieta e/o una chirurgia bariatrica è stato oggetto di pochi studi su adulti. Tutti gli autori sono concordi

nel concludere che la perdita di peso influisce positivamente sui parametri di funzionalità respiratoria, sui sintomi e sullo stato di salute generale dei pazienti (94-96), ma i risultati migliori sono ottenuti con la chirurgia (97). Uno studio longitudinale su giovani adulti della durata di otto anni conclude che rimanere o diventare obesi favorisce il declino dei parametri di funzionalità polmonare, mentre perdere peso ha un effetto positivo su di essi (98). In età pediatrica i dati molto scarsi. L'impatto del calo ponderale avrebbe comunque effetti positivi non solo sulla funzione respiratoria, ma anche sulla variabilità della *performance* fisica. In particolare un recente studio su bambini e adolescenti obesi mostra come, a seguito di un programma multidisciplinare costituito da dieta, attività fisica regolare e supporto psicologico, la *performance* fisica misurata attraverso test del cammino in sei minuti e la funzionalità polmonare miglioravano significativamente (99).

Conclusioni

In conclusione, nel tentativo di fornire una risposta alla domanda posta nel titolo ("l'obesità è anche una malattia polmonare?") e dopo aver rivisto criticamente la vasta letteratura sull'argomento, abbiamo maturato la convinzione che negli adulti l'obesità è realmente anche una malattia polmonare, in quanto essi, rispetto ai bambini, sono estremamente a rischio di complicanze secondarie, e manifestano un numero di co-morbidità tali da predisporli allo sviluppo di sintomi respiratori associati.

Sebbene meno frequentemente rispetto all'adulto, anche il bambino obeso può sviluppare sintomi respiratori, soprattutto in caso di grave obesità. Un dato interessante è che, poiché l'obesità spesso inizia durante l'infanzia, e considerato che i bambini obesi rimangono obesi da adulti, la funzione polmonare tende a peggiorare quanto più dura nel tempo l'obesità (100). Per questi motivi, è auspicabile che la prevenzione dell'obesità venga realizzata soprattutto in età pediatrica. Ulteriori studi in età evolutiva sono necessari per valutare le ripercussioni di tale problema nelle epoche della vita successive a quella pediatrica. Se si riuscirà a prevenire lo sviluppo dell'obesità già nei bambini è inevitabile che si ridurranno le complicanze respiratorie nell'adulto e da ciò deriveranno enormi benefici sia per il singolo individuo sia per l'intera comunità anche in termini di risparmio della spesa pubblica.

Bibliografia

1. James WP, Ralph A. *New understanding in obesity research*. Proc Nutr Soc 1999; 58: 385-393.
2. Pi-Sunyer FX. *The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity*. Obes Res 2002; 10: S97-S104.
3. Elmadfa I, Freisling H. *Nutritional status in Europe: methods and results*. Nutr Rev 2009; 67: S130-S134.
4. *Indagine ISTAT. Condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari*. Disponibile su <http://www.epicentro.iss.it/problemi/obesita/epid.a>.
5. *Okkio alla Salute: Promozione della salute e della crescita sana nei bambini della scuola primaria*. Disponibile su <http://www.epicentro.iss.it/okkioalasalute/datiNazionali.asp>.
6. Youssef AA, Valdez R, Elkasabany A, et al. *Time-course of adiposity and fasting insulin from childhood to young adulthood in offspring of parents with coronary artery disease: the Bogalusa Heart Study*. Ann Epidemiol 2002; 12: 553-559.
7. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. *Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults*. New Engl J Med 1999; 341: 1097-1105.
8. Valerio G, Licenziati MR, Iannuzzi A, et al. *Insulin resistance and impaired glucose tolerance in obese children and adolescents from Southern Italy*. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2006; 16: 279-284.
9. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, De Mattia L, et al. *Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents*. J Asthma 2007; 44: 469-473.
10. Thuesen BH, Husemoen LL, Hersoug LG, et al. *Insulin resistance as a predictor of incident asthma-like symptoms in adults*. Clin Exp Allergy 2009; 39: 700-707.
11. Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. *Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002*. Pediatrics 2006; 117: 34-42.
12. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. *Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies*. Allergy 2009 [e-pub ahead of print DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02244.x].
13. Burgess JA, Walters EH, Byrnes GB, et al. *Childhood adiposity predicts adult-onset current asthma in females: a 25-yr prospective study*. Eur Respir J 2007; 29: 668-675.
14. Wirrell E, Cheung C, Spier S. *How do teens view the physical and social impact of asthma compared to other chronic diseases?* J Asthma 2006; 43: 155-160.
15. Deane S, Thomson A. *Obesity and the pulmonologist*. Arch Dis Child 2006; 91: 188-191.
16. Taveras EM, Rifas-Shiman SL, Camargo CA Jr, et al. *Higher adiposity in infancy associated with recurrent wheeze in a prospective cohort of children*. J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1161-1166.
17. Carroll CL, Bhandari A, Zucker AR, Schramm CM. *Childhood obesity increases duration of therapy during severe asthma exacerbations*. Pediatr Crit Care Med 2006; 7: 527-531.
18. Ford ES. *The epidemiology of obesity and asthma*. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 897-909.
19. Sin DD, Jones RL, Man SF. *Obesity is a risk factor for dyspnea but not for airflow obstruction*. Arch Intern Med 2002; 162: 1477-1481.
20. Von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, et al. *Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III*. Thorax 2001; 56: 835-838.
21. King GG, Brown NJ, Diba C, et al. *The effects of body weight on airway calibre*. Eur Respir J 2005; 25: 896-901.
22. Inselman LS, Milanese A, Deurloo A. *Effect of obesity on pulmonary function in children*. Pediatr Pulmonol 1993; 16: 130-137.
23. Dubern B, Tounian P, Medjadhi N, et al. *Pulmonary function and sleep-related breathing disorders in severely obese children*. Clin Nutr 2006; 25: 803-809.
24. Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. *Waist circumference is associated with pulmonary function in normal-weight, overweight, and obese subjects*. Am J Clin Nutr 2007; 85: 35-39.

- 25.** World Health Organization. *Obesity; preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser 2000; 894: 1-253.
- 26.** Musaad SM, Patterson T, Ericksen M, et al. *Comparison of anthropometric measures of obesity in childhood allergic asthma: central obesity is most relevant.* J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1321-1327.
- 27.** Matricardi PM, Grüber C, Wahn U, Lau S. *The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only.* Clin Exp Allergy 2007; 37: 476-484.
- 28.** Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, et al. *Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years.* Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1344-1349.
- 29.** Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. *Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness.* Thorax 2001; 56: 4-8.
- 30.** Huang SL, Shiao G, Chou P. *Association between body mass index and allergy in teenage girls in Taiwan.* Clin Exp Allergy 1999; 29: 323-329.
- 31.** Kaplan T, Montana E. *Exercise-induced bronchospasm in nonasthmatic obese children.* Clin Pediatr (Phila) 1993; 32: 220-225.
- 32.** Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, et al. *The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents.* Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 1197-1200.
- 33.** Tantisira KG, Litonjua AA, Weiss ST, et al. *Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP).* Thorax 2003; 58: 1036-1041.
- 34.** Scholtens S, Wijga AH, Seidell J, et al. *Overweight and changes in weight status during childhood in relation to asthma symptoms at 8 years of age.* J Allergy Clin Immunol 2009; 123: 1312-1318.
- 35.** Hancox RJ, Milne BJ, Poulton R, et al. *Sex differences in the relation between body mass index and asthma and atopy in a birth cohort.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 440-445.
- 36.** Mansell AL, Walders N, Wamboldt MZ, et al. *Effect of body mass index on response to methacholine bronchial provocation in healthy and asthmatic adolescents.* Pediatr Pulmonol 2006; 41: 434-440.
- 37.** Bibi H, Shoseyov D, Feigenbaum D, et al. *The relationship between asthma and obesity in children: is it real or a case of over diagnosis?* J Asthma 2004; 41: 403-410.
- 38.** Hyvarinen M, Sidorof V, Korppi M. *Overweight: no association with asthma or bronchial reactivity in children.* J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 1119 [e-pub ahead of print doi:10.1016/j.jaci.2009.06.050].
- 39.** Sood A. *Does obesity weigh heavily on the health of the human airway?* Allergy Clin Immunol 2005; 115: 921-924.
- 40.** Chinn S. *Obesity and asthma.* Paediatr Respir Rev 2006; 7: 223-228.
- 41.** Salome CM, Munoz PA, Berend N, et al. *Effect of obesity on breathlessness and airway responsiveness to methacholine in non-asthmatic subjects.* Int J Obes 2008; 32: 502-509.
- 42.** Shore AS. *Obesity and asthma: possible mechanisms.* J Allergy Clin Immunol 2008; 121: 1087-1093.
- 43.** Zerah F, Harf A, Perlemuter L, et al. *Effects of obesity on respiratory resistance.* Chest 1993; 103: 1470-1476.
- 44.** Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. *Effects of obesity and fat distribution on ventilatory function: the normative aging study.* Chest 1997; 111: 891-898.
- 45.** Lazarus R, Gore CJ, Booth M, Owen N. *Effects of body composition and fat distribution on ventilatory function in adults.* Am J Clin Nutr 1998; 68: 35-41.
- 46.** Li AM, Chan D, Wong E, et al. *The effects of obesity on pulmonary function.* Arch Dis Child 2003; 88: 361-363.
- 47.** Lazarus R, Colditz G, Berkey CS, Speizer FE. *Effects of body fat on ventilatory function in children and adolescents: cross-sectional findings from a random population sample of school children.* Pediatr Pulmonol 1997; 24: 187-194.

- 48.** Spathopoulos D, Paraskakis E, Trypsianis G, et al. *The effect of obesity on pulmonary lung function of school aged children in Greece.* *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 273-280.
- 49.** Chu YT, Chen WY, Wang TN, et al. *Extreme BMI predicts higher asthma prevalence and is associated with lung function impairment in school-aged children.* *Pediatr Pulmonol* 2009; 44: 472-479.
- 50.** Hersoug LG, Linneberg A. *The link between the epidemics of obesity and allergic diseases: does obesity induce decreased immune tolerance?* *Allergy* 2007; 62: 1205-1213.
- 51.** Rodríguez MA, Winkleby MA, Ahn D, et al. *Identification of population subgroups of children and adolescents with high asthma prevalence: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 269-275.
- 52.** Schachter LM, Peat JK, Salome CM. *Asthma and atopy in overweight children.* *Thorax* 2003; 58: 1031-1035.
- 53.** Kusunoki T, Morimoto T, Nishikomori R, et al. *Obesity and the prevalence of allergic diseases in schoolchildren.* *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 527-534.
- 54.** von Kries R, Hermann M, Grunert VP, von Mutius E. *Is obesity a risk factor for childhood asthma?* *Allergy* 2001; 56: 318-322.
- 55.** Van Gysel D, Govaere E, Verhamme K, et al. *Body mass index in Belgian schoolchildren and its relationship with sensitization and allergic symptoms.* *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 246-253.
- 56.** Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. *Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children.* *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406-415.
- 57.** Chen Y, Dales R, Jiang Y. *The association between obesity and asthma is stronger in non-allergic than allergic adults.* *Chest* 2006; 130: 890-895.
- 58.** Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, et al. *Central obesity is associated with nonatopic but not atopic asthma in a representative population sample.* *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1284-1291.
- 59.** Sbarbati A, Osculati F, Silvagni D, et al. *Obesity and Inflammation: evidence for an elementary lesion.* *Pediatrics* 2006; 117: 220-223.
- 60.** Fantuzzi G. *Adipose tissue, adipokines, and inflammation.* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-919.
- 61.** Shore SA, Johnston RA. *Obesity and asthma.* *Pharmacol Ther* 2006; 110: 83-102.
- 62.** Guler N, Kirerleri E, Ones U, et al. *Leptin: does it have any role in childhood asthma?* *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 254-259.
- 63.** Nagel G, Koenig W, Rapp K, et al. *Associations of adipokines with asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in German schoolchildren.* *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 81-88.
- 64.** Vasudevan AR, Wu H, Xydakis AM, et al. *Eotaxin and obesity.* *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 256-261.
- 65.** Matsuda K, Nishi Y, Okamatsu Y, et al. *Ghrelin and leptin: a link between obesity and allergy?* *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 705-706.
- 66.** Fantuzzi G. *Adiponectin and inflammation: consensus and controversy.* *Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 326-330.
- 67.** Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin.* *Science* 2005; 307: 426-430.
- 68.** Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, et al. *Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 361-370.
- 69.** Jia SH, Li Y, Parodo J, et al. *Ore-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis.* *J Clin Invest* 2004; 113: 1318-1327.
- 70.** De Winter-de Groot KM, Van der Ent CK, Prins I, et al. *Exhaled nitric oxide: the missing link between asthma and obesity?* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 419-420.
- 71.** Kazaks A, Uriu-Adams JY, Stern JS, Albertson TE. *No significant relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in people with asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 929-930.

- 72.** McLachlan CR, Poulton R, Car G, et al. *Adiposity, asthma, and airway inflammation.* *Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 634-639.
- 73.** Story RE. *Asthma and obesity in children.* *Curr Opin Pediatr* 2007; 19: 680-684.
- 74.** Santamaria F, Montella S, De Stefano S. *Relationship between exhaled nitric oxide and body mass index in children and adolescents.* *Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1163-1164.
- 75.** Leung TF, Li CY, Lam CW, et al. *The relation between obesity and asthmatic airway inflammation.* *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 344-350.
- 76.** Santamaria F, Montella S, De Stefano S, et al. *Asthma, atopy, and airway inflammation in obese children.* *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 965-967.
- 77.** Verhulst SL, Aerts L, Jacobs S, et al. *Sleep-disordered breathing, obesity, and airway inflammation in children and adolescents.* *Chest* 2008; 134: 1169-1175.
- 78.** Sutherland TJ, Cowan JO, Young S, et al. *The association between obesity and asthma: interactions between systemic and airway inflammation.* *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 469-475.
- 79.** Ho LP, Wood FT, Robson A, et al. *The current single exhalation method of measuring exhaled nitric oxide is affected by airway calibre.* *Eur Respir J* 2000; 15: 1009-1013.
- 80.** Gold DR, Damokosh AI, Dockery DW, Berkey CS. *Body-mass index as a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children.* *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 514-521.
- 81.** Gilliland FD, Berhane K, Islam T, et al. *Obesity and the risk of newly diagnosed asthma in school-age children.* *Am J Epidemiol* 2003; 158: 406-415.
- 82.** Gunnbjörnsdóttir MI, Omenaas E, Gíslason T, et al. *Obesity and nocturnal gastro-oesophageal reflux are related to onset of asthma and respiratory symptoms.* *Eur Respir J* 2004; 24: 116-121.
- 83.** Sulit LG, Storfer-Isser A, Rosen CL, et al. *Associations of obesity, sleep-disordered breathing, and wheezing in children.* *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 659-664.
- 84.** Kavanagh C, Saglani S, Wilson N, Bush A. *Management of children and adolescents with difficult asthma: experience of a tertiary referral centre.* *Arch Dis Child* 2006; 91: S54.
- 85.** Al-Shawwa B, Al-Huniti N, Titus G, Abu-Hasan M. *Hypercholesterolemia is a potential risk factor for asthma.* *J Asthma* 2006; 43: 231-233.
- 86.** Hallstrand TS, Fischer ME, Wurfel MM, et al. *Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins.* *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1235-1241.
- 87.** Tantisira KG, Weiss ST. *Complex interactions in complex traits: obesity and asthma.* *Thorax* 2001; 56 Suppl 2: ii64-ii73.
- 88.** Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. *Obesity and asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 112-119.
- 89.** Barker DJ. *The intrauterine origins of cardiovascular and obstructive lung disease in adult life. The Marc Daniels Lecture 1990.* *J R Coll Physicians Lond* 1991; 25: 129-133.
- 90.** Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmariski RJ, et al. *Muscularity and fatness of infants and young children born small- or large-for-gestational-age.* *Pediatrics* 1998; 102: E60.
- 91.** Malina RM, Katzmarzyk PT, Beunen G. *Birth weight and its relationship to size attained and relative fat distribution at 7 to 12 years of age.* *Obes Res* 1996; 4: 385-390.
- 92.** Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, et al. *Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids.* *Pediatr Res* 1998; 43: 338-343.
- 93.** Stein AD, Ravelli AC, Lumey LH. *Famine, third-trimester pregnancy weight gain, and intrauterine growth: the Dutch Famine Birth Cohort Study.* *Hum Biol* 1995; 67: 135-150.
- 94.** Hakala K, Stenius-Aarniala B, Sovijärvi A. *Effects of weight loss on peak flow variability, airways obstruction, and lung volumes in obese patients with asthma.* *Chest* 2000; 118: 1315-1321.
- 95.** Aaron SD, Fergusson D, Dent R, et al. *Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women.* *Chest* 2004; 125: 2046-2052.

96. Maniscalco M, Zedda A, Faraone S, et al. *Weight loss and asthma control in severely obese asthmatic females.* Respir Med 2008; 102: 102-108.

97. Nguyen NT, Hinojosa MW, Smith BR, et al. *Improvement of restrictive and obstructive pulmonary mechanics following laparoscopic bariatric surgery.* Surg Endosc 2009; 23: 808-812.

98. Pistelli F, Bottai M, Carrozzi L, et al. *Changes in obesity status and lung function decline in a general population sample.* Respir Med 2008; 102: 674-680.

99. Calders P, Deforche B, Verschelde S, et al. *Predictors of 6-minute walk test and 12-minute walk/run test in obese children and adolescents.* Eur J Pediatr 2008; 167: 563-568.

100. Thyagarajan B, Jacobs DR Jr, Apostol GG, et al. *Longitudinal association of body mass index with lung function: the CARDIA study.* Respir Res 2008; 9: 31.

Maria Pia Villa¹, Melania Evangelisti¹, Filomeno Ianniello¹, Giovanni Massimo Ciavarella²,
Giuliano Tocci², Silvia Miano¹, Alessandra Rizzoli¹, Massimo Volpe²

¹ UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Sapienza" di Roma; ² UOC Cardiologia, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Sapienza" di Roma.

Disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica: conseguenze cardiocircolatorie e ruolo della flogosi sistemica

Sleep disorder breathing in children: cardiovascular consequences and role of inflammation

Parole chiave: disturbi nel sonno, infiammazione, apnea, OSAS

Keywords: sleep disordered breathing, inflammation, Apnea, OSAS

Riassunto. La Sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS) è una sindrome complessa caratterizzata da russamento notturno, apnee che comportano un'alterazione della normale ventilazione notturna, ipossiemia e frammentazione del sonno. Negli adulti con OSAS è stata riscontrata un'associazione tra lo stato infiammatorio sub-clinico e lo sviluppo di patologie cardiovascolari. Sulla base di queste considerazioni è stato effettuato uno studio prospettico mirato a valutare quali siano le alterazioni cardiache e lo stato infiammatorio in una popolazione pediatrica affetta da Disturbi Respiratori nel Sonno (DRS).

Accettato per la pubblicazione l'11 gennaio 2010.

Corrispondenza: Maria Pia Villa, UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Andrea, II Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università "Sapienza", Roma; e-mail: mariapia.villa@uniroma1.it

Caso Clinico

Giunge alla nostra osservazione un bambino di 5 anni, per russamento notturno abituale. I genitori si sono resi conto che durante il sonno presenta pause respiratorie, più volte durante la notte. Tale disturbo si è manifestato all'età di 3 anni, ed ha avuto un andamento ingravescente tale da destare l'attenzione dei genitori e del pediatra curante. All'esame obiettivo il paziente presenta ipertrofia tonsillare di IV grado, malocclusione dentale (II classe scheletrica), ipotonìa delle cartilagini alari, occhi alonati, e respirazione prevalentemente orale. Obiettività cardiorespiratoria nella norma. Restante esame obiettivo negativo. Data la gravità clinica riferita dai genitori concordante con l'esito polisonnografico di Sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS)

di grado severo si decide di eseguire un prelievo ematico per valutare lo stato infiammatorio ed altri esami diagnostici quali ecocardiogramma, visita otorinolaringoiatrica (ORL) e visita odontoiatrica. I risultati del prelievo ematico mostrano un aumento della Proteina C Reattiva (PCR, 1,48 ng/ml, valori normali 0-0,5 ng/ml), inoltre è stata posta diagnosi di ipertrofia adenotonsillare di IV° e malocclusione. L'esame ecocardiografico è risultato nella norma.

Introduzione

Partendo dall'ipotesi che i soggetti con Disturbi Respiratori nel Sonno (DRS) presentano uno stato pro-infiammatorio subclinico (1), che contribuisce a determinare una maggiore suscettibilità agli eventi

cardiovascolari (2-4), abbiamo intrapreso uno studio prospettico volto a valutare se esistono modificazione degli indici di flogosi sistemica, definita attraverso i livelli ematici di Reazione Polimerasica a Catena (PCR) (5-6), nel bambino con DRS e se lo stato infiammatorio sia in grado di predisporre i bambini ad alterazioni cardiovascolari precoci. I dati in letteratura (1) hanno avanzato diverse ipotesi fisiopatogenetiche alla base del rischio di sviluppare in soggetti con OSAS malattie cardiovascolari, rappresentate da: attivazione cronica del sistema nervoso simpatico (7-8); disfunzione endoteliale, ipercoagulabilità (9-10); infiammazione (11); e stimolazione del sistema renina-angiotensina (RAS) (12-13). Inoltre, sembrano giocare un ruolo importante gli episodi intermittenti d'ipossia seguita da riossigenazione, i quali determinano il rilascio di mediatori pro-infiammatori, non ancora del tutto conosciuti, che sembrano indurre stress cellulare e disfunzione mitocondriale (1, 11, 14).

Pazienti e metodi

Abbiamo studiato 54 bambini [43 maschi, età media $7,0 \pm 3,6$ anni, indice di massa corporea (BMI) $19,5 \pm 4,9$ kg/m^2] giunti alla nostra osservazione per Disturbi Respiratori nel Sonno. Tutti i soggetti inclusi nello studio presentavano un peso ed un'altezza normali per l'età. I bambini arruolati riferivano russamento e/o apnee notturne. Nessun bambino presentava sindromi genetiche (Pierre Robin, Osteogenesi imperfetta), malformazione delle alte vie aeree congenite (labiopalatoschisi), né anamnesi positiva per patologie neurologiche e/o psichiatriche e/o cardiocircolatorie né altre patologie infettive e/o infiammatorie acute in atto (flogosi delle alte vie aeree, gastroenteriti etc.). Tutti i bambini hanno eseguito un esame polisomnografico standard con poligrafo Grass Heritage. Nessuno dei bambini selezionati aveva ricevuto somministrazioni di farmaci sedativi, né ipnoinducenti, né farmaci in grado di influenzare i parametri respiratori. Un campione di sangue è stato prelevato ai bambini la mattina seguente l'esame polisomnografico, per la valutazione dei seguenti parametri ematochimici: emocromo, PCR ultra sensibile (hsPCR), velocità di eritrosedimentazione (VES), sideremia. In particolare, i livelli plasmatici della hsPCR sono stati quantificati attraverso l'utilizzo di reattivi VITROS, mediante tecnica immuno-turbimetrica. Inoltre, la mattina successiva

all'esame polisomnografico i bambini sono stati sottoposti a studio eco-color-doppler cardiaco mediante tecnica convenzionale e doppler tissutale (TDI) per la valutazione della Massa Ventricolare Sinistra (LVM, LVMi, LVMh, $\text{LVMh}^{2,7}$), degli indici di funzione sistolica (FE, FS, GC, Onda Sm) e di funzione diastolica (analisi convenzionale: Onda E, Onda A, Ratio E/A; analisi TDI: Onda Em, Onda Am, Ratio Em/Am). La massa ventricolare sinistra è stata determinata con la formula introdotta da Troy e modificata da Devereux, ammettendo come limite della norma i valori, indicizzati alla superficie corporea espressa in m^2 , di 125 gr/m^2 per i maschi e 110 gr/m^2 per le femmine relativi alla nostra casistica di soggetti normali (15). Un'ulteriore indicizzazione è stata ottenuta utilizzando il rapporto tra la massa ventricolare sinistra e l'altezza elevata a 2,7.

Risultati

I soggetti sono stati suddivisi per gravità di risultati alla polisomnografia in tre gruppi, e cioè:

Gruppo 1. Russamento primario [(RP); Indice di Disturbo Respiratorio (IDR) < 1];

Gruppo 2. OSAS lieve-minimo (IDR > 1 e < 5 eventi/ora);

Gruppo 3. OSAS moderato-severo (IDR > 5 eventi/ora).

I dati sono stati confrontati con quelli ottenuti da un gruppo di 21 bambini sani di controllo (15 maschi e 6 femmine, età media: $7,33 \pm 3,58$ anni), che hanno eseguito ecocardiogramma e prelievo ematico per PCR.

Indici di flogosi. I valori di PCR sono aumentati nei pazienti con OSAS moderata-severa (Gruppo 3) rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente $G3$ $1,03 \pm 0,9$ ng/ml vs $0,37 \pm 0,2$ ng/ml , $p = 0,02$).

Parametri ecocardiografici. I valori di funzione sistolica (FS, EF, Onda Sm) e di massa ventricolare sinistra assoluta o indicizzata all'altezza non differiscono tra i due gruppi, come mostrato in *Tabella 1*. Tuttavia è stato possibile osservare come i pazienti con OSAS moderato-severo (Gruppo 3) abbiano valori di $\text{VSMh}^{2,7}$ significativamente aumentati rispetto ai controlli (Gruppo 3: $35,2 \pm 9,8$ vs Controlli $30,2 \pm 7,2$, $p = 0,04$). Lo studio della funzione diastolica mediante analisi Doppler convenzionale del flusso transmitralico non ha mostrato differenze significative tra i gruppi in esame rispetto ai controlli. L'analisi TDI ha

Tabella 1 Parametri ecocardiografici dei pazienti esaminati. DRS, disturbi respiratori nel sonno; IDR, indice di disturbo respiratorio; VS, ventricolo sinistro.

Variabili	DRS (54)	Gruppo 1 Russamento primario (17)	Gruppo 2 IDR 1-5 (16)	Gruppo 3 IDR >5 (21)	Controlli (21)	p
Esame 2D						
VS massa (g)	37,6 ±8,3	37,6 ±8,3	37,3 ±8,0	37,7 ±8,7	35,6 ±7,8	NS
VS massa x h (gxh)	47,9 ±16,1	51,7 ±17,8	48,8 ±18,5	44,1 ±12,1	46,0 ±14,7	NS
VS massa x h ^{2,7} (gxh ^{2,7})	33,1 ±8,9	30,7 ±6,2	33,0 ±9,9	35,2 ±9,8	30,3 ±7,1	Controlli vs Gruppo 3 p = 0,04
Doppler transmitrale						
Onda E (cm/sec)	93,9 ±12,8	93,8 ±12,7	94,9 ±13,2	93,1 ±13,1	92,8 ±12,8	NS
Onda A (cm/sec)	50,4 ±12,9	53,2 ±10,5	44,8 ±10,3	52,5 ±15,3	42,8 ±12,3	NS
E/A	1,9 ±0,5	1,8 ±0,4	2,2 ±0,5	1,9 ±0,5	2,3 ±0,45	NS
Doppler tissutale miocardico ventricolo sinistro						
Onda Em (cm/sec)	2,5 ±0,6	2,7 ±0,7	2,5 ±0,7	2,2 ±0,5	2,4 ±0,4	NS
Onda Am (cm/sec)	1,2 ±0,3	1,2 ±0,3	1,2 ±0,4	1,0 ±0,2	0,9 ±0,2	Controlli vs DRS p = 0,003
Ratio Em/Am	2,23 ±0,6	2,30 ±0,66	2,2 ±0,66	2,21 ±0,53	2,74 ±0,65	Controlli vs Gruppo 2 p = 0,044
						Controlli vs Gruppo 3 p = 0,038
						Controlli vs DRS p = 0,003

mostrato un aumento significativo dell'ampiezza dell'onda Am nei soggetti con disturbo respiratorio nel sonno rispetto ai controlli indipendentemente dalla gravità polisomnografica presentata (Controlli $0,09 \pm 0,02$ vs DRS $0,12 \pm 0,03$; $p = 0,003$; cfr: *Tabella 1*). Di conseguenza è stato possibile osservare come i pazienti con DRS abbiano valori di TDI ratio Em/Am significativamente più bassi rispetto ai soggetti di controllo (Controlli $2,74 \pm 0,65$ vs DRS $2,23 \pm 0,6$; $p = 0,003$), con una correlazione positiva tra i valori di TDI ratio Em/Am e SaO₂ media durante la notte, come mostrato in *Figura 1*. Non è stata trovata invece una correlazione significativa dei parametri ecocardiografici con la durata della malattia e

con l'età (dati non mostrati). Con l'analisi di regressione lineare PCR e SaO₂ media sono risultate essere fattori predittivi per il TDI ratio Em/Am (*Tabella 2*).

Conclusioni

I nostri risultati dimostrano, in un ampio campione di pazienti pediatrici con DRS, un'alterazione funzionale miocardica in termini di funzione diastolica e come tale alterazione sia più evidente nei bambini con un grado di severità maggiore di malattia e con livelli di PCR più elevati. Inoltre da essi si deduce che il DRS è un fattore di rischio per il

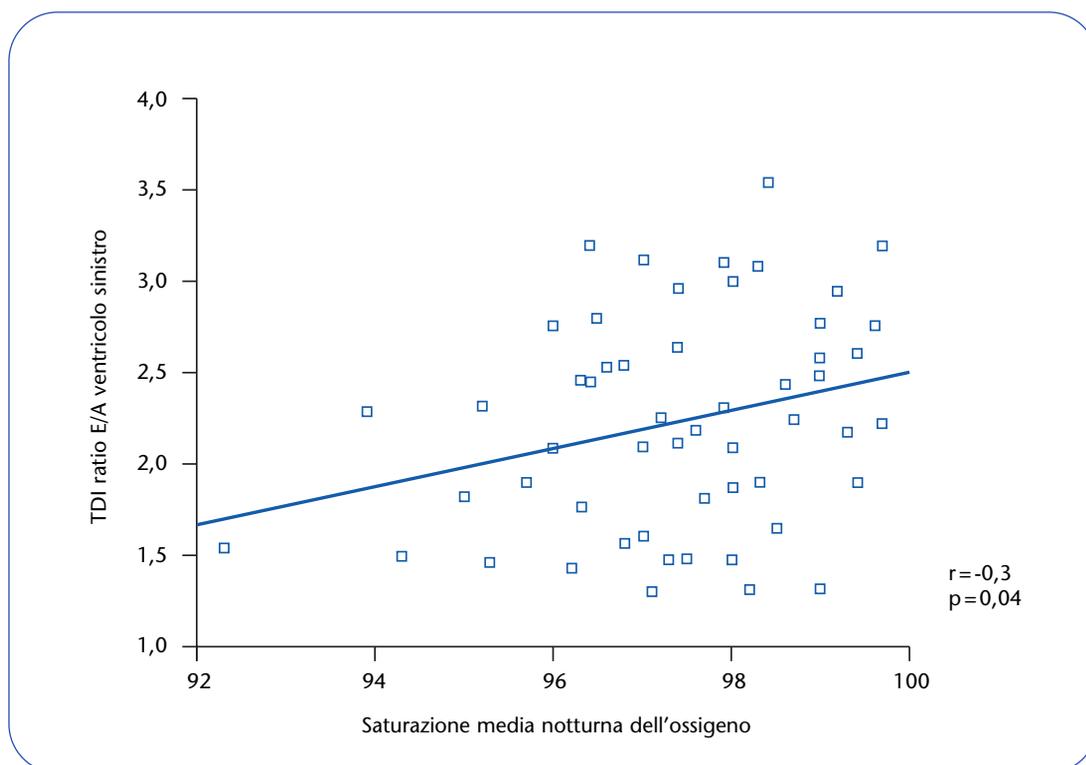


Figura 1 Correlazione tra TDI ratio Em/Am e saturazione media notturna dell'ossigeno.

Tabella 2 Fattori predittivi indipendenti del TDI ratio Em/Am del ventricolo sinistro.		
Variabili	Multivariata (beta ln)	p
Età	-0,021	NS
Indice di massa corporea	-0,152	NS
Proteina C reattiva	-0,227	0,05
Indice apnea-ipopnea	-0,032	NS
SaO2 (media)	0,335	0,004

danno cardiovascolare già in età pediatrica che a sua volta sembrerebbe correlare con la severità dell'ipossia e il grado di flogosi ad esso associato. Tale alterazione della funzionalità cardiaca non correla con la durata della malattia, ma con la severità del disturbo, in particolare con SaO₂ e PCR, inducendo l'ipotesi che si tratti di un danno ipossico e che l'alternarsi durante la notte di eventi ostruttivi apnoici, aumenti le resistenze periferiche in risposta alla vasocostrizione flogosi-indotta e crei una disfunzione endoteliale ed un danno a carico del microcircolo. Ulteriori studi sembrano pertanto

necessari per valutare l'effetto nel medio-lungo termine di interventi terapeutici (adenotonsillectomia; espansore del palato; CPAP; terapia ortodontica) in termini di modificazioni cardiache e per stabilire il valore clinico e prognostico della tecnica Doppler TDI nei soggetti affetti. Sicuramente l'identificazione precoce di tali modificazioni strutturali aiuta non solo a capire meglio gli effetti dell'OSAS a lungo termine sul sistema cardiovascolare, ma anche a prevederne un trattamento più adeguato e tempestivo al fine di migliorare la ventilazione e conseguentemente la prognosi di tali soggetti.

Bibliografia

1. Gozal D, Kheirandish L. *Oxidant stress and inflammation in the snoring child: confluent pathways to upper airway pathogenesis and end-organ morbidity.* Sleep Med Rev 2006; 10: 83-96.
2. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. *Prevalence and risk factors for sleep disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity.* J Pediatr 2003; 142: 383-389.
3. Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. *Pediatric Obstructive Sleep Apnea. Complications, management and Long-term Outcomes.* Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 274-282.
4. Amin RS, Thomas R, Daniels Steven R, 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.
5. Tauman R, Ivanenko A, O'Brien LM, Gozal D. *Plasma C-reactive protein levels among children with sleep-disordered breathing.* Pediatrics 2004; 113: 564-569.
6. 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.
7. Peled N, Greenberg A, Pillar G, et al. *Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome.* Am J Hypertens 1998; 11: 1284-1289.
8. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, et al. *Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea.* Circulation 1998; 98: 772-776.
9. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, et al. *Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing.* Sleep 2004; 27: 1113-1120.
10. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. *Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease.* JAMA 2003; 290: 1906-1914.
11. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. *Selective activation of Inflammatory Pathways by Intermittent hypoxia in Obstructive Sleep Apnea Syndrome.* Circulation 2005; 112: 2660-2667.
12. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. *Oxygen sensing by HIF hydroxylases.* Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5: 343-354.
13. Li C, Jackson RM. *Reactive species mechanisms of cellular hypoxiareoxygenation injury.* Am J Physiol Cell Physiol 2002; 282: C227-C241.
14. Fletcher EC. *Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure.* Respire Physiol 2000; 119: 189-197.
15. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, et al. *Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight.* J Am Coll Cardiol 1992; 20: 1251-1260.

Congressi

Congresses

APRILE 2010

4th European Congress of Virology

Cernobbio (CO) 7-11 aprile 2010
Segreteria organizzativa:
MZ Congressi s.r.l. - Milano
Tel: 02.66802323
Fax: 02.6686699
E-mail: info@eurovirology2010.org

12° Congresso Nazionale SIAIP

Bari 14-17 aprile 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress S.r.l. - Roma
Tel: 06.36381573
Fax: 06.36307682

I Post Graduate Course: Le Pneumopatie Interstiziali Diffuse. Conoscere per Riconoscere

Gubbio (PG) 15-17 aprile 2010
Segreteria organizzativa:
AIPO Ricerche srl - Milano
Tel: 02.36590350
Fax: 02.36590360
E-mail: segreteria@aiporicerche.it

Settimane in Pneumologia Interventistica 2010

Ancona 19-23 aprile 2010
Segreteria organizzativa:
AIPO Ricerche s.r.l. - Milano
Tel: 02.36590350
Fax: 02.36590360
E-mail: segreteria@aiporicerche.it

International Forum on Quality and Safety in Health Care

Nizza (Francia) 20-23 aprile 2010
Segreteria organizzativa:
BMJ Group Events
Tel: +44(0)20.73836985
Fax: +44(0)20.75546997
E-mail: kmcrae@bmjgroup.com

FORMAT 2010. Laboratorio di interattività tra livelli specialistici pediatrici

Verona 23-24 aprile 2010
Segreteria organizzativa:
iDea congress S.r.l. - Roma
Tel: 06.36381573
Fax: 06.36307682

III World Asthma and COPD Forum

Dubai (Emirati Arabi) 24-27 aprile 2010
Segreteria organizzativa:
Tel: +7-495-7351414
Fax: +7-495-7351441
E-mail: info@wipocis.org

2nd European Lung Cancer Conference

Ginevra (Svizzera) 28 aprile-1° maggio 2010
Segreteria organizzativa:
ESMO Head Office c/o ESMO Congress Department - Viganello-Lugano (Svizzera)
Tel: +41(0)91.9731924
Fax: +41(0)91.9731918
E-mail: lungcancer2010@esmo.org

MAGGIO 2010

Aspetti riabilitativi nel deficit respiratorio e nella disfagia in soggetti in età evolutiva portatori di PCI e patologie neuromuscolari

Busto Arsizio (VA) 7-8 maggio 2010
Segreteria organizzativa:
Associazione Italiana Assistenza Spastici onlus - Busto Arsizio
Tel: 0331.639328
Fax: 0331.322710
E-mail: battagion.patrizia@aia-busto.it

Pneumo Trieste 2010

Trieste 10-12 maggio 2010
Segreteria scientifica:
Centro Italiano Congressi - Roma
Tel: 06.8412673
Fax: 06.8412687
E-mail: segreteria@pneumotrieste.org

ATS 2010

New Orleans (USA) 14-19 maggio 2010
 Segreteria scientifica:
 ATS - New York (NY-USA)
 Tel: 212.3158600
 Fax: 212.3156498
 E-mail: membership@thoracic.org

**La Sindrome da Apnee Ostruttive (OSAS)
 in pazienti con Asma o BPCO
 Modena 15 maggio 2010**

Segreteria organizzativa:
 Planning Congressi SRL - Bologna
 Tel: 051.300100
 Fax: 051.309477
 E-mail: a.marchi@planning.it

**Sindrome delle apnee notturne:
 dal sospetto diagnostico alla terapia**

Ciriè (TO) 15 maggio 2010
 Segreteria organizzativa:
 Scuola Piemontese di Formazione in Medicina
 Generale - Torino
 Tel: 011.7770313
 Fax: 011.7770339
 E-mail: scuolase@tin.it

**VII Giornata Nazionale della Prevenzione
 delle Malattie Cardiovascolari e
 Respiratorie**

Roma 21-22 maggio 2010
 Segreteria organizzativa:
 iDea congress S.r.l. - Roma
 Tel: 06.36381573
 Fax: 06.36307682

GIUGNO 2010**XIV Congresso Nazionale SIMRI**

Venezia 3-5 giugno 2010
 Segreteria organizzativa:
 iDea congress S.r.l. - Roma
 Tel: 06.36381573
 Fax: 06.36307682

**Congresso nazionale: La medicina basata
 sull'evidenza nelle malattie respiratorie**

Siracusa 11-12 giugno 2010
 Segreteria organizzativa:
 ZEROTRE Organizzazione Convegni & Eventi -
 Caltanissetta
 Tel: 0934.552538
 Fax: 0934.552538
 E-mail: staff@zerotre-adv.it

Pneumologia... e dintorni

Oliena (NU) 25-27 giugno 2010
 Segreteria organizzativa:
 Tel: 02.89693764
 Fax: 02.201176
 E-mail: garavini@dynamiccommunications.it



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, materialmente digitato, 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 1.500);
- 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Si prega di allegare al manoscritto anche il testo digitale, purché scritto con programma Microsoft Word versione 4 e succ. (per Mac OS e Win).

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, indagare 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 devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), e numerate progressivamente.

Figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: *tif, jpg* 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, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *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:

Dott. Renato Cutrera
Direttore UOC Broncopneumologia
Dipartimento di Medicina Pediatrica
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù - IRCCS
Piazza Sant'Onofrio, 4
00165 Roma
cutrera@opbg.net

RICHIESTA ESTRATTI

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

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene 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 respiro sibilante nel bambino in età prescolare:
novità in tema di terapia

I diversi fenotipi in età prescolare:
come orientarsi nella terapia?

- 1** *Wheezing disorders in preschool children:
how to choose treatment?*
E. Baraldi, et al.

Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni:
le evidenze della letteratura

- 2** *Leukotriene receptor antagonists:
scientific evidences*
S. De Stefano, et al.

Gli steroidi per via inalatoria

- 3** *Inhaled corticosteroids*
G. Piacentini, et al.

Gli steroidi sistemici

- 4** *Systemic steroids*
F. Cardinale

L'immunoterapia specifica

- 5** *Specific immunotherapy*
A. Fiocchi, et al.

Case Report

- 6** *F. Midulla, et al.*