



SOCIETÀ ITALIANA
PER LE MALATTIE
RESPIRATORIE INFANTILI
SIMRI

Pneumologia Pediatrica

Volume 12, n. 47

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

Novità del Congresso SIMRI 2012

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

*Official Journal
of the Italian Pediatric
Respiratory Society*

www.simri.it

La bronchiolite obliterante: <
è poi così rara?

Ossigenoterapia: tra alti e bassi <

Premi SIMRI 2012 <

Anafilassi da azitromicina: <
descrizione di tre casi

INDICE SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
La bronchiolite obliterante: è poi così rara?	5
<i>Bronchiolitis obliterans: is it so rare?</i>	
<i>S. Cazzato, F. Visciotti, G. Graziani, A. Pession</i>	
Ossigenoterapia: tra alti e bassi flussi	11
<i>Oxygen therapy: between high and low flows</i>	
<i>E. Bignamini, I. Esposito, M. Goia, A. Veljkovic</i>	
Premi SIMRI 2012	17
<i>SIMRI awards 2012</i>	
CASO CLINICO	
Anafilassi da azitromicina: descrizione di tre casi	32
<i>Azithromycin anaphylaxis: a report of three cases</i>	
<i>S. Pantano, F. Mori, E. Novembre</i>	
Conferenze e meeting	37
<i>Conferences and meetings</i>	
Articoli del prossimo numero	40
<i>Forthcoming articles</i>	

Pneumologia Pediatria

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

Volume 12, n. 47 - Settembre 2012

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

Renato Cutrera (Roma)

Codirettori scientifici

Francesca Santamaria (Napoli)

Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria scientifica

Francesco Paolo Rossi (Roma)

Comitato editoriale

Eugenio Baraldi (Padova)

Angelo Barbato (Padova)

Filippo Bernardi (Bologna)

Alfredo Boccaccino (Benevento)

Attilio Boner (Verona)

Fabio Cardinale (Bari)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Ahmad Kantar (Bergamo)

Mario La Rosa (Catania)

Fabio Midulla (Roma)

Giorgio Piacentini (Verona)

Giovanni A. Rossi (Genova)

Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Allergologia

coord. Gianluigi Marseglia (Pavia)

Gruppo Disturbi respiratori nel sonno

coord. Luigi Nespoli (Varese)

Gruppo Educazione

coord. Stefania La Grutta (Palermo)

Gruppo Endoscopia bronchiale e delle Urgenze respiratorie

coord. Fabio Midulla (Roma)

Gruppo Fisiopatologia respiratoria

coord. Marcello Verini (Chieti)

Gruppo Riabilitazione respiratoria

coord. Giancarlo Tancredi (Roma)

Gruppo Infettivologia

coord. Mario Canciani (Udine)

Direttore responsabile

Eugenio Baraldi (Padova)

© Copyright 2012 by Primula Multimedia
Finito di stampare nel mese di novembre 2012

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

Massimo Piccione

Realizzazione Editoriale

Primula Multimedia S.r.L.

Stampa

Litografia VARO - San Giuliano Terme (PI)



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**

Cari colleghi,

come ogni anno siamo qui a proporvi i più interessanti contributi dal nostro Congresso nazionale tenutosi a Genova dal 21 al 23 giugno di quest'anno, nella splendida cornice del porto antico di Genova con la sapiente organizzazione del professor Giovanni Rossi e del presidente professor Eugenio Baraldi.

Il programma scientifico ha offerto numerosi argomenti di primario interesse ed una nutrita serie di attività collaterali alle sessioni principali; la scelta degli argomenti tratti da esso per la pubblicazione sulla Rivista è stata guidata soprattutto dal criterio di selezionare dei contributi che non fossero stati trattati negli ultimi numeri, senza far torto alla qualità delle tante relazioni meritevoli.

Avendo operato una selezione che non può rappresentare nella totalità la ricchezza del nostro Congresso, mi permetto quindi di far precedere la presentazione degli articoli stessi da un caldo invito a partecipare al prossimo Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI); nonostante i nostri sforzi e quelli degli autori la partecipazione in prima persona è insostituibile per forza culturale e, permettetemi di dirlo, emozionale.

Il primo articolo tratta di una condizione meno rara di quanto si ritenga comunemente: la bronchiolite obliterante. Il gruppo guidato dall'amico Salvatore Cazzato del Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi" di Bologna ci fornisce una completa ricognizione della condizione, profonda ed al tempo stesso di scorrevole lettura, atta a rendere più agevole ed efficace il sospetto diagnostico e la gestione della malattia.

A seguire il contributo di Elisabetta Bignamini e del gruppo della Struttura Complessa di Pneumologia, Presidio "Regina Margherita" di Torino, che fornisce un'utilissima puntualizzazione sull'uso pratico dell'ossigenoterapia sia ad alti che a bassi flussi. Oltre al livello scientifico del lavoro vi segnalo le tabelle e la parte iconografica che possono essere utilissime nella pratica quotidiana.

Come negli anni scorsi un'ampia sezione è dedicata ai vincitori dei premi per le migliori comunicazioni, dedicata ai giovani ricercatori della SIMRI. I lavori premiati spaziano da argomenti di ricerca avanzata a *report* di esperienze cliniche, e testimoniano tutti la creatività, la dedizione e la profondità dei più giovani colleghi, che rappresentano il futuro della nostra società. Ossigenoterapia da alti flussi, ALTE e SIDS, empiema pleurico, FENO ed ADMA nell'asma, reflusso gastroesofageo ed asma, Quantiferon e TBC, sono gli argomenti oggetto delle comunicazioni ed efficacemente riassunti nei lavori pubblicati.

Conclude questo numero un prezioso contributo del gruppo di Firenze guidato dal professor Elio Novembre, che fa luce su una condizione infrequente ma importantissima. L'allergia ai macrolidi è molto rara, quella all'azitromicina non è mai stata descritta prima ed è un onore ospitare questa prima segnalazione di possibili reazioni allergiche sistemiche a questo antibiotico, sempre più utilizzato negli ultimi anni.

Buona lettura e a rivederci per il prossimo numero di cui potete trovare l'anteprima nell'ultima pagina di questo fascicolo.

Luigi Terracciano
terrycom1957@gmail.com



Informazioni per gli autori

comprese le norme per la preparazione dei manoscritti

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 digitale, 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, indagine statistica utilizzata, risultati, e discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

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

Tabelle 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 tre si riportano tutti, se sono quattro 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, Kostovics 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

Salvatore Cazzato, Francesca Visciotti, Giulia Graziani, Andrea Pession

Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico "Sant'Orsola - Malpighi", Bologna

La bronchiolite obliterante: è poi così rara?

Bronchiolitis obliterans: is it so rare?

Parole chiave: bronchiolite obliterante, test di funzionalità respiratoria, tomografia computerizzata

Keywords: bronchiolitis obliterans, respiratory function tests, computed tomography

Riassunto. La bronchiolite obliterante (BO) o bronchiolite costrittiva è un disordine cronico secondario a un danno severo a carico delle basse vie aeree. Nel bambino immunocompetente la BO post-infettiva (PBO) è la forma più comune ed è spesso preceduta da una bronchiolite acuta da Adenovirus contratta entro i primi anni di vita. Il decorso clinico è solitamente verso una forma respiratoria di moderata severità, caratterizzata da tachipnea, wheezing, tosse, ridotta tolleranza all'esercizio fisico e da persistenza di rantoli crepitanti all'auscultazione. Le prove di funzionalità respiratoria dimostrano un quadro ventilatorio ostruttivo irreversibile con peggioramento graduale, nel corso degli anni, dei flussi espiratori. La diagnosi si basa su un'accurata valutazione dei dati anamnestici, clinico-funzionali in associazione alle alterazioni evidenziabili alla tomografia computerizzata, dopo aver escluso altre malattie croniche ostruttive. Il trattamento è principalmente di supporto e la prognosi dipende dalla severità dell'iniziale insulto infettivo. In conclusione, la PBO sembra essere una malattia cronica progressiva che pone importanti questioni di gestione terapeutica, follow-up e presa in carico nell'età adulta.

Accettato per la pubblicazione il 27 settembre 2012.

Corrispondenza: Salvatore Cazzato, Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico "Sant'Orsola - Malpighi", Via Massarenti 11, 40138 Bologna; e-mail: salvatore_cazzato@aosp.bo.it

Introduzione

La bronchiolite obliterante (BO) o bronchiolite costrittiva è un disordine ostruttivo cronico secondario a un danno severo a carico delle basse vie aeree che evolve in forme più o meno accentuate d'infiammazione e fibrosi concentrica dei bronchioli (Tabella 1). Il risultato ultimo è l'esito verso un restringimento sino alla completa obliterazione cicatriziale delle piccole vie aeree [1-3]. Nel bambino la BO si riscontra quasi esclusivamente come sequela di due specifiche condizioni a differente prognosi, quali un'infezione acuta delle basse vie aeree e il trapianto d'organo [1-3]; più raramente sono stati descritti casi di BO secondari a sindrome di Stevens-Johnson [4-5], oppure come esito d'inalazione di gas tossici [1].

Nel bambino immunocompetente la BO post-infettiva (PBO) è la forma più comune ed è spesso causata da una bronchiolite acuta o una polmonite contratta entro i primi anni di vita.

Sebbene non disponiamo di dati epidemiologici accurati, la PBO, per ragioni non ben note, sembra affliggere con maggior frequenza i bambini dell'emisfero meridionale (Brasile, Cile, Argentina, Uruguay, Nuova Zelanda e Australia) [3].

È verosimile che una predisposizione genetica, come documentato dall'associazione tra l'aplotipo HLA DR8-DQB1*0302 e l'incidenza della malattia [6], la presenza di agenti patogeni maggiormente aggressivi combinati con fattori ambientali locali possano essere elementi determinanti per

Tabella 1 Eziologia/entità cliniche associate a bronchiolite obliterante. Modificata da [1].

• Post-infettiva - Adenovirus (Ad3, Ad7, Ad11 e Ad21) - Influenza - Parainfluenza - Morbillo <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
• Graft versus host disease (GVHD) da trapianto di midollo osseo
• Rigetto cronico da trapianto di polmone
• Inalazione di gas tossici - Diossido di azoto (NO₂) - Ammoniaca (NH₃)
• Malattie del collagene - Artrite reumatoide - Lupus Eritematoso Sistemico (LES)
• Sindrome di Stevens-Johnson
• Polmonite da ipersensibilità
• Farmaci - Penicillamina

lo sviluppo della BO. Inoltre, alcuni studi hanno documentato un aumento della concentrazione sierica di IL-6, IL-8, TNF- α e riduzione del numero dei linfociti T nei bambini affetti da polmoniti severe da Adenovirus, suggerendo un ruolo della risposta immunologica nell'evoluzione verso la BO [7].

Eziologia ed epidemiologia

La prevalenza di BO non è nota, sebbene il registro per le Malattie Polmonari Orfane istituito nel 2001 dalla British Thoracic Society, stima un'incidenza di 1,3 casi per 100.000 bambini al di sotto dei 16 anni di età [8].

Diversi agenti patogeni sono stati descritti in associazione con lo sviluppo di una PBO, in particolare l'Adenovirus (sierotipi Ad3, Ad7, Ad11 e Ad21). Altri agenti eziologici riportati sono l'infezione da Influenza virus, Parainfluenza virus, virus del Morbillo e *Mycoplasma pneumoniae* [9-10]. L'infezione da Adenovirus è la causa di gran lunga prevalente nel determinare una PBO [11], contribuendo in maniera evidente all'incidenza della malattia. In due studi condotti rispettivamente in Argentina e in Cile, su bambini di età inferiore a due anni ospedalizzati per infezione acuta delle basse vie aeree da Adenovirus, il 35% circa dei casi ha sviluppato una BO [9, 12]. In un recente studio

caso-controllo [11] effettuato su un'ampia casistica è stata documentata una precedente infezione da Adenovirus in oltre il 70% dei casi di BO, risultando un forte indice di rischio indipendente per lo sviluppo della malattia (odds ratio 49, 95% IC 12-199, $p < 0,001$).

Un ulteriore fattore che contribuisce allo sviluppo della BO è la severità dell'evento acuto, come si evince dalla maggiore frequenza di ventilazione meccanica nei bambini con bronchiolite acuta che evolvono verso una PBO rispetto al gruppo dei bambini con bronchiolite acuta da Adenovirus che guarisce completamente (rispettivamente 34% versus 3%, $p < 0,001$) [11].

Patogenesi e istologia

La BO è caratterizzata da un'obliterazione parziale o completa da parte di tessuto fibro-cicatriziale del lume dei bronchioli terminali e respiratori. L'insulto iniziale, solitamente di tipo infettivo, determina un danno all'epitelio delle piccole vie aeree che induce, da parte della sottomucosa denudata, una proliferazione di miofibroblasti e una conseguente deposizione di tessuto di granulazione endobronchiale con la successiva evoluzione verso lo stadio finale di fibrosi concentrica e l'obliterazione delle piccole vie aeree [1, 13]. Non è nota la ragione per la quale il tessuto di granulazione sia progressivamente sostituito da una fibrosi cicatriziale; è ipotizzabile che possa essere determinato dalla severità della *noxa* patogena, dalla sua persistenza e dalla severità del danno della membrana basale della mucosa respiratoria [1].

All'esame istologico è riscontrabile un infiltrato infiammatorio di entità variabile che interessa la parete bronchiolare, il tessuto peribronchiale e un accumulo di macrofagi schiumosi nel lume bronchiale e nel parenchima alveolare circostante [1, 3]. L'infiltrato cellulare è caratterizzato da linfociti T in cui prevale il sottotipo CD8+ [14]. Sebbene, la biopsia polmonare rappresenti il *gold standard* per la diagnosi, raramente viene eseguita, soprattutto a causa della sua bassa sensibilità dovuta alla distribuzione non omogenea delle lesioni patologiche che spesso determina il campionamento di reperti in cui non sono evidenziabili le classiche alterazioni fibrotiche dei bronchioli [5, 15-16].

L'analisi del liquido di lavaggio bronco-alveolare (BAL) è caratterizzata da un aumento della cellularità totale, marcatamente di neutrofili, e da un lieve aumento di linfociti [17]. In particolare sono

aumentati i linfociti attivati (CD3+HLA-DR+) ed il sottotipo linfocitario CD8+. Contestualmente è aumentata la concentrazione di IL-8, un potente fattore chemiotattico dei neutrofili [18]. Tali alterazioni sono state confermate anni dopo l'iniziale insulto infettivo e suggeriscono una persistenza dell'infiammazione a carico delle vie aeree [19].

Aspetti clinico-funzionali e radiologici

L'esordio della malattia non differisce nella presentazione dei segni e sintomi da quella di una bronchiolite acuta virale. A seguito dell'evento acuto, il distress respiratorio, i segni di ostruzione delle vie aeree, l'intrappolamento aereo e l'ipossiemia possono persistere per settimane o addirittura per mesi [9, 11, 20]. Il decorso clinico della BO post-infettiva è eterogeneo. È insolita la progressione verso un'insufficienza respiratoria con esito fatale, più spesso evolve verso una forma respiratoria di moderata severità caratterizzata dalla persistenza di tachipnea, *wheezing*, tosse, e rantoli crepitanti all'auscultazione [4-5]. In particolare, la tosse cronica e il *wheezing* sono i sintomi respiratori maggiormente descritti.

Raramente sono stati riportati *clubbing* e ritardo o arresto dell'accrescimento staturo-ponderale [16]. Quest'ultimo, quando presente, è dipendente dalla severità del distress respiratorio e dallo stato nutrizionale, sebbene il recupero dell'accrescimento sia solito dopo pochi anni dall'evento acuto [21]. Episodi ricorrenti di *wheezing* e, nel bambino più grande, la ridotta tolleranza all'esercizio fisico completano il quadro clinico [20]. L'evoluzione verso l'ipertensione polmonare e il cuore polmonare secondari a ipossiemia cronica è riportata nelle forme particolarmente severe di BO [4-5, 10].

Le prove di funzionalità respiratoria dimostrano tipicamente un quadro ventilatorio ostruttivo irreversibile con marcata riduzione dei flussi espiratori prevalentemente a carico delle piccole vie aeree [15, 19-20, 22] e intrappolamento aereo, come documentato da un aumento del volume residuo e del suo rapporto con la capacità polmonare totale [5, 19, 22]. La capacità di diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO) è generalmente ridotta, mentre la DLCO corretta per il volume alveolare (DLCOVA) è di solito nella norma [19].

L'evoluzione verso un *pattern* ostruttivo irreversibile avviene piuttosto rapidamente nel corso della malattia. Infatti, lo studio della funzione polmonare in bambini che hanno contratto nei primi mesi

di vita una grave infezione delle basse vie aeree da Adenovirus, ha dimostrato che a distanza di nove mesi (*range* 3-14 mesi) era già presente un'ostruzione bronchiale severa ed irreversibile [23].

Nonostante alcuni soggetti dimostrino un certo grado di risposta al broncodilatatore, la marcata ostruzione tipica della malattia continua a persistere [5, 15, 19]. È stata descritta la presenza d'iperattività bronchiale nella PBO, ma con caratteristiche differenti rispetto agli asmatici [18]. Infatti, molti soggetti affetti da PBO sono iperresponsivi alla broncostimolazione con metacolina, ma non con l'adenosina 5-monofosfato (AMP), sostanza che determina la liberazione di mediatori pro-infiammatori da parte dei mastociti, questo a differenza di quanto accade ai soggetti asmatici che rispondono usualmente ad entrambe le sostanze [18].

Contrariamente a quanto ritenuto in passato, nel corso degli anni nei soggetti affetti da PBO si osserva un progressivo peggioramento della funzione respiratoria con un declino medio dell'1% anno del FEV₁, FEF_{25-75%} e FEV₁/FVC [19]. È ipotizzabile che la persistenza del processo infiammatorio a distanza di anni dall'evento infettivo acuto sia la causa di tale deterioramento della funzione respiratoria. La PBO sembra pertanto essere una malattia cronica progressiva che pone importanti questioni di gestione terapeutica, *follow-up* e presa in carico nell'età adulta.

La diagnostica per immagini e, in particolare, la tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HR-CT), hanno un importante ruolo nella diagnosi della malattia. L'HR-CT, eseguita in inspirazione e in espirazione, tipicamente dimostra zone di oligoemia a mosaico (*Figura 1*) e ispessimenti

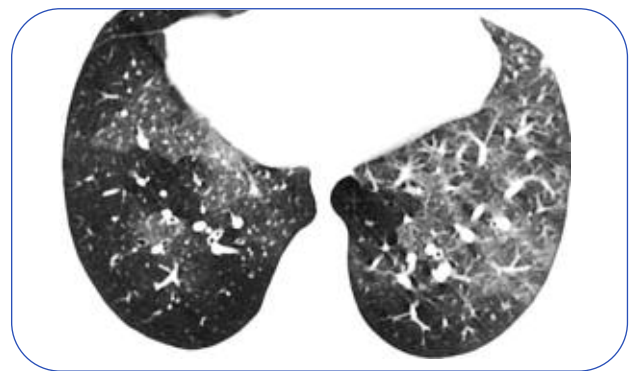


Figura 1 Tomografia computerizzata ad alta risoluzione che dimostra la tipica alterazione della bronchiolite obliterante caratterizzata da zone patologiche di ridotta attenuazione che si alternano a zone di aumentata densità (perfusioni a mosaico).

peribronchiali associati o meno ad atelectasia e bronchiectasie [15-16]. Quest'ultime, quando presenti, sono solitamente a distribuzione segmentaria. La TC non è comunque dirimente nella diagnosi differenziale tra asma severa persistente e BO. La perfusione a mosaico è l'unica alterazione rilevata alla TC associata in maniera significativa alla BO diagnostica mediante biopsia polmonare, rispetto ai soggetti con asma severa [24]. La perfusione a mosaico è da ascrivere allo *shunt* di sangue dalle aree ipoventilate, secondaria alla vasocostrizione ipossica, verso aree normo- o iperventilate. La sindrome di Swyer-James o di McLeod è una variante della PBO caratterizzata da iperdiafania prevalentemente unilaterale del polmone [5, 17, 25], che impone l'esclusione di lesioni o corpi estranei ostruenti i bronchi principali [26].

La scintigrafia, quando eseguita, dimostra difetti simmetrici ventilo-perfusionali e "trapping" espiratorio; inoltre fornisce informazioni utili nel definire l'estensione e la severità del coinvolgimento polmonare. La severità dei difetti perfusionali è stata significativamente associata al numero delle esacerbazioni e delle ospedalizzazioni nei bambini affetti da PBO [27].

Diagnosi e trattamento

La diagnosi di BO si basa su un'accurata valutazione dei dati anamnestici, clinico-funzionali in associazione alle alterazioni evidenziabili all'esame radiologico dopo aver escluso malattie quali fibrosi cistica, discinesia ciliare, immunodeficienze, broncodisplasia e altre patologie croniche ostruttive [28]. La biopsia polmonare è raramente necessaria ed è riservata ai casi più complicati dal punto di vista diagnostico. Infatti, nell'ambito di un appropriato contesto clinico, la tomografia computerizzata (TC) del polmone fornisce evidenze sufficienti per una corretta diagnosi senza ricorrere all'esame istologico.

È stato di recente elaborato uno *score* predittivo per la diagnosi di PBO basato su criteri selettivi che comprende una storia clinica tipica, una precedente infezione da Adenovirus e la presenza di un *pattern* di perfusione a mosaico all'HRCT [29]. I limiti sono l'applicabilità solo alle forme più severe e l'assenza di studi presso altri centri per la conferma di validità.

Il trattamento della BO è principalmente di supporto. A tutt'oggi non esistono *trial* clinici controllati

[30] e l'approccio farmacologico tende a differire tra i diversi centri. Alcuni pazienti richiedono un periodo di ossigenoterapia a domicilio dopo l'evento infettivo acuto [9]. La fisioterapia respiratoria per la mobilizzazione delle secrezioni è indicata soprattutto nei casi in cui è documentata la presenza di bronchiectasie. Un adeguato supporto nutrizionale dovrebbe sempre essere valutato al fine di compensare le aumentate richieste caloriche dovute al lavoro respiratorio [31]. La terapia antibiotica è da riservare alle riacutizzazioni infettive in associazione al trattamento con broncodilatatore inalatorio in presenza di una componente broncostruttiva reversibile documentata su base clinica e/o funzionale in corso di *wheezing* che si sovrappone alla riduzione cronica dei flussi espiratori tipica della BO [4]. L'utilizzo di azitromicina trova indicazione per la sua proprietà di modulare la risposta immunologica e infiammatoria [32].

Gli steroidi sistemici sono stati utilizzati nelle fasi iniziali della malattia con l'obiettivo di attenuare il rimodellamento fibrotico, nelle forme severe ossigeno-dipendenti, e in corso di riacutizzazione infettiva. Nei casi in cui si osserva un miglioramento dell'ostruzione delle vie aeree dopo broncodilatatore vi può essere indicazione a un trattamento cronico in associazione con steroide inalatorio. Il trapianto polmonare è indicato nelle forme ossigeno-dipendenti con notevole limitazione dell'attività fisica e riduzione severa dei flussi espiratori [5]. Il ricorso a terapie per il controllo del reflusso gastro-esofageo si rende spesso necessario poiché questa condizione morbosa si associa alla PBO [10].

La prognosi della PBO è soprattutto dipendente dalla severità dell'iniziale insulto infettivo. In uno studio comprendente trentuno pazienti con PBO, si è osservata una remissione clinica nel 23% dei casi, persistenza di sintomi e segni respiratori nel 67% dei casi ed esito infausto nel 10% dei casi [20]. La severità del quadro radiologico nei primi due anni dall'evento acuto sembra essere un elemento predittivo della compromissione della funzione respiratoria a distanza di molti anni [33]. Riguardo le implicazioni prognostiche della persistenza dell'infiammazione e del progressivo deterioramento della funzione respiratoria sono a tutt'oggi da definire, ma non è da escludere un aumento della morbilità e mortalità in età adulta [34].

Bibliografia

1. Kurland G, Michelson P. *Bronchiolitis obliterans in children*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 193-208.
2. Cazzato S, Bernardi F. *Bronchiolar disorders in childhood*. *Curr Pediatr Rev* 2005; 1 (2): 103-114.
3. Mauad T, Dolhnikoff M. *Histology of childhood bronchiolitis obliterans*. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33 (6): 466-474.
4. Chiu CY, Wong KS, Huang YC, et al. *Bronchiolitis obliterans in children: clinical presentation, therapy and long-term follow-up*. *J Paediatr Child Health* 2008; 44 (3): 129-133.
5. Kim CK, Kim SW, Kim JS, et al. *Bronchiolitis obliterans in the 1990s in Korea and the United States*. *Chest* 2001; 120: 1101-1106.
6. Teper AM, Marcos CY, Theiler G, et al. *Association between HLA and the incidence of bronchiolitis obliterans (BO) in Argentina*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A382.
7. Mistchenko AS, Koch ERR, Kajon AE, et al. *Lymphocyte subsets and cytokines in adenoviral infection in children*. *Acta Paediatr* 1998; 87: 933-939.
8. Lavery A, Jaffé A, Cunningham S. *Establishment of a web-based registry for rare (orphan) pediatric lung diseases in the United Kingdom: the BPOLD registry*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43 (5): 451-456.
9. Murtagh P, Giubergia V, Viale D, et al. *Lower respiratory infections by adenovirus in children. Clinical features and risk factors for bronchiolitis obliterans and mortality*. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44 (5): 450-456.
10. Yalcin E, Dogru D, Haliloglu M, et al. *Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: Clinical and radiological profile and prognostic factors*. *Respiration* 2003; 70: 371-375.
11. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, et al. *Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis*. *Thorax* 2006; 61: 503-506.
12. Castro-Rodriguez JA, Daszenies C, Garcia M, et al. *Adenovirus pneumonia in infants and factors for developing bronchiolitis obliterans: a 5-year follow-up*. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41 (10): 947-953.
13. Costa CL, Spilborghs GM, Martins MA, et al. *Nitric acid-induced bronchiolitis in rats mimics childhood Bronchiolitis obliterans*. *Respiration* 2005; 72: 642-649.
14. Mauad T, van Schadewijk A, Schrumph J, et al. *Lymphocytic inflammation in childhood bronchiolitis obliterans*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 233-239.
15. Chang AB, Masel JP, Masters B. *Post-infectious bronchiolitis obliterans: clinical, radiological and pulmonary function sequelae*. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 23-29.
16. Chan PW, Muridan R, Debruyne JA. *Bronchiolitis obliterans in children: clinical profile and diagnosis*. *Respirology* 2000; 5: 369-375.
17. Bernardi F, Cazzato S, Poletti V, et al. *Swyer-James syndrome: bronchoalveolar lavage findings in two patients*. *Eur Respir J* 1995; 8: 654-657.
18. Koh YY, Jung da E, Koh JY, et al. *Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans*. *Chest* 2007; 131: 1454-1460.
19. Cazzato S, Poletti V, Bernardi F, et al. *Airway inflammation and lung function decline in childhood post-infectious bronchiolitis obliterans*. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: 381-390.
20. Zhang L, Irion K, Kozakewich H, et al. *Clinical course of postinfectious bronchiolitis obliterans*. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 341-350.
21. del Pino M, Bauer G, González Pena H, et al. *Growth in post-viral chronic lung disease*. *Eur J Pediatr* 2006; 165 (12): 845-849.
22. Aguerre V, Castaños C, Pena HG, et al. *Postinfectious bronchiolitis obliterans in children: clinical and pulmonary function findings*. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1180-1185.
23. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, et al. *Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness*. *J Pediatr* 1999; 134: 730-733.
24. Jensen SP, Lynch DA, Brown KK, et al. *High resolution CT features of severe asthma and bronchiolitis obliterans*. *Clin Radiol* 2002; 57: 1078-1085.

- 25.** Fregonese L, Gironi D, Battistini E, et al. *Clinical, physiologic, and roentgenographic changes after pneumonectomy in a boy with MacLeod/Swyer-James syndrome and bronchiectasis.* *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 412-416.
- 26.** Balink H, Collins J, Korsten-Meijer AG, et al. *Unilateral hyperlucent lung in a child caused by a foreign body identified with v/q scintigraphy.* *Clin Nucl Med* 2012; 37 (9): 916-917.
- 27.** Yuksel H, Yilmaz O, Urk V, et al. *Clinical significance of lung perfusion defects in children with post-infectious bronchiolitis obliterans.* *Tuberk Toraks* 2009; 57 (4): 376-382.
- 28.** Jones MH, Pitrez PM, Stein RT, et al. *Post-Infectious Bronchiolitis Obliterans.* *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: S64-S65.
- 29.** Colom AJ, Teper AM. *Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children.* *Pediatr Pulmonol* 2009; 44 (11): 1065-1069.
- 30.** Lenney W, Boner AL, Bont L, et al. *Medicines used in respiratory diseases only seen in children.* *Eur Respir J* 2009; 34 (3): 531-551.
- 31.** Mocelin HT, Fischer GB, Iriar KL, et al. *A clinical follow-up on Bronchiolitis Obliterans in children.* *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: S12-S17.
- 32.** Verleden GM, Vanaudenaerde BM, Dupont LJ, et al. *Azithromycin reduces airway neutrophilia and interleukin-8 in patients with bronchiolitis obliterans syndrome.* *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 566-570.
- 33.** Mattiello R, Sarria EE, Mallol J, et al. *Post-infectious bronchiolitis obliterans: can CT scan findings at early age anticipate lung function?* *Pediatr Pulmonol* 2010; 45 (4): 315-319.
- 34.** Young RP, Hopkins R, Eaton TE. *Forced expiratory volume in one second: not just a lung function test but a marker of premature death from all causes.* *Eur Respir J* 2007; 30: 616-622.

Elisabetta Bignamini, Irene Esposito, Manuela Goia, Aleksandar Veljkovic

Azienda Ospedaliera "Città della Salute e della Scienza", Struttura Complessa di Pneumologia, Presidio "Regina Margherita", Torino

Ossigenoterapia: tra alti e bassi flussi

Oxygen therapy: between high and low flows

Parole chiave: ossigenoterapia, insufficienza respiratoria, ipercapnia

Keywords: oxygen therapy, respiratory failure, hypercapnia

Riassunto. La grande diffusione dell'ossigenoterapia e la relativa facilità di prescrizione ed uso, ha distolto l'attenzione della gran parte degli operatori sanitari da questo farmaco, portando a sottovalutare modalità di somministrazione ed effetti collaterali. L'introduzione, dalla fine degli anni Novanta, di cannule che permettono di somministrare ossigeno ad alti flussi, umidificato e riscaldato, ha nuovamente attirato l'attenzione della comunità scientifica ed ha ampliato le indicazioni all'utilizzo di questo farmaco nelle terapie intensive neonatali e in situazioni di insufficienza respiratoria acuta, che in precedenza richiedeva intubazione, come nel caso della bronchiolite. Ad oggi, l'indicazione all'utilizzo di bassi flussi di ossigeno rimane per le condizioni cliniche che non richiedano FiO_2 superiore al 28%. Nelle altre situazioni, onde evitare l'insorgenza di complicazioni legate alla somministrazione di gas freddo e non umidificato, quali secchezza delle mucose e compromissione della clearance mucociliare, è opportuno utilizzare cannule ad alto flusso collegate a umidificatore/riscaldatore. Nel presente lavoro riportiamo indicazioni e modalità di somministrazione dell'ossigeno in ambiente ospedaliero, focalizzando l'attenzione su bassi ed alti flussi.

Accettato per la pubblicazione il 16 ottobre 2012.

Corrispondenza: Elisabetta Bignamini, S.C. Pneumologia, Azienda Ospedaliera "Città della Salute e delle Scienze" Presidio "Regina Margherita", Piazza Polonia, Torino
e-mail: elisabetta.bignamini@oirmsantanna.piemonte.it

Introduzione

La prima pubblicazione scientifica, degna di nota, sull'utilizzo dell'ossigeno come farmaco è del 1857 a più di 150 anni di distanza dalla scoperta dell'esistenza di questo gas nell'aria ambiente [1].

Attualmente è il farmaco più usato e conosciuto a livello ospedaliero ed è destinato anche all'uso domiciliare in pazienti con indicazioni cliniche precise. La grande diffusione dell'ossigenoterapia e la relativa facilità di prescrizione ed uso, ha distolto l'attenzione della gran parte degli operatori sanitari da questo farmaco, portando a sottovalutare modalità di somministrazione ed effetti collaterali. Nel presente lavoro riportiamo indicazioni e modalità di somministrazione dell'ossigeno in ambiente ospedaliero, focalizzando l'attenzione su bassi ed alti flussi.

Definizioni e terminologia

Per "ossigenoterapia" si intende la somministrazione di ossigeno a concentrazioni superiori di quelle

dell'aria ambiente, ossia al 21%; l'ossigeno può essere somministrato a bassi flussi, ove il flusso di ossigeno sia inferiore al flusso d'aria inalato o ad alti flussi, in cui il flusso fornito è superiore al picco di flusso del paziente.

L'ossigenoterapia è indicata se SatpO_2 inferiore a 92% in aria ambiente o se inferiore a 95%, ma con segni clinici di gravità (tachipnea, cianosi difficoltà alimentazione, turbe della coscienza) [1-2], qualora non vi siano patologie che comportino ritenzione di anidride carbonica [2].

Fisiologia dell'ossigenoterapia

Come è noto, normalmente inspiriamo gas che subiscono un condizionamento a partire dalle vie aeree nasali che conducono ad un'ottimale idratazione e riscaldamento dello stesso.

La somministrazione di gas ossigeno attraverso un'interfaccia o ad un flusso che non permetta o

garantisca lo stesso tipo di “condizionamento” comporta:

- Perdita di calore;
- Perdita di acqua sistemica (disidratazione);
- Secchezza e irritazione delle mucose;
- Compromissione della funzionalità della *clearance* mucociliare;
- Formazione di secrezioni nasali dense e vischiose;
- Occlusioni nelle piccole vie aeree con incremento delle resistenze al flusso e aumento del lavoro respiratorio.

Dal punto di vista clinico, la congestione nasale, la disfunzione del sistema muco-ciliare e l'ostruzione delle piccole vie aeree possono predisporre ad infezioni.

È quindi importante somministrare non solo la quantità giusta di ossigeno, ma dell'ossigeno riscaldato ed umidificato, in particolare quando la terapia sia a concentrazioni alte e per periodi protratti. Nella *Tabella 1* sono riportati temperatura ed umidità assoluta dell'ossigeno nei gas inspirati secondo diverse modalità.

Altro punto è quello di poter garantire un flusso costante di ossigeno. La concentrazione di O_2 inspirata dipende infatti, dalla relazione di molti parametri:

- percentuale di O_2 somministrata dall'interfaccia;
- flusso;
- tipo di interfaccia;
- pattern respiratorio del paziente.

In particolare, se il flusso di ossigeno fornito è inferiore al picco di flusso del paziente, vi sarà inevitabilmente una diluizione dell'ossigeno con l'aria ambiente, andando così a modificare la quantità di ossigeno fornito in base alla variazione dell'attività di respiro del paziente stesso.

Indicazioni

L'indicazione all'ossigenoterapia si ha nell'insufficienza respiratoria di tipo I, ossia ipossica-normo-/ipocapnica.

Le principali indicazioni, in corso di insufficienza respiratoria acuta, sono [2]:

- Patologia acuta polmonare (polmonite, bronchiolite, asma);
- Cause meccaniche di ipoventilazione (trauma toracico, versamento pleurico);
- Patologie che riducono il calibro delle vie aeree (corpi estranei);
- Alterato controllo centrale della ventilazione (traumi, infezioni, neoplasie);

Tabella 1 Differenze di umidità e temperatura dei gas relative alle diverse modalità di somministrazione.

	Temperatura	Umidità assoluta
Gas medicale	15° C	0,3 mg/L
Ambiente	22° C	7 mg/L
Umidificatore freddo	Ambiente	16 mg/L
Umidificatore passivo	25-30° C	17-32 mg/L
Umidificatore riscaldato	37° C	44 mg/L

- Risposta insufficiente a mantenere adeguata ossigenazione tissutale (shock settico).

In situazioni di insufficienza respiratoria cronica o cronica-riacutizzata, può esserci un'indicazione all'ossigenoterapia. In questi casi è indispensabile considerare le patologie a rischio di sviluppare ritenzione carbonica, come quelle neuromuscolari, in cui l'ossigenoterapia va attuata solo come supplemento alla ventilazione invasiva o non invasiva [3].

Nelle *Tabelle 2-3* riportiamo le più comuni interfacce per la somministrazione di ossigeno a bassi ed alti flussi, suddividendoli in quelli a *performance* variabile ed a *performance* fissa [4].

Ossigenoterapia a bassi flussi

Nella somministrazione di ossigeno a bassi flussi, ossia al di sotto del picco di flusso del bambino, i sistemi disponibili sono “a performance variabile”. Il dato importante è che con questi sistemi, in particolare le cannule a basso flusso, come già sotto-lineato, non è facile stabilire la FiO_2 somministrata in quanto il gas inspirato è di fatto composto dall' O_2 delle cannule più l'aria ambiente ed è influenzato dalla ventilazione al minuto.

Umidificazione nella somministrazione a bassi flussi

Non esistono raccomandazioni esplicite per l'umidificazione dell'ossigeno somministrato a bassi flussi, anche se la Letteratura datata sosteneva che non vi fossero indicazioni ad umidificare flussi di ossigeno da 1 a 4 L/min se l'umidificazione dell'ambiente era adeguata [5]. Studi recenti hanno dimostrato, *in vitro*, che l'esposizione delle cellule epiteliali a bassa umidità, comporta una ridotta funzione della cellula stessa ed un'aumentata infiammazione [6].

Il presidio più utilizzato, per i bassi flussi, è l'umidificatore a freddo, ma bisogna tener conto del fatto

Tabella 2 Interfacce a performance variabile.

Cannule nasali 	FiO_2 dal 24 al 40%. Alti flussi non umidificati producono epistassi, laringite, otalgia, dolore retrosternale, broncospasmo.	Misura Prematuro (pretermine) Neonatale (>1.400 g) Infantile (neonato, nei termini) Infantile intermedio (3-12 mesi) Pediatrico (>1 anno)	Flusso massimo 2LPM 2LPM 2LPM 2LPM 3LPM								
	<table><tr><th>Flusso O_2</th><th>FiO_2 attesa</th></tr><tr><td>1 L/min</td><td>24%</td></tr><tr><td>2 L/min</td><td>28%</td></tr><tr><td>3 L/min</td><td>32%</td></tr></table>	Flusso O_2	FiO_2 attesa	1 L/min	24%	2 L/min	28%	3 L/min	32%		
Flusso O_2	FiO_2 attesa										
1 L/min	24%										
2 L/min	28%										
3 L/min	32%										
Maschere facciali 	FiO_2 35-60% <table><tr><th>Flusso O_2</th><th>FiO_2 attesa</th></tr><tr><td>5-6 L/min</td><td>35-40%</td></tr><tr><td>6-7 L/min</td><td>50%</td></tr><tr><td>7-8 L/min</td><td>60%</td></tr></table>	Flusso O_2	FiO_2 attesa	5-6 L/min	35-40%	6-7 L/min	50%	7-8 L/min	60%	A flussi <5 L/min si può verificare rebreathing della CO_2 . Non sono da utilizzare in caso di ipercapnia o di pazienti a rischio di svilupparla.	
Flusso O_2	FiO_2 attesa										
5-6 L/min	35-40%										
6-7 L/min	50%										
7-8 L/min	60%										
Cappottine 	Necessita dell'ossimetro per controllare la FiO_2 .	Il flusso deve superare i 7 L/min per evitare il ristagno di CO_2 . Tra la parte alta e la parte bassa della cappottina può esserci una variazione della FiO_2 anche del 20%.									
Maschere con reservoir "partial rebreathing" "non rebreathing" 	Paziente acuto quando sia necessario somministrare per breve tempo alte concentrazioni di O_2 • "partial rebreathing" 6-15 L/min; FiO_2 35-70% • "non rebreathing" 8-15 L; FiO_2 80-100% Queste maschere erogano ossigeno ad alti flussi.	La maschera "non rebreathing" presenta una valvola unidirezionale tra reservoir e maschera e sui fori di esalazione della maschera stessa. Possibile comparsa di atelettasia se utilizzate per periodi prolungati (washout azoto).									

che, come per la FiO_2 realmente inalata, la proporzione di ossigeno che realmente arriverà "umidificato" al paziente potrà essere inferiore al 10%, considerando la variabilità del flusso inspiratorio del paziente stesso [7]. Quindi, qualora fosse indispensabile somministrare ossigeno umidificato vi è

indicazione all'utilizzo delle cannule ad alti flussi con umidificatore a caldo (vedi paragrafo successivo). Per i bambini che richiedano ossigenoterapia attraverso cannula tracheostomica, vengono normalmente consigliati, per i bassi flussi di ossigeno, i filtri HME, che però attualmente si trovano in

Tabella 3 Interfacce a performance fissa.

Maschere di Venturi 	Eroga FiO_2 anche fino al 60% ed è quindi un "device" di confine tra i bassi e gli alti flussi. Ostruzioni dell'ugello possono provocare riduzione del flusso di miscela e aumento della concentrazione di O_2 inspirato.	Migliore regolazione della FiO_2, FiO_2 costante (importante in ipercapnia cronica dove un involontario aumento della FiO_2 potrebbe portare ad un'ulteriore ritenzione di CO_2), sistema antirebreathing.
Cannule ad alto flusso 	Necessita di collegamento ad uno strumento che riscaldi ed umidifichi l'ossigeno.  	Esistono in commercio almeno due strumenti in grado di erogare ossigeno ad alti flussi, umidificato e riscaldato in ambiente ospedaliero, le cui differenze sostanziali sono legate alla tecnologia adottata per miscelare, riscaldare ed umidificare i gas ed al massimo flusso erogabile. Vedi testo per indicazioni.

commercio predisposti, solo con indicazione all'utilizzo sopra i 15 kg.

Ossigenoterapia ad alti flussi

La maschera di Venturi e la "non rebreathing" forniscono sicuramente ossigeno ad alti flussi e sono dispositivi in uso da molti anni.

Alla fine degli anni Novanta sono state introdotte, in particolare in Neonatologia, cannule nasali in grado di fornire, con una miscela di aria/ossigeno, alti flussi, che vengono tollerati dal neonato/bambino in quanto vi è umidificazione e riscaldamento dei gas inspirati. In questo paragrafo ci riferiamo a questi presidi.

Razionale

Somministrare quantità costante di ossigeno superando il picco di flusso del paziente.

Indicazioni

- Somministrazione di O_2 riscaldato ed umidificato;
- Trattamento e prevenzione dell'apnea dei prematuri e supporto respiratorio in Neonatologia;
- Svezamento dalla CPAP (*Continuous positive airway pressure*), in epoca neonatale;
- Trauma nasale da nasocannula o mascherina per CPAP;

- Insufficienza respiratoria acuta;
- Bronchiolite.

L'indicazione all'utilizzo nella bronchiolite è stata la più realizzata, al di fuori delle terapie intensive neonatali, ove l'utilizzo è altamente diffuso fin dall'introduzione di questa metodica.

Gli studi pubblicati su questo argomento sono per lo più di tipo retrospettivo e, quindi, con una parziale confrontabilità reale delle popolazioni studiate in epoca pre- e post-utilizzo di ossigeno ad alti flussi. Si è dato molto rilievo all'individuazione di fattori predittivi di fallimento dell'ossigenoterapia ad alti flussi, dato importante per poter scegliere la giusta sede per questa terapia (Pediatria generale o subintensiva o intensiva). M. Schibler e collaboratori [8] riferiscono come indicatore di risposta una riduzione della frequenza respiratoria e cardiaca del paziente del 20% nei primi novanta minuti di terapia. P.A. Abboud e collaboratori [9] sottolineano che i "non responder" alla terapia con O_2 ad alti flussi erano quelli più ipercapnici all'esordio, con meno tachipnea rispetto ai "responder", probabilmente in quanto non più in grado di aumentare la loro ventilazione al minuto in risposta al distress respiratorio. Inoltre, questi pazienti non riducono la loro frequenza respiratoria entro un'ora, a differenza dei

“responder” (riduzione media del 13% ad un'ora). È quindi necessario un attento monitoraggio dei parametri vitali di questi pazienti e l'individuazione precoce di quelli che necessitano di terapia intensiva [10].

Meccanismo d'azione [11]

- Lavaggio dello spazio morto naso-faringeo;
- Riduzione delle resistenze respiratorie associate al nasofaringe;
- Condizionamento ottimale del gas, riscaldamento ed umidificazione;
- Riduzione del lavoro metabolico associato al “condizionamento” del gas;
- Pressione positiva “effetto CPAP”.

Effetto CPAP

È stato descritto un effetto CPAP dei sistemi ad alti flussi di ossigeno [12].

In realtà, il valore di CPAP non è determinabile esattamente, perché dipende da vari fattori:

- Flusso fornito;
- L'aderenza delle cannule alle narici;
- Respiro con bocca chiusa o aperta;
- Peso del paziente.

I valori misurati nei vari studi sono compresi tra <1 cm H₂O fino a circa 4 cm H₂O. In una recente review, Cochrane [13] sottolinea come, allo stato attuale non vi siano evidenze per stabilire la sicurezza e l'efficacia delle HFNC (*Humidified high-flow nasal cannula*) come forma di “supporto” respiratorio nei bambini nati pretermine. Inoltre, viene riportato un più alto tasso di reintubazione, quando le HFNC vengano utilizzate al posto della CPAP tradizionale, nel periodo post-estubazione.

Conclusioni

L'ossigenoterapia a bassi flussi dovrebbe essere indicata solo per soggetti che richiedono FiO₂ minime, non superiori al 28%

Il supporto respiratorio con HFNC, mediante gli specifici umidificatori/riscaldatori, è da preferirsi per via della FiO₂ più stabile e per la ridotta incidenza di complicanze relative alla temperatura e all'umidità dei gas impiegati.

Non va, per ora, considerata l'opzione di alternativa alla CPAP per via dell'impossibilità di monitorare la pressione inviata al paziente.

Bibliografia

1. Birch SB. *On The Therapeutic Use Of Oxygen*. Lancet 1857; 112.
2. Nitu ME, Eigen H. *Respiratory failure*. *Pediatr Rev* 2009; 30 (12): 470-477.
3. Balfour-Lynn IM. *Domiciliary oxygen for children*. *Pediatr Clin North Am* 2009; 56 (1): 275-296.
4. Spentzas T, Minarik M, Patters AB, et al. *Children with respiratory distress treated with high-flow nasal cannula*. *J Intensive Care Med* 2009; 24 (5): 323-328.
5. Fulmer JD, Snider GL, Albert RK. *ACCP-NHLBI National Conference On Oxygen Therapy*. *Chest* 1984; 86 (2): 234-247.
6. Chidekel A, Zhu Y, Wang J, et al. *The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells*. *Pulm Med* 2012; 2012: 380686.
7. Ricard JD, Boyer A. *Humidification during oxygen therapy and non-invasive ventilation: do we need some and how much?* *Intensive Care Med* 2009; 35 (6): 963-965.
8. Schibler A, Pham TMT, Foster K, et al. *Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery*. *Intensive Care Med* 2011; 37: 847-852.
9. Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, et al. *Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy*. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13 (6) [epub ahead of print].
10. Aubertin G, Marguet C, Delacourt C, et al. *Recommendations for pediatric oxygen therapy in acute and chronic settings. Needs assessment, implementation criteria, prescription practices and follow-up*. *Archives de Pédiatrie* 2012; 19: 528-536.
11. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. *Research in high flow therapy: mechanisms of action*. *Respir Med* 2009; 103 (10): 1400-1405.
12. de Klerk A. *Humidified high-flow nasal cannula: is it the new and improved CPAP?* *Adv Neonatal Care* 2008; 8 (2): 98-106.
13. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnel CPF, et al. *High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants (Review)*. *The Cochrane Library* 2001; 3.

Premi SIMRI 2012

SIMRI awards 2012

Parole chiave: bronchiolite, asma, tubercolosi, ossido nitrico, ALTE, SIDS

Keywords: bronchiolitis, asthma, tuberculosis, nitric oxide, ALTE, SIDS

Riassunto. In questa sezione dedicata ai vincitori dei premi del XVI Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) tenutosi a Genova dal 21 al 23 giugno 2012 vi presentiamo alcuni interessanti contributi redatti da giovani colleghi provenienti da diversi Centri italiani. Gli argomenti trattati rappresentano una panoramica sugli studi condotti in ambito pediatrico su diversi aspetti della Broncopneumologia, spaziando dallo studio del rapporto dei reflussi non acidi e il wheezing infantile alla gestione degli empiemi pleurici, passando attraverso lo studio dell'infiammazione bronchiale attraverso la frazione esalata dell'ossido nitrico (FeNO) e la diagnosi precoce di tubercolosi (TBC) mediante QuantiFERON®, per finire con il trattamento della bronchiolite mediante ossigenoterapia ad alti flussi.

Accettato per la pubblicazione il 1° ottobre 2012.

Ossigenoterapia ad alti flussi in lattanti ricoverati per bronchiolite moderata-grave al di fuori della terapia intensiva

Effects of high flow nasal cannula oxygen therapy on infants with bronchiolitis in a pediatric ward setting

Marco Balzani¹, Silvia Bressan¹, Lisanna Tomasi¹, Baruch Krauss², Stefania Zanconato¹, Eugenio Baraldi¹

¹ Dipartimento della Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; ² Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA (USA)

e-mail: baraldi@pediatria.unipd.it

Introduzione

La bronchiolite è la più comune infezione delle basse vie aeree nel primo anno di vita e una delle principali cause di ospedalizzazione.

È una patologia respiratoria stagionale di origine virale che prevede tipicamente una fase prodromica con rinite seguita dopo due o tre giorni da tosse, impegno respiratorio e presenza di rantoli e/o sibili all'auscultazione.

La bronchiolite è caratterizzata da un'infiammazione dell'epitelio bronchiolare con edema della mucosa ed avventizia. Tappi di muco, epitelio necrotico e fibrina causano un'ostruzione parziale o totale al flusso aereo con conseguenti microatelettasie e mismatch ventiloperfusorio che portano ad ipossiemia ed ipercapnia. Lo spasmo della muscolatura liscia sembra invece avere uno scarso ruolo nel processo patogenetico [1-2].

Nonostante i molti studi sulle possibili opzioni terapeutiche, con recenti dati positivi sull'utilizzo della soluzione salina ipertonica al 3% nebulizzata, l'ossigeno rimane comunque la principale terapia nella bronchiolite moderata-grave [3-4].

Recentemente l'ossigenoterapia con nasocannule ad alti flussi umidificati e riscaldati (HFNC) è stata implicata nella riduzione della percentuale di intubazioni e nel migliorare il distress respiratorio nei pazienti ricoverati in terapia intensiva per bronchiolite [5-6]. Gli HFNC sono un supporto ventilatorio che somministra una miscela di aria ed ossigeno umidificati e riscaldati ad un flusso di un L/min fino a otto L/min. Questo device permette di regolare facilmente la frazione di ossigeno inspirata (FiO₂) permettendo di somministrare facilmente ossigeno secondo il fabbisogno del paziente. Per garantire al paziente una FiO₂ pari a quella impostata sul device nei neonati e lattanti il flusso deve eccedere di un L/min il loro peso corporeo come si può desumere dallo studio di Walsh [7].

I principali meccanismi attraverso i quali gli HFNC migliorano lo stato ventilatorio sono i seguenti: miglioramento della *clearance* muco-ciliare grazie ad un'adeguata umidificazione dell'aria somministrata; riduzione del dispendio energetico per riscaldare l'aria inspirata, poiché il flusso viene fornito ad una temperatura di 37° C; il *washout* dello spazio morto nasofaringeo; la produzione di un grado di pressione positiva nelle vie aeree che contribuisce a mantenere espansi gli alveoli prevenendo lo sviluppo di microatelettasie e di *mismatch* ventilo-perfusorio [8].

Gli HFNC sono ben tollerati dai piccoli pazienti e facilmente utilizzabili. Questi fattori fanno sì che comincino ad essere utilizzati anche al di fuori della terapia intensiva. Attualmente nessuno studio ha valutato i benefici degli HFNC nei pazienti con bronchiolite al di fuori della terapia intensiva. Lo scopo di questo studio è quello di valutare l'effetto dell'ossigenoterapia con HFNC sulla dinamica ventilatoria in lattanti ricoverati per bronchiolite moderata-grave in un contesto al di fuori della terapia intensiva.

Metodi

Lo studio, osservazionale prospettico, è stato condotto su lattanti con bronchiolite moderata-severa, dai sette giorni ai dodici mesi di età, che hanno ricevuto ossigenoterapia con alti flussi umidificati e riscaldati dal 1° novembre 2011 al 30 aprile 2012 ricoverati presso il Dipartimento di Pediatria dell'Università di Padova al di fuori della terapia intensiva. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico della nostra Azienda Ospedaliera ed è stato raccolto un consenso informato per ogni paziente.

Per ogni paziente è stato utilizzato un apparecchio per HFNC della Fisher and Paykel (MR850 humidification system; Fisher & Paykel Healthcare). La frazione inspirata di ossigeno (FiO_2) veniva imposta per mantenere saturazione di ossigeno (SatO_2), maggiore-uguale al 94%. Gli HFNC sono stati utilizzati per almeno 24 ore. SatO_2 , frequenza respiratoria (FR), frequenza cardiaca (FC), temperatura e l'*end-tidal* CO_2 (ETCO_2) sono stati registrati per ogni paziente durante un periodo *baseline* un'ora prima e subito prima del posizionamento degli HFNC e ad intervalli predefiniti per 48 ore dopo il posizionamento degli alti flussi. Le analisi statistiche sono state condotte con *paired samples t-test*.

Risultati

Sono stati inclusi ventisette pazienti con bronchiolite moderata-grave. Presentavano un'età mediana di 1,3 mesi (*range* 0,3-8,5) e peso medio 4,3 kg (*range* 2,8-7). Sei pazienti erano ex-prematuri e ventitré erano virus respiratorio sinciziale-positivi, undici con coinfezione virale.

L' ETCO_2 media e la FR media misurate successivamente al posizionamento degli alti flussi (dopo 1, 3, 6, 12, 24, 36 e 48 ore) sono risultate significativamente inferiori rispetto alle misurazioni effettuate durante il periodo *baseline* ($p < 0,001$ per ogni confronto pre- e post- alti flussi).

La frazione di O_2 inspirata media necessaria per raggiungere saturazioni superiori al 94% è stata del 40% nelle prime 24 ore. Tutti i pazienti hanno completato il trattamento con HFNC. Non sono stati registrati pneumotoraci o altri effetti collaterali dovuti all'utilizzo degli HFNC. Nessun paziente in studio è stato ricoverato in Terapia Intensiva.

Conclusioni

L'utilizzo dell'ossigenoterapia ad alti flussi umidificati e riscaldati si è dimostrata un'opzione terapeutica efficace nel migliorare la dinamica respiratoria e lo scambio ventilatorio in lattanti ricoverati con bronchiolite moderata-grave. Si è inoltre dimostrata sicura, ben tollerata e facile da usare al di fuori della terapia intensiva.

Bibliografia

1. Zorc JJ, Hall CB. *Bronchiolitis: recent evidence on diagnosis and management*. Pediatrics 2010; 125: 342-349.
2. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Diagnosis and management of bronchiolitis*. Pediatrics 2006; 118: 1774-1793.
3. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, et al. *Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants*. Cochrane Database Syst Rev 2011; (4): CD006458.
4. Schuh S. *Update on management of bronchiolitis*. Curr Opin Pediatr 2011; 23: 110-114.
5. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, et al. *High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis*. J Pediatr 2010; 156: 634-638.

6. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, et al. *Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery.* Intensive Care Med 2011; 37: 847-852.

7. Walsh M, Engle W, Laptook A, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.

Oxygen delivery through nasal cannulae to preterm infants: can practice be improved? Pediatrics 2005; 116: 857-861.

8. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, et al. *Research in high flow therapy: mechanisms of action.* Respir Med 2009; 103: 1400-1405.

Analogie genetiche tra SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) e I-ALTE (Idiopathic Apparent Life Threatening Events)

Genetic similarities between SIDS (Sudden Infant Death Syndrome) and I-ALTE (Idiopathic Apparent Life Threatening Events)

Camilla Borghi¹, Luana Maria Nosetti¹, Francesco Nonnis Marzano², Laura Filonzi², Cinzia Magnani³, Valentina Mongiardi¹, Luigi Nespoli¹

¹ Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi dell'Insubria, Ospedale "F. Del Ponte", Varese; ² Dipartimento di Bioscienze, Università di Parma, Parma; ³ Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Neonatologia, Università di Parma, Parma

e-mail: camillaborghi@libero.it

Introduzione

La "sindrome della morte improvvisa del lattante" (*Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS) consiste nella morte improvvisa ed inattesa di un bambino al di sotto dell'anno di vita, che si verifica durante il sonno e che rimane inspiegata dopo un'accurata indagine comprendente un'autopsia completa, la revisione delle circostanze del decesso e la storia clinica del caso [1].

Un "evento apparentemente rischioso per la vita" (*Apparent Life Threatening Event*, ALTE) è un episodio che spaventa l'osservatore, caratterizzato dalla variabile associazione di apnea (centrale od occasionalmente ostruttiva), variazione del colorito cutaneo (cianosi, pallore o eritrosi), marcata alterazione del tono muscolare (ipo- o ipertonico) ed apparente soffocamento [2].

L'acronimo fu coniato in seno al National Institute of Health (NIH) nel 1986 per sostituire i vecchi termini di "near miss to SIDS" o "aborted SIDS" proprio per le scarse evidenze circa l'esatta correlazione tra le due condizioni, legame ancora oggetto di discussione tra molti Autori [3].

Alcuni studi riportano un'anamnesi positiva per ALTE nel 10% delle vittime di SIDS [4], mentre secondo i risultati di due studi prospettici e tre studi retrospettivi SIDS e ALTE sarebbero due fenomeni separati [5].

Un approccio diagnostico, per quanto rigoroso, consente di porre diagnosi eziologica solo in una percentuale variabile dal 50 al 70% dei casi; la rimanente casistica è rappresentata da I-ALTE (*Idiopathic-ALTE*) [5].

L'eziopatogenesi della SIDS è tuttora oscura sebbene, in molti casi, sia stata evidenziata una disfunzione del sistema nervoso autonomo nel controllo dell'attività cardiocircolatoria e respiratoria. Una recente ipotesi sottolinea come molti casi di SIDS possano essere il risultato di difetti nel controllo del tronco encefalico nella risposta protettiva verso fattori stressanti durante il sonno, in un particolare periodo di sviluppo.

In particolare sono state riscontrate, in numerosi lattanti deceduti per SIDS, anomalie a carico di vari neurotrasmettitori e dei loro nuclei secernenti o dei loro recettori in importanti regioni del tronco encefalico; ad oggi le più forti evidenze riguardano alterazioni a carico del sistema serotoninergico del midollo allungato, individuate nel 50-75% dei casi di SIDS [6].

A tale proposito, nel corso degli anni sono stati studiati numerosi geni responsabili del metabolismo della 5-idrossitriptamina (5HT); tra questi, diversi studi hanno identificato polimorfismi nel gene SLC6A4 (5HTTLPR, 5HTT Linked Polymorphic Region) codificante il trasportatore della serotonina (5-HTT), come fattori predisponenti la SIDS.

Il 5HTT media la ricaptazione di 5HT libera nello spazio sinaptico, svolgendo pertanto una funzione fondamentale nel controllo omeostatico dell'ampiezza, della durata e della distribuzione spaziale dei segnali serotoninergici. Il polimorfismo 5-HTTLPR identifica due varianti alleliche, "L" ed "S", che comportano una differente efficienza trascrizionale con variazione nell'*uptake* di 5HT. L'allele L, determinando una maggiore attivazione della regione, si associa a ridotte concentrazioni di 5HT a livello delle terminazioni nervose.

In recenti studi, Narita e collaboratori [7] e Weese-Mayer e collaboratori [8], hanno indicato una possibile associazione tra l'allele long (L) del 5-HTT e la SIDS. Nonnis Marzano e collaboratori [9] riportano una frequenza del genotipo L/L pari al 60% in venti casi di SIDS, contro un 14% dei controlli. Sempre nell'ambito delle indagini a carico del ruolo dei geni per il metabolismo della serotonina nella SIDS, un recente studio italiano ha mostrato un'associazione tra il genotipo 4R/4R del gene codificante la monoaminossidasi A (MAOA) e la SIDS [10].

La mancanza di studi specifici in Letteratura che ricerchino a livello molecolare una causa nelle I-ALTE, ha incrementato l'importanza dell'indagine genetica in questo ambito ed ha posto le basi per questo studio. Scopo dello studio è stato quello di ricercare la presenza di un genotipo a rischio in pazienti con anamnesi positiva per I-ALTE ed in quelli con anamnesi familiare positiva per SIDS rispetto ad un gruppo di controllo con anamnesi negativa per entrambe le condizioni.

I geni studiati a tale scopo sono stati il gene codificante il trasportatore della serotonina (5-HTT), il gene codificante la monoaminossidasi A (MAO-A) ed il gene per il trasportatore della dopamina (DAT).

Pazienti e metodi

Lo studio è stato condotto presso il Centro per lo Studio dei Disturbi Respiratori nel Sonno della Clinica Pediatrica dell'Università degli Studi dell'Insubria a Varese, nell'ambito di un progetto multicentrico guidato dal professor Francesco Nonnis Marzano dell'Università degli Studi di Parma.

La popolazione oggetto di studio era composta da trenta pazienti pediatriche (diciotto casi di ALTE idiopatica – età media un anno e trenta giorni,

nove maschi e nove femmine – e dodici casi di fratelli di pazienti deceduti per SIDS – età media un anno e ventotto giorni, sette maschi e cinque femmine) confrontati con 150 controlli sani.

Il gruppo di controllo era costituito da pazienti sani di età compresa tra un anno e un anno e mezzo (confrontabili per sesso ed etnia con il gruppo dei casi) con anamnesi negativa per entrambe le patologie.

Per ogni paziente sono stati analizzati i genotipi e le frequenze alleliche di 5HTT, MAOA e DAT, mediante estrazione di DNA da campioni di saliva e di sangue (*MasterAmp Buccal Swab DNA Extraction Kit* e *Qlamp Blood Mini Kit*).

Risultati

Il confronto tra i casi di I-ALTE ed i controlli ha evidenziato una maggior prevalenza del genotipo L/L *versus* L/S più S/S nel primo gruppo (50% vs 14%, $p=0,0002$) ed una netta prevalenza del genotipo S/S *versus* L/L più L/S nel gruppo dei controlli (0% vs 28,7%, $p=0,0085$).

Non è stata riscontrata significatività nel confronto delle frequenze dei genotipi L/S *versus* L/L più S/S. Nei fratelli di pazienti deceduti per SIDS la prevalenza del genotipo L/L non ha mostrato differenza statisticamente significativa rispetto ai controlli. Valutando le frequenze degli alleli L ed S è stata riscontrata maggior prevalenza dell'allele L nei casi di I-ALTE rispetto ai controlli (75% vs 42,7%, $p=0,0002$).

Il confronto delle frequenze alleliche non ha mostrato differenza statisticamente significativa nei fratelli di pazienti deceduti per SIDS rispetto ai controlli.

L'analisi delle frequenze genotipiche del gene MAO-A ha mostrato una più elevata prevalenza del genotipo "4-4R/4R" *versus* genotipo "non 4-4R/4R" nei casi di I-ALTE rispetto ai controlli (72,2% vs 42%, $p=0,017$). Comparando l'associazione dei genotipi "L/L-4R/4R" *versus* genotipo "non L/L-4R/4R" è stata riscontrata una frequenza maggiore del primo nei casi di I-ALTE rispetto ai controlli (38,8% vs 6%, $p<0,00001$).

Non sono state riscontrate differenze significative nella distribuzione dei polimorfismi di DAT nei due gruppi. I risultati integrati dello studio multicentrico sono disponibili in [11].

Discussione e conclusioni

I risultati più significativi in ambito I-ALTE emergono dall'analisi del polimorfismo di lunghezza presente a livello della regione promotrice del gene 5-HTT (5HTTLPR), dove è dimostrabile una significativa prevalenza del genotipo L/L e dell'allele L nei casi di I-ALTE rispetto ai controlli. L'elevata frequenza del genotipo L/L e dell'allele L nei nostri casi di I-ALTE è risultata in accordo con quanto osservato da Weese-Mayer e collaboratori [8] e da Narita e collaboratori [7] in casi di SIDS.

Anche l'analisi del gene MAO-A ha prodotto risultati concordanti con quelli riportati in Letteratura per i casi di SIDS [10]. In accordo con i risultati derivanti dall'analisi del gene DAT, la dopamina non sembrerebbe essere coinvolta né nei casi di I-ALTE né nei casi di familiarità per SIDS, come già precedentemente dimostrato in Letteratura per i casi di SIDS [10].

La forte analogia osservabile tra la distribuzione dei polimorfismi genici considerati a rischio dalla recente Letteratura nei casi di SIDS e nelle I-ALTE da noi analizzate porta ad evidenziare un parallelismo tra le due sindromi ipotizzando come possibile nesso un simile substrato genico.

I risultati ottenuti per il trasportatore della serotonina sono particolarmente interessanti in relazione al ruolo svolto dalla serotonina stessa nei meccanismi regolatori del ciclo sonno/veglia, della produzione di *arousal*, della termoregolazione, del sistema cardiovascolare e respiratorio.

Il genotipo L/L del gene 5-HTT, correlandosi a una riduzione dei livelli di 5HT a livello sinaptico, sembrerebbe inoltre sottolineare l'importanza dell'omeostasi di tale sistema come fattore protettivo nei confronti di SIDS e I-ALTE.

Bibliografia

1. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, et al. *Sudden Infant Death Syndrome and Unclassified Sudden Infant Death: a Definitional and Diagnostic Approach*. Pediatrics 2004; 114: 234-238.
2. National Institutes of Health. *Consensus Development Conference on Infantile Apnea and Home Monitoring*. Pediatrics 1987; 79: 292-299.

3. Kiechl-Kohlendorfer U, Hof D, Pupp Peglow U, et al. *Epidemiology of apparent life threatening events*. Arch Dis Child 2004; 90: 297-300.

4. Carpenter RG, Irgens LM, Blair PS, et al. *Sudden unexplained infant death in 20 regions in Europe: case control study*. Lancet 2004; 363 (9404): 185-191.

5. Piumelli R, Longhi R. (a cura di). *Apparent Life Threatening Events (ALTE). Linea guida diagnostico-assistenziale*. Società Italiana Pediatria 2011, disponibile su <http://sip.it/wp-content/uploads/2011/06/lineguidaALTE-corretto-1-3.pdf>

6. Kinney HC, Richerson GB, Dymecki SM, et al. *The Brainstem and Serotonin In the Sudden Infant Death Syndrome*. Annu Rev Pathol 2009; 4: 517-550.

7. Narita N, Narita M, Takashima S, et al. *Serotonin Transporter Gene Variation Is a Risk Factor for Sudden Infant Death Syndrome in the Japanese Population*. Pediatrics 2001; 107: 690-692.

8. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Maher BS, et al. *Sudden Infant death Syndrome: association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene*. Am J Med Genet A 2003; 117: 268-274.

9. Nonnis Marzano F, Maldini M, Filonzi L, et al. *Genes regulating the serotonin metabolic pathway in the brain stem and their role in the etiopathogenesis of the sudden infant death syndrome*. Genomics 2008; 91: 485-491.

10. Filonzi L, Magnani C, Lavezzi AM, et al. *Association of dopamine transporter and monoamine oxidase molecular polymorphism with sudden infant death syndrome and stillbirth: new insights into the serotonin hypothesis*. Neurogenetic 2009; 10: 65-72.

11. Filonzi L, Magnani C, Nosetti L, et al. *Serotonin transporter role in identifying similarities between SIDS and idiopathic ALTE*. Pediatrics 2012; 130 (1): e138-e144.

FeNO, ADMA, SDMA ed L-arginina nell'asma allergica in età pediatrica

FeNO, ADMA, SDMA and L-arginine in childhood allergic asthma

Nicola Pietro Consilvio¹, Marcello Verini¹, Sabrina Di Pillo¹, Anna Cingolani¹, Daniele Rapino¹, Alessandra Scaparrotta¹, Marina Attanasi¹, Marzia Cerasa¹, Graziano Riccioni², Luca Scotti³, Tonino Bucciarelli³, Francesco Chiarelli⁴

¹ Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile, Clinica Pediatrica, Università di Chieti; ² Reparto di Cardiologia, Ospedale "San Camillo de Lellis", Manfredonia (Foggia); ³ Biochimica clinica, Dipartimento di Scienze Biomediche, Università di Chieti; ⁴ Clinica Pediatrica, Università di Chieti

e-mail: np.consilvio@libero.it

Introduzione

L'ossido nitrico (NO), sintetizzato a partire dalla L-arginina (L-ARG) attraverso l'azione di una famiglia di enzimi di NO-sintetasi (NOs), rappresenta uno dei più importanti mediatori coinvolti nella regolazione del tono vascolare, nei meccanismi di neurotrasmissione, e nei processi di respirazione mitocondriale. La sua disponibilità dipende da molteplici fattori, tra cui l'espressione e l'attività delle NOs – neuronale (nNOs), endoteliale (eNOs) e inducibile (iNOs) –, dalla presenza di substrati (L-ARG) e del suo cofattore, la tetraidrobiopterina (THB) [1].

La produzione di NO può essere regolata anche da inibitori endogeni delle NOs, in particolare, dalla dimetilarginina asimmetrica (*asymmetric dimethylarginine*, ADMA), e dalla dimetilarginina simmetrica (*symmetric dimethylarginine*, SDMA); sintetizzate durante la metilazione dei residui proteici di arginina attraverso le protein-arginina metiltransferasi (*protein-arginine methyltransferase*, PRMT) rispettivamente di classe prima e seconda [2].

L'ADMA è un inibitore competitivo diretto delle NOs, riduce la disponibilità di NO, viene metabolizzato per oltre l'80% in citrullina e dimetilamina dalle dimetilarginina dimetilamino-idrolasi (*dimethylarginine dimethylaminohydrolases*, DDAH), ed escreto per meno del 20% a livello renale. L'SDMA è un inibitore indiretto in quanto riduce la

disponibilità di L-arginina; a differenza dell'ADMA, viene metabolizzato solo per una piccola quota, ed escreto per oltre il 90% a livello renale, pertanto rappresenta prevalentemente un indice di funzionalità renale [3].

L'ADMA regola l'attività delle NOs sia in condizioni fisiologiche che patologiche e viene metabolizzato a livello endoteliale; pertanto rappresenta un importante indice di disfunzione endoteliale (Figure 1-2).

È ormai chiaro che il meccanismo fisiopatologico più precoce ed importante dell'asma è rappresentato dall'infiammazione delle vie aeree che predispone alle riacutizzazioni ed al rimodellamento bronchiale; per tali motivi il monitoraggio della flogosi delle vie aeree mediante la valutazione dell'ossido nitrico nell'aria esalata (FeNO) diviene uno dei principali *endpoint* da raggiungere nella gestione dei bambini con asma.

Alla luce di tali conoscenze lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli plasmatici di ADMA, SDMA, L-ARG e le concentrazioni di FeNO in un gruppo di bambini con asma allergica ed in un gruppo di soggetti sani.

Materiali e metodi

Sono stati reclutati sessanta bambini (cinquanta asmatici e dieci controlli sani) presso il Servizio Regionale di Allergologia e Fisiopatologia Respiratoria Infantile della Clinica Pediatrica di Chieti, di età compresa tra otto e quindici anni. Tutti i bambini sono stati sottoposti a valutazione clinica, prove di funzionalità respiratoria (FEV₁, FVC, PEF, espressi come percentuale del predetto), valutazione allergologica (mediante dosaggio delle immunoglobuline E (IgE) totali e specifiche ed esecuzione di prove allergometriche cutanee, *skin prick test*) e della flogosi bronchiale mediante analisi dell'NO nell'aria esalata con metodica *on-line* (Ecomedics CLD 88) [4], e analisi biochimica mediante prelievo ematico per la determinazione dei livelli di ADMA, SDMA, L-ARG con metodica HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*, Cromatografia liquida ad alta prestazione) [5]. L'asma è stata definita secondo i criteri ATS-ERS [6] e il livello di gravità in accordo con le Linee Guida GINA [7].

Tutti i bambini asmatici presentavano un'asma intermittente/persistente lieve in buon controllo. I dati sono espressi in media più/meno deviazione standard (M±SD). Per l'analisi statistica è stato

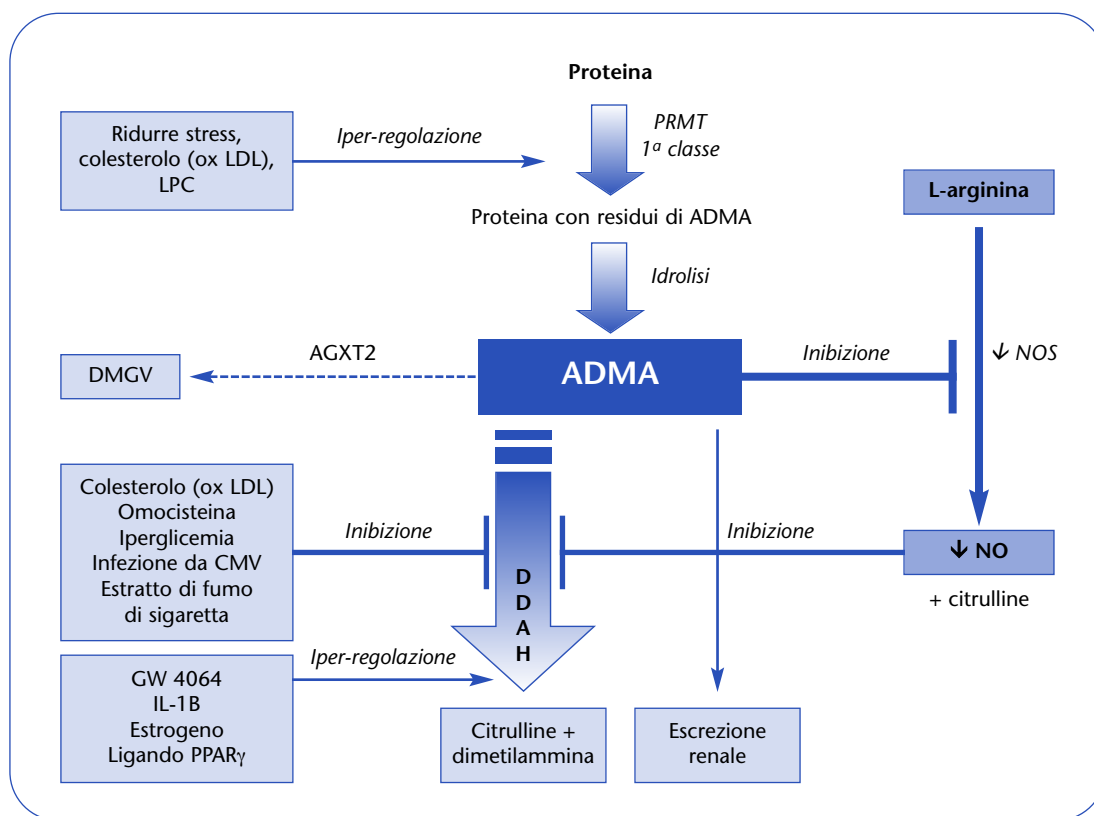


Figura 1 Origine e destino della dimetilarginina asimmetrica (ADMA). LPC, lisofosfatidilcolina; ox-LDL, lipoproteine a bassa densità ossidate; PRMT, protein-arginina metiltransferasi; DMGV, acido α -cheto- δ -(dimetil guanidino) valerico; CMV, citomegalovirus; AGTX2, alanino-glicoxilato amino-transferasi; EPO, eritropoietina; GW 4064, agonista sintetico del recettore x-farnesoide; IL, interleuchina; PPAR, recettore attivato dal proliferatore dei perossisomi; DDAH, dimetilarginina dimetilamino idrolasi; NO, ossido nitrico; NOS, NO-sintetasi.

utilizzato lo Student's *t* test e l'ANOVA con il Tukey-Kramer multiple comparison post-test. La significatività statistica è data da *p* inferiore a 0,05. I dati sono stati analizzati con la versione SPSS 17.0.

Risultati

I due gruppi non differivano per le caratteristiche antropometriche, mentre i parametri di funzionalità respiratoria sono risultati significativamente più alti nel gruppo di controllo, rispetto ai soggetti asmatici (Tabella 1). I livelli plasmatici medi di ADMA sono risultati significativamente più bassi negli asmatici rispetto ai controlli ($0,58 \pm 0,05$ vs $0,68 \pm 0,06$, $p < 0,001$), così come quelli di SDMA ($0,40 \pm 0,03$ vs $0,45 \pm 0,03$, $p < 0,001$) e di L-ARG ($52,2 \pm 10,5$ vs $74,13 \pm 11,2$, $p < 0,001$); mentre i livelli di FeNO sono risultati significativamente più alti nei soggetti asmatici rispetto ai controlli ($9,18 \pm 2,12$ vs $4,2 \pm 1,12$, $p < 0,001$) (Figura 3).

Discussione

Attualmente si conosce molto poco circa il metabolismo dell'ADMA nella patogenesi dell'asma. In questo studio abbiamo riscontrato valori plasmatici di ADMA, SDMA, L-ARG significativamente più bassi nei bambini asmatici rispetto ai controlli; mentre valori più elevati di FeNO negli asmatici rispetto ai soggetti sani.

I valori plasmatici di ADMA e SDMA risultano più bassi, pertanto l'attività delle NOs è incrementata e di conseguenza aumentano i livelli sistemici di NO. In contrasto con i risultati del nostro studio, Scott e collaboratori hanno rilevato nell'epitelio bronchiale in un modello murino, in campioni di mucosa bronchiale di soggetti adulti e nello sputo indotto di soggetti pediatrici, livelli di ADMA e SDMA 1,7 e 1,8 volte più elevati; concludendo che i livelli di ADMA sono più elevati nell'asma e contribuiscono alla patofisiologia NOs-correlata [8]. Si potrebbe suggerire

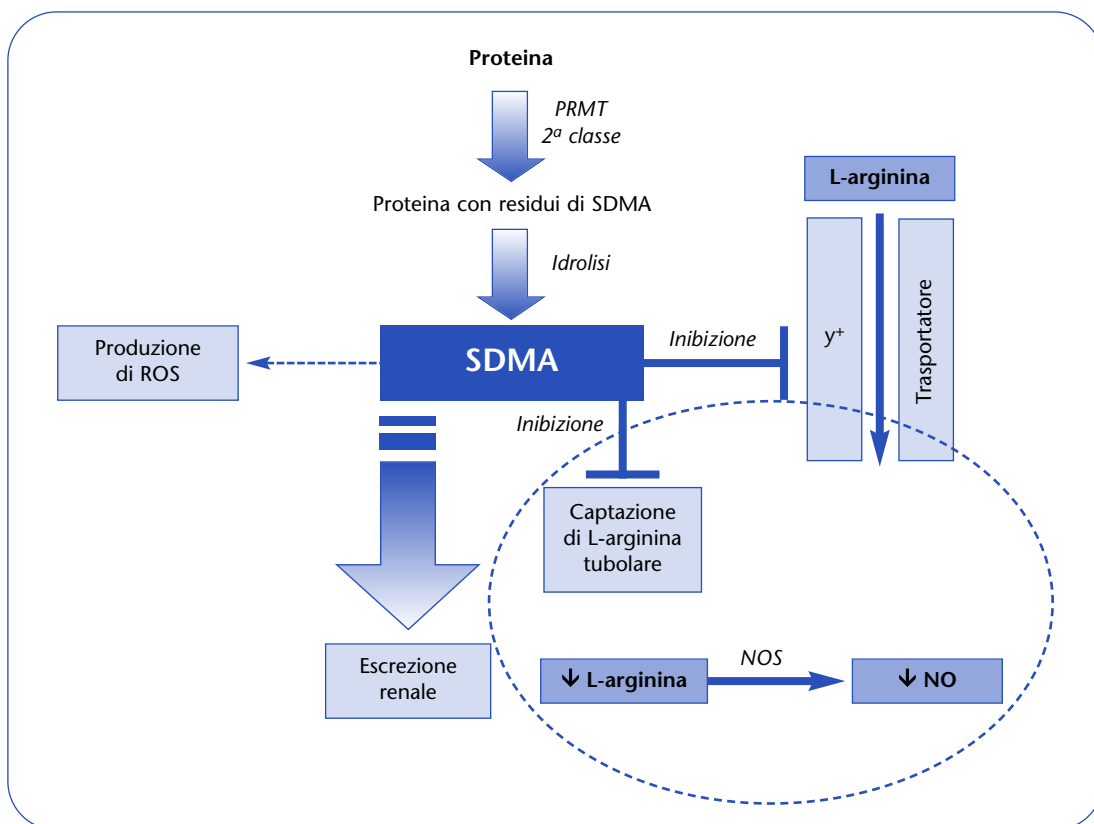


Figura 2 Origine e destino della dimetilarginina simmetrica (SDMA). ROS, specie reattive all'ossigeno; NO, ossido nitrico; NOS, NO-sintetasi.

Tabella 1 Caratteristiche antropometriche e della funzionalità respiratoria della popolazione di studio. FEV₁, volume espiratorio massimo in un secondo; FVC, capacità vitale forzata; PEF, picco di flusso espiratorio; n.s., non significativo.

	Asmatici	Controlli	Valore di p
Nessun soggetto	50	10	
Sesso (maschio/femmina)	26/24	5/5	
Età (anni)	11 ± 2,5	11 ± 2,1	ns
Peso (kg)	40,7 ± 3,78	41,1 ± 4,14	ns
Altezza (cm)	142 ± 7,5	141 ± 6,5	ns
Valori spirometrici			
FEV ₁ (% prevista)	85 ± 12	100 ± 10,2	<0,01
FVC (% prevista)	86 ± 11	99 ± 11,7	<0,01
PEF (% prevista)	88 ± 10	101 ± 10,5	<0,01

che tale differenza di risultati dipenda da un meccanismo compensatorio a livello locale per eliminare l'ADMA e l'SDMA derivanti da un danno epiteliale come ulteriore via di escrezione fisiologica bronchiale.

Conclusioni

I risultati di questo studio hanno dimostrato che ADMA, SDMA, L-ARG ed ovviamente il FeNO sono correlati alle patologie flogistiche bronchiali; in

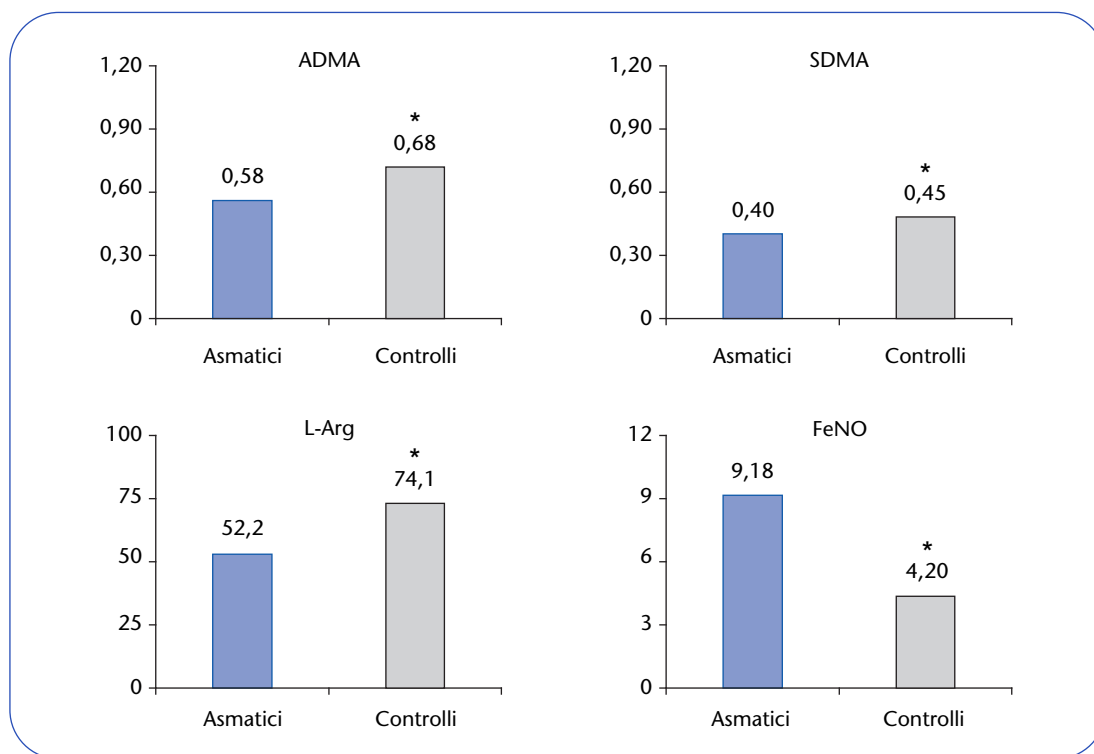


Figura 3 Livelli di dimetilarginina asimmetrica (ADMA), dimetilarginina simmetrica (SDMA), L-arginina (L-Arg) e ossido nitrico esalato frazionato (FeNO) in pazienti asmatici e controlli. $p < 0,001$.

particolare ridotte concentrazioni plasmatiche di ADMA, SDMA e L-ARG ed elevati livelli di FeNO sono associati all'asma bronchiale allergica in età pediatrica, indicando un importante ruolo nelle broncopneumopatie attraverso il metabolismo dell'NO.

Bibliografia

1. Moncada S, Higgs EA. *The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology*. Br J Pharmacol 2006; 147 (Suppl. 1): S193-S201.
2. Blackwell S. *The Biochemistry, measurement and current clinical significance of asymmetric dimethylarginine*. Ann Clin Biochem 2010; 47: 17-28.
3. Pope AJ, Karupplah K, Cardounel AJ. *Role of the PRMT-DDAH-ADMA axis in the regulation of endothelial nitric oxide production*. Pharmacol Res 2009; 60: 461-465.
4. Baraldi E, de Jongste JC; European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) Task Force. *Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001*. Eur Respir J 2002; 20 (1): 223-237.

5. Teerlink T, Nijveldt RJ, de Jong S, et al. *Determination of arginine, asymmetric dimethylarginine, and symmetric dimethylarginine in human plasma and other biological samples by high-performance liquid chromatography*. Anal Biochem 2002; 303 (2): 131-137.

6. National Asthma Education and Prevention Program. *NAEPP expert panel report guidelines for the diagnosis and management of asthma – update on selected topics 2002*. J Allergy Clin Immunol 2002; 110 (Suppl. 5): S141-S219.

7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. *Global Initiative for Asthma (GINA) World Report 2006*. Disponibile su: <http://www.ginasthma.org>

8. Scott JA, North ML, Rafil M, et al. *Asymmetric dimethylarginine is increased in asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164 (7): 779-785.

Infiammazione e danno delle vie aeree nei bambini con reflusso gastroesofageo e sintomi respiratori: ruolo dei reflussi poco acidi nei pazienti con asma e wheeze

Airway inflammation and injury in children with gastroesophageal reflux (RGE) and asthma/wheezing: a pathogenetic role for weakly acidic refluxes

Michele Ghezzi, Serena Panigada, Nicola Ullmann, Giovanni Arturo Rossi, Michela Silvestri, Oliviero Sacco

UOC Pediatria ad indirizzo Pneumologico ed Allergologico, Istituto "Giannina Gaslini", IRCCS Genova

e-mail: micheleghezzi83@yahoo.it

Introduzione

Il reflusso gastroesofageo (RGE) è un processo fisiologico che si manifesta con frequenza e caratteristiche differenti in neonati, bambini adulti sani. La maggior parte degli episodi sono di breve durata e assolutamente asintomatici [1].

La malattia da RGE (MRGE), invece, è una condizione che si sviluppa quando questo evento provoca sintomi e/o complicazioni che coinvolgono la porzione superiore del tratto gastroenterico o l'apparato respiratorio [1-2].

Le manifestazioni respiratorie riconoscono diversi meccanismi patogenetici che comprendono non solo la microaspirazione di materiale gastrico ma anche riflessi neuronali mediati da recettori chimici e meccanici, posti nel terzo inferiore dell'esofago [3-4]. Non tutti gli eventi di reflusso risultano essere ugualmente acidi: con l'introduzione della pH-impedenziometria è stato possibile distinguere i reflussi in "acidi", "debolmente acidi" o "alcalini" per via delle diverse sostanze che possono far parte del materiale refluito: bolo di cibo, acido cloridrico, pepsina, tripsina e acidi biliari [5].

Nei bambini affetti da MRGE, come negli adulti, vi è una prevalenza di reflussi acidi. Tuttavia in un lavoro recente abbiamo evidenziato come i bambini con età inferiore ai due anni presentano una prevalenza di reflussi debolmente acidi superiore a bambini in età prescolare e scolare [6].

È inoltre emerso che, indipendentemente dall'età, i bambini con prevalenza di eventi di reflusso debolmente acidi (RDA) presentano più frequentemente infezioni respiratorie ricorrenti (IRR). È infatti possibile che gli RDA, inducendo riflessi difensivi meno efficaci e/o più tardivi, possano determinare più frequentemente fenomeni di inalazione [6].

Partendo da questa osservazione, abbiamo perciò ipotizzato che un elevato rapporto tra RDA e reflussi acidi (RA) potesse associarsi ad una maggiore flogosi del tratto respiratorio distale, e che questo potesse essere differente in bambini con asma o con IRR. Abbiamo pertanto incluso in uno studio retrospettivo pazienti affetti da MRGE diagnosticata mediante pH-impedenziometria patologica, con sintomi respiratori "difficili da trattare" (con asma o insufficienza respiratoria (IR) come sintomi dominanti), non in terapia con antiacidi, nei quali fosse stata eseguita fibrobroncosopia e lavaggio broncoalveolare (BAL), per determinare il *lipid index* [7].

Pazienti

Sono stati inclusi trentacinque pazienti con età mediana di 5,3 anni (2,6-9,3), ventiquattro maschi e undici femmine. Il 60% dei pazienti presentava come sintomatologia respiratoria asma/wheeze mentre il 57% presentava una storia di IRR come sintomi dominanti.

Risultati

L'analisi della cellularità totale e della conta differenziale dei leucociti sul BAL ha evidenziato un'alta percentuale di neutrofili (30,5 (ES:5,8)% (v.n. 5,5(0,8)%), senza differenze significative tra i bambini con storia di asma/wheeze o di IRR ($p > 0,05$). Nel BAL di questi soggetti abbiamo inoltre riscontrato la presenza di un'elevata percentuale di cellule epiteliali bronchiali (9,2 (2,0)% (v.n. <5%)), indice di danno delle vie aeree [8], senza differenze significative tra i bambini con storia di asma/wheeze o di IRR ($p > 0,05$).

Nella popolazione in studio, non è risultata significativa la correlazione tra il rapporto RDA/RA e la percentuale di neutrofili ($r = 0,31$; $p = 0,06$).

mentre è risultata debolmente positiva la correlazione con la percentuale di cellule epiteliali ($r=0,37$; $p=0,028$). Tuttavia, analizzando separatamente i pazienti che presentavano asma o wheeze o IRR come sintomi dominanti, abbiamo osservato nei primi una correlazione significativa tra la percentuale di RDA e l'infiammazione neutrofila (percentuale di neutrofili) ($r=0,568$; $p=0,007$) e tra il rapporto RDA/RA e la percentuale di cellule epiteliali ($r=0,499$; $p=0,021$). Queste correlazioni non erano presenti nei soggetti con IRR come sintomo dominante.

Conclusioni

Pertanto nei bambini con RGE e sintomi respiratori è presente un'infiammazione neutrofila con desquamazione delle cellule epiteliali bronchiali. Nei soggetti con asma e wheeze, l'infiammazione neutrofila sembra essere correlata a RDA piuttosto che a RA e associarsi a danno epiteliale. La definizione dei fini meccanismi che regolano i rapporti tra infiammazione, danno e ostruzione bronchiale consentirà di mettere a punto strategie terapeutiche efficaci per questi pazienti.

Bibliografia

1. Vakil N, Van Zanten SV, Kahrilas P, et al.; Global Consensus Group. *The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence based consensus*. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1900-1920.
2. Sacco O, Mattioli G, Girosi D, et al. *Gastroesophageal reflux and its clinical manifestation at*

gastroenteric and respiratory levels in childhood: physiology, signs and symptoms, diagnosis and treatment. Expert Rev Respir Med 2007; 1: 391-401.

3. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, et al.; for the Pediatric Practice Research Group. *Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy: a pediatric practice-based survey*. Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151: 569-572.

4. Vandenplas Y, Hassall E. *Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002; 35: 119-136.

5. Skopnik H, Silny J, Heiber O, et al. *Gastroesophageal reflux in infants: evaluation of a new intraluminal impedance technique*. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1996; 23: 591-598.

6. Ghezzi M, Silvestri M, Guida E, et al. *Acid and weakly acid gastroesophageal refluxes and type of respiratory symptoms in children*. Respir Med 2011; 105: 972-978.

7. Sacco O, Fregonese B, Silvestri M, et al. *Bronchoalveolar lavage and esophageal pH monitoring data in children with "difficult to treat" respiratory symptoms*. Pediatr Pulmonol 2000; 30: 313-319.

8. Frangova V, Sacco O, Silvestri M, et al. *BAL neutrophilia in asthmatic patients. A by-product of eosinophil recruitment?* Chest. 1996; 110 (5): 1236-1242.

Il trattamento dell'empima pleurico: confronto di esperienze tra due ospedali pediatrici italiani

Management of pleural empyema: the experiences of two italian pediatric hospital

Simona Gobbi¹, Antonio Augusto Niccoli¹, Anna Fedi², Simona Gatti¹, Massimo Resti², Chiara Azzari², Fernando Maria de Benedictis¹

¹ Dipartimento Materno-Infantile, Ospedale "Salesi", Ancona; ² Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Ospedale "Meyer", Firenze

e-mail: simona.gobbi@ospedaliniruniti.marche.it

Introduzione

Un consistente e diffuso aumento della prevalenza dell'empima pleurico è stato osservato negli ultimi due decenni [1].

Nonostante l'introduzione della vaccinazione per il pneumococco abbia indotto una riduzione significativa dei casi di malattia invasiva da pneumococco, i ricoveri per polmonite complicata sono aumentati [2].

L'evidenza scientifica sul trattamento ottimale dell'empima in età pediatrica è al momento modesta e la maggior parte delle raccomandazioni delle Linee Guida internazionali esistenti sono basate su esperienze individuali o opinioni di esperti [3].

Materiali e metodi

L'esperienza di due ospedali pediatrici nazionali ("Salesi" di Ancona (AN) e "Meyer" di Firenze (FI)) è stata confrontata in un'analisi retrospettiva dei casi di empiema ricoverati nel periodo 2004-2011. Criteri di inclusione nello studio sono stati la presenza di versamento parapneumonico e l'età compresa tra zero e diciotto anni. Sono stati raccolti dati relativi a età, sesso, durata dei sintomi pre-ricovero, durata del ricovero, tipo di trattamento (medico vs chirurgico), durata della terapia antibiotica, utilizzazione di esami microbiologici e di indagini radiologiche e strumentali, ricovero in Unità di Terapia Intensiva Polmonare (UTIP).

Risultati

Sono stati individuati ottantasette casi. In considerazione delle particolari caratteristiche cliniche, sono stati esclusi sei pazienti: etiologia tubercolare

(tre), deficit immunologico (due) e sindrome di Lemierre (uno). Gli ottantuno casi analizzati (AN 49 e FI 32; 48 maschi e 33 femmine), avevano un'età media rispettivamente di 5,1 anni ad Ancona e 5,4 anni a Firenze.

Differenze significative sono state osservate per i seguenti parametri: durata del ricovero: AN 19,1, FI 24,5 giorni ($p < 0,05$) (Figura 4); identificazione dell'agente eziologico: AN 36%, FI 69% ($p < 0,05$) (Figura 5); uso di urochinasi: AN 44%, FI 78% ($p < 0,005$); cicli di urochinasi: AN 1,7, FI 5,6 ($p < 0,0001$); toracosopia video-assistita (VATS): AN 50%, FI 3% ($p < 0,0001$); ricovero in UTIP: AN 54%, FI 12% ($p < 0,0001$); durata del ricovero in UTIP: AN otto giorni, FI sedici giorni.

L'identificazione dell'agente etiologico ad Ancona dopo l'introduzione delle tecniche molecolari (anno 2008), mostrava un aumento di circa dieci volte rispetto al periodo precedente (7% vs 71%), sovrapponendosi ai dati di Firenze (Figura 6).

In considerazione dell'uguale distribuzione percentuale del trattamento medico e chirurgico, nei pazienti di Ancona è stata anche confrontata la durata del ricovero nei bambini trattati con fibrinolisi o VATS: la durata del ricovero è risultata indipendente dal tipo di trattamento (Figura 7).

Non sono state documentate differenze significative tra i due Centri per la durata dei sintomi prima del ricovero (AN 10,5, FI 9,5 giorni), l'uso di indagini radiologiche (Figura 8) e la durata della terapia antibiotica (AN 20,2, FI 26,1 giorni). Il differente

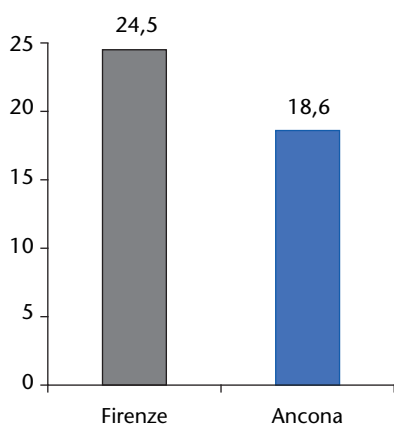


Figura 4 Giorni di ricovero.

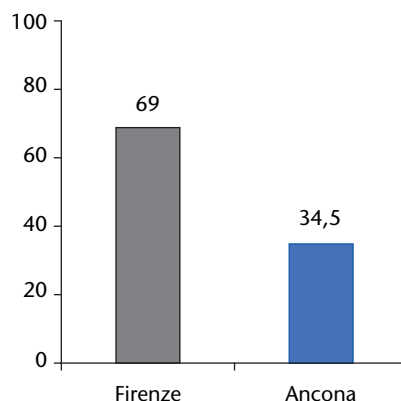


Figura 5 Percentuale d'identificazione dell'agente eziologico.

comportamento osservato nei due Centri relativamente all'uso e ai tempi di degenza in UTIP è verosimilmente giustificato da un maggiore ricorso alla terapia chirurgica ad Ancona, con necessità di monitoraggio semi-intensivo per un breve periodo di tempo.

Discussione

I risultati dell'indagine evidenziano un comportamento dissimile tra i due Centri per molti aspetti diagnostici e terapeutici. In entrambi i Centri la durata del ricovero è superiore a quella generalmente riportata in Letteratura. Le differenze nella

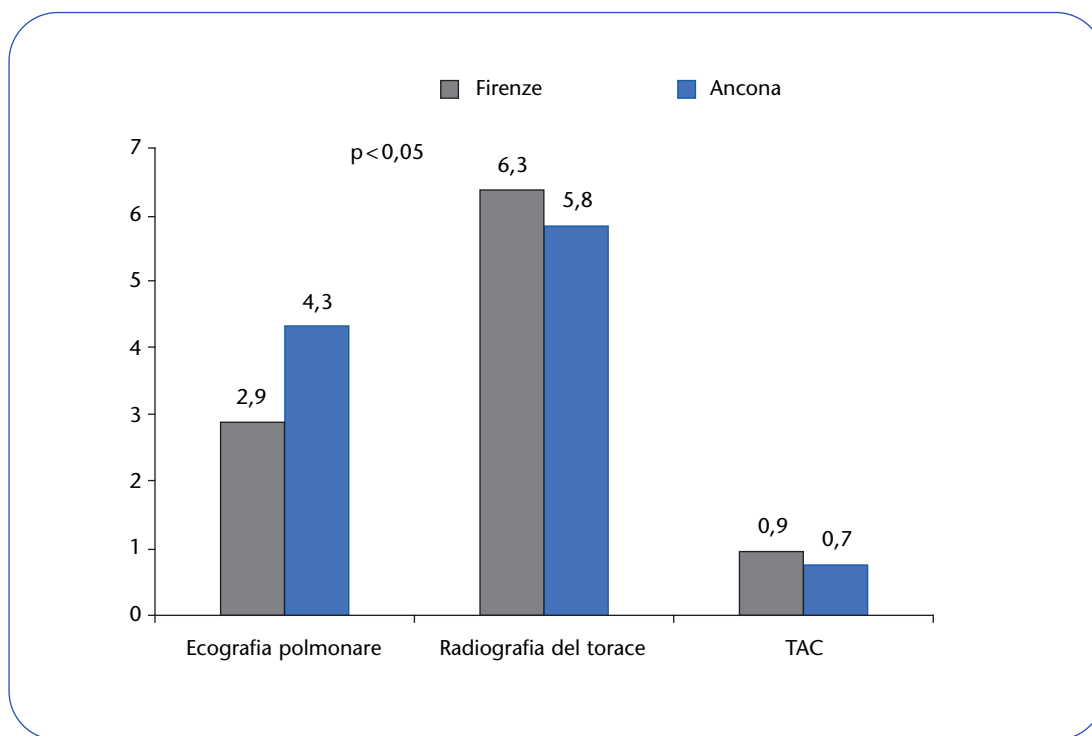


Figura 6 Numero di esami per paziente. TAC, tomografia assiale computerizzata.

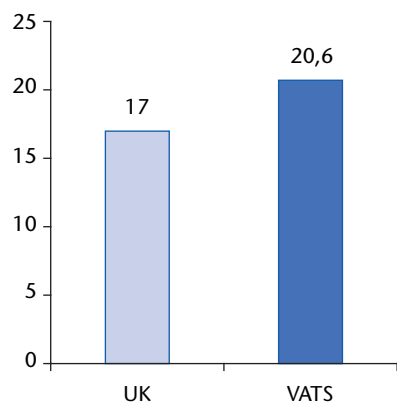


Figura 7 Durata del ricovero UK (urochinasi) versus VATS (video assisted thoracic surgery) nei pazienti di Ancona.

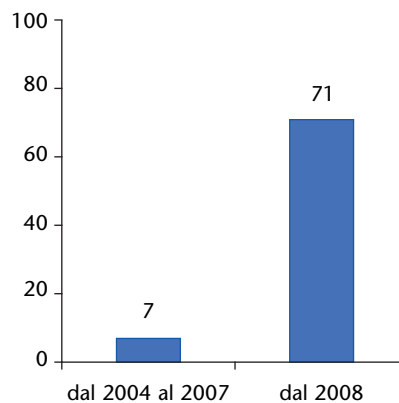


Figura 8 Percentuale degli isolamenti ad Ancona prima e dopo l'introduzione delle tecniche molecolari.

percentuale d'identificazione etiologica sono da attribuire alla diversa disponibilità delle tecniche di Biologia molecolare in un determinato periodo temporale. L'identificazione eziologica non sembra incidere sulla durata della terapia antibiotica, né su quella del ricovero. L'opzione chirurgica è associata ad un elevato ricorso all'UTIP.

Nel complesso i dati indicano che il trattamento dell'empiema in due ospedali pediatrici italiani è al di sotto degli standard internazionali per quanto riguarda i tempi di degenza, che i diversi comportamenti riflettono abitudini ed esperienze individuali, e che esistono notevoli margini di miglioramento. L'aggiornamento delle Linee Guida attualmente esistenti sull'empiema e una loro più attenta applicazione si rendono necessari per uniformare i comportamenti e, verosimilmente, ridurre i costi.

Andamento in base all'età della concordanza tra QuantiFERON® e test cutaneo alla tubercolina in bambini e adolescenti a contatto con adulti con tubercolosi polmonare

Age based trend of the accordance between QuantiFERON® and Mantoux tuberculin skin test (TST) in children and adolescents who have had contact with adults affected by lung tuberculosis

Giulia Graziani¹, Chiara Di Silverio-Carulli¹, Francesca Visciotti¹, Roberta Petrucci¹, Luca Bertelli¹, Simone Bonetti¹, Paola Dal Monte², Giulia Lombardi²

¹ Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Sant'Orsola Malpighi", Bologna; ² UO Microbiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Sant'Orsola Malpighi", Bologna

e-mail: giu.graziani@gmail.com

Introduzione

Il *contact tracing* delle persone a contatto con un individuo con tubercolosi (TB) polmonare bacillifera è un elemento fondamentale per il controllo

Bibliografia

1. Ampofo K, Pavia AT, Chris S, et al. *The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease at a tertiary children's hospital through the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era: A case for continuous surveillance*. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 228-234.
2. Su-Ting TL, Tancredi DJ. *Empyema Hospitalizations increased in US children despite pneumococcal conjugate vaccine*. *Pediatrics* 2010; 125: 26-33.
3. Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. *BTS guidelines for the management of pleural infection in children*. *Thorax* 2005; 60 (Suppl 1): i1-i21.

dell'infezione all'interno della comunità e permette di individuare tempestivamente casi di infezione e malattia attiva e quindi di iniziare un adeguato trattamento [1-2].

Questo è particolarmente importante in età pediatrica, poiché i bambini sono a maggiore rischio d'infezione, progressione in malattia attiva e mortalità [3-4].

La ricerca d'infezione TB viene normalmente eseguita tramite il test cutaneo alla tubercolina (TCT) e il QuantiFERON®-TB (QFT). Le *performance* del TCT e del QFT nell'identificazione di soggetti a rischio d'infezione tubercolare latente non sono ancora state completamente descritte in età pediatrica e in particolare nella fascia d'età sotto i cinque anni [5]. Entrambi i test presentano dei limiti e nessuno dei due è in grado di distinguere tra infezione e malattia attiva. Inoltre, la mancanza di un *gold standard* per la diagnosi di tubercolosi rende particolarmente difficoltose le valutazioni di accuratezza dei test.

L'obiettivo della presente indagine è quello di confrontare concordanza e discordanza tra QFT e TCT in diverse fasce di età in bambini ed adolescenti a contatto con adulti con TB polmonare.

Pazienti e metodi

Sono stati analizzati i risultati del TCT e del QFT in 194 bambini affetti all'ambulatorio di Pneumologia Pediatrica (UO Pediatria Specialistica-Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna) per *contact tracing*

in seguito all'esposizione ad un adulto con TB polmonare. È stata descritta la concordanza tra i test e il suo andamento in base a diversi gruppi di età. Il TCT è stato considerato positivo in caso di diametro dell'infiltrato maggiore-uguale a 10 mm.

Risultati

Dei 164 partecipanti con un risultato TCT/QFT disponibile, diciotto (11%) avevano un TCT risultato positivo e ventuno (12,8%) un QFT risultato positivo; la concordanza tra i test era del 96% ($k=0,644$). L'andamento della concordanza è stato analizzato per fasce d'età: 0-4,9 anni (105 bambini), 5-9,9 anni (40 bambini), 10-16,9 anni (19 bambini). La Figura 9 dimostra come la concordanza negativa si riduce progressivamente con l'aumentare dell'età. Al contrario la concordanza positiva tende ad aumentare con l'aumentare dell'età. Questo risultato è verosimilmente legato al fatto che, aumentando l'età, aumenta la probabilità di esposizione al bacillo tubercolare e dunque l'eventuale infezione. Inoltre, dalla figura si desume come la percentuale di risultati discordanti aumenti con l'età da 6,6% nella fascia 0-4,9 anni, a 7,5% nella fascia 5-9,9 anni, a 15,7% nella fascia 10-16,9 anni. I casi di discordanza sono principalmente legati a TCT-/QFT+, con una

percentuale crescente con l'età (3,8%, 5%, 10,5% nelle tre fasce di età considerate, rispettivamente) rispetto ai casi di discordanza TCT+/QFT- (2,9%, 2,5%, 5,2% nelle tre fasce di età rispettivamente).

Conclusioni

La percentuale di bambini esposti con almeno uno dei due test positivi è bassa. I risultati di TCT e QFT hanno una buona concordanza in bambini ad alto rischio di infezione TB. La mancanza di un *gold standard* rende difficile interpretare le discordanze. Mentre è nota la maggiore specificità del QFT rispetto al TCT (dovuto alle false positività di quest'ultimo in soggetti vaccinati con BCG o con infezioni da micobatteri atipici) che può giustificare le discordanze TCT+/QFT-, di non certa interpretazione è la maggiore percentuale di risultati discordanti TCT-/QFT+ che tende ad aumentare con l'età. In una popolazione con esposizione nota a TB e ad alto rischio d'infezione come quella pediatrica, tale risultato suggerisce una maggiore sensibilità del QFT rispetto al TCT. Nella fascia d'età minore inferiore a cinque anni le discordanze sono minori. I risultati del presente studio necessitano di ulteriori verifiche su casistiche più ampie.

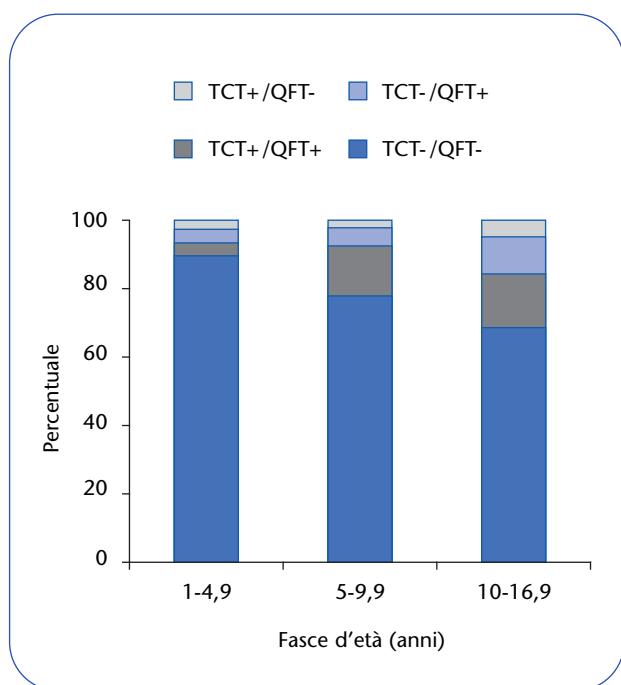


Figura 9 Concordanza tra test cutaneo della tubercolina (TCT) e QuantiFERON®-TB (QFT) nei contatti secondo le fasce d'età.

Bibliografia

1. Pisu M, Gerald J, Shamiyeh JE, et al. *Targeted tuberculosis contact investigation saves money without sacrificing health*. J Public Health Manag Pract 2009; 15: 319-327.
2. Reichler MR, Reves R, Bur S, et al. *Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis*. JAMA 2002; 287: 991-995.
3. Khan EA, Starke JR. *Diagnosis of tuberculosis in children: increased need for better methods*. Emerg Infect Dis 1995; 1 (4): 115-123.
4. Lewinsohn D, Gennaro M, Scholvinck D. *Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities*. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8 (5): 658-674.
5. Kampmann B, Tena-Coki G, Anderson S. *Blood tests for diagnosis of tuberculosis*. Lancet 2006; 368: 282-283.

Stefano Pantano¹, Francesca Mori², Elio Novembre²

¹ Clinica Pediatrica, Università dell'Aquila; ² SOD Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer", Firenze

Anafilassi da azitromicina: descrizione di tre casi

Azithromycin anaphylaxis: a report of three cases

Parole chiave: azitromicina, anafilassi

Keywords: *azithromycin, anaphylaxis*

Riassunto. I macrolidi sono antibiotici di uso comune nei confronti specialmente di *Mycoplasma*, micobatteri, *Uroplasma*, spirochete e altri microrganismi. L'allergia ai macrolidi è tuttavia un evento poco comune, specie per quello che riguarda le reazioni gravi. Al momento sono stati riportati solo due casi di reazioni anafilattiche conseguenti all'assunzione di eritromicina e claritromicina. Non vi sono lavori in Letteratura su reazioni allergiche da azitromicina. In questo studio sono descritti tre casi di anafilassi da azitromicina, diagnosticati in base alla storia clinica, dai test in vivo (skin prick test ed intradermoreazione) ed in vitro (ricerca di immunoglobuline E sieriche specifiche). In due casi su tre è stata evidenziata la presenza di cross-reattività clinica o immunologica con altri macrolidi, suggerendo che anche l'allergia ai macrolidi possa essere un'allergia di classe.

Accettato per la pubblicazione il 2 ottobre 2012.

Corrispondenza: Elio Novembre, SOD Allergologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria "A. Meyer"
Viale Pieraccini 24, 50139 Firenze;
e-mail: elio.novembre@unifi.it

Introduzione

I macrolidi sono un gruppo di composti correlati tra loro dal punto di vista strutturale, costituiti da un anello lattonico macrolidico (dai quattordici ai sedici atomi) legato ad una o più molecole di desossizuccheri [1].

Oltre a svolgere un'attività batteriostatica e battericida, alcuni di essi possono avere un ruolo benefico nel trattamento dell'asma per il loro effetto antinfiammatorio ed immunomodulante, avendo la capacità di ridurre la secrezione di muco nelle vie aeree, inibire l'adesione batterica all'epitelio delle vie aeree, ridurre la produzione di radicali liberi dell'ossigeno, inibire l'attivazione e la mobilitazione dei neutrofili tramite un'accelerazione del processo di apoptosi e bloccare l'attivazione dei fattori di trascrizione nucleare [2].

I macrolidi sono ampiamente usati in campo broncopneumologico grazie ad uno spettro d'azione

comprendente tutti i batteri gram-positivi, compresi gli stafilococchi penicillinasi-produttori e alcuni batteri gram-negativi; risultano attivi, inoltre, contro microrganismi del genere *Mycoplasma* e *Chlamydia* [3-4].

L'allergia ai macrolidi è un evento poco comune (0,4-3% dei trattamenti) [5]. Raramente si sono osservate reazioni gravi correlate a questi composti, come l'anafilassi nel caso dell'eritromicina e della claritromicina [6-7]. Riguardo l'azitromicina, macrolide introdotto nel 1994 e caratterizzato da un anello lattonico a quindici atomi [8], non sono state descritte in Letteratura reazioni allergiche sistemiche, ma esclusivamente reazioni da contatto [9-10].

Va segnalato tuttavia l'aumento che c'è stato negli ultimi dieci anni del consumo dei macrolidi ed particolare dell'azitromicina, da parte della

popolazione generale [11], che potrebbe spiegare la recente evidenziazione di reazioni allergiche specifiche. In questo studio presentiamo tre casi di reazioni anafilattiche da azitromicina, occorse in bambini valutati presso la Struttura di Allergologia dell'Ospedale "A. Meyer" di Firenze tra il 2008 e il 2012.

Casi clinici

LL, bambino di sette anni e otto mesi di età, con anamnesi allergologica clinica negativa per malattie allergiche, venuto alla nostra osservazione poiché, quattro mesi prima, in corso di profilassi antibiotica per via endovenosa con azitromicina, somministrata in seguito a frattura di omero, dopo meno di trenta minuti dalla seconda infusione di antibiotico aveva lamentato nausea, dolore epigastrico ed erano comparsi eritema diffuso ed angioedema a livello del braccio sede dell'accesso venoso. La terapia era stata immediatamente interrotta ed effettuato un trattamento con antistaminico. Il giorno seguente la terapia antibiotica è stata ripresa con roxitromicina, senza problemi.

GS, bambina di nove anni e otto mesi di età, con anamnesi allergologica positiva per asma ed oculorinite allergica, venuta alla nostra osservazione poiché un anno prima, in corso di bronchite, a distanza di circa venti-trenta minuti dall'assunzione della terza dose di claritromicina in compressa da 250 mg, aveva manifestato angioedema del volto e dispnea con tosse e sibili respiratori. Un analogo episodio si era verificato dopo circa otto mesi, all'assunzione della seconda dose di azitromicina in sospensione orale da 200 mg/5 ml; in tale occasione l'azitromicina veniva sostituita dalla doxiciclina senza reazioni avverse.

FN, bambino di sei anni e undici mesi di età, con anamnesi familiare positiva per allergia a farmaci (madre con storia di anafilassi da farmaci ed anamnesi allergologica personale positiva per dermatite atopica ed asma). Il bambino giunge alla nostra osservazione poiché tre anni prima (a quasi quattro anni di età), a distanza di circa tre minuti dall'assunzione della prima dose di azitromicina in sospensione orale erano comparse tosse stizzosa, orticaria generalizzata ed angioedema delle mani, trattati con successo in Pronto Soccorso con cortisonico intramuscolo ed antistaminico per via orale. Riferita buona tolleranza

dell'associazione amoxicillina-acido clavulanico, assunta in altre occasioni.

Materiali e metodi

La diagnosi di anafilassi è stata effettuata in accordo ai criteri di Sampson [11].

I tre pazienti hanno eseguito i seguenti esami:

- skin prick test (SPT) per alimenti ed inalanti mediante l'utilizzo di estratti allergenici (ALK-Abelló Laboratories), con valutazione dopo quindici minuti dell'eventuale comparsa di pomfo/eritema e misurazione dei diametri maggiori in millimetri;
- SPT ed intradermoreazione (ID) con antibiotici [12-15] con lettura immediata dopo venti minuti e lettura tardiva a 24 ore;
- dosaggio delle immunoglobuline E (IgE) totali (PRIST) e delle IgE specifiche sieriche per antibiotici; le tecniche utilizzate per la ricerca "in vitro" delle IgE specifiche per antibiotici sono state le seguenti:
 - immunoCAP (RAST) per penicillina G, penicillina V, ampicillina, amoxicillina, cefaclor [16];
 - sefariosio 6B epossio-attivato (utile per la ricerca di IgE specifiche verso farmaci a basso peso molecolare) per azitromicina [17-18].

Successivamente i pazienti sono stati sottoposti a test di provocazione orale (TPO) con antibiotico alternativo. Il TPO con antibiotico è stato eseguito calcolando la dose cumulativa terapeutica giornaliera del paziente, poi suddivisa in tre somministrazioni crescenti, rispettivamente di 1/10, 2/10 e 7/10. Tra una dose e l'altra si attendevano trenta minuti e dopo l'ultima somministrazione il paziente era tenuto in osservazione per almeno due ore. Il test, in caso di reazione immediata negativa, veniva completato con la somministrazione dell'intera dose in una somministrazione giornaliera per tre giorni.

Risultati

Nei tre casi esaminati, gli SPT di routine eseguiti per inalanti ed alimenti hanno evidenziato sensibilizzazione cutanea ad almeno un allergene inalatorio (pollini, acaro della polvere, epitelio di gatto). I risultati dei test cutanei ed *in vitro* per la azitromicina e le caratteristiche cliniche dei soggetti esaminati sono riassunti in *Tabella 1*. Di significativo si deve sottolineare:

- la positività alla azitromicina in tutti i casi sia dei test cutanei (due su tre positivi anche allo SPT) che di quelli *in vitro*;

Tabella 1 Aspetti clinici ed immunologici dei tre pazienti studiati. **Paz**, paziente (iniziali); **Tempo**, tempo dalla reazione riferita; **VdS**, via di somministrazione; **e.v.**, endovena; **o**, orticaria; **a**, angioedema; **v**, vomito; **b**, broncospasmo; **d**, dispnea; **SPT**, skin prick test all'azitromicina; **ID**, intradermoreazione all'azitromicina; **p/e**, pomfo/eritema; **IgE**, immunoglobuline E.

Paz	Età (anni)	Atopia	Latenza (minuti)	Tempo (mesi)	VdS	Sintomi	SPT 50 mg/ml (p/e)	ID 0,05 mg/ml (p/e)	ID 0,5 mg/ml (p/e)	Sefarosio 6B epossi- attivato	IgE totali KU/I	Cross- reattività clinica/ immuno- logica
LL	8	Sì	30	4	e.v.	o/a/v	3/10	Neg	8/20	Pos	276	No/No
GS	9	Sì	< 60	4	per os	a/b/d	3/10	Neg	6/15	Pos	3.304	Sì/Sì
FN	7	Sì	3	36	per os	b/o/a	Neg	5/20	8/30	Pos	338	No/Sì

- la cross-reazione clinica (storia positiva per allergia ad altri macrolidi) riscontrata nel paziente GS per claritromicina;
- la cross-reattività immunologica (test cutanei o in vitro positivi per altri macrolidi oltre l'azitromicina) in due casi su tre;
- la tolleranza clinica ad altri macrolidi nel paziente LL per roxitromicina (storia clinica) e per claritromicina (TPO);

Discussione

Negli ultimi quindici anni, come documentato dallo studio ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption*), è stato osservato un aumento nel consumo degli antibiotici da parte della popolazione generale europea. In particolare, in Italia, si è registrato nel 2009 un incremento del consumo di macrolidi ed in special modo di quelli a lunga emivita (azitromicina), passando da 384 dosi consumate per mille abitanti nel 1999 a 507 dosi consumate per mille abitanti nel 2009 (+32%) [19].

Alcuni studi hanno inoltre dimostrato che l'azitromicina è il secondo macrolide più prescritto, dopo la claritromicina, dai pediatri di famiglia e dai medici di Medicina generale (4,7% e 6,1% di confezioni di azitromicina prescritte all'anno in Italia, rispetto a tutti gli altri farmaci) [20]; in età pediatrica l'azitromicina rappresenta l'8,8% di tutti i farmaci prescritti (10,2% nella fascia di età tra uno e sei anni, 7,3% tra sette e undici anni, 5,6% in età maggiore di dodici anni) [21].

In Letteratura l'allergia ai macrolidi viene riportata come evento poco comune (0,4-3% dei trattamenti), in un lavoro del 2000 [5]; le reazioni

allergiche ai macrolidi più frequentemente riscontrate sono state quelle causate dall'eritromicina e l'orticaria è risultata la manifestazione più comune [8]. Raramente si sono osservate reazioni gravi correlate a questi composti, come l'anafilassi nel caso dell'eritromicina e della claritromicina [6-7]. Non esistono attualmente in Letteratura segnalazioni di reazioni allergiche IgE-mediate o di anafilassi da azitromicina, ma esclusivamente di reazioni da contatto [9-10]. È possibile che i casi di anafilassi da noi riportati siano conseguenza dell'aumentato consumo di azitromicina registrato negli ultimi anni.

I macrolidi comunque devono ancora essere considerati, e a ragione, tra gli antibiotici più sicuri per il trattamento delle infezioni acquisite in comunità di lieve e media entità [1-8]. È stato riportato che i macrolidi cross-reagiscono poco o non cross-reagiscono con gli antibiotici della stessa famiglia (allergia non di classe); infatti risulta descritto da Igea e collaboratori solo un caso di cross-reattività tra spiramicina ed eritromicina dimostrato mediante TPO, in presenza di SPT e *patch test* negativi per entrambi i macrolidi [22] e da Kruppa e collaboratori un caso di sensibilizzazione tra roxitromicina, claritromicina ed eritromicina, evidenziata mediante SPT [23]. Nel nostro studio tuttavia la possibilità di una cross-reazione clinica o immunologica ad almeno un altro macrolide sembra relativamente frequente, essendo presente in due bambini su tre esaminati.

Va comunque sottolineata la relativa insufficiente sensibilità e specificità di test *in vivo* o *in vitro* per la diagnosi delle reazioni da ipersensibilità ai farmaci antibiotici [8], con l'eccezione dei beta-lattamici che complica il percorso diagnostico. Recentemente

sono state suggerite le concentrazioni diagnostiche per la sola diagnosi di reazioni d'ipersensibilità alla claritromicina [14].

La ricerca delle IgE sieriche risulta difficile nella sospetta allergia ai macrolidi, in quanto mancano test dotati di sufficiente specificità e sensibilità. In questo studio, tuttavia, tutti e tre i pazienti avevano IgE specifiche per azitromicina evidenziate con il test dell'epossiattivato [17-18], anche se questo test ha bisogno di ulteriori studi di conferma. L'approccio diagnostico migliore alla diagnosi di allergia ai macrolidi si basa comunque sempre su una scrupolosa anamnesi, sull'uso combinato di test cutanei ed *in vitro* e sul test di provocazione con il farmaco.

Quest'ultimo rappresenta il *gold standard* diagnostico e consiste nella somministrazione controllata del farmaco, allo scopo di dimostrare eventuali reazioni d'ipersensibilità. Essendo potenzialmente pericoloso, va effettuato solo quando non è possibile raggiungere un'esauriente conclusione con le altre metodiche a disposizione [24], valutando preliminarmente sempre il rapporto rischio/beneficio. I tre casi presentati confermano che i macrolidi, ed in particolare l'azitromicina, possono, seppur raramente, dar vita a reazioni allergiche di tipo anafilattico, con sintomi a carico della cute, dell'apparato respiratorio e, come documentato nel primo caso, anche dell'apparato

digerente. Nel caso del primo bambino, è stato possibile effettuare un TPO con claritromicina, il cui esito negativo era già suggerito in parte dai test *in vivo* ed *in vitro*. Nel secondo caso, si è preferito effettuare un TPO con un chinolonico, dato che tutti i test effettuati per azitromicina e claritromicina avevano dato esito positivo ed era anche presente una storia clinica positiva per anafilassi evocata da entrambi i macrolidi, suggerendo una cross-reattività tra di essi. Un quadro simile era presente nel terzo caso, per cui si è scelta una cefalosporina di terza generazione da utilizzare per il TPO.

Conclusioni

In conclusione i macrolidi sono farmaci comunemente utilizzati in età pediatrica, considerati particolarmente sicuri e solo occasionalmente responsabili di reazioni allergiche gravi, descritte finora solo per la claritromicina e l'eritromicina.

In questo studio è stato evidenziato come anche l'azitromicina possa dare luogo a quadri di anafilassi lieve-moderata. In due casi su tre è stata evidenziata dai test effettuati e/o dalla storia clinica una cross-reazione con antibiotici della stessa famiglia, suggerendo che, contrariamente a quanto ritenuto finora, anche l'allergia ai macrolidi possa essere considerata un'"allergia di classe".

Bibliografia

1. Blondeau JM, DeCarolís E, Metzler KL, et al. *The macrolides*. Expert Opin Investig Drugs 2002; 11: 189-215.
2. Hernando-Sastre V. *Macrolides antibiotics in the treatment of asthma. An update*. Allergol Immunopathol (Madr) 2010; 38: 92-98.
3. Piscitelli SC, Danziger LH, Rodvold KA. *Clarithromycin and azithromycin: new macrolides antibiotics*. Clin Pharm 1992; 11: 37-152.
4. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. *Azithromycin. A review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy*. Drugs 1992; 44: 750-799.
5. Demoly P, Benahmed S, Valembois M, et al. *Allergy to macrolide antibiotics. Review of the literature*. Presse Med 2000; 29: 321-326.
6. Jorro G, Morales C, Braso JV, et al. *Anaphylaxis to erythromycin*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 456-458.
7. Ben-Shoshan M, Moore A, Primeau MN. *Anaphylactic reaction to clarithromycin in a child*. Allergy 2009; 64: 962-963.
8. Araùjo L, Demoly P. *Macrolides allergy*. Curr Pharm Des 2008; 14: 2840-2862.
9. Mimesh S, Pratt M. *Occupational airborne allergic contact dermatitis from azithromycin*. Contact Dermatitis 2004; 51: 148-158.
10. Monteagudo Paz AF, Silvestre Salvador JF, et al. *Allergic contact dermatitis caused by azithromycin in an eye drop*. Contact Dermatitis 2011; 64: 289-302.
11. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, et al. *Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report. Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium*. J Allergy Clin Immunol 2006; 117 (2): 391-397.
12. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity*. Allergy 2002; 57: 45-51.
13. Benahmed S, Scaramuzza C, Messaad D, et al. *The accuracy of the diagnosis of suspected macrolide antibiotic hypersensitivity: results of a single-blinded trial*. Allergy 2004; 59: 1130-1133.
14. Mori F, Barni S, Pucci N, et al. *Sensitivity and specificity of skin tests in the diagnosis of clarithromycin allergy*. Ann Allergy Asthma Immunol 2010; 104: 417-419.
15. Empedrad R, Darter AL, Earl HS, et al. *Nonirritating intradermal skin test concentrations for commonly prescribed antibiotics*. J Allergy Clin Immunol 2003; 112 (3): 629-630.
16. Fontaine C, Mayorga C, Bousquet PJ, et al. *Relevance of the determination of serum-specific IgE antibodies in the diagnosis of immediate beta-lactam allergy*. Allergy 2007; 62 (1): 47-52.
17. Pascual C, Crespo JF, Quirarte J, et al. *In vitro detection of specific IgE antibodies to erythromycin*. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 688-671.
18. Baldo BA, Harle DG. *Drug allergenic determinants*. Monogr Allergy 1990; 28: 11-51. Review.
19. Adrianessens N, Coenen S, Versporten A, et al. *European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997-2009)*. J Antimicrob Chemother 2011; 66 (Suppl 6): vi37-vi45.
20. Clavenna A, Sequi M, Bonati M. *Differences in the drug prescriptions to children by Italian paediatricians and general practitioners*. Eur Clin Pharmacol 2010; 66 (5): 519-524.
21. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, et al. *Drug utilisation profile in the Italian paediatric population*. Eur J Pediatr 2009; 168: 173-180.
22. Igea JM, Quirce S, de la Hoz B et al. *Adverse cutaneous reactions due to macrolides*. Ann Allergy 1991; 66: 216-218.
23. Kruppa A, Scharffetter-Kochanck K, Krieg T, et al. *Immediate reaction to roxithromycin and prick test cross-sensitization to erythromycin and clarithromycin*. Dermatology 1998; 196: 335-336.
24. Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations*. Allergy 2003; 58: 854-863.

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

OTTOBRE 2012

XIII Congresso Nazionale della Pneumologia - UIP 2012

Catania, 3-6 ottobre 2012

Segreteria organizzativa

AIM Congress Srl - Milano

Tel: 02.566011

Fax: 02.56609045

E-mail: uip2012.reg@aimgroup.eu

Il management delle malattie respiratorie. Workshop on: Insufficienza respiratoria: il presente, il futuro

Messina, 25-26 ottobre 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

Segreteria scientifica

American Association for Respiratory Care - Irving, Texas (USA)

Tel: +972.243.2272

Fax: +972.484.2720

E-mail: info@aacrc.org

Highlights in allergy and respiratory diseases

Genova, 15-17 novembre 2012

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

AIMAR - Seminari di aggiornamento Pneumologico

Roma, 16-17 novembre 2012

Segreteria organizzativa

Perigeo Eventi - Roma

www.perigeoeventi.com

NOVEMBRE 2012

Le Affezioni Respiratorie: dalla diagnosi alla terapia

Benevento, 7-9 novembre 2012

Segreteria organizzativa

Provider Italian Medical Research n. 1344 Benevento

E-mail: segreteria@imr-net.it

15 Mediterranean Meeting on Non Invasive Ventilation

Pisa, 9-10 novembre 2012

Segreteria organizzativa

DGMP Group - Pisa

Tel: 050.989310

Fax: 050.981264

E-mail: info@dgmp.it

29° Congresso Nazionale SIMG Società Italiana di Medicina Generale

Firenze, 24-26 novembre 2012

Segreteria organizzativa

AIM Group International - Firenze

Tel: 055.23388.1

Fax: 055.3906910

E-mail: simg2011@aimgroup.eu

The 58th International Respiratory Convention & Exhibition

New Orleans (USA), 10-13 novembre 2012

DICEMBRE 2012

BTS Winter Meeting 2012

Londra (Gran Bretagna), 5-7 dicembre 2012

Segreteria scientifica

British Thoracic Society - London

Tel: +44.207.831.8778

Fax: +44.207.831.8766

E-mail: cathryn.s@btinternet.com

19-21 settembre 2013

XVII Congresso Nazionale

della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili

Bolzano - Bozen





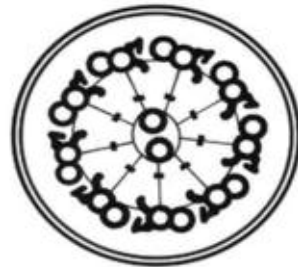
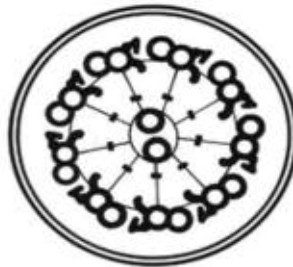
ERS

EUROPEAN
RESPIRATORY
SOCIETY

every breath counts

21-23 November 2013 (Naples, Italy)

Primary ciliary dyskinesia: sharing knowledge and experience across Europe



EDUCATIONAL AIMS

This course aims to provide participants with practical guidance for suspecting, screening and diagnosing primary ciliary dyskinesia (PCD).

TOPICS

- Epidemiology and burden of PCD
- Screening tools and diagnostic procedures
- PCD genetics
- Major clinical presenting features
- Diagnostic challenges in PCD (genetics, upper and lower airways disease with particular attention to the differential diagnosis of non-CF bronchiectasis in adults and in children)
- PCD treatment, including chest physiotherapy
- Quality of life from physicians, patients and families perspectives
- PCD in adult life with particular attention to fertility issues
- Future of cilia research in Europe

TARGET AUDIENCE

- General paediatricians
- Paediatric and adult pulmonologists
- Ear, nose and throat specialists
- Paediatric and adult allergists
- Pathologists

VENUE

Federico II University Congress Centre
Via Partenope 36
80121 Naples, Italy

Per informazioni:

<http://www.ersnet.org/education/courses/item/4499-primary-ciliary-dyskinesia-sharing-knowledge-and-experience-across-europe.html>

Articoli del prossimo numero

Forthcoming articles

Infezioni polmonari

Le polmoniti acquisite in comunità

- 1** *Community-acquired pneumonia*
S. De Stefano, et al.

Antibiotico-resistenza in Italia
e le strategie per la sua gestione

- 2** *Antibiotic resistance in Italy
and strategies for its management*
F. Scaglione, et al.

Tubercolosi polmonare

- 3** *Pulmonary tuberculosis*
A. Villani, et al.

Le infezioni pneumococciche

- 4** *Pneumococcal infections*
C. Azzari, et al.

Le infezioni da mycoplasma:
ruolo nel wheezing ricorrente nella prima infanzia

- 5** *Mycoplasma infections and recurrent
wheezing in childhood*
S. Esposito, et al.

Le polmoniti da pneumocisti

- 6** *Pneumocystis pneumonias*
P. Rossi, et al.