



SOCIETÀ ITALIANA  
PER LE MALATTIE  
RESPIRATORIE INFANTILI  
SIMRI

# Pneumologia Pediatrica

Volume 13, n. 52

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 dal Congresso SIMRI 2013

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

*Official Journal  
of the Italian Pediatric  
Respiratory Society*

Nuove strategie nella gestione <  
delle bronchiectasie

Vitamina D, asma, allergie alimentari <  
ed infezioni

Che cos'è il remodeling e quanto <  
è importante nel bambino con asma

Premi SIMRI 2013 <

L'ecografia toracica in età pediatrica <



**INDICE**

## SUMMARY

Editoriale	3
<i>View point</i>	
Nuove strategie nella gestione delle bronchiectasie	5
<i>New strategies in bronchiectasis management</i>	
<i>M. Pifferi, M.E. Di Cicco, F. Novelli, M. Piras, G. Saggese</i>	
Vitamina D, asma, allergie alimentari ed infezioni	11
<i>Vitamin D, asthma, food allergy and infections</i>	
<i>L. Pescollerungg, N. Sansotta, E. Antoniazzi, A. Boner, D. Peroni</i>	
Che cos'è il remodeling e quanto è importante nel bambino con asma	16
<i>What is remodeling and how important it is in children with asthma</i>	
<i>S. Cazzato, L. Bertelli, E. di Palmo, G. Bardasi, A. Pession</i>	
Premi SIMRI 2013	22
<i>SIMRI awards 2013</i>	
<b>RUBRICA: e ancora...</b>	
L'ecografia toracica in età pediatrica	35
<i>Chest ultrasound in children</i>	
<i>M. Guerra, G. Cricchiutti, L. Cattarossi, A. Rosolen</i>	
Conferenze e meeting	42
<i>Conferences and meetings</i>	
Sommario del volume 13	44
<i>Volume n. 13 summary</i>	
Indice degli Autori	46
<i>Authors index</i>	
Indice delle parole chiave	48
<i>Keywords index</i>	
Articoli del prossimo numero	50
<i>Forthcoming articles</i>	

# Pneumologia Pediatrica

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

**Volume 13, n. 52 - Dicembre 2013**

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 L. Boner (Verona)

Fabio Cardinale (Bari)

Fernando Maria de Benedictis (Ancona)

Fulvio Esposito (Napoli)

Ahmad Kantar (Bergamo)

Mario La Rosa (Catania)

Fabio Midulla (Roma)

Giorgio L. 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 2013 by Primula Multimedia  
Finito di stampare nel mese di gennaio 2014

*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 dal 19 al 21 settembre a Bolzano nella sede dell'EURAC (Accademia Europea di Bolzano) con la magistrale organizzazione di Lydia Pescollderungg e del presidente Eugenio Baraldi.

Il programma scientifico del congresso ha offerto numerosi argomenti di rilevante interesse insieme ad attività collaterali alle sessioni principali; la scelta degli argomenti tratti da esso per la pubblicazione sulla nostra rivista "Pneumologia Pediatrica" è stata guidata soprattutto dal criterio di selezionare alcuni contributi innovativi, senza far torto alla qualità delle tante relazioni meritevoli ivi presentate.

Nel primo articolo Massimo Pifferi, responsabile della Sezione di Pneumologia ed Allergologia, Unità Operativa Pediatria I, dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, e collaboratori ci forniscono un aggiornamento sulle nuove strategie nella gestione delle bronchiectasie, una "malattia orfana" gravata da un considerevole impatto in termini di prevalenza e impiego di risorse per la diagnosi, con l'obiettivo di razionalizzare la molteplicità delle scelte di intervento.

Il contributo di Diego Peroni, Lydia Pescollderungg e collaboratori offre una preziosa fonte di aggiornamento per il tema della vitamina D in Pneumo-allergologia pediatrica attraverso un'attenta revisione dei più recenti contributi scientifici, dimostrando che per il difetto generalizzato dei livelli sierici un intervento terapeutico può essere attentamente suggerito.

Conclude questa serie un articolo sul *remodeling* nell'asma pediatrico, nel quale Salvatore Cazzato del Policlinico "Sant'Orsola-Malpighi" di Bologna, e collaboratori analizzano approfonditamente tale processo e le sue caratteristiche istopatologiche nel contesto delle manifestazioni cliniche e della progressione dell'asma, chiarendone il ruolo rispetto al rischio di fallimento della terapia e della storia naturale della malattia.

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

Stefania La Grutta  
stefania.lagrutta@ibim.cnr.it



## 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 e cognomi* 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, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty.* In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di *grants* o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

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

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

I farmaci vanno indicati col nome chimico.

Per la corrispondenza scientifica

(dal fascicolo di marzo 2014)

**Dott.ssa Francesca Santamaria**  
**Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali,**  
**Sezione di Pediatria,**  
**Università degli Studi di Napoli "Federico II"**  
**Via Sergio Pansini, 5 - 80131 Napoli**  
**santamar@unina.it**

### RICHIESTA ESTRATTI

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

### ABBONAMENTI

*Pneumologia Pediatrica* è trimestrale. Viene 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**

Massimo Pifferi, Maria Elisa Di Cicco, Francesca Novelli, Martina Piras, Giuseppe Saggese

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

# Nuove strategie nella gestione delle bronchiectasie

## *New strategies in bronchiectasis management*

**Parole chiave:** bronchiectasie, funzione polmonare, fisioterapia respiratoria, antibiotici

**Keywords:** bronchiectasis, lung function, respiratory physiotherapy, antibiotics

**Riassunto.** Le bronchiectasie rappresentano ancora un problema importante nel bambino, poiché si possono accompagnare ad un danno del parenchima polmonare e ad un declino della funzione respiratoria. La loro precoce individuazione dovrà, pertanto, essere il nostro principale obiettivo e a tale scopo andranno considerate soprattutto le manifestazioni con esse compatibili che tendano a riproporsi nel tempo. Sarà, poi, di centrale importanza l'identificazione di eventuali condizioni sottostanti che possano avvalersi di terapie specifiche. Tuttavia, la riduzione del numero di esacerbazioni, la prevenzione della progressione del danno polmonare con ripercussioni positive sulla qualità della vita e sul normale accrescimento potranno essere assicurati da programmi di intervento efficaci, i cui cardini saranno rappresentati dalla fisioterapia respiratoria e dalla somministrazione di antibiotici. Ancora scarsa è, comunque, la disponibilità di strumenti non invasivi per valutare la risposta al trattamento.

*Accettato per la pubblicazione il 2 novembre 2013.*

Corrispondenza: Massimo Pifferi, Sezione di Pneumologia e Allergologia, Unità Operativa Pediatria I, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Via Roma 67, 56126 Pisa  
e-mail: m.pifferi@med.unipi.it

## Introduzione

Le bronchiectasie, abitualmente definite come un'anormale e permanente dilatazione bronchiale per lo più secondaria ad un processo infettivo, continuano a rappresentare un problema importante in età pediatrica [1], anche se spesso vengono ancora considerate una "malattia orfana" e si ritiene che abbiano una bassa incidenza in questa epoca della vita [2-3]. Infatti, recenti studi contraddicono queste convinzioni dimostrando che le bronchiectasie si possono evidenziare, ad esempio, in più del 20% dei bambini a seguito di un'infezione polmonare sostenuta dal *Mycoplasma pneumoniae* [4] e che possono raggiungere una prevalenza di circa un caso ogni seimila bambini [5].

La loro precoce individuazione, resa possibile da una maggiore attenzione a questo tipo di patologia e dalla disponibilità della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (*High Resolution Computed*

*Tomography, HRCT*) [6], che fornisce le informazioni idonee a valutarne sia la severità che l'estensione [7], è particolarmente importante in quanto all'anormale dilatazione bronchiale (con distruzione della parete e presenza di infiammazione transmurale) è legata un'alterazione della clearance delle secrezioni mucose con possibili colonizzazioni da agenti patogeni che sono responsabili di reinfezioni successive [8].

Nei bambini con bronchiectasie si osserva anche una correlazione tra severità delle alterazioni anatomiche e riduzione del volume espiratorio massimo nel primo secondo (*Forced Expiratory Volume in the 1<sup>st</sup> second, FEV<sub>1</sub>*) [9] e questo fenomeno sarebbe espressione del collasso delle grandi vie aeree bronchiectasiche durante la fase espiratoria essendo legato alla perdita dell'integrità dinamica del tessuto polmonare adiacente (secondo quanto dimostrato

da studi cinefluorografici in pazienti adulti) [10]. La sua maggiore evidenza in età pediatrica sarebbe legata alla maggiore *compliance* delle vie aeree e alla più grande compressione dinamica durante l'espiazione forzata nel bambino [11]. Infine, è necessario considerare che aree di ridotta attenuazione all'HRCT sono comuni nelle bronchiectasie severe e possono essere trovate anche in lobi senza bronchiectasie, suggerendo che la malattia delle piccole vie aeree può precedere le alterazioni patologiche della parete bronchiale [12].

## Diagnosi

Da tutto ciò si evince che l'obiettivo principale sarà la diagnosi precoce, perché questa dovrà indurci ad impostare il trattamento più adeguato.

**Tabella 1** Cause delle bronchiectasie. HIV, virus dell'immunodeficienza umana. Modificata da [37].

### Cause postinfettive

- Batteriche (*Bordetella pertussis*, polmonite batterica necrotizzante: stafilococcica, da *Klebsiella*, da *Pseudomonas*)
- Virali (morbillo, adenovirus, virus respiratorio sinciziale)
- Altre (tubercolosi, *Aspergillus fumigatus*, *Mycoplasma pneumoniae*)

### Cause congenite

- Strutturali (enfisema lobare congenito, malacia delle vie respiratorie, sindrome di Williams-Campbell, tracheomegalia, sindrome di Marfan)
- Deficit di  $\alpha$ -1 antitripsina

### Immunodeficienze congenite

- Ipogammaglobulinemia
- Deficit funzionale degli anticorpi
- Deficit di attivazione del complemento
- Anomalie della funzione neutrofilica

### Immunodeficienze acquisite

- Infezione da HIV
- Farmaco-indotta (post chemio-/radioterapia, steroidi)

### Anomalie ciliari

- Sindrome di Kartagener
- Discinesia ciliare primaria

### Cause meccaniche

- Aspirazione di corpi estranei
- Compressione estrinseca (anelli vascolari, broncocele)
- Lesione endobronchiale (tumore)

### Aspirazione (episodio singolo o cronica)

- Reflusso gastroesofageo
- Alterazioni della deglutizione
- Fistola tracheoesofagea
- Schisi laringea

In particolare dovremmo prendere in considerazione [13] per la diagnosi i bambini che presentano:

- tosse catarrale o produttiva cronica, specialmente con colture dell'espettorato positive per germi;
- asma che non risponde ai trattamenti;
- una singola coltura dell'espettorato positiva, in associazione a sintomi respiratori cronici, per germi importanti, quali *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* e *Pseudomonas aeruginosa*;
- un episodio di polmonite severa, particolarmente se c'è un'incompleta risoluzione dei sintomi, dei segni fisici o delle alterazioni radiologiche all'esame radiografico (Rx) standard;
- tosse pertussioide che non si risolve dopo sei mesi;
- polmoniti ricorrenti;
- segni fisici non spiegati e persistenti o alterazioni all'Rx standard che non si risolvono;
- ostruzione bronchiale cronica localizzata;
- emottisi non spiegata;
- sintomi respiratori associati a manifestazioni che facciano sospettare la fibrosi cistica (FC), la discinesia ciliare primaria (DCP) o l'immunodeficit.

## Cause

Una volta posta la diagnosi di bronchiectasie sarà di centrale importanza l'identificazione di eventuali cause sottostanti [14] che possano avvalersi di eventuali terapie specifiche per la malattia di base (Tabella 1). Anche quando non saranno disponibili trattamenti specifici, la conoscenza dell'origine delle bronchiectasie sarà utile perché, in tal modo, avremmo informazioni su ciò che dovremmo attenderci per il bambino e potremmo impostare in maniera più consapevole il programma di interventi più adeguato.

## Trattamento

Quali obiettivi del trattamento [13] dovranno essere considerati la riduzione del numero di esacerbazioni attraverso un miglior controllo dei sintomi, la prevenzione della progressione del danno polmonare mediante il mantenimento o, quando possibile, il miglioramento della funzione respiratoria con ripercussioni positive sulla qualità della vita ed, infine, la normale crescita e sviluppo del bambino. A tal proposito, i genitori e il bambino – non appena esso sarà in grado di collaborare – dovranno essere informati sul significato delle bronchiectasie e sul rationale del trattamento proposto. Inoltre dovrà essere loro spiegato come

riconoscere un'esacerbazione e come accedere al più presto alle cure necessarie. Essi dovrebbero, infine, ricevere un piano terapeutico individuale relativo al proprio *follow-up* e monitoraggio.

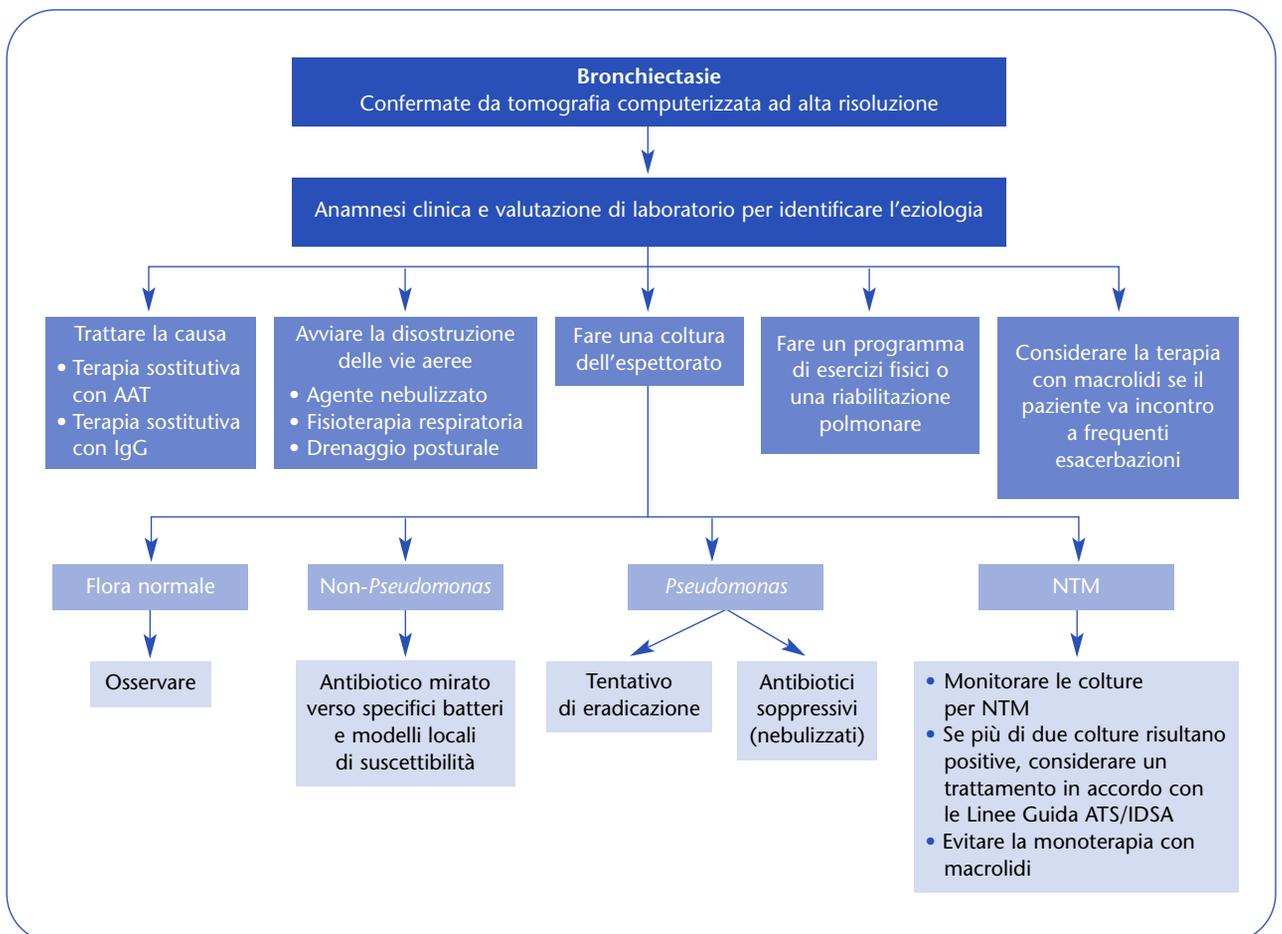
Nel decidere la strategia più adeguata dovremmo considerare (Figura 1) che:

- La fisioterapia respiratoria con l'applicazione di una pressione espiratoria positiva viene comunemente impiegata nei bambini con bronchiectasie allo scopo di migliorare la *clearance* delle vie aeree, anche se ci sono pochi studi sugli effetti della fisioterapia nei soggetti che non sono affetti da FC [15]. Allo stesso modo, possono essere utilizzati programmi di esercizio fisico. Per la rimozione delle secrezioni mucose è stato di recente proposto anche l'impiego del mannitolo per via inalatoria che si è dimostrato in grado di ridurre la tenacia aumentandone l'idratazione, così come di migliorare la *clearance* della tosse [16];

- La somministrazione di antibiotici non è stata adeguatamente valutata con *trial* controllati ben disegnati e randomizzati, principalmente perché i pazienti con bronchiectasie non sono un gruppo omogeneo e gli studi che sono stati fatti sono difficili da confrontare [13, 17].

Nella pratica il trattamento, che dovrebbe essere guidato dai risultati di sensibilità all'antibiotico, è spesso empirico o basato sulla batteriologia storica del paziente. Va detto, poi, che alcuni pazienti possono rispondere ad un trattamento antibiotico a dispetto della resistenza al farmaco dimostrata *in vitro* [13, 18].

Se sono presenti frequenti esacerbazioni cliniche, nonostante la frequente impossibilità di dimostrare l'agente responsabile, è stata proposta la somministrazione di macrolidi per via generale. In particolare, recenti studi condotti in popolazioni adulte dimostrano l'efficacia a lungo termine del



**Figura 1** Approccio al trattamento delle bronchiectasie. AAT,  $\alpha$ -1 antitripsina; ATS/IDSA, American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America; IgG, Immunoglobulina G; NTM, Micobatteri nontubercolari. Modificata da [38].

trattamento con azitromicina, il cui effetto positivo verrebbe mantenuto anche dopo la sua sospensione [19];

- I germi che sono più frequentemente responsabili delle bronchiectasie sono gli stessi che abitualmente si incontrano nell'FC ed in particolare lo *Pseudomonas aeruginosa* [20], che è associato ad una prognosi peggiore. In questo caso è, pertanto, necessario mirare alla sua eradicazione attraverso l'impiego di trattamenti intensivi, se necessario, con più antibiotici, scelti sulla base di esami colturali dell'espettorato ed utilizzati in maniera combinata o sequenziale [21], insieme alla fisioterapia che sarà volta a rimuovere le secrezioni [22], dal cui ristagno nelle vie aeree risultano favoriti i processi infettivi. Attualmente sono disponibili, anche se erogati solo per alcune categorie a rischio (FC e DCP) dal Sistema Sanitario Nazionale, alcuni antibiotici per via inalatoria che si sono dimostrati particolarmente efficaci nel controllare l'infezione da *Pseudomonas aeruginosa*. Tra questi ricordiamo che è stata di recente introdotta la tobramicina in polvere inalatoria [23], che va ad affiancare la formulazione in soluzione già disponibile da tempo, e l'aztreonam in soluzione inalatoria, che si è dimostrata superiore alla tobramicina in soluzione nel miglioramento della funzione respiratoria e nel controllo delle esacerbazioni [24]. Infine, ricordiamo anche il successo dell'impiego di vecchi antibiotici come la colistina [25] e la ciprofloxacina per via inalatoria (quest'ultima in studi di fase III condotti in pazienti adulti) che, consentendo una maggiore disponibilità del farmaco nella sede d'infezione, risulta più efficace e ne minimizza il rischio di tossicità sistemica [26-28];

- Anche i macrolidi, sebbene non siano in grado di esercitare un'azione battericida nei riguardi dello *Pseudomonas aeruginosa*, possono essere impiegati contro tale germe allo scopo di inibirne la formazione di biofilm [29], oltre che in ogni paziente con bronchiectasie per le proprietà antinfiammatorie dimostrate da alcuni di essi [29];

- Poiché, infine, il deficit di vitamina D è comune nelle bronchiectasie ed è associato alla loro severità e ad una maggior frequenza di colonizzazioni batteriche e di esacerbazioni con peggioramento della qualità della vita, è stato proposto che la sua

somministrazione sia valutata come nuova potenziale terapia [30].

## Monitoraggio

Un altro problema non trascurabile è rappresentato dalla scarsa disponibilità di strumenti non invasivi per valutare la malattia bronchiectasica e la sua risposta al trattamento [31]. A tal proposito potrebbe risultare utile non limitarsi alla valutazione della funzione respiratoria con l'esame spirometrico, eseguendo anche il monitoraggio dei volumi statici polmonari [32] che ben correlano con le alterazioni documentate all'HRCT, potendosi in tal modo ridurre il ricorso a tale tipo d'indagine e quindi l'esposizione a dosi rilevanti di radiazioni.

Inoltre, poiché le bronchiectasie sono il risultato di un alterato equilibrio tra degradazione e deposizione della matrice extracellulare conseguente ad una modificazione del rapporto tra metalloproteasi della matrice e loro inibitori tissutali, la loro periodica valutazione nell'espettorato potrebbe essere utilizzata come *marker* di attività della malattia e quindi come strumento per il monitoraggio della risposta al trattamento [33].

Recentemente per lo stesso motivo è stata proposta la valutazione non invasiva della disomogeneità di ventilazione espressa dal *Lung Clearance Index*, che si ottiene valutando la capacità di *washout* di un gas inerte mediante atti respiratori multipli a volume corrente e le cui alterazioni appaiono, almeno nell'FC, correlate alla severità delle bronchiectasie [34]. Tale correlazione, tuttavia, non è stata confermata in altre condizioni, quali la DCP [35].

Il monitoraggio delle infezioni respiratorie mediante esami colturali dell'espettorato fornirà informazioni utili per assumere le decisioni terapeutiche. Tuttavia, l'identificazione del germe responsabile dell'infezione potrà essere suggerita in tempo reale dall'impiego di sensori olfattori che, analogamente a quanto si ottiene con la spettrometria di massa, si sono dimostrati in grado di rilevare i composti organici volatili che vengono liberati in rapporto alla tipologia del germe [36].

## Bibliografia

1. Karakoc GB, Yilmaz M, Altintas DU, et al. *Bronchiectasis: still a problem*. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 175-178.
2. Saynajakangas O, Keistinen T, Tuuponen T, et al. *Bronchiectasis in Finland: trends in hospital treatment*. *Respir Med* 1997; 91: 395-398.
3. Barker A, Bardana E. *Bronchiectasis: update of an orphan disease*. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 969-976.
4. Kim CK, Chung CY, Kim JS, et al. *Late abnormal findings on high-resolution computed tomography after Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatrics* 2000; 105: 372-378.
5. Eastham KM, Fall AJ, Mitchell L, et al. *The need to redefine non-cystic fibrosis bronchiectasis in childhood*. *Thorax* 2004; 59: 324-327.
6. Kang EY, Miller RR, Muller NL. *Bronchiectasis: comparison of preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens*. *Radiology* 1995; 195: 649-654.
7. Kothari NA, Kramer SS. *Bronchial diseases and lung aeration in children*. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 207-223.
8. Cole P. *The damaging role of bacteria in chronic lung infection*. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (Suppl A): 5-10.
9. Pifferi M, Caramella D, Bulleri A, et al. *Pediatric bronchiectasis: correlation of HRCT, ventilation and perfusion scintigraphy, and pulmonary function testing*. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 298-303.
10. Fraser RG, Macklem PT, Brown WG. *Airway dynamics in bronchiectasis: a combined cinefluorographic-manometric study*. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93: 821-835.
11. Wohl MEB. *Lung mechanics in the developing human infant*. In: Chernick V, Mellins RD (eds). "Basic mechanism of pediatric respiratory disease". Philadelphia: B.C. Decker Inc. 1991: 89-99.
12. Hansell DM, Wells U, Rubens MB, et al. *Bronchiectasis: functional significance of areas of decreased attenuation at expiratory CT*. *Radiology* 1994; 193: 369-374.
13. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. *British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis*. *Thorax* 2010; 65 (Suppl 1): i1-i58.
14. Barker AF. *Bronchiectasis*. *N Engl J Med* 2002; 346: 1383-1393.
15. Lee AL, Burge A, Holland AE. *Airway clearance techniques for bronchiectasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5: CD008351.
16. Gjoerup J, Hilberg O, Bendstrup E. *Inhaled mannitol in the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis in adults*. *Respirology* 2012; 17: 927-932.
17. Wurzel D, Marchant JM, Yerkovich ST, et al. *Short courses of antibiotics for children and adults with bronchiectasis*. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD008695.
18. Chang AB, Grimwood K, Maguire G, et al. *Management of bronchiectasis and chronic suppurative lung disease in indigenous children and adults from rural and remote Australian communities*. *Med J Aust* 2008; 189: 386-393.
19. Altenburg J, de Graaff CS, Stienstra Y, et al. *Effect of azithromycin maintenance treatment on infectious exacerbations among patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: the BAT randomized controlled trial*. *JAMA* 2013; 309: 1251-1259.
20. Goeminne PC, Scheers H, Decraene A, et al. *Risk factors for morbidity and death in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a retrospective cross-sectional analysis of CT diagnosed bronchiectatic patients*. *Respir Res* 2012; 13: 21.
21. White L, Mirrani G, Grover M, et al. *Outcomes of Pseudomonas eradication therapy in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Respir Med* 2012; 106: 356-360.
22. Webber BA, Hofmeyr JL, Morgan MDL, et al. *Effects of postural drainage: incorporating the forced expiration technique, on pulmonary function in cystic fibrosis*. *Br J Dis Chest* 1986; 80: 353-359.
23. Geller DE, Nasr SZ, Piggott S, et al. *Tobramycin Inhalation Powder in Cystic Fibrosis Patients: Response by Age Group*. *Respir Care* 2013 Aug 27 [E-pub ahead of print].
24. Assael BM, Pressler T, Bilton D, et al.; For the AZLI Active Comparator Study Group. *Inhaled aztreonam lysine vs. inhaled tobramycin in cystic fibrosis: A comparative efficacy trial*. *J Cyst Fibros* 2012 Sep 14 [E-pub ahead of print].
25. Schuster A, Haliburn C, Döring G, et al.; Freedom Study Group. *Safety, efficacy and convenience of colistimethate sodium dry powder for inhalation (Colobreathe DPI) in patients with cystic fibrosis: a randomised study*. *Thorax* 2013; 68: 344-350.
26. Serisier DJ, Bilton D, De Soya A, et al.; ORBIT- 2 investigators. *Inhaled, dual release liposomal ciprofloxacin in non-cystic fibrosis bronchiectasis (ORBIT-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Thorax* 2013; 68: 812-817.
27. Wilson R, Welte T, Polverino E, et al. *Ciprofloxacin dry powder for inhalation in non-cystic fibrosis bronchiectasis: a phase II randomised study*. *Eur Respir J* 2013; 41: 1107-1115.
28. Justo JA, Danziger LH, Gotfried MH. *Efficacy of inhaled ciprofloxacin in the management of non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Ther Adv Respir Dis* 2013 May 20 [E-pub ahead of print].

- 29.** Masekela R, Green RJ. *The Role of Macrolides in Childhood Non-Cystic Fibrosis-Related Bronchiectasis*. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: article ID 134605.
- 30.** Chalmers JD, McHugh BJ, Docherty C, et al. *Vitamin-D deficiency is associated with chronic bacterial colonisation and disease severity in bronchiectasis*. *Thorax* 2013; 68: 39-47.
- 31.** Smith MP, Hill AT. *Evaluating success of therapy for bronchiectasis: what end points to use?* *Clin Chest Med* 2012; 33: 329-349.
- 32.** Pifferi M, Bush A, Pioggia G, et al. *Evaluation of pulmonary disease using static lung volumes in primary ciliary dyskinesia*. *Thorax* 2012; 67: 993-999.
- 33.** Sagel SD, Kapsner RK, Osberg I. *Induced sputum matrix metalloproteinase-9 correlates with lung function and airway inflammation in children with cystic fibrosis*. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 224-232.
- 34.** Owens CM, Aurora P, Stanojevic S, et al.; London Cystic Fibrosis Collaboration. *Lung Clearance Index and HRCT are complementary markers of lung abnormalities in young children with CF*. *Thorax* 2011; 66: 481-488.
- 35.** Irving SJ, Ives A, Davies G, et al. *Lung clearance index and high-resolution computed tomography scores in primary ciliary dyskinesia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 545-549.
- 36.** Bruins M, Bos A, Petit PL, et al. *Device-independent, real-time identification of bacterial pathogens with a metal oxide-based olfactory sensor*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 775-780.
- 37.** Staffler P, Carr SB. *Non-cystic fibrosis bronchiectasis: its diagnosis and management*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010; 95: 73-82.
- 38.** McShane PJ, Naureckas ET, Tino G, et al. *Non-cystic fibrosis bronchiectasis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 647-656.

Lydia Pescollderung\*, Naire Sansotta\*\*, Elisa Antoniazzi\*\*, Attilio Boner\*\*, Diego Peroni\*\*

\* Reparto di Pediatria, Ospedale di Bolzano, \*\* Unità Operativa di Pediatria, Università di Verona

# Vitamina D, asma, allergie alimentari ed infezioni

## *Vitamin D, asthma, food allergy and infections*

**Parole chiave:** bambini, vitamina D, wheezing, allergia alimentare, supplementazione, infezioni

**Keywords:** children, vitamin D, wheezing, food allergy, supplementation, infections

**Riassunto.** La vitamina D è coinvolta nel mantenimento dell'omeostasi del sistema immunitario; essa ha un importante ruolo nell'immunità innata, attraverso la stimolazione dei *toll-like receptor*, aumentando la produzione di citochine pro-infiammatorie Th2. La produzione di vitamina D dipende dall'azione dei raggi ultravioletti sulla cute. Oltre la regolazione del metabolismo calcio-fosforo, un ruolo critico della vitamina D è stato evidenziato nell'immunità e nelle malattie respiratorie. Recenti studi epidemiologici suggeriscono che bassi livelli di vitamina D sono associati ad un ampio spettro di patologie, come asma, infezioni respiratorie, dermatite atopica ed allergie. Non esiste un consenso univoco sul livello ematico di idrossi-vitamina D, ma la maggior parte degli studi consiglia un *range* minimo di 30-40 ng/mL. Questa *review* riassume e discute i dati pubblicati in Letteratura sulla relazione tra vitamina D, asma, infezioni e sensibilizzazione allergica enfatizzando la necessità di studi controllati e prospettici sulla supplementazione di vitamina D per chiarire l'eventuale ruolo per la prevenzione ed il trattamento per l'asma e le condizioni allergiche.

*Accettato per la pubblicazione il 25 novembre 2013.*

Corrispondenza: Diego Peroni, Unità Operativa di Pediatria, Policlinico "G.B. Rossi", p.le Scuro 10, 37134 Verona  
e-mail: diego.peroni@univr.it

### Introduzione

La vitamina D è un potente modulatore del sistema immunitario innato ed è coinvolta nella regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare [1].

Molteplici sono gli effetti della vitamina D nel mantenere la tolleranza immunologica in quanto essa esercita diverse azioni su monociti e macrofagi (stimolando la produzione di interleuchina-1 (IL-1), ad esempio), sulle cellule dendritiche (per la produzione di IL-10, IL-12), sulle cellule T CD4+ e sulle beta-cellule [2].

La vitamina D sembra essere, quindi, coinvolta nella prevenzione delle infezioni senza la necessità che si sviluppi una memoria immunologica grazie alla produzione di peptidi antimicrobici che sono capaci di uccidere virus, batteri e funghi. Tali peptidi sono rappresentati da beta-defensine e catelicidine (per es. h-CAP-18, LL-37) e vengono

prodotti ed espressi sulla superficie epiteliale e dai linfociti circolanti [3].

Un problema particolarmente frequente nel mondo occidentale è il difetto dei livelli di vitamina D al quale possono contribuire un prolungato allattamento al seno senza supplementazione di vitamina D, il deficit materno di vitamina D, la carenza dietetica e la limitata esposizione solare, pelle/etnia scura [4]. La sintesi cutanea di vitamina D è drammaticamente ridotta nei soggetti che trascorrono la maggior parte del tempo in ambienti chiusi e/o che utilizzano vestiti protettivi ed occhiali da sole contro le radiazioni ultraviolette [5].

Poiché la pelle scura riduce la penetrazione della luce solare, tali soggetti necessitano di una più lunga esposizione solare della cute per ottenere adeguati livelli di vitamina D se comparati alla popolazione con pelle chiara [6].

Mentre il rachitismo è un'estrema conseguenza del deficit di vitamina D, minori gradi d'insufficienza di vitamina D possono avere importanti conseguenze extraossee. Infatti, recenti studi mostrano una correlazione significativa proprio tra bassi livelli di vitamina D ed aumentato rischio di asma, infezioni respiratorie ed allergia [7-9].

### Vitamina D ed asma

Sebbene sia noto che lo stato atopico, l'esposizione e la sensibilizzazione ad allergeni ambientali, ed infine che la storia familiare di malattie allergiche siano significativi fattori di rischio associati con lo sviluppo di asma, recenti evidenze suggeriscono che anche il deficit di vitamina D possa predisporre al fenotipo allergico [7].

Recenti studi epidemiologici dimostrano, infatti, un'associazione tra il deficit di vitamina D nell'infanzia e lo sviluppo di asma nelle età successive [7].

In uno studio prospettico di coorte condotto in Massachusetts (USA) su circa 1.200 coppie madre-bambino, Camargo e collaboratori hanno concluso che un più alto introito di vitamina D è associato ad un minore rischio di broncospasmo ricorrente nei bambini di tre anni. Questa associazione inversa è indipendente dai principali fattori confondenti tra cui l'assunzione di pesce, frutta e verdura e quella di vitamina D nei bambini a due anni di età [10].

Devereux e collaboratori su una coorte di 2.000 donne in gravidanza sane in Gran Bretagna hanno evidenziato un analogo risultato, ovvero un ridotto rischio di *wheezing* nei nati da madri con assunzione elevata di vitamina D, risultato che si conferma valutando i bambini a cinque anni di età [11].

Bener e collaboratori in uno studio caso-controllo in Qatar hanno dimostrato che i bambini asmatici presentano livelli significativamente ridotti di vitamina D rispetto ai controlli sani non asmatici ( $p < 0,001$ ; il 68,1% di tutti gli asmatici erano deficienti di vitamina D). Tali soggetti hanno un maggiore grado di deficit di vitamina D (moderato-severo) se comparati con i controlli. La maggior parte dei soggetti asmatici presenta una minore esposizione alla luce solare e una minore attività fisica [7].

Freisztat e collaboratori hanno riportato una simile proporzione in uno studio trasversale caso-controllo condotto su bambini asmatici afro-americani abitanti in Washington (USA); l'86% sono risultati deficitari di vitamina D mentre lo è il solo 19% dei non asmatici [12].

In un altro studio condotto in USA, il 35% dei bambini è carente di vitamina D e questa fetta di popolazione asmatica risulta ad alto rischio per attacchi asmatici severi [1]. Bassi livelli di vitamina D si associano anche ad una maggiore incidenza di infezioni respiratorie nei soggetti asmatici e questo è a sua volta associato con uno score di asma più severo [13]. Per determinare la relazione tra i livelli ematici di vitamina D ed i marker di severità di asma ed allergia, Brehm e collaboratori hanno valutato circa 616 bambini di età compresa tra sei e quattordici anni in Costa Rica. Di questi, il 28% presentava livelli insufficienti di vitamina D e ciò si correlava in modo inversamente proporzionale alla conta totale di eosinofili ed immunoglobuline E (IgE) ed un'aumentata responsività delle vie aeree. Gli Autori pertanto concludono che i livelli bassi di vitamina D sono associati ad una maggiore severità dell'asma ed allergia [8].

In un recente studio condotto presso il nostro Dipartimento è stata studiata la relazione tra i livelli sierici di 25OH-vitamina D, la spirometria basale e il grado di controllo dell'asma secondo le Linee Guida GINA (*The Global Initiative for Asthma*, Iniziativa Globale per l'Asma) in 75 bambini con asma. Solo il 9,4% dei bambini presentava livelli adeguati di vitamina D (definiti come  $\geq 30-40$  ng/mL). I soggetti che presentano asma ben controllato erano proprio quelli con i livelli maggiori di vitamina D [14].

Ma se la deficienza di vitamina D si correla con l'asma, ha senso supplementare i bambini con crisi asmatiche per prevenirne le esacerbazioni indotte da infezioni acute delle vie respiratorie?

Majak e collaboratori in uno studio prospettico condotto su 48 bambini di età compresa tra cinque e diciotto anni con recente diagnosi di asma, hanno concluso che la supplementazione di vitamina D nel periodo invernale compreso tra settembre e luglio riduce il rischio di esacerbazione dell'asma scatenato da infezioni respiratorie, nonostante il fatto che spesso, nel singolo paziente, i livelli ematici di vitamina D rimangono inadeguati. Sulla base di questi risultati, gli Autori speculano che probabilmente il preciso meccanismo della vitamina D sia proprio una interferenza sul sistema immune [15].

### Vitamina D ed allergie

Recenti stime dimostrano un aumento della prevalenza da 0,05 a 2,0% di allergie alimentari responsabili di anafilassi negli USA [16].

Mullins e collaboratori hanno dimostrato come l'influenza della latitudine (che influenza l'esposizione solare e la conseguente produzione di vitamina D) sia correlato con l'incidenza di anafilassi in Australia. I dati mostrati evidenziano che la prescrizione di auto-iniettori di adrenalina in una popolazione di bambini (dalla nascita ai quattro anni) sia maggiore nelle regioni sud dell'Australia, dove l'esposizione solare è minore, ipotizzando un possibile ruolo della vitamina D nella patogenesi dell'anafilassi [17].

Diversi studi mostrano anche un possibile *link* tra il deficit di vitamina D e le malattie atopiche tra cui la dermatite atopica [15, 18].

Bambini con basso livello di vitamina D presentano un maggiore rischio di sensibilizzazione allergica e livelli maggiori di IgE specifiche come dimostrato in una popolazione di 3.136 bambini in USA. Bassi livelli di vitamina D potrebbero essere un fattore di rischio per lo sviluppo della sensibilizzazione allergica e i pazienti con allergia potrebbero essere a rischio per bassi livelli sierici di vitamina D [19].

In un recente studio, su una popolazione di 37 bambini (17 femmine e 20 maschi) di età compresa tra otto mesi e dodici anni, utilizzando l'indice SCORAD (*Severity sCORing of Atopic Dermatitis*), abbiamo dimostrato che i pazienti con più bassi livelli sierici di vitamina D sono affetti da dermatite atopica severa e presentano più alti livelli di IgE verso enterotossine dello *Staphylococcus aureus* e del *Malassezia furfur* valutate mediante tecnica ImmunoCAP [18].

In un altro studio, sono stati analizzati 73 bambini (di 33 mesi come età media) con dermatite atopica, di cui 33 presentavano sensibilizzazione allergica. In quest'ultimo gruppo, vi era una correlazione negativa tra lo SCORAD ed il livello sierico di vitamina D, mentre nel gruppo di bambini che non presentavano sensibilizzazione allergica non vi è stata tale correlazione [20].

Li e collaboratori hanno studiato se il deficit di vitamina D su sangue cordonale sia associato con la sensibilizzazione alimentare e tale associazione possa essere modificata da varianti genetiche. In uno studio prospettico di coorte su una popolazione di 649 bambini, gli autori mostrano che il deficit di vitamina D non si associa direttamente alla sensibilizzazione alimentare ma può aumentare il rischio di sensibilizzazione nei bambini portatori di certi genotipi, rafforzando l'evidenza di

un'interazione vitamina D-genetica sul determinismo dell'allergia alimentare [21].

## Vitamina D ed infezioni

Recenti studi hanno suggerito un ruolo della vitamina D sull'immunità innata includendo la prevenzione delle infezioni del tratto respiratorio [9].

Ginde e collaboratori analizzando la popolazione degli USA dal 1988 al 1994 hanno valutato l'associazione tra i livelli sierici di vitamina D e le recenti infezioni del tratto respiratorio in 18.883 partecipanti dai dodici anni di età in su. Secondo un'analisi multivariata aggiustata per fattori clinici e demografici (stagione, indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI), storia di fumo, asma, BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO)) esiste un'associazione inversamente proporzionale tra i livelli di vitamina D e le infezioni respiratorie. Tale associazione è maggiore negli individui affetti da asma e BPCO [13].

In uno studio di coorte, eseguito su 156 neonati sani e a termine, si è evidenziato che quelli che sviluppano infezioni severe delle basse vie respiratorie correlate al virus respiratorio sinciziale (RSV, ovvero definite dalla presenza di RSV-RNA in un campione naso-gola) presentano bassi livelli di vitamina D sul sangue cordonale. In particolare, i neonati con concentrazioni di vitamina D <50 nmol/L presentano un rischio sei volte maggiore di infezioni RSV-correlate nel primo anno di vita, se comparati con i neonati con concentrazioni di vitamina D >75 nmol/L. Gli Autori pertanto raccomandano la supplementazione di vitamina D durante la gravidanza al fine di prevenire le infezioni respiratorie [22].

In uno studio prospettico su bambini in età scolare in Bogotá (Colombia), circa il 10% presentano un deficit (livello <50 nmol/L), mentre circa il 47% (livello compreso tra 50 e 75 nmol/L) mostrano un insufficiente livello. Il deficit di vitamina D in tali pazienti è associato ad una maggiore percentuale di diarrea con vomito ed otalgia con otorrea. Gli Autori ipotizzano una riduzione delle infezioni gastrointestinali ed auricolari con la supplementazione di vitamina D (dato che dovrebbe però essere confermato in futuri studi) [23].

Camargo e collaboratori in uno studio osservazionale in doppio cieco condotto in Mongolia hanno diviso 247 bambini in età scolare in un gruppo d'intervento sottoposto a supplementazione di vitamina D (latte fortificato con 300 IU di

vitamina D3) e gruppo di controllo (latte non fortificato), valutando l'incidenza di infezioni acute del tratto respiratorio superiore riferite dai genitori nei successivi tre mesi. I livelli basali di vitamina D nella maggior parte dei bambini erano insufficienti (media di 7 ng/mL); a distanza di tre mesi comunque il gruppo d'intervento presenta meno infezioni febbrili [24]. Ma se la supplementazione giornaliera di vitamina D sembra ridurre l'incidenza delle infezioni respiratorie, una supplementazione trimestrale non sembra però essere in grado di determinare lo stesso risultato [24]. Infatti in uno studio randomizzato, placebo controllato, su una popolazione di 3.046 bambini (di uno-undici mesi), randomizzati a ricevere vitamina D3 una volta ogni tre mesi per diciotto mesi, gli autori concludono che bolle trimestrali di vitamina D nei bambini non sono un intervento efficace per ridurre l'incidenza di polmonite [25].

## Conclusioni

In una recente *review*, sono stati analizzati 48 articoli della Letteratura sulla prevalenza del deficit di vitamina D nei bambini sani. Tuttavia sono presenti diversi *bias* di selezione in quanto non vi sono dati univoci sulla definizione di deficit di vitamina D, questo varia da livelli ematici < 5 a < 32 ng/mL. Inoltre tali valori sono espressi con unità di misura differente, in alcuni nanomoli/L, altri nanogrammi/mL, analizzati con tecniche diverse (radioimmuno-enzimatica, cromatografia liquida, chemio-luminescenza) difficilmente comparabili tra di loro. Nei neonati allattati al seno in inverno non supplementati con vitamina D, la prevalenza di ipovitaminosi D varia da 1-78% [26].

I fattori che si associano ad una più bassa concentrazione di vitamina D sono: stagione invernale e/o scarsa esposizione solare, obesità, pelle scura/etnia,

eccessiva copertura con indumenti per ragioni culturali e allattamento materno esclusivo senza supplementazione nei primi mesi di vita [26].

In un recente studio trasversale condotto in USA in un campione di bambini ed adolescenti tra sei e diciotto anni, Turer e collaboratori hanno concluso che il deficit di vitamina D è prevalente nei soggetti definiti in sovrappeso ed obesi [27].

Anche uno studio europeo trasversale condotto su 66 bambini caucasici di età compresa tra sette e quattordici anni conferma tali dati: i bambini obesi presentano livelli significativamente ridotti di vitamina D, inoltre tali autori mostrano che ciò si associa anche a livelli elevati di paratormone e *marker* di stress bio-ossidativo (per es. mieloperoxidasi, IL-6, sV-CAM1, malondialdeide) [28].

È stato dimostrato che l'esposizione alla luce solare per cinque-quindici minuti (tra le 10:00 e le 15:00) durante la primavera e l'estate fornisce alla persone di pelle chiara adeguate quantità di vitamina D [26]. Le persone con pelle (o di etnia) scura richiedono invece approssimativamente da cinque a dieci minuti in più di esposizione solare rispetto alle persone di pelle chiara per produrre vitamina D3 [26]. Il *range* ematico consigliato di vitamina D nel siero è di circa 30-60 ng/ml [29].

In conclusione, secondo l'AAP (American Academy of Pediatrics), nei lattanti e nei bambini la supplementazione giornaliera consigliata di vitamina D è almeno di 400 UI per mantenere dei livelli adeguati di vitamina D, mentre negli adolescenti è necessario una supplementazione maggiore [30]. Le evidenze che abbiamo mostrato sembrano dimostrare come nella nostra popolazione pediatrica ci sia un difetto generalizzato dei livelli sierici di vitamina D; tale difetto deve essere considerato e corretto quindi con dosi adeguate se vogliamo aiutare i nostri pazienti con asma e/o dermatite atopica.

## Bibliografia

1. Litonjua AA, Weiss ST. *Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic?* J Allergy Clin Immunol 2007; 120: 1031-1035.
2. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. *Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage.* Nat Rev Immunol 2008; 8: 685-698.
3. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. *Vitamin D, respiratory infections, and asthma.* Current Allergy and Asthma reports 2009; 9: 81-87.
4. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, et al. *High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children.* Acta Diabetol 2009; 46: 183-189.

5. Reeder AI, Jopson JA, Gray AR. *Vitamin D insufficiency and deficiency: New Zealand general practitioners' perceptions of risk factors and clinical management.* *N Z Med J* 2013; 126 (1376): 49-61.
6. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al. *Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents.* *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 531-537.
7. Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, et al. *Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children.* *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 157: 168-175.
8. Brehm JM, Celedón JC, Soto-Quiros ME, et al. *Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica.* *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 765-771.
9. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *Arch Intern Med* 2009; 169: 384-390.
10. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. *Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age.* *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (3): 788-795.
11. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. *Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing.* *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (3): 853-859.
12. Freishtat RJ, Iqbal SF, Pillai DK, et al. *High prevalence of vitamin D deficiency among inner-city African American youth with asthma in Washington, DC.* *J Pediatr* 2010; 156: 948-952.
13. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. *Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* *Arch Intern Med* 2009; 169: 384-390.
14. Chinellato I, Piazza M, Sandri M, et al. *Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children.* *J Pediatr* 2011; 158: 437-441.
15. Majak P, Olszowiec-Chlebna M, Smejda K, et al. *Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection.* *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1294-1296.
16. Sheehan WJ, Graham D, Ma L, et al. *Higher incidence of pediatric anaphylaxis in northern areas of the United States.* *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 850-852.
17. Mullins RJ, Clark S, Camargo CA Jr. *Regional variation in epinephrine autoinjector prescriptions in Australia: more evidence for the vitamin D-anaphylaxis hypothesis.* *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 103: 488-495.
18. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, et al. *Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children.* *Br J Dermatol* 2011; 164: 1078-1082.
19. Sharief S, Jariwala S, Kumar J, et al. *Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006.* *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 1195-1202.
20. Akan A, Azkur D, Ginis T, et al. *Vitamin D level in children is correlated with severity of atopic dermatitis but only in patients with allergic sensitizations.* *Pediatr Dermatol* 2013; 30: 359-363.
21. Liu X, Wang G, Hong X, et al. *Gene-vitamin D interactions on food sensitization: a prospective birth cohort study.* *Allergy* 2011; 66 (11): 1442-1448.
22. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. *Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis.* *Pediatrics* 2011; 127 (6): e1513-e1520.
23. Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, et al. *Vitamin D deficiency associated with increased incidence of gastrointestinal and ear infections in school-age children.* *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 585-593.
24. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. *Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia.* *Pediatrics* 2012; 130: e561-e567.
25. Manaseki-Holland S, Maroof Z, Bruce J, et al. *Effect on the incidence of pneumonia of vitamin D supplementation by quarterly bolus dose to infants in Kabul: a randomised controlled superiority trial.* *Lancet* 2012; 379: 1419-1427.
26. Rovner AJ, O'Brien KO. *Hypovitaminosis D among healthy children in the United States: a review of the current evidence.* *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008; 162: 513-519.
27. Turer CB, Lin H, Flores G. *Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children.* *Pediatrics* 2013; 131 (1): e152-e161.
28. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Simó-Jordá R, et al. *Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children.* *J Pediatr* 2012; 161 (5): 848-854.
29. Holick MF. *Vitamin D deficiency.* *N Engl J Med* 2007; 357: 266-281.
30. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. *Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents.* *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.

Salvatore Cazzato, Luca Bertelli, Emanuela di Palmo, Giulia Bardasi, Andrea Pession

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

# Che cos'è il remodeling e quanto è importante nel bambino con asma

## *What is remodeling and how important it is in children with asthma*

**Parole chiave:** asma, rimodellamento, funzione polmonare

**Keywords:** *asthma, remodeling, lung function*

**Riassunto.** Il rimodellamento comprende una serie di alterazioni strutturali delle vie aeree che contribuiscono sia all'espressione clinica sia alla progressione dell'asma. Tali alterazioni includono il danno epiteliale, l'ispessimento della membrana basale reticolare, l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule caliciformi e delle cellule muscolari lisce, l'aumentata presenza di fibroblasti/miofibroblasti attivati e la neoformazione di vasi ematici. I risultati di studi condotti negli ultimi anni stanno mutando il paradigma dell'asma da malattia infiammatoria a quella in cui l'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree agiscono parallelamente nel determinare le manifestazioni cliniche e le alterazioni fisiopatologiche tipiche dell'asma. Sebbene, il trattamento con steroidi inalatori sia in grado di modificare l'infiammazione eosinofila nel bambino con asma, non sembra essere altrettanto efficace nel prevenire il declino della funzione respiratoria. Il mancato controllo del processo di rimodellamento delle vie aeree può spiegare il fallimento della terapia nel modificare la storia naturale della malattia.

*Accettato per la pubblicazione l'8 novembre 2013.*

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

### Introduzione

L'asma è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da sintomi respiratori, grado variabile di ostruzione delle vie aeree e iperresponsività bronchiale. Alla patogenesi di queste manifestazioni tipiche dell'asma partecipano numerosi meccanismi, in particolare l'infiltrazione di cellule infiammatorie, il rilascio di mediatori ed il rimodellamento delle vie aeree [1].

La concezione per cui l'asma sia una patologia infiammatoria cronica, caratterizzata da ricorrenti episodi di ostruzione al flusso aereo che conducono eventualmente a modificazioni strutturali delle vie aeree, presuppone che il rimodellamento sia un processo tardivo nella storia naturale di questa malattia.

I risultati di studi condotti negli ultimi anni contraddicono questo paradigma a favore di una

nuova concezione, nella quale l'infiammazione e il rimodellamento concorrono in uguale misura alla genesi delle manifestazioni cliniche e delle alterazioni fisiopatologiche caratteristiche dell'asma.

Indotti dalla stessa anomalia primaria sottostante, l'infiammazione e il rimodellamento delle vie aeree sono da ritenersi processi che agiscono parallelamente ed indipendentemente l'uno dall'altro.

Infatti, l'anomalia dell'asma sembra essere un disordine primitivo di riparazione della barriera epiteliale che determina il successivo instaurarsi sia del processo infiammatorio sia delle alterazioni strutturali della parete delle vie aeree, entrambi fattori responsabili dell'iperresponsività bronchiale, della persistente limitazione al flusso aereo nonché del declino della funzione respiratoria [1].

Sebbene, il trattamento con steroidi inalatori sia in grado di modificare l'infiammazione eosinoflica nel bambino con asma, non sembra essere altrettanto efficace nel prevenire il declino della funzione respiratoria [2]. Il mancato controllo del processo di rimodellamento delle vie aeree può spiegare il fallimento della terapia nel modificare la storia naturale della malattia.

### Aspetti istopatologici e meccanismi coinvolti nel rimodellamento tissutale

#### Introduzione

Alla base del rimodellamento vi è un insieme di processi multicellulari che determinano alterazioni che coinvolgono la composizione e l'organizzazione strutturale dei tessuti e, nel caso specifico dell'asma, producono un ispessimento della parete bronchiale con conseguente riduzione di calibro del lume delle vie aeree e dunque persistente ostruzione al flusso aereo (Tabelle 1-2). Tali alterazioni includono il danno epiteliale, l'ispessimento della membrana basale reticolare (RBM), l'ipertrofia e l'iperplasia delle cellule caliciformi e delle cellule muscolari lisce, l'aumentata presenza di fibroblasti/miofibroblasti attivati e la neoformazione di vasi ematici [3].

**Tabella 1** Componenti del rimodellamento delle vie aeree nell'asma.

Danno epiteliale
Ispessimento della membrana basale reticolare
Ipertrofia ed iperplasia delle cellule muscolari lisce
Ipertrofia ed iperplasia delle cellule caliciformi
Aumento di fibroblasti/miofibroblasti attivati
Neoangiogenesi

#### Alterazioni dell'epitelio delle vie aeree

Il danno epiteliale nell'asma comprende lo sfaldamento dell'epitelio, la perdita di cellule ciliate, l'iperplasia delle cellule caliciformi e l'aumentata produzione di citochine e chemochine [3-4].

Il danno ripetuto alla barriera epiteliale, ritenuto evento iniziale nello sviluppo dell'asma a causa dell'infiammazione sostenuta da stimoli nocivi ambientali (per es. virus, allergeni, inquinanti, fumo di sigaretta e stress meccanici), in combinazione con l'alterato processo di riparazione della stessa appare essere il principale meccanismo alla base dell'ispessimento dello strato reticolare della membrana basale [1, 3, 5].

È stato dimostrato che le cellule epiteliali danneggiate sono, assieme agli eosinofili, la principale fonte dell'aumentato rilascio del fattore di crescita

**Tabella 2** Effetti tissutali ad opera dell'azione dei mediatori dell'infiammazione sui differenti tipi di cellule coinvolti nei meccanismi associati al rimodellamento nell'asma. Modificata da [3].

Mediatori	Cellule target	Effetti tissutali
<b>Citochine Th1</b> Fattore di necrosi tumorale $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )	Cellule epiteliali	Aumento della produzione di muco
<b>Citochine Th2</b> Interleuchina 9 (IL-9), 13 (IL-13) e 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )	Cellule epiteliali	Aumento della produzione di muco
<b>Chemochine</b> RANTES, eotassina, interleuchina 8 (IL-8), proteina infiammatoria macrofagica 1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ ), interleuchina 6 (IL-6), CXCL8, CXCL10	Cellule muscolari	Aumento della massa muscolare
<b>Mediatori profibrotici</b> Fattore di crescita trasformante $\beta$ (TGF- $\beta$ )	Cellule epiteliali, cellule muscolari, (mio) fibroblasti	Fibrosi, aumento della produzione di muco, aumento della massa muscolare
<b>Mediatori angiogenetici</b> Fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), Angiopoietina 1 (Ang-1)	Endotelio	Angiogenesi

trasformante beta (*Transforming Growth Factor- $\beta$* , TGF- $\beta$ ). Quest'ultima è una citochina pleiotropica con varie funzioni che dipendono dalle caratteristiche del microambiente tissutale. Il TGF- $\beta$  è in grado di attivare i fibroblasti e promuovere la loro differenziazione in miofibroblasti inducendo direttamente in queste cellule strutturali la sintesi e la deposizione di proteine della matrice extracellulare (*ExtraCellular Matrix*, ECM) tra le quali il collagene (di tipo I, III e V), la fibronectina e la tenascina [3, 6]. L'ECM è una componente dinamica della parete delle vie aeree essendo determinata da un equilibrio tra i processi di sintesi e degradazione regolati ad opera delle metalloproteasi della matrice (*Matrix MetalloProteinases*, MMPs) che degradano selettivamente le componenti della matrice extracellulare, e i loro rispettivi inibitori (*Tissue Inhibitors of Matrix MetalloProteinase*, TIMPs) [7]. Pertanto, uno spostamento verso un'aumentata sintesi di ECM, associato ad un ridotto rapporto MMPs/TIMPs come riscontrato nelle biopsie e nel liquido di lavaggio broncoalveolare (*BronchoAlveolar Lavage*, BAL) di soggetti con asma, favorisce l'incremento della deposizione di matrice con conseguente "fibrosi sub-epiteliale" e modificazioni delle proprietà strutturali e meccaniche delle vie aeree [3].

Un numero crescente di osservazioni convergono nel sostenere che l'asma è caratterizzata da un'anomalia strutturale e funzionale dell'epitelio delle vie aeree che sottende ad un'abnorme riattivazione *ex utero* dell'unità trofica epitelio-mesenchimale (*Epithelial-Mesenchymal Trophic Unit*, EMTU) in risposta ad una varietà di stimoli ambientali [1, 5]. Le complesse interazioni tra l'epitelio bronchiale e il mesenchima sono fondamentali per la morfogenesi delle vie aeree che avviene nel corso dei primi mesi della vita fetale.

Il coinvolgimento dell'EMTU nella genesi del rimodellamento è stato suggerito sulla base di dati che esaminano l'espressione del recettore del fattore di crescita dell'epitelio-epidermide (*Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR), un *marker* di stress epiteliale che è aumentato in risposta al danno epiteliale nell'asma e che si correla significativamente con l'ispessimento dell'RBM, a sua volta *marker* istologico della "fibrosi sub-epiteliale" [1, 8]. L'assenza di correlazione tra EGFR ed eosinofili induce a ritenere che il danno epiteliale nell'asma non consegue necessariamente all'infiammazione ma è piuttosto il risultato di un intrinseco alterato processo di riparazione EGFR-mediato [8].

Tuttavia, la cronica attivazione dell'EMTU nei soggetti con asma determina la presenza di un microambiente nella sottomucosa mediato dai linfociti T<sub>H</sub>2 che, in combinazione con il danno epiteliale, amplificano il processo di rimodellamento sostenendo l'attivazione dei fibroblasti/miofibroblasti, la deposizione di proteine dell'ECM e il rilascio di mediatori dell'infiammazione [1].

### Ipertrofia e iperplasia del muscolo liscio bronchiale

Le cellule muscolari lisce (CML) costituiscono le principali cellule strutturali presenti nella parete dei bronchi ed il rimodellamento a carico delle CML è considerato la causa principale dell'ostruzione delle vie aeree. La massa muscolare liscia bronchiale confrontata con soggetti sani è aumentata, a seconda della gravità dell'asma, dal 25 sino al 200% circa. La causa è la proliferazione con conseguente aumento del numero delle CML (iperplasia) e l'incremento della dimensione delle cellule (ipertrofia). Queste modificazioni strutturali contribuiscono al restringimento del lume e all'iperresponsività bronchiale [3, 9].

Inoltre, le CML sono cellule biologicamente attive, dunque partecipano al processo infiammatorio e di rimodellamento attraverso la sintesi di ECM in risposta a fattori di crescita; per esempio il TGF- $\beta$  e il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) [3].

### Angiogenesi

L'angiogenesi è una componente del rimodellamento delle vie aeree, in cui è coinvolto principalmente il VEGF, in grado di indurre un abnorme aumento del numero e delle dimensioni dei vasi del microcircolo situati al di sotto della lamina basale nello spazio compreso tra lo strato muscolare liscio e il parenchima circostante. Il VEGF, inoltre, aumenta la permeabilità determinando vasodilatazione ed edema, tutti fattori che contribuiscono al restringimento del lume bronchiale e al reclutamento dal circolo ematico di cellule e mediatori dell'infiammazione [10].

## Storia naturale del rimodellamento delle vie aeree: evidenze epidemiologiche

Nel corso degli ultimi anni si sono accumulate sempre maggiori evidenze che contraddicono l'ipotesi che l'infiammazione persistente sia alla base

del rimodellamento delle vie aeree. Studi condotti su biopsie endobronchiali in bambini in età scolare hanno dimostrato la presenza di un ispessimento dell'RBM di consistenza sovrapponibile a quanto osservato in gruppi di adulti affetti da asma severa [11-13]. Inoltre, non si è osservata alcuna relazione tra l'entità dell'ispessimento dell'RBM e la durata della malattia, portando alla logica conclusione che le modificazioni strutturali rilevate non sono progressive e insorgono precocemente nel corso della storia naturale dell'asma [11]. Ulteriori studi hanno dimostrato che le alterazioni strutturali presenti nel bambino in età prescolare e scolare comprendono, in aggiunta all'ispessimento dell'RBM, il danno epiteliale, l'incremento della muscolatura liscia e dei vasi della parete bronchiale (neoangiogenesi), indipendentemente dalla presenza d'infiammazione eosinoflica [12-14].

La valutazione degli *outcome* in studi longitudinali di coorte, pur non sempre in completo accordo, ha sostanzialmente dimostrato che i bambini con "wheezing transitorio" in età prescolare hanno una peggiore funzionalità polmonare rispetto ai bambini che non hanno presentato wheezing in età prescolare, ma non hanno maggiore probabilità di essere atopici e sono a rischio limitato di asma in età scolare [15-17]. Al contrario, i bambini con il fenotipo di "wheezing persistente" hanno un'alta probabilità di avere asma, iperreattività bronchiale e di essere atopici in età scolare, oltre ad avere un deficit ostruttivo della funzione polmonare già evidente all'età di sei anni. Nel periodo successivo e sino all'età adulta, gli studi di coorte nel loro insieme documentano una stabilità senza ulteriore apparente declino della funzione polmonare [17-19].

I dati disponibili sulle modificazioni strutturali delle vie aeree suggeriscono una progressione analoga. L'ispessimento dell'RBM è uno dei componenti del rimodellamento delle vie aeree maggiormente studiato e costituisce, assieme all'infiammazione eosinoflica, una delle principali caratteristiche dell'asma del bambino più grande e dell'adulto. Nei bambini di dodici mesi di età con wheezing e reversibilità alla broncodilatazione non vi sono evidenze di alterazioni strutturali o di infiammazione eosinoflica [20], contrariamente a quanto accade in bambini con wheezing severo all'età di trenta mesi, in cui è riportato ispessimento dell'RBM ed infiammazione eosinoflica [21]. Pertanto, le caratteristiche anatomopatologiche tipiche dell'asma

dell'età adulta e scolare si sviluppano in bambini con wheezing nell'età di vita compresa tra uno e tre anni [21], coincidendo temporalmente con il declino della funzione respiratoria che caratterizza il wheezing persistente in età prescolare descritto negli studi di coorte [15].

Le ragioni che determinano tali precoci modificazioni di tipo funzionale e patologico nei bambini asmatici non sono ben note. È verosimile un ruolo sia della sensibilizzazione entro i primi tre anni di età ad allergeni perenni che si associa alla perdita della funzione polmonare in età scolare, sia degli episodi ricorrenti di wheezing in coincidenza con infezioni virali nel corso dei primi anni di vita [22-23].

Uno studio recente condotto su giovani adulti affetti da asma allergica, ha dimostrato come il rimodellamento si possa verificare anche in assenza d'infiammazione, in seguito ad episodi ricorrenti di broncospasmo indotti sperimentalmente che producono uno stress meccanico sulla muscolatura liscia stessa e sull'epitelio e che a loro volta danno inizio alla risposta tissutale [24]. Nonostante, lo studio presenti alcune criticità tra le quali, ad esempio, la mancanza sia di un gruppo di controllo, sia di un gruppo trattato preventivamente con broncodilatatore per verificare l'effetto sul rimodellamento dell'infiammazione in assenza di broncospasmo, sia, infine, di un gruppo trattato preventivamente con steroidi inalatori, i risultati dimostrano chiaramente che episodi ripetuti di broncocostrizione sono sufficienti di per sé ad attivare i processi biologici alla base delle modificazioni strutturali delle vie aeree.

Infine, non mancano evidenze di una componente genetica implicata nello sviluppo di asma, iperreattività bronchiale e rimodellamento delle vie aeree. Polimorfismi a carico del gene ADAM 33 (localizzato sul cromosoma 20 e che codifica per una proteina complessa appartenente alla superfamiglia delle metalloproteinasi zinco-dipendenti) sono stati associati ad alterazioni dello sviluppo polmonare, nonché all'accelerato declino della funzione respiratoria sia nella popolazione generale sia in quella asmatica [25]. Tuttavia, la ridotta funzione polmonare presente alla nascita in una proporzione di bambini con asma, non è incompatibile con l'esistenza di meccanismi acquisiti nel corso della malattia ed in parte responsabili di una persistente ostruzione al flusso delle vie aeree e dell'iperresponsività bronchiale.

## Conclusioni

I risultati derivanti da studi epidemiologici ed istopatologici in bambini con asma, suggeriscono l'esistenza di un periodo critico ("finestra") individuabile nei primi tre anni di vita, nel quale si sviluppano il deficit della funzione polmonare e il rimodellamento delle vie aeree. I trattamenti antinfiammatori attualmente disponibili non sono efficaci nel prevenire l'evoluzione verso l'asma dei bambini ad alto rischio e nel modificare la storia naturale della malattia [2].

L'obiettivo futuro di intervenire farmacologicamente per modulare il processo di rimodellamento deve valutare accuratamente su quale delle componenti del rimodellamento agire. Vi sono evidenze che l'ispessimento dell'RBM possa

avere un effetto protettivo contrastando l'eccessiva ostruzione e l'iperreattività bronchiale; al contrario l'aumento della massa muscolare si associa alla persistente limitazione al flusso aereo [1, 3]. I principali problemi derivanti dagli studi su biopsie endobronchiali sono da attribuirsi all'arruolamento di campioni piccoli e altamente selettivi costituiti da bambini con asma difficile, resistenti al trattamento o con fenotipo clinico inusuale. Inoltre, allo stato attuale, non esistono metodiche non invasive in grado di misurare il processo di rimodellamento. È evidente, pertanto, che l'importanza del rimodellamento nell'intera popolazione asmatica resta ancora da definire, tenuto anche conto che la funzione polmonare è normale nella maggior parte dei bambini affetti da asma.

## Bibliografia

1. Holgate ST, Arshad HS, Roberts GC, et al. A new look at the pathogenesis of asthma. *Clin Sci* 2010; 118: 439-450.
2. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006; 354: 1985-1997.
3. Al-Muhsen S, Johnson JR, Qutayba H. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 451-462.
4. Ordonez C, Ferrando R, Hyde DM, et al. Epithelial desquamation in asthma: artifact or pathology? *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2324-2329.
5. Davies DE. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 678-682.
6. Halwani R, Al-Muhsen S, Al-Jahdali H, et al. Role of TGF- $\beta$  in airway remodeling in Asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011; 44: 127-133.
7. Araujo BB, Dolhnikoff M, Silva LF, et al. Extracellular matrix components and regulators in the airway smooth muscle in asthma. *Eur Respir J* 2008; 32: 61-69.
8. Fedorov IA, Wilson SJ, Davies DE, et al. Epithelial stress and structural remodeling in childhood asthma. *Thorax* 2005; 60: 389-394.
9. James A. Remodelling of airway smooth muscle in asthma: what sort do you have? *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 703-707.
10. Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. Immunomodulatory role of vascular endothelial growth factor and angiotensin-1 in airway remodeling. *Curr Mol Med* 2006; 6: 831-841.
11. Payne DN, Rogers AV, Adelroth E, et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 78-82.
12. Barbato A, Turato G, Baraldo S, et al. Airway inflammation in childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 798-803.
13. Payne DN, Qiu Y, Zhu J, et al. Airway inflammation in children with difficult asthma: relationships with airflow limitation and persistent symptoms. *Thorax* 2004; 59: 862-869.
14. Turato G, Barbato A, Baraldo S, et al. Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 476-482.
15. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, et al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
16. Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008; 63: 974-980.
17. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1253-1258.
18. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189-194.

- 19.** Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. *A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood.* N Engl J Med 2003; 349: 1414-1422.
- 20.** Saglani S, Malmstrom K, Pelkonen AS, et al. *Airway remodeling and inflammation in symptomatic infants with reversible airflow obstruction.* Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 722-727.
- 21.** Saglani S, Payne DN, Zhu J, et al. *Early detection of airway wall remodeling and eosinophilic inflammation in preschool wheezers.* Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 858-864.
- 22.** Illi S, von Mutius E, Lau S, et al. *Multicentre Allergy Study (MAS) group. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study.* Lancet 2006; 368: 763-770.
- 23.** Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, et al. *Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma.* J Allergy Clin Immunol 2007; 119: 1105-1110.
- 24.** Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. *Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma.* N Engl J Med 2011; 364: 2006-2015.
- 25.** Van Eerdewegh P, Little RD, Dupuis J, et al. *Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyper-responsiveness.* Nature 2002; 418: 426-430.

# Premi SIMRI 2013

## SIMRI awards 2013

**Parole chiave:** discinesia ciliare primitiva, metabolomica, broncodisplasia,  $R_{int}$ , apnea ostruttiva, ecografia toracica, bronchiolite, wheezing, pulse rate, rimodellamento, espettorato

**Keywords:** primary ciliary dyskinesia, metabolomics, broncodysplasia,  $R_{int}$ , obstructive sleep apnea, thoracic ultrasound, bronchiolitis, wheezing, pulse rate, remodeling, sputum

**Riassunto.** In questa sezione dedicata ai vincitori dei premi del XVII Congresso nazionale della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI) tenutosi a Bolzano dal 19 al 21 settembre 2013 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 temi della Broncopneumologia, comprendenti la valutazione dell'approccio metabolomico nella caratterizzazione della broncodisplasia e del wheezing ricorrente, rispettivamente nell'adolescente e nel bambino in età prescolare; gli aspetti clinici e diagnostici della discinesia ciliare con particolare riferimento alle complicanze ed allo studio della funzione respiratoria e di marcatori di rimodellamento; la valutazione della relazione tra sintomi e resistenze respiratorie in età prescolare; le possibilità di applicazione di nuove metodiche diagnostiche ed indicatori funzionali per il miglioramento della gestione della bronchiolite, polmonite e apnee ostruttive nel sonno.

*Accettato per la pubblicazione il 5 dicembre 2013.*

### Sintomi e complicanze correlate all'età di diagnosi nella discinesia ciliare primaria

#### *Symptoms and complications related to time of diagnosis in primary ciliary dyskinesia*

*Serena Calgaro, Deborah Snijders, Silvia Quartesan, Maria Elisa Di Cicco, Donata Giroi, Michela Silvestri, Ermanno Baldo, Andrea Bon, Luigia Maria Brunetti, Lucia Caminiti, Fabio Cardinale, Salvatore Cazzato, Renato Cutrera, Fernando Maria de Benedictis, Grazia Dinella, Enrico Lombardi, Silvia Montella, Rita Padoan, Gioia Piatti, Vincenzo Ragazzo, Teresa Salerno, Francesco Sperli, Nicola Ullmann, Ahmad Kantar, Angela Maria Cangiotti, Maria Margherita De Santi, Massimo Pifferi, Giovanni Arturo Rossi, Angelo Barbato e la Task-Force SIMRI (Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili)*

e-mail: serena.calgaro@email.it

#### Introduzione

La discinesia ciliare primaria (*Primary Ciliary Dyskinesia*, PCD) è una malattia genetica rara (incidenza stimata 1 : 15.000), caratterizzata da un'alterazione della funzionalità delle cellule dotate di *cilia* con conseguente compromissione della clearance mucociliare e ristagno delle secrezioni

nelle vie aeree. Nel 40-50% dei casi la PCD è associata a *situs inversus* e ad altre forme di eterotassia [1]. Le principali manifestazioni cliniche riguardano l'apparato respiratorio con infezioni ricorrenti a carico delle vie aeree superiori e inferiori, fino allo sviluppo di complicanze gravi quali le bronchiectasie [2]. In presenza della triade *situs inversus*, bronchiectasie e sinusite si configura la sindrome di Kartagener (SK) [3].

La storia naturale di questa malattia è caratterizzata da una progressiva compromissione della funzionalità polmonare, che nel peggiore dei casi può condurre anche al trapianto polmonare [4]. La diagnosi è un processo complesso, che deriva dall'integrazione di più test diagnostici. Attualmente in Letteratura è descritta un'età media alla diagnosi di 5,3 anni (*Figura 1*) [5]. La diagnosi precoce e il conseguente inizio del trattamento sono importanti per prevenire o ritardare il danno polmonare, migliorando la storia clinica di questi pazienti. Ad oggi non esistono protocolli terapeutici dedicati a tale patologia, pertanto nella maggior parte dei casi si utilizzano quelli della fibrosi cistica. L'approccio terapeutico più condiviso consiste nel trattamento precoce ed aggressivo delle infezioni delle vie aeree mediante terapia antibiotica,

associato a strategie volte al drenaggio delle secrezioni [6]. Lo scopo di questo studio è di valutare in una popolazione pediatrica italiana se la presenza di *situs inversus* e il tipo di sintomatologia iniziale siano correlati all'età di diagnosi.

## Metodi

Questo studio preliminare si inserisce all'interno di un progetto di studio più ampio tuttora in corso: il Progetto PCD-ITALIA (sito web: [www.pcd-italia.it](http://www.pcd-italia.it)). Si tratta di uno studio multicentrico su una popolazione pediatrica italiana riguardante la PCD. Al progetto aderiscono trentanove Centri Pneumologici Pediatrici italiani sparsi su tutto il territorio nazionale la cui attività viene organizzata da tre Centri Coordinatori (Padova, Pisa e Genova). Tale studio è basato sulla raccolta dei dati tramite una scheda-paziente appositamente creata, che permette di raccogliere le informazioni riguardanti l'età alla diagnosi, i sintomi e i segni clinici, gli esami di laboratorio e strumentali, le indagini di *Imaging*, l'analisi di morfologia e funzionalità delle ciglia, gli esami ultrastrutturali e i vari tipi di trattamento attuati. Tali dati vengono quindi collezionati in un database centralizzato e successivamente su di essi viene condotta l'analisi statistica. Lo step successivo del progetto è la creazione di un Registro Nazionale e di una Bio-Bank per la raccolta di campioni ematici da sottoporre ad indagine genetica.

## Risultati

Fino ad agosto 2013 sono state raccolte ottantaquattro schede-paziente di bambini affetti da PCD provenienti da tutta Italia. Degli 84 bambini – di cui 39 maschi (46%) e 45 femmine (54%) – 38 presentano *situs inversus* (45%).

L'età di diagnosi è risultata: 0-3 anni in 27 casi (33%), 4-6 anni in 18 (21%), 7-9 anni in 15 (18%), 10-12 anni in 14 (17%), 12-15 anni in 6 (7%) ed infine 16-18 anni in 3 casi (4%). L'età media di diagnosi è 70 mesi, che si abbassa a 60 mesi nei bambini con *situs inversus* rispetto a 82 mesi nei pazienti con *situs solitus* ( $p=0,043$ ).

La presenza di distress respiratorio alla nascita risulta associato ad un'età di diagnosi inferiore a 60 mesi ( $p=0,024$ ). Nei bambini con età di diagnosi maggiore di 60 mesi vi è una maggior prevalenza di bronchiectasie ( $p<0,0001$ ) e di broncopolmoniti ricorrenti ( $p=0,006$ ). L'età media dei bambini

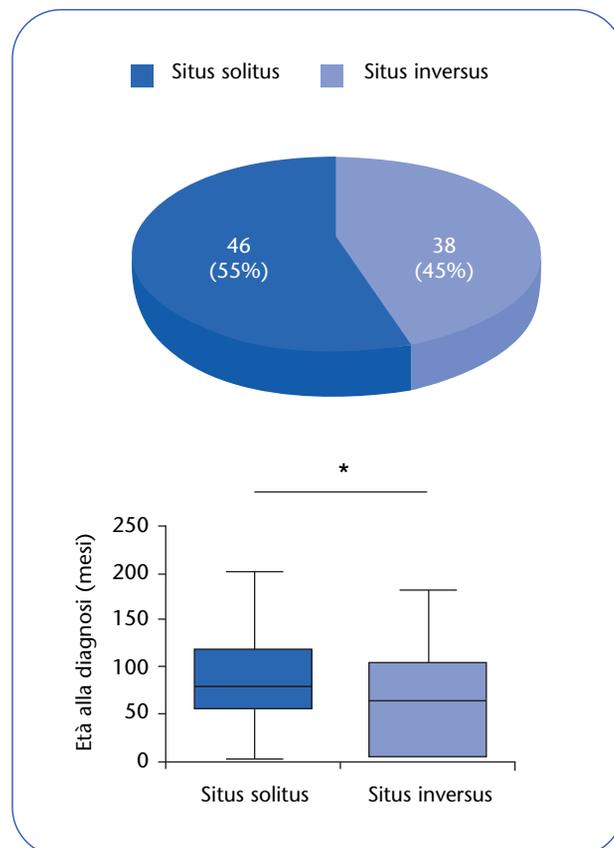


Figura 1 Età alla diagnosi del campione in relazione al *situs inversus*.

con bronchiectasie risulta di  $101 \pm 49,7$  mesi rispetto a  $41 \pm 20,1$  mesi nei bambini senza di esse.

## Discussione

L'età media di diagnosi nel nostro campione dimostra che attualmente in Italia, purtroppo, la PCD viene diagnosticata solo in età scolare, età in cui possono già essere presenti complicanze della malattia come le bronchiectasie. Infatti, nei bambini in cui la diagnosi era stata più tardiva, vi era una maggior prevalenza di bronchiectasie. La presenza di *situs inversus* favorisce notevolmente la diagnosi di PCD: infatti l'età media di diagnosi nei bambini con *situs inversus* è risultata significativamente più bassa rispetto ai bambini con *situs solitus*. Tuttavia anche la presenza di sintomi come distress respiratorio alla nascita e broncopolmoniti ricorrenti dovrebbero suggerire una possibile diagnosi di PCD.

## Ringraziamenti

Ricerca co-finanziata dal Ministero della Salute (RF-VEN-2008-1201767)

## Bibliografia

1. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, et al. *Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children*. Eur Respir J 2009; 34: 1264-1276.
2. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. *Primary ciliary dyskinesia: current state of the art*. Arch Dis Child 2007; 92: 1136-1140.
3. Afzelius BA. *A human syndrome caused by immotile cilia*. Science 1976; 193: 317-319.

4. Noone PG, Leigh MW, Sannuti A, et al. *Primary ciliary dyskinesia. Diagnostic and phenotypic features*. Am J Resp Crit Care Med 2004; 169: 459-467.
5. Kuehni CE, Frischer T, Strippoli MP, et al. *Factors influencing age at diagnosis of primary ciliary dyskinesia in European children*. Eur Respir J 2010; 36: 1248-1258.
6. Knowles MR, Ostrowski LE, Loges NT, et al. *Mutations in SPAG1 cause primary ciliary dyskinesia associated with defective outer and inner dynein arms*. Am J Hum Genet 2013; 93: 711-720.

## L'approccio metabolomico nella caratterizzazione del condensato negli adolescenti con displasia broncopolmonare

### *Metabolomic approach in the characterization of condensate in adolescents with bronchopulmonary dysplasia*

Michela Maretta\*, Silvia Carraro\*, Paola Pirillo\*, Matteo Stocchero\*\*, Francesca Tirelli\*, Giuseppe Giordano\*, Eugenio Baraldi\*

\* Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; \*\* S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza

e-mail: [michela.maretti@hotmail.it](mailto:michela.maretti@hotmail.it)

## Introduzione

La displasia broncopolmonare (*BronchoPulmonary Dysplasia*, BPD) è la principale complicanza respiratoria della prematurità ed è associata con un deficit ventilatorio di tipo ostruttivo delle vie aeree, che spesso si protrae anche oltre l'età pediatrica [1]. I meccanismi patogenetici, sottostanti questa limitazione persistente del flusso aereo, sono ancora poco conosciuti.

L'approccio metabolomico comporta l'analisi quantitativa complessiva dei metaboliti presenti in un campione biologico e l'identificazione di *pattern* metabolici caratterizzanti specifici gruppi di soggetti [2].

È un approccio analitico innovativo che, non essendo basato su ipotesi *a priori*, ha la potenzialità di indagare condizioni in cui i meccanismi patogenetici non sono completamente noti. Con la metabolomica, infatti, è possibile identificare

nuovi *biomarker*, in relazione ai quali possono essere formulate nuove ipotesi eziopatogenetiche. La metabolomica può essere applicata all'analisi di biofluidi (urine, plasma, condensato, etc.) raccolti in maniera non invasiva o minimamente invasiva; è quindi una tecnica particolarmente adatta all'ambito pediatrico [3].

Nel nostro studio abbiamo utilizzato l'approccio metabolomico per analizzare le caratteristiche biochimico-metaboliche del condensato dell'aria esalata (*Exhaled Breath Condensate*, EBC) [4] di un gruppo di adolescenti ex-broncodisplasici.

## Metodi

Sono stati arruolati ventuno adolescenti con BPD (età media 14,7 anni) e quindici controlli sani (età media 15,2 anni). Tutti i soggetti hanno eseguito la raccolta dell'EBC [5], la determinazione dell'ossido nitrico esalato (*Fractional Exhaled Nitric Oxide*, FE<sub>NO</sub>) e una spirometria basale.

I campioni di EBC sono stati analizzati usando l'approccio metabolomico basato sulla spettrometria di massa accoppiata con la cromatografia liquida ad alta performance (*High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry*, HPLC-MS).

I dati spettroscopici sono stati elaborati mediante opportuni metodi di analisi statistica multivariata; la consultazione dei *database* METLIN, HMDB e LIPIDMAPS, ha permesso di ipotizzare l'identità dei metaboliti discriminanti, identificando possibili *biomarker*.

## Risultati

I dati spettroscopici ottenuti mediante la spettrometria di massa sono stati elaborati applicando la O2PLS-DA (*Orthogonal Projections to Latent Structures-Discriminant Analysis*) [6] che ha consentito

di costruire un modello robusto in grado di discriminare gli adolescenti con BPD dai controlli sani ( $R^2=0,95$  e  $Q^2=0,92$ ).

La ricerca di *biomarker* caratterizzanti i due gruppi, ha messo in luce il ruolo di una possibile alterazione del profilo dei lipidi complessi nel condensato degli adolescenti con BPD.

Tra le variabili caratterizzanti il gruppo BPD sono state identificate la 592 (RT 10.555 min.; m/z 592.3934) e la 664 (RT 11.3996 min.; m/z 664.449), che si possono attribuire rispettivamente a fosfatidilcolina insatura e a plasmenil-fosfatidilserina (una fosfatidilserina anomala), che suggeriscono la presenza di glicerofosfolipidi alterati nel surfactante polmonare dei BPD.

È stata inoltre identificata la variabile 548 (RT 10.4549 min.; m/z 548.3662) ascrivibile a lisofosfatidilcolina o a *Plated Activating Factor* (PAF), entrambi potenti mediatori infiammatori, che possono essere spia di uno stato ossidativo e infiammatorio che permane nelle vie aeree di questi soggetti anche a distanza dagli eventi acuti del periodo perinatale.

Questa ipotesi è supportata anche dal riscontro, nel gruppo dei controlli sani, della variabile 319 (RT 13.2048 min.; m/z 319.2286) ascrivibile all'acido idrossi-eicosapentaenoico, una molecola ad alto potere antiossidante e antinfiammatorio, il cui effetto protettivo potrebbe essere deficitario nelle vie aeree dei soggetti con BPD.

Dal punto di vista della funzionalità respiratoria i soggetti con BPD hanno parametri spirometrici significativamente peggiori ( $p<0,001$ ) rispetto ai controlli sani:

- FVC [media + SEM]:  $86 + 3,4\%pred$  versus  $106 + 2,4\%pred$ ;
- $FEV_1$ :  $69 + 3,4\%pred$  versus  $105 + 2,6\%pred$ ;
- $FEV_1/FVC$ :  $74 + 2,3\%$  versus  $90\% + 1,3$ ;
- $FEF_{25-75}$ :  $54 + 5,3\%pred$  versus  $122 + 5,2\%pred$  [1].

La differenza del livello di  $FE_{NO}$  tra i due gruppi di soggetti non è risultata statisticamente significativa ( $p=0,138$ ).

## Conclusioni

L'analisi metabolomica dell'EBC è stata in grado di distinguere gli adolescenti con BPD dagli individui sani, suggerendo che le vie respiratorie degli ex-broncodisplasi sono caratterizzate da una disregolazione dell'assetto metabolico polmonare che permane a lungo termine.

La determinazione dei metaboliti più rilevanti nella caratterizzazione tra i gruppi suggerisce una possibile alterazione della composizione del surfactante e uno stato infiammatorio, che sembrano persistere nel tempo.

Sono necessari ulteriori studi per confermare se le anomalie metaboliche descritte possano veramente contribuire all'alterazione della funzionalità respiratoria tipica dei soggetti con BPD.

Se così fosse, l'anormale arrangiamento lipidico presente nelle vie aeree potrebbe diventare un futuro *target* per lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici nei soggetti broncodisplasi.

## Bibliografia

1. Baraldi E, Filippone M. *Chronic lung disease after premature birth*. N Engl J Med 2007; 357: 1946-1955.
2. Nicholson JK. *Global systems biology, personalized medicine and molecular epidemiology*. Mol Syst Biol 2006; 2: 52.
3. Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. *Metabolomics: a new frontier for research in pediatrics*. J Pediatr 2009; 154: 638-644.
4. Carraro S, Rezzi S, Reniero F, et al. *Metabolomics applied to exhaled breath condensate in childhood asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 986-990.
5. Horváth I, Hunt J, Barnes PJ; ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. *Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions*. Eur Respir J 2005; 26: 523-548.
6. Wiklund S, Johansson E, Sjöström L, et al. *Visualization of GC/TOF-MS-based metabolomics data for identification of biochemically interesting compounds using OPLS class models*. Anal Chem 2008; 80: 155-122.



## La misura della resistenza respiratoria e la spirometria nei bambini in età prescolare: influenza dei sintomi respiratori

### *The measurement of respiratory resistance and spirometry in preschool children: influence of respiratory symptoms*

Lucia Martina Silvestri, Marzia Duse, Giovanna De Castro, Anna Rugiano, Anna Maria Zicari, Luciana Indinnimeo, Giancarlo Tancredi

Dipartimento di Pediatria, "Sapienza" Università di Roma

e-mail: [luciam.silvestri@gmail.com](mailto:luciam.silvestri@gmail.com)

### Introduzione

Le prove di funzionalità respiratoria svolgono un ruolo fondamentale nella diagnosi e nella gestione delle patologie respiratorie del bambino.

Attualmente per il bambino non collaborante sono disponibili tecniche basate sulla respirazione a volume corrente che necessitano di una minima cooperazione da parte del paziente, come la misura della resistenza respiratoria con la tecnica dell'interruzione ( $R_{int}$ ). In realtà, studi recenti, volti a valutare la fattibilità e la ripetibilità delle prove spirometriche in bambini in età prescolare (5-6 anni), dimostrano che, se opportunamente istruiti, bambini in questa fascia di età sono in grado di effettuare test spirometrici accettabili [1-3]. Pochi studi tuttavia hanno valutato la correlazione tra  $R_{int}$  e sintomi respiratori (tosse e *wheezing*) in bambini in età prescolare [4], ma nessuno di essi ha analizzato la relazione esistente tra le due metodiche ( $R_{int}$  e spirometria) con la presenza di sintomi respiratori.

### Descrizione

Scopo nel nostro studio è stato quello di valutare la funzionalità polmonare in bambini in età prescolare mediante  $R_{int}$  e spirometria e di correlare i dati ottenuti con la presenza o meno di sintomi respiratori. Lo studio è stato condotto tra ottobre 2009 e giugno 2010 ed ha coinvolto 112 bambini. Sono stati esclusi bambini con anamnesi positiva per patologia delle alte vie respiratorie nelle precedenti tre settimane [5] e coloro per i quali non è stato possibile ottenere dai genitori il consenso all'esecuzione del test [4]. In totale sono stati

arruolati 103 bambini (65 maschi, 38 femmine; età media:  $5,2 \pm 0,7$  anni; range: 3,6-5,8). Tutti sono stati sottoposti ad accurata anamnesi, esame obiettivo, raccolta di dati antropometrici (altezza e peso), *skin prick test* per inalanti ed allergeni alimentari, test di funzionalità respiratoria:  $R_{int}$  e spirometria. Le resistenze delle vie aeree misurate con la metodica del  $R_{int}$  sono state calcolate come rapporto tra la pressione alveolare, che corrisponde alla pressione valutata a livello della bocca immediatamente dopo l'occlusione, ed il flusso aereo alla bocca misurato immediatamente prima dell'occlusione. Sono state eseguite dieci-quindici interruzioni sequenziali del flusso d'aria durante la respirazione a volume corrente in dieci cicli respiratori consecutivi [5].

Dei 112 bambini analizzati, 28 (27,2%) hanno mostrato positività per sintomi respiratori. In tutti i soggetti è stato possibile eseguire correttamente il  $R_{int}$ , mentre solo 76 soggetti (73,8%) hanno eseguito un test spirometrico accettabile. Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra il gruppo dei bambini con sintomi respiratori ed i controlli per quanto concerne età e parametri antropometrici. Ventinove bambini (28,1%) hanno presentato positività ai *prick-test* cutanei, di questi, venti avevano sintomi respiratori. Non abbiamo tuttavia osservato relazioni tra alterazione dei test di funzionalità respiratoria ed atopia [6]. Infatti i valori medi di  $R_{int}$  non sono risultati significativamente diversi nei bambini con *prick test* positivi rispetto a quelli con *prick test* negativi ( $105,5 \pm 12,3\%$  vs  $97,4 \pm 13,4\%$ ;  $p = ns$ ). Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra gli indici spirometrici dei soggetti con sintomi respiratori e di quelli senza sintomi respiratori (controlli), fatta eccezione per  $FEF_{25-75}$  ( $81,5 \pm 13,7\%$  vs controlli  $94,5 \pm 15,8\%$ ;  $p < 0,0001$ ). I valori medi ottenuti con il  $R_{int}$  sono risultati significativamente più alti nei bambini con sintomi respiratori che nei controlli ( $135,6 \pm 24,8\%$  vs  $102,4 \pm 21,7\%$ ;  $p < 0,0001$ ). È stata evidenziata inoltre l'esistenza di una correlazione negativa tra  $R_{int}$  ed i seguenti indici spirometrici:

- $FEV_{0,5}$  ( $R = -0,696$ ;  $p < 0,0001$ ) (Figura 2),
- $FEV_1$  ( $R = -0,728$ ;  $p < 0,0001$ ),
- $FEF_{25-75}$  ( $R = -0,681$ ;  $p < 0,0001$ ).

È importante sottolineare che  $R_{int}$  e spirometria sono due tecniche sostanzialmente diverse tra loro, la prima richiede una respirazione a volume corrente, mentre la seconda una manovra espiratoria forzata. I dati relativi alla meccanica respiratoria

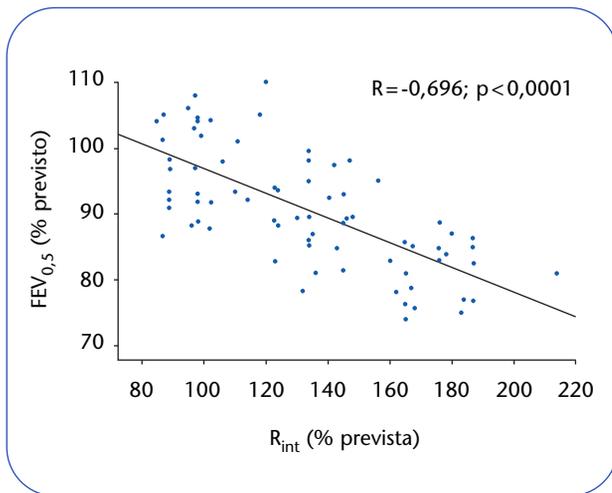


Figura 2 Correlazione tra FEV<sub>0,5</sub> e R<sub>int</sub> in 76 bambini.

ottenuti durante il respiro tranquillo non sempre si correlano con quelli ottenuti durante manovre respiratorie forzate, ciò spiegherebbe la mancanza del rapporto tra R<sub>int</sub> ed alcuni indici spirometrici (FVC e PEF).

### Conclusioni

Il nostro studio conferma che la misura della resistenza respiratoria con la R<sub>int</sub> può essere eseguita facilmente in bambini in età prescolare ed è possibile ottenere anche una spirometria riproducibile nella maggior parte dei soggetti in questa fascia di età (73,8%).

## Il pulse rate aiuta a predire l'indicazione all'adenotonsillectomia nei bambini con sospette apnee ostruttive nel sonno

### *Pulse rate helps predict the diagnosis of adenotonsillectomy in children with suspected obstructive sleep apnea*

Nicola Ullmann, Martino Pavone, Elisabetta Verrillo, Maria Giovanna Paglietti, Serena Cangiano, Renato Cutrera

Unità Operativa Complessa di Broncopneumologia, Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" IRCCS, Roma

e-mail: nicola.ullmann@opbg.net

Inoltre abbiamo osservato che i bambini con sintomi respiratori presentano valori medi di R<sub>int</sub> più elevati e del FEF<sub>25-75</sub> ridotti rispetto al gruppo di controllo. È presente, infine, una significativa correlazione negativa tra R<sub>int</sub> ed indici spirometrici (FEV<sub>0,5</sub> e FEV<sub>1</sub>).

### Bibliografia

1. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1304-1345.
2. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, et al. Feasibility of measuring lung function in pre-school children. *Thorax* 2002; 57: 1021-1027.
3. Turner SW, Craig LC, Harbour PJ, et al. Spirometry in 5-year-olds. Validation of current guidelines and the relation with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1144-1151.
4. Brussee JE, Smit HA, Koopman LP, et al. Interrupter resistance and wheezing phenotypes at 4 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 209-213.
5. Merkus PJFM, Stocks J, Beydon N, et al. Reference ranges for interrupter resistance technique: the asthma UK initiative. *Eur Respir J* 2010; 36: 157-163.
6. McKenzie SA, Bridge PD, Healy MJR. Airway and atopy in preschool children with wheeze and cough. *Eur Respir J* 2000; 15: 833-838.

### Introduzione

Le apnee ostruttive nel sonno (*Obstructive Sleep Apnea*, OSA) sono una patologia respiratoria comune in Pediatria (con una prevalenza variabile tra l'1 e il 5%) caratterizzata da episodi intermittenti di ostruzione parziale o completa delle alte vie aeree. Questa condizione può inficiare la normale ventilazione notturna e determinare possibili alterazioni dell'architettura del sonno [1-2]. La PoliSonnoGrafia (PSG) è l'esame *gold standard* per la diagnosi di OSA, ma è un esame complesso, che determina lunghi tempi di attesa e costi elevati. Recentemente è stato dimostrato che nei bambini la pulsossimetria notturna ha un elevato valore predittivo positivo per le OSA, diagnosticate con PSG [3]. In alcuni pazienti pediatrici però le OSA non sono necessariamente associate a desaturazioni significative e questo può potenzialmente

ridurre il potere diagnostico della pulsossimetria. È noto però che le OSA spesso terminano con un *arousal* determinato dall'attivazione del sistema nervoso simpatico [4]. La Frequenza Cardiaca (FC) si riduce durante l'episodio di apnea e tende ad aumentare durante l'*arousal*. Il ripetersi di questi continui cambiamenti dell'FC contribuisce all'aumento della variabilità dell'FC osservata nei bambini con OSA [5]. Nel caso della pulsossimetria queste variazioni della frequenza cardiaca vengono misurate in termini di *pulse rate* (PR).

In età pediatrica, l'ipertrofia adenotonsillare è la causa più frequente di OSA [6] ed in questi casi, l'intervento di AdenoTonsillectomia (T&A) rappresenta un trattamento frequente ed efficace.

### Ipotesi

Il PR e la variabilità del PR (*Pulse Rate Variability*, PRV) aiutano ad identificare i pazienti con sospette OSA in cui verrà posta indicazione alla T&A.

### Metodi

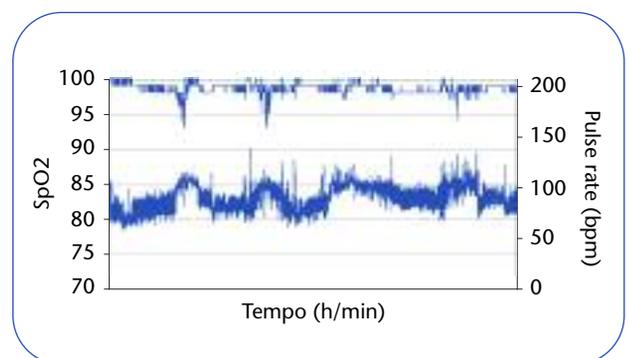
Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva dei valori ottenuti tramite pulsossimetria notturna domiciliare effettuata a 421 bambini (66% maschi), d'età 4,5 anni  $\pm$  2,5 (media  $\pm$  SD), afferiti consecutivamente presso la nostra Unità Operativa Complessa da febbraio 2009 a novembre 2012 per sospette OSA. Dallo studio sono stati esclusi i pazienti con comorbidità importanti. Per ogni registrazione è stato, inoltre, calcolato il *McGill Oximetry Score* (MOS). Abbiamo quindi valutato la capacità del PR e della PRV di individuare i pazienti che hanno necessitato di T&A.

### Risultati

Come atteso, dividendo la popolazione in quattro categorie secondo il sistema di classificazione del MOS abbiamo constatato che i valori medio e minimo di saturazione dell'ossigeno (*Saturation of peripheral Oxygen*, SpO<sub>2</sub>) si riducevano progressivamente passando dalla categoria 1 alla categoria 4, mentre la percentuale di tempo con SpO<sub>2</sub> < 90% ed il numero di desaturazioni  $\geq$  4% (DI<sub>4</sub>) avevano un *trend* opposto. Il valore medio e massimo di PR e PRV aumentavano progressivamente con il crescere del MOS. Tutti i valori di PR (minimo, medio, massimo) e PRV risultavano significativamente più elevate nei pazienti sottoposti a T&A

rispetto a quelli in cui non è stata posta indicazione chirurgica ( $p < 0,01$ ).

La Figura 3, mostra un esempio di registrazione in un paziente con MOS categoria 1 con elevata PRV successivamente sottoposto a T&A. È stata inoltre riscontrata una correlazione negativa tra PRV ed il tempo trascorso tra la pulsossimetria e l'intervento di T&A ( $p = 0,002$ ,  $\rho$  Spearman = -0,36). Infine, la combinazione del MOS  $\geq 2$  e della PRV  $\geq 9,3$  aiutava sensibilmente a predire i pazienti che successivamente necessitavano di sottoporsi ad T&A (*Positive likelihood ratio* pari a 9).



**Figura 3** Esempio di McGill Oximetry Score (MOS) inconclusivo con elevata variabilità del *pulse rate*. La pulsossimetria è stata effettuata su un bambino di tre anni con un MOS di 1 (non conclusivo) e una variabilità del *pulse rate* molto elevata (*Pulse Rate Variability*, PRV 12,3 bpm) successivamente sottoposto ad intervento di adenotonsillectomia.

### Discussione e conclusioni

Diversi studi in Letteratura hanno suggerito una stretta correlazione tra i parametri del PR (PR e PRV) e la gravità delle OSA [7]. Questo aspetto è confermato dal nostro lavoro con la significativa variazione di tutti i parametri del PR al crescere del MOS. Inoltre è stato recentemente dimostrato che i valori del PR e la PRV si riducono dopo T&A in pazienti operati per apnee ostruttive gravi (MOS di categoria 3 e 4). Nei pazienti con MOS  $\geq 2$ , la probabilità di essere sottoposti ad intervento chirurgico è risultata cinque volte maggiore rispetto a quelli con MOS di categoria 1. La stessa probabilità è risultata doppia nei bambini con una PRV  $\geq 9,3$ . Quando le due precedenti condizioni (PRV  $\geq 9,3$  e MOS  $\geq 2$ ) sono associate, la probabilità di essere sottoposti a T&A aumenta addirittura di nove volte. Inoltre con la stessa combinazione il valore predittivo positivo aumenta rispettivamente del 14 e del 25% rispetto all'uso isolato del MOS o della PRV.

In conclusione, il nostro studio suggerisce che nei bambini studiati per sospette OSA, l'analisi della PRV, misurata con la pulsossimetria notturna domiciliare, complementa il MOS per predire la necessità di T&A. La PRV può pertanto rappresentare un parametro utile per guidare le decisioni cliniche in pazienti sottoposti a saturimetria notturna in merito a sospette OSA.

## Bibliografia

1. American Academy of Paediatrics. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2002; 109 (4): 704-712.
2. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. Pediatrics 2012; 130: 576-584.

3. Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, et al. *Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea*. Pediatrics 2000; 105 (2): 405-412.
4. Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, et al. *Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry*. Pediatrics 2004; 113 (1 Pt 1): e19-e25.
5. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK, et al. *Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea*. Clin Auton Res 1999; 9: 345-351.
6. Corbo GM, Forastiere F, Agabiti N, et al. *Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance*. Pediatrics 2001; 108 (5): 1149-1154.
7. Kwok KL, Yung TC, Ng DK, et al. *Heart Rate Variability in Childhood Obstructive Sleep Apnea*. Pediatr Pulmonol 2011; 46: 205-210.



## Metalloproteasi della matrice nell'espettorato, rimodellamento delle vie aeree e funzione respiratoria nella discinesia ciliare primaria

### *Sputum matrix metalloproteinases, airway remodelling and lung function in primary ciliary dyskinesia*

Maria Elisa Di Cicco\*, Davide Caramella\*\*, Maria Rita Metelli\*\*\*, Martina Piras\*, Francesca Novelli\*, Giuseppe Saggese\*, Massimo Pifferi\*

\* Sezione di Pneumologia ed Allergologia, Unità Ospedaliera Pediatria 1; \*\* Dipartimento di Radiologia Diagnostica ed Interventistica; \*\*\* Unità Ospedaliera Medicina di Laboratorio e Diagnostica Molecolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

e-mail: mariaelisa.dicicco@gmail.com

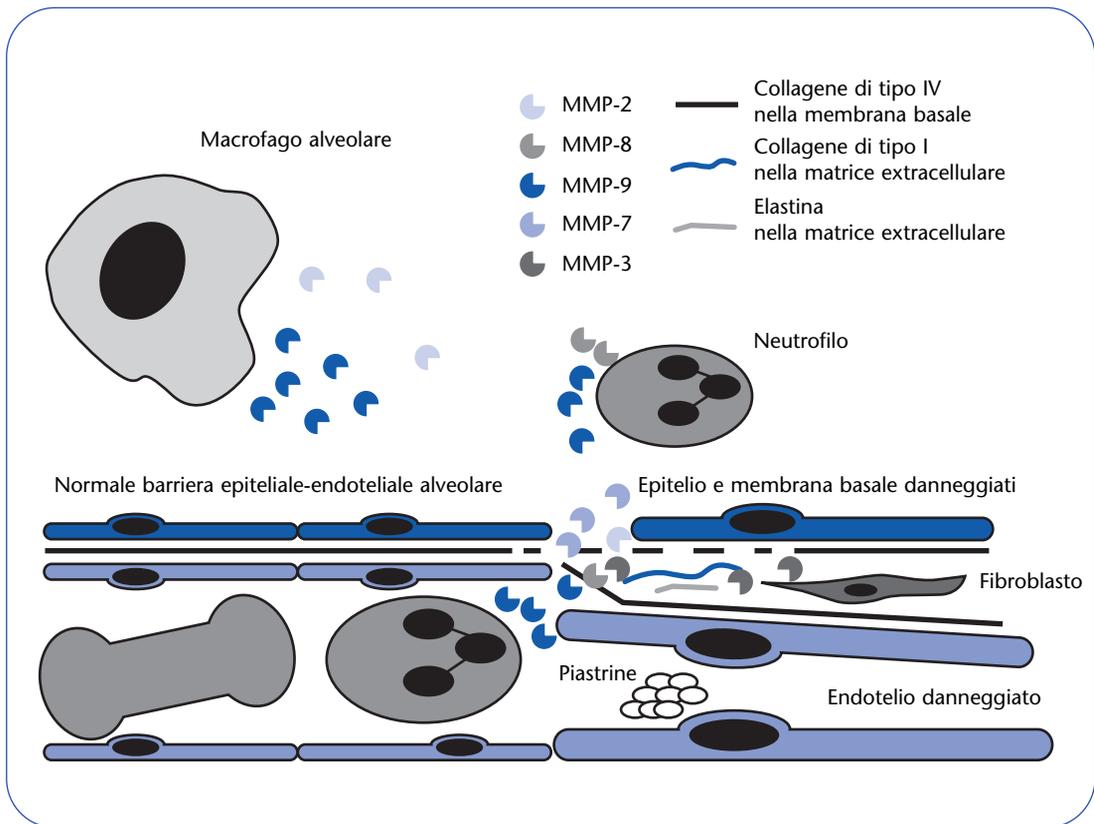
## Introduzione

Nella Discinesia Ciliare Primaria (DCP) l'infiammazione cronica delle vie aeree è caratterizzata da un'eccessiva attività proteolica dovuta al massiccio rilascio di enzimi e di citochine da parte di macrofagi e neutrofili che porta, nel tempo, al rimodellamento delle vie aeree e del parenchima polmonare che, a loro volta, determinano la progressione della malattia respiratoria. Al danno polmonare

contribuisce l'alterato equilibrio tra degradazione e deposizione della matrice extracellulare (*ExtraCellular Matrix*, ECM) conseguente all'alterato rapporto tra le metalloproteasi della matrice (*Matrix MetalloProteinase*, MMP) e i loro inibitori tissutali (*Tissutal Inhibitor of MetalloProteinase*, TIMP) (Figura 4) [1].

Le MMP sono, infatti, enzimi proteolitici secreti da numerosi tipi cellulari che svolgono molteplici funzioni volte a garantire l'omeostasi tissutale, prendendo parte al rimodellamento dell'ECM, nonché alla proliferazione, migrazione e differenziazione cellulare e al *processing* delle citochine [2-3]. Per evitare che l'attività delle MMP diventi troppo esuberante e quindi distruttiva, i tessuti dispongono di inibitori specifici (TIMP), i principali dei quali sono TIMP-1 e TIMP-2.

Le MMP sono state ampiamente studiate in varie patologie respiratorie e soprattutto nella Fibrosi Cistica (FC), che si è caratterizzata per la presenza di livelli elevati di tali enzimi nell'espettorato e nel lavaggio broncoalveolare (*BronchoAlveolar Lavage*, BAL) e, in particolare, dell'MMP-8 (una collagenasi) e dell'MMP-9 (una gelatinasi), che rappresentano le MMP maggiormente espresse a livello polmonare, specialmente in corso di flogosi. Nell'FC è stata dimostrata anche una correlazione negativa tra i livelli nell'espettorato di MMP-8 e MMP-9, così come dei rapporti tra queste e i TIMP, con i parametri di funzionalità respiratoria [4-5].



**Figura 4** Schema del ruolo delle metalloproteasi della matrice (Matrix MetalloProteinase, MMP) nella patogenesi del danno strutturale a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare in corso di flogosi. L'MMP-8 è prodotta e secreta dai neutrofilo, mentre l'MMP-9 è secreta sia dai neutrofilo che dai macrofagi alveolari. Modificato da [1].

Recentemente, infine, è stato suscitato molto interesse dal possibile ruolo terapeutico dell'inibizione selettiva delle MMP in numerose patologie [6-7]. Nel nostro studio abbiamo voluto valutare se il dosaggio delle MMP e dei TIMP nell'espettorato dei soggetti con DCP possa rappresentare un metodo non invasivo di valutazione del danno polmonare e, quindi, un *marker* utile per il *follow up* di questi pazienti.

### Materiali e metodi

In quarantacinque pazienti con DCP (diciannove con *situs viscerum inversus*), di cui venti bambini e venticinque adulti (ventitré femmine e ventidue maschi; età media  $\pm$  DS: 25,9  $\pm$  12,6 anni, range 6-50 anni) sono stati eseguiti all'arruolamento: esame spirometrico, HRCT (*High Resolution Computed Tomography*) del torace, esame colturale dell'espettorato e dosaggio con metodo ELISA di MMP-8, MMP-9, TIMP-1 e TIMP-2 nell'espettorato. Le immagini HRCT sono state valutate per la

presenza e la severità delle lesioni utilizzando il *Bhalla system score* modificato. Successivamente sono state eseguite le correlazioni tra i livelli di MMP e dei loro rapporti con i TIMP con gli *score* HRCT, con i parametri di funzionalità respiratoria e con la presenza di colonizzazioni microbiche delle vie aeree.

### Risultati

I livelli di MMP-8 e MMP-9 nell'espettorato sono risultati elevati (mediana  $\pm$  IQR: rispettivamente 1464,0  $\pm$  2022,0 ng/mL e 4551,0  $\pm$  6210,0 ng/mL) analogamente a quanto descritto precedentemente nell'FC [4-5]. I rapporti tra MMP e TIMP sono risultati tutti superiori all'unità, indicando uno sbilanciamento del loro equilibrio a favore delle MMP e, quindi, la presenza di un'attività enzimatica distruttrice.

Per quanto riguarda le correlazioni, MMP-9/TIMP-1 risultava inversamente correlato con il FEV<sub>1</sub> ( $p=0,032$ ;  $r=-0,316$ ) e con l'indice di Tiffeneau

( $p=0,030$ ;  $r=-0,319$ ), che risultava inversamente correlato anche con MMP-9 ( $p=0,040$ ;  $r=-0,301$ ). MMP-8, MMP-8/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 si correlavano direttamente con la severità delle bronchiectasie ( $p=0,048$  e  $r=0,296$ ;  $p<0,001$  e  $r=0,505$ ;  $p=0,031$  e  $r=0,326$ ). MMP-8, MMP-8/TIMP-1, MMP-9/TIMP-1 risultavano direttamente correlati con la presenza di tappi di muco ( $p=0,036$  e  $r=0,313$ ;  $p<0,001$  e  $r=0,687$ ;  $p=0,001$  e  $r=0,465$ ), che apparivano inversamente correlati, come la presenza di addensamenti e/o atelectasie, con TIMP-1 ( $p=0,024$  e  $r=-0,335$ ;  $p=0,029$  e  $r=-0,326$ ). MMP-8/TIMP-1 e MMP-9/TIMP-1 erano direttamente correlati con la presenza di ispessimenti peribronchiali ( $p=0,004$  e  $r=0,422$   $p=0,019$  e  $r=0,352$ ) ed entrambi con la classe di gravità all'HRCT ( $p<0,001$  e  $r=0,522$ ;  $p=0,023$  e  $r=0,342$ ). Non si osservavano correlazioni con le colonizzazioni batteriche, presenti in trentotto pazienti (84,4%). Per quanto riguarda i parametri spirometrici, le correlazioni si mantenevano invariate anche utilizzando gli z-score.

## Conclusioni

I livelli elevati di MMP e dei rapporti MMP/TIMP avvalorano l'ipotesi secondo cui le MMP contribuiscono alla patogenesi del danno a carico delle vie aeree in corso di flogosi neutrofila nella DCP. Inoltre, le loro correlazioni con i parametri della funzionalità respiratoria e con gli score delle lesioni evidenziate all'HRCT ne indicano il possibile ruolo come *marker* di attività della malattia

e, quando il loro dosaggio venga eseguito in campioni di espettorato, ne suggeriscono l'impiego nel monitoraggio non invasivo dei soggetti affetti.

## Bibliografia

1. Davey A, McAuley DF, O'Kane CM. *Matrix metalloproteinases in acute lung injury: mediators of injury and drivers of repair*. Eur Respir J 2011; 38: 959-970.
2. Löffek S, Schilling O, Franzke CW. *Series "Matrix metalloproteinases in lung health and disease" - Biological role of matrix metalloproteinases: a critical balance*. Eur Respir J 2011; 38: 191-208.
3. Vignola AM, Paganin F, Capieu L, et al. *Airway remodelling assessed by sputum and high-resolution computed tomography in asthma and COPD*. Eur Respir J 2004; 24: 910-917.
4. Sagel SD, Kapsner RK, Osberg I. *Induced sputum matrix metalloproteinase-9 correlates with lung function and airway inflammation in children with cystic fibrosis*. Pediatr Pulmonol 2005; 39: 224-232.
5. Gaggari A, Hector A, Bratcher PE, et al. *The role of matrix metalloproteinases in cystic fibrosis lung disease*. Eur Respir J 2011; 38: 721-727.
6. Vandenbroucke RE, Dejonckheere E, Libert C. *A therapeutic role for matrix metalloproteinase inhibitors in lung diseases?* Eur Respir J 2011; 38: 1200-1214.
7. Belvisi MG, Bottomley KM. *The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs?* Inflamm Res 2003; 52: 95-100.

## Approccio metabolomico nella caratterizzazione dei bambini con wheezing ricorrente in età prescolare

### *Metabolomic approach in the characterization of preschool children with recurrent wheezing*

Dania El Mazloum\*, Giuseppe Giordano\*, Laura Moschino\*, Irene Costa\*, Michela Maretti\*, Matteo Stocchero\*\*, Eugenio Baraldi\*, Silvia Carraro\*

\* Unità di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento per la Salute della Donna e del Bambino, Università di Padova; \*\* S-IN Soluzioni Informatiche, Vicenza

e-mail: [danialmaz@gmail.com](mailto:danialmaz@gmail.com)

## Introduzione

Il bambino che presenta broncospasmo ricorrente (*wheezing*) rappresenta un problema molto comune in età prescolare ed un frequente motivo di richiesta di trattamento per il pediatra; inoltre costituisce una condizione eterogenea la cui prognosi a lungo termine varia dalla risoluzione fino allo sviluppo di asma persistente [1]. Nel tentativo di identificare tra i bambini con *wheezing* ricorrente i veri asmatici, cioè quelli che continuano ad avere broncospasmo dopo l'età di sei anni, sono stati validati degli indici di predizione dello sviluppo di asma, quali il *modified Asthma Predictive Index* (indice predittivo per l'asma modificato, mAPI) [2]. L'analisi metabolomica è un approccio analitico innovativo, basato su metodiche spettroscopiche,

che consente di caratterizzare il profilo metabolico associato ad una particolare condizione patologica, senza il condizionamento di ipotesi *a priori* che orientino la ricerca di specifici marcatori. L'analisi metabolomica ha pertanto la potenzialità di indagare condizioni in cui i meccanismi patogenetici coinvolti non sono completamente noti e di identificare nuovi potenziali *biomarker* [3]. Obiettivo del nostro studio è stato applicare l'approccio metabolomico all'analisi delle urine per caratterizzare dal punto di vista biochimico-metabolico i bambini in età prescolare con *wheezing* ricorrente, confrontandoli con un gruppo di sani.

## Metodi

Sono stati reclutati quarantuno bambini con *wheezing* ricorrente d'età compresa tra due e cinque anni (media 3,9 anni) di cui ventidue allergici, diciannove non allergici e diciotto bambini sani (età media 3,5 anni). I bambini con *wheezing* sono stati classificati in mAPI positivi ( $n=26$ ) e mAPI negativi ( $n=15$ ). Da ciascuno è stato raccolto un campione di urine e nei soggetti con *wheezing* è stato effettuato un *prick test* per gli allergeni inalanti. L'analisi dei campioni urinari è stata eseguita tramite uno spettrometro di massa ad alta risoluzione interfacciato con un sistema cromatografico UPLC (*Ultra Performance Liquid Chromatography*). I dati spettroscopici sono stati analizzati mediante analisi statistica multivariata; i metaboliti discriminanti emersi sono stati identificati comparando i dati ottenuti con *biomarker* reperibili nei database METLIN e HMDB.

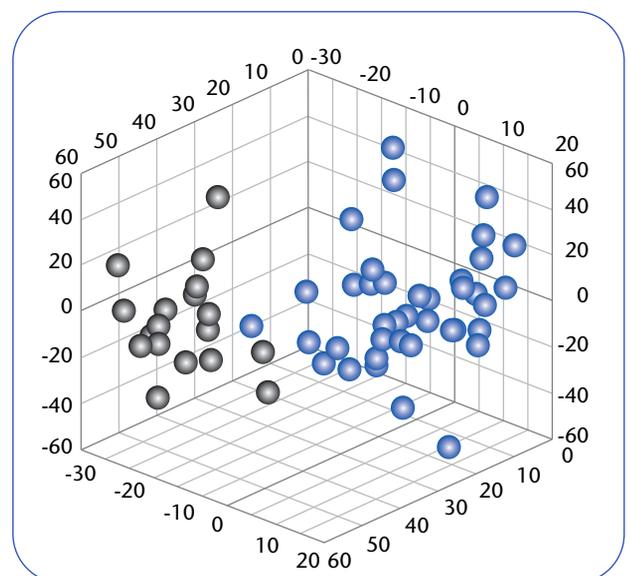
## Risultati

Le informazioni ottenute dall'analisi spettroscopica sono state elaborate applicando la O2PLS-DA (*Orthogonal Projections to Latent Structures Discriminant Analysis*) con cui è stato possibile costruire un robusto modello in grado di discriminare il profilo metabolico dei bambini con *wheezing* ricorrente da quello dei controlli sani ( $R^2=0,8$ ;  $Q^2=0,6$ ) (Figura 5). La ricerca dei metaboliti caratterizzanti i soggetti con *wheezing* ha messo in luce il potenziale ruolo della prostaglandina D2 (mediatore coinvolto nella risposta infiammatoria sostenuta dai linfociti TH2) [4] e di fosfatidil-glicerolo e acido fosfatidico, che suggeriscono una potenziale disregolazione del metabolismo dei fosfolipidi [3]. È stato inoltre possibile costruire un modello

robusto ( $R^2=0,8$ ;  $Q^2=0,6$ ) in grado di distinguere il profilo metabolico dei bambini con indice mAPI positivo e negativo; la ricerca dei metaboliti caratterizzanti il gruppo dei bambini mAPI negativo, ha permesso di identificare come potenziale marcatore il neuropeptide N-acetil-aspartil glutammato che suggerisce un possibile ruolo della componente neurogenica nella patogenesi dell'iperreattività bronchiale nelle forme transitorie di *wheezing* [5].

## Conclusioni

L'analisi metabolomica è in grado di discriminare i bambini con *wheezing* ricorrente dai controlli sani; la determinazione dei metaboliti più rilevanti suggerisce un possibile ruolo patogenetico della risposta infiammatoria sostenuta dai linfociti TH2 e di una potenziale disregolazione dell'assetto fosfolipidico. Lo studio, inoltre, è stato in grado di discriminare i bambini con indice mAPI positivo da quelli con mAPI negativo; la valutazione dei metaboliti suggerisce un possibile ruolo della componente neurogenica nella patogenesi dell'iperreattività bronchiale nelle forme transitorie di *wheezing*. Ulteriori studi sono necessari per confermare il ruolo di tali anomalie metaboliche nella patogenesi del broncospasmo ricorrente e l'eventuale associazione tra i profili metabolomici descritti e il successivo sviluppo di asma.



**Figura 5** Rappresentazione tridimensionale della separazione tra i due gruppi (in grigio i controlli sani, in blu i soggetti con *wheezing*) ottenuta mediante analisi metabolomica dei campioni urinari.

## Bibliografia

1. Dela Bianca AC, Wandalsen GF, Mallol J, et al. Prevalence and severity of wheezing in the first year of life. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 402-409.
2. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114 (6): 1282-1287.
3. Wheelock CE, Goss VM, Balgoma D, et al.; the U-BIOPRED Study Group. Application of 'omics tech-

nologies to biomarker discovery in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2013; 42: 802-825.

4. Fajt ML, Gelhaus SL, Freeman B, et al. Prostaglandin D(2) pathway upregulation: relation to asthma severity, control, and TH2 inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 1504-1512.
5. Veres TZ, Rochlitzer S, Braun A. The role of neuro-immune cross-talk in the regulation of inflammation and remodelling in asthma. *Pharmacol Ther* 2009; 122 (2): 203-214.

## Studio dell'utilità dell'ecografia toracica nella diagnosi di polmonite e bronchiolite in età pediatrica

### *Study of the use of thoracic ecography in the diagnosis of pneumonia and bronchiolitis in children*

Simone Sferrazza Papa\*, Irene Borzani\*\*, Raffaella Pinzani\*, Luca Castellazzi\*, Nicola Principi\*, Susanna Esposito\*

\* Unità di Pediatria ad Alta Intensità di Cura, Università degli Studi di Milano; \*\* Unità di Radiologia, Fondazione IRCCS "Ca' Granda" Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

e-mail: simone.sferrazza@gmail.com

### Introduzione

Recenti studi hanno dimostrato che l'ecografia polmonare, strumento di *Imaging* che non impiega radiazioni ionizzanti, è utilizzabile nella diagnosi di frequenti malattie respiratorie pediatriche come la polmonite acquisita in comunità (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP) [1-3] e la bronchiolite [4]. Tuttavia, vi sono solo ricerche preliminari sull'ecografia toracica in età pediatrica e questa metodica è sottoutilizzata nella diagnostica delle pneumopatie del bambino. Alla luce delle sue potenzialità, ci siamo posti l'obiettivo di valutarne la sensibilità e la specificità confrontando la radiologia standard e l'ecografia toracica nella diagnosi e nel *management* del paziente pediatrico affetto da infezioni delle basse vie aeree.

### Materiali e metodi

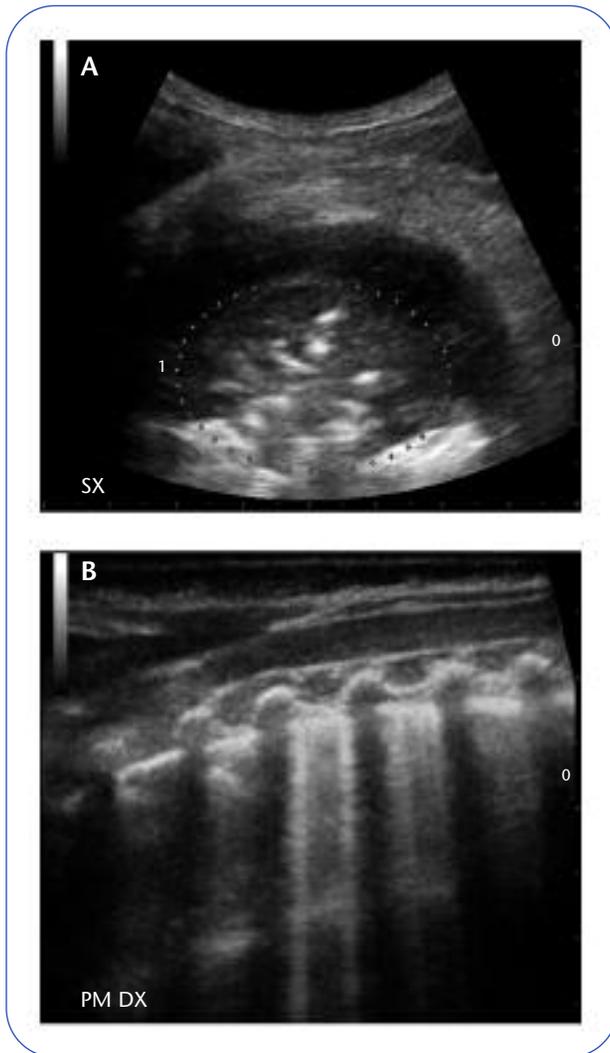
Abbiamo condotto uno studio prospettico da novembre 2012 ad aprile 2013 nell'Unità di

Pediatria ad Alta Intensità di Cura dell'Università degli Studi di Milano sui pazienti consecutivamente ricoverati per sospetta CAP o per bronchiolite. A ogni bambino, al momento del ricovero e in doppio cieco, è stata eseguita una radiografia del torace in proiezione antero-posteriore e latero-laterale valutata da un radiologo esperto, ed un'ecografia del polmone (ecografo con sonda lineare 7,5-12 MHz) eseguita da un giovane medico non radiologo, ponendo il trasduttore sulle regioni anteriori, laterali e posteriori del torace eseguendo scansioni perpendicolari, oblique e parallele alle coste [5] (Figura 6). Il quinto giorno il paziente è stato sottoposto ad un *follow-up* ultrasonografico, per valutare l'evoluzione delle lesioni riscontrate in prima giornata.

### Risultati

In tutti i cinquantasei pazienti arruolati con sospetto clinico di CAP l'ecografia polmonare ha mostrato avere valori di sensibilità di 98,2% e specificità di 100%, con valore predittivo positivo del 100% e negativo del 98,2%. La casistica è stata, quindi, suddivisa in due gruppi in base al riscontro di CAP alveolare o interstiziale. Nel primo caso l'ecografia del torace ha dimostrato sensibilità del 93,5%, specificità dell'88,9%, valore predittivo positivo del 76,3% e negativo del 97,3%; nella CAP interstiziale abbiamo rilevato specificità del 76,1%, sensibilità dell'86,7%, valore predittivo positivo del 70,9% e negativo dell'89,5%.

Successivamente, i bambini con polmonite sono stati studiati nel dettaglio sotto il profilo ultrasonografico: sono stati osservati addensamenti prevalentemente monofocali, con equa distribuzione tra i due polmoni e la sede principalmente coinvolta dal processo flogistico è stata quella paravertebrale medio-inferiore. In circa il 40% dei casi si è



**Figura 6** A) Ecografia di un addensamento alveolare con versamento pleurico parapneumonico; B) Ecografia di un polmone con interessamento interstiziale ("linee B").

osservata la presenza di almeno un broncogramma aereo nel contesto dell'addensamento pleuroparenchimale e in circa il 30% dei casi si è osservato un versamento pleuroviscerale. Le atelektasie sono state osservate in poco meno del 30% dei soggetti. Nel *follow-up* ecografico, il 55,3% delle CAP con addensamento ha presentato una risoluzione completa della lesione e il 63,3% delle forme interstiziali ha mostrato una scomparsa dei segni d'imbibizione interstiziale. Il versamento pleurico si è riassorbito nel 53,8% dei casi e si è assistito ad una completa riareazione del 40% delle atelektasie riscontrate in prima giornata. Nei quarantatré pazienti affetti da bronchiolite, l'ecografia ha dimostrato una sensibilità per l'interessamento alveolare del 91,7%, specificità del 77,4%,

valore predittivo positivo del 61,1% e negativo del 96%. Nelle forme con interessamento interstiziale abbiamo rilevato sensibilità del 97,3%, specificità del 16,7%, valore predittivo positivo dell'87,8% e negativo del 50%. I bambini con bronchiolite sono stati dunque studiati nel dettaglio sotto il profilo ultrasonografico: sono stati osservati addensamenti prevalentemente monofocali, con una lieve prevalenza al polmone destro. La sede principale dell'addensamento è risultata essere quella paravertebrale media. In circa il 30% dei casi si è osservato almeno un broncogramma aereo e in circa il 10% dei casi si è osservato un versamento pleuroviscerale. Le atelektasie sono state osservate in poco più del 20% dei soggetti. Nel *follow-up* ecografico il 75% degli addensamenti ha presentato una risoluzione completa della lesione e il 78% delle forme interstiziali ha mostrato una scomparsa dei segni di imbibizione interstiziale. Il versamento pleuroviscerale è migliorato nel 60% dei casi, mentre le atelektasie hanno mostrato un miglioramento nel 22,2% dei pazienti.

## Conclusione

L'ecografia polmonare si è dimostrata una metodica sicura e accurata nella diagnosi di CAP del paziente pediatrico, garantendo un valido aiuto nel monitoraggio delle complicanze parapneumoniche. Nelle bronchioliti l'ecografia ha fornito un contributo rilevante al *management* clinico nel paziente affetto. Infine, l'ultrasonografia ha dimostrato la capacità di caratterizzare l'interstizio in modo dettagliato, ponendo le basi per nuovi spunti di ricerca.

## Bibliografia

1. Gehmacher O, Mathis G, Kopf A, et al. *Ultrasound imaging of pneumonia*. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21 (9): 1119-1122.
2. Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. *Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography*. *Radiol Med* 2009; 114 (2): 321-330.
3. Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. *Prospective evaluation of point-of-care ultrasonography for the diagnosis of pneumonia in children and young adults*. *JAMA Pediatr* 2013; 167 (2): 119-125.
4. Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, et al. *Lung ultrasound in bronchiolitis: comparison with chest X-ray*. *Eur J Pediatr* 2011; 170 (11): 1427-1433.
5. Copetti R, Cattarossi L. *Ultrasound diagnosis of pneumonia in children*. *Radiol Med* 2008; 113 (2): 190-198.

Mattia Guerra<sup>\*,\*\*</sup>, Giovanni Cricchiutti<sup>\*</sup>, Luigi Cattarossi<sup>\*\*\*</sup>, Angelo Rosolen<sup>\*</sup>

\* Clinica Pediatrica, Dipartimento Scienze Mediche Sperimentali e Cliniche (DISM), Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine; \*\* Scuola di Dottorato in Scienze della Riproduzione e dello Sviluppo, Università di Trieste; \*\*\* Neonatologia, DISM, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

# L'ecografia toracica in età pediatrica

## *Chest ultrasound in children*

**Parole chiave:** ecografia toracica, età pediatrica, pneumotorace, polmoniti, versamento pleurico

**Keywords:** *thoracic ultrasonography, pediatric age, pneumothorax, pneumonia, pleural effusion*

**Riassunto.** Sebbene per molti anni il polmone sia stato erroneamente considerato non esplorabile con gli ultrasuoni, nell'ultimo decennio l'ecografia toracica (ET) è stata applicata allo studio della patologia pleurica, degli addensamenti parenchimali e dell'interstizio polmonare nel paziente adulto. L'ET può risultare utile per chiarire la natura e la pertinenza anatomica di reperti radiografici dubbi, permettendo di distinguere tra addensamenti, atelettasie e versamenti pleurici; inoltre è la metodica di scelta per la valutazione longitudinale di queste condizioni. Il basso costo, la rapidità di esecuzione e la ripetibilità dell'indagine, oltre alle ovvie ragioni radioprotezionistiche, fanno sì che l'ET in campo pediatrico – soprattutto se direttamente eseguibile dal clinico al letto del paziente – si proponga come metodica di grande interesse, degna di approfondimenti e sviluppi.

*Accettato per la pubblicazione l'11 luglio 2012.*

Corrispondenza: Mattia Guerra, Clinica Pediatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine, piazzale Santa Maria della Misericordia 15, 33100 Udine  
e-mail: [mattia-guerra@libero.it](mailto:mattia-guerra@libero.it)

### Introduzione

In età pediatrica, la maggior parte delle affezioni che interessano il polmone, soprattutto quelle di natura infettiva [1-2], si avvale di una diagnosi prettamente clinica, basata su un'accurata anamnesi ed un esame obiettivo.

Nei casi in cui si renda necessario un approfondimento diagnostico, viene a tutt'oggi utilizzata la radiografia del torace, considerata l'esame di riferimento nonostante presenti alcuni limiti innegabili: l'esposizione alle radiazioni ionizzanti, la difficoltà di chiarire la natura (liquida o solida) e la pertinenza anatomica (pleurica o parenchimale) di una radiopacità, la variabilità dell'interpretazione interosservatore [3-4], soprattutto in un ambito clinico di urgenza.

Inoltre, tramite il radiogramma standard, non risulta esplorabile circa il 40% della superficie toracica, ad esempio a livello dell'area retrocardiaca o a livello delle basi polmonari [5]. La tomografia computerizzata (TC) toracica, indagine di secondo livello, risulta inapplicabile routinariamente per

motivazioni economiche e soprattutto d'irradiazione del piccolo paziente [6-7], oltre che per la frequente necessità di eseguirla previa sedazione. Sebbene per molti anni il polmone sia stato considerato erroneamente non esplorabile con gli ultrasuoni, data la loro completa riflessione da parte dell'aria, in recenti studi a livello internazionale su popolazione adulta, l'ecografia toracica (ET) è stata applicata allo studio della patologia pleurica, degli addensamenti parenchimali e, più recentemente, alla valutazione dell'interstizio polmonare [8-17]; tuttavia, non è ancora stata sufficientemente applicata in campo pediatrico [18-23] dove il suo ruolo non è a tutt'oggi ufficialmente ed universalmente riconosciuto.

La parete toracica sottile e le dimensioni del torace nel bambino facilitano l'esecuzione dell'ET e consentono di ottenere immagini di elevata qualità; inoltre, il minore volume polmonare del bambino aumenta la probabilità che un'eventuale lesione entri in contatto con la pleura, requisito

indispensabile per la visualizzazione ecografica. Infatti, data la completa riflessione degli ultrasuoni da parte dell'aria alveolare, il polmone mostra significative finestre acustiche solo in presenza di processi patologici che comportino una progressiva riduzione del contenuto aereo (Figura 1), in altre parole nel momento in cui "la malattia scopre l'organo" [10].

### Tecnica di esecuzione

Il ridotto diametro toracico in età pediatrica permette l'impiego di sonde ad alta frequenza (5-10 MHz) che, oltre a garantire una migliore risoluzione spaziale, sono particolarmente adatte a scansioni intercostali. Nei bambini più grandi e negli adolescenti è utile integrare l'utilizzo della sonda lineare ad alta risoluzione con una sonda *convex* con frequenze di 3,5-5 MHz.

Uno studio completo del torace prevede la valutazione della parete toracica, della pleura e del polmone. Il piccolo paziente può essere studiato in posizione supina o seduto, in base alle condizioni cliniche ma anche alle superfici toraciche da esplorare e al sospetto clinico (paziente seduto per la ricerca di versamento pleurico, supino per la ricerca di pneumotorace).

Si procede con scansioni parallele e perpendicolari alle coste sia nelle regioni anteriori, che in quelle laterali e posteriori di ciascun emitorace, seguendo le usuali linee anatomiche: parasternale, emiclaveare, ascellari, paravertebrale.

Alcune aree della superficie pleuroparenchimale sono di difficile studio ecografico, in quanto nascoste da strutture ossee attigue o dal cuore (le apicali posteriori, la fossa sovraclaveare, la regione superiore dell'ascella e la regione precordiale). Per ovviare almeno parzialmente a ciò, nel bambino collaborante, alcune posizioni del paziente agevolano l'esame: posizionare l'arto superiore omolaterale sopra la testa allargando così gli spazi intercostali o la mano omolaterale sopra la spalla controlaterale, rivolgere il capo esteso in direzione controlaterale [24-25].

### Anatomia ecografica normale

Gli strati superficiali del torace sono costituiti da tessuto sottocutaneo e muscoli. Le coste, nelle sezioni longitudinali, appaiono come strutture curvilinee con grossolani coni d'ombra posteriori, legati alla mancata trasmissione sonora dietro l'ostacolo. La pleura appare come una linea iperecogena regolare, che si muove consensualmente agli atti respiratori quando i due foglietti (parietale e viscerale) scorrono fisiologicamente l'uno sull'altro (*lung sliding*).

Al di sotto della linea pleurica il polmone è ripieno d'aria e ciò non permette la visualizzazione del normale parenchima polmonare.

La notevole impedenza acustica a livello dell'interfaccia pleura-polmone determina la comparsa

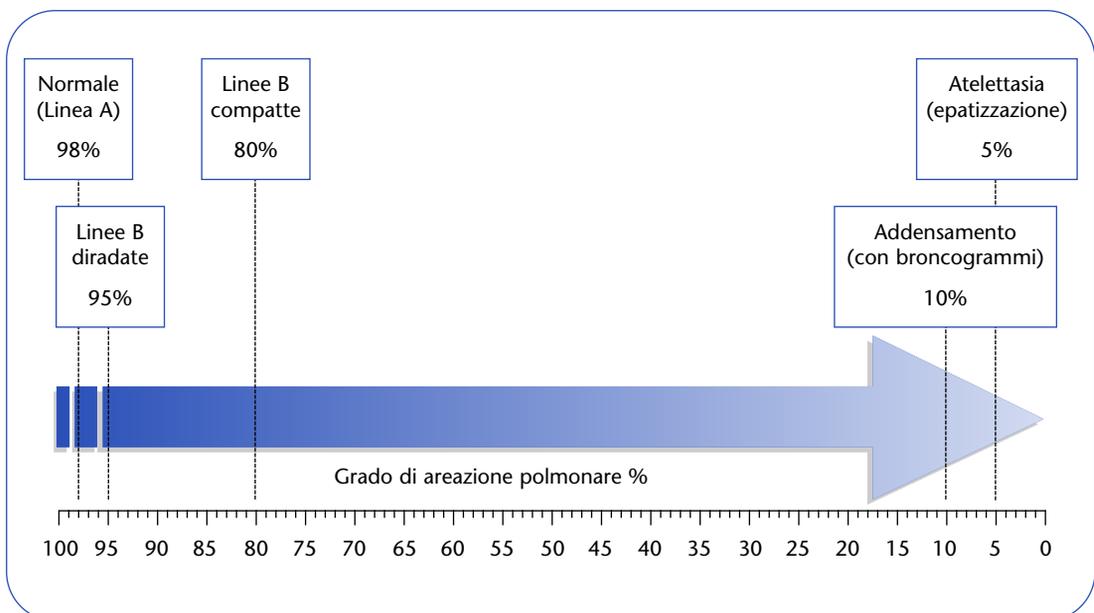


Figura 1 Correlazione tra grado di aerazione e immagini ecografiche polmonari. Modificata da [25].

di artefatti orizzontali che appaiono come linee equidistanti al disotto della linea pleurica (linee A) (Figura 2).

Artefatti verticali, tipo "ring down artifact", a partenza dalla linea pleurica (linee B), si muovono consensualmente alla stessa, raggiungono il margine inferiore dello schermo e oscurano le linee A. Questi artefatti, assenti o rari nel polmone normale (meno di otto bilateralmente), sono generati dall'ampia differenza d'impedenza acustica che si viene a produrre, in caso di edema interstiziale, tra aria alveolare e setti interlobulari polmonari ispessiti (Figura 3).

## Reperti ecografici patologici

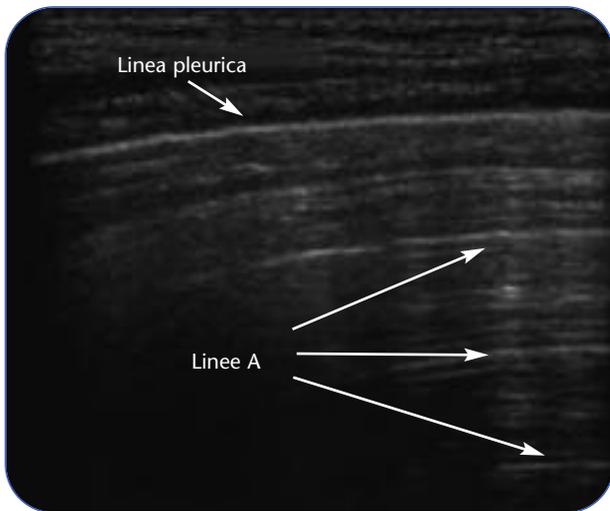
### Polmonite ed atelettasia

Quando un processo infettivo sostituisce il contenuto aereo alveolare con un materiale liquido, semiliquido o solido (trasudato, essudato, sangue, pus e materiale proteinaceo), gli ultrasuoni possono oltrepassare la pleura e raggiungere il parenchima polmonare addensato che, risultando via via meno areato, assume un aspetto simile a quello di un organo parenchimatoso.

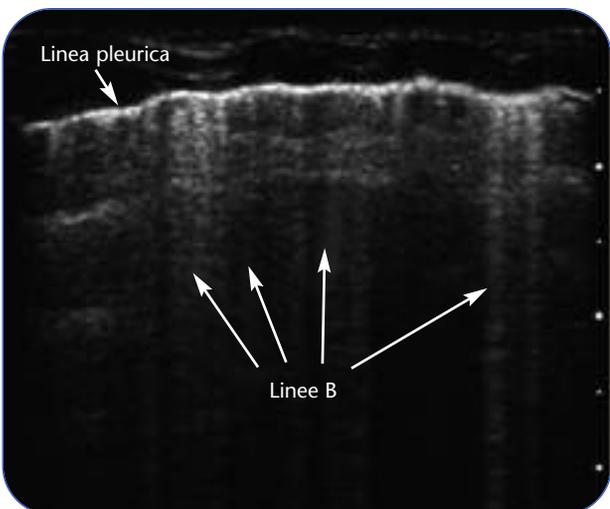
La polmonite può apparire, dunque, come un'area ipoecogena a margini irregolari con linee B compatte posteriori all'addensamento o attorno ad esso; frequentemente, nel contesto di tale area si possono osservare *spot* iperecogeni, di aspetto lenticolare, espressione di aria intrappolata nelle vie aeree. La linea pleurica appare relativamente ipoecogena nella porzione soprastante l'addensamento (Figura 4), mentre il *lung sliding* si riduce o scompare [11, 19, 25-26].

In caso di addensamenti più estesi è possibile visualizzare strutture iperecogene arboriformi dovute a broncogrammi aerei presenti all'interno dell'area infetta [18-19] (Figura 5). Analogamente agli omonimi segni radiografici, i broncogrammi aerei possono essere presenti sia nelle polmoniti sia nelle atelettasie.

L'evidenza di aria che si muove in modo sincrono con gli atti respiratori all'interno dei broncogrammi ("broncogrammi aerei dinamici") testimonia la pervietà dei bronchi ed esclude la natura atelettasica del consolidamento [27].



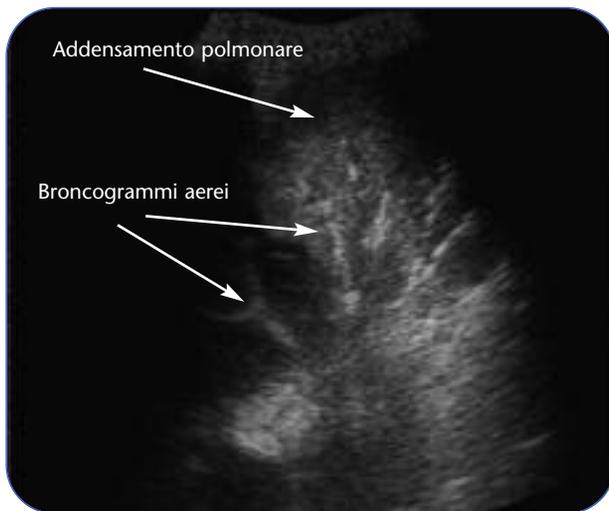
**Figura 2** Scansione trasversale con sonda lineare di polmone sano. Si evidenziano le linee A.



**Figura 3** Scansione trasversale con sonda lineare in cui si evidenziano linee B diffuse.



**Figura 4** Scansione trasversale del torace. Linea pleurica ipoecogena nel tratto sovrastante l'addensamento polmonare.



**Figura 5** Broncogrammi aerei arboriformi nel contesto della polmonite.

A differenza dell'aspetto arboriforme che essi assumono nella polmonite, nell'atelettasia, quando il polmone assume un'ecogenicità simile a quella epatica ("epatizzazione"), i broncogrammi aerei assumono una disposizione parallela, a causa del completo riassorbimento dell'aria. In caso di atelettasia completa del polmone compare il *lung pulse*, rappresentato dalla percezione della sistole cardiaca a livello della linea pleurica immobile [14]. Infine, con l'utilizzo della funzione color-Doppler, nei processi flogistici si osserva un aumento diffuso della vascolarizzazione, fino a ridosso della linea pleurica. Questi aspetti ecografici possono risultare utili per la diagnosi differenziale tra polmonite e atelettasia [25, 27].

Nella polmonite interstiziale, l'ET mostra numerose linee B e una linea pleurica ispessita e irregolare, con eventuali piccole aree ipoecogene di addensamento subpleurico [16]; in questi quadri, la parziale aerazione alveolare associata ai setti interlobulari edematosi genera i tipici riverberi verticali.

#### Versamento pleurico

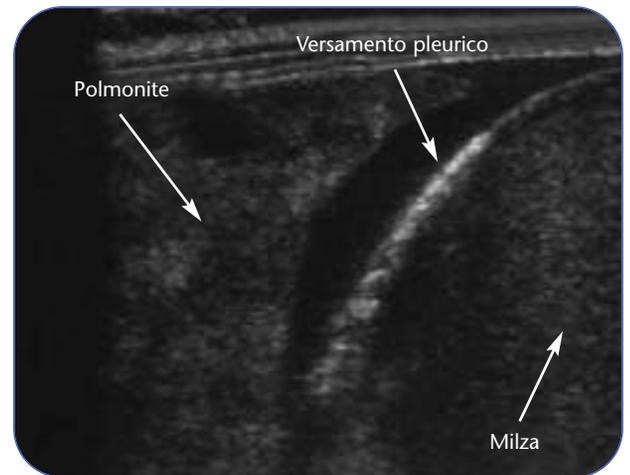
All'indagine ecografica il versamento pleurico appare come una raccolta ecopriva; l'ET è in grado d'individuare anche minime quantità di liquido (5 mL), valutando con maggior accuratezza rispetto alla radiografia il reale volume del versamento [28], distinguendolo da aree di addensamento o di atelettasia eventualmente associate, e permettendo una sua valutazione longitudinale [29].

Oltre a determinare con elevata sensibilità e specificità la presenza di un versamento pleurico, gli

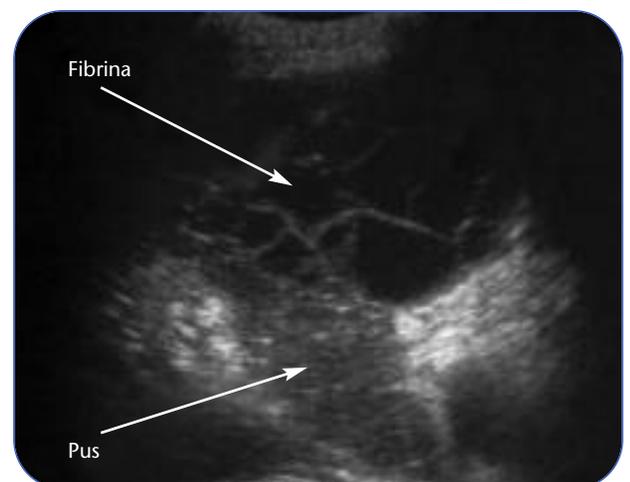
ultrasuoni permettono di definire le caratteristiche del liquido e di ipotizzarne una genesi flogistica o meno. I trasudati presentano invariabilmente un aspetto anecogeno e modificano la propria disposizione spaziale con i cambiamenti di decubito. Gli essudati, invece, possono apparire con differenti aspetti: anecogeni (Figura 6), ipoecogeni, corpuscolati con materiale in sospensione o con setti di fibrina al proprio interno (Figura 7), fino ad un vero e proprio aspetto organizzato.

#### Pneumotorace

Infatti, la presenza di un regolare *lung sliding* esclude per definizione la presenza di un pneumotorace, con un valore predittivo negativo del 100% [32], ma con scarsa specificità.



**Figura 6** Polmonite basale sinistra circondata da un versamento pleurico anecogeno.



**Figura 7** Versamento pleurico settato.

Escludendo le forme massive, il segno ecografico patognomonico di pneumotorace è il *lung point*, punto in cui il polmone, in parte collassato, entra in contatto con la parete toracica. In questo punto della linea pleurica il regolare *sliding* viene improvvisamente sostituito da una linea pleurica immobile con scomparsa di ogni artefatto verticale (linee B) eventualmente presente [33] (Figura 8).

### Conclusioni

L'ET, necessariamente integrata con l'anamnesi e i dati clinico-laboratoristici, ha tutte le potenzialità per ricoprire un ruolo di maggior rilievo nello studio della patologia pleuropolmonare, anche se ciò necessita di ulteriori conferme da parte della Letteratura scientifica, soprattutto in campo pediatrico. Allo stato attuale delle conoscenze, viene riconosciuto alla metodica ecografica un ruolo via via sempre più centrale nello studio della patologia pleurica (versamenti parapneumonici, empiema e pneumotorace) (Tabella 1), nella valutazione

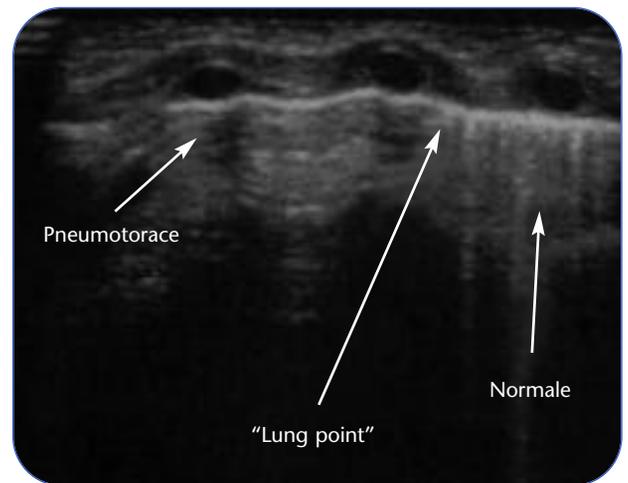


Figura 8 Pneumotorace anteriore.

di casi dubbi di radiopacità del polmone periferico, negli slargamenti mediastinici e nello studio della parete toracica, mentre appare ancora controverso, per lo più in campo pediatrico, il suo ruolo nella diagnosi di polmonite.

Tabella 1 Sintesi dei principali reperti ecografici.			
Patologia	Reperto ecografico	Ulteriori reperti	Linea pleurica
Polmonite	Area ipoecogena a margini irregolari con linee B posteriori o circostanti	Spot iperecogeni, di aspetto lenticolare, all'interno dell'area infetta	"Lung sliding" ridotto o scomparso
	Ai massimi gradi di deaerazione l'addensamento può assumere l'aspetto ecografico di un organo parenchimatoso	Broncogrammi aerei arboriformi Aumento diffuso della vascolarizzazione fino a ridosso della linea pleurica (colorDoppler)	Ipoecogena nella porzione soprastante l'addensamento
Atelettasia	"Epatizzazione"	"Lung pulse", rappresentato dalla percezione della sistole cardiaca a livello della linea pleurica	Immobile
	Broncogrammi aerei paralleli		
Polmonite interstiziale	Numerose linee B		Ispessita e irregolare, con eventuali piccole aree ipoecogene di addensamento subpleurico
Versamento pleurico	Raccolta anecogena, ipoecogena, corpuscolata con materiale in sospensione o con setti di fibrina al proprio interno, organizzata	"Sinusoid sign", come descrizione del movimento del polmone all'interno del versamento stesso	
Pneumotorace	"Lung point", punto in cui il polmone, in parte collassato, entra in contatto con la parete toracica		Immobile con scomparsa di ogni artefatto verticale (linea B) eventualmente presente; regolare "lung sliding" ai bordi del pneumotorace

La scarsità di studi in ambito pediatrico, con la conseguente mancanza di evidenze sufficientemente robuste, possono giustificare la marginalità –attuale– di tale metodica diagnostica nello studio del polmone. Senza dubbio, non si possono traslare *tout court*, in modo acritico, i risultati di studi e metodiche condotti su pazienti adulti nell'ambito pediatrico (l'espressione "il bambino non è un piccolo adulto", che sottolinea la peculiarità dell'essere bambino con le proprie specificità di patologia, non va mai dimenticata), ma allo stesso

tempo ci appare non di meno positivo e fecondo valutare criticamente tali risultati, considerandoli come stimolo per studi ed approfondimenti in campo pediatrico.

Ciò che si rende necessario, infatti, è procedere nella ricerca senza preconcetti e sottoporre ad un accurato vaglio i suoi risultati: questo è il cammino della Scienza, pura e applicata. Rimaniamo, quindi, in attesa di ulteriori studi, che supportino –o, qualora fosse il caso, confutino– le incoraggianti evidenze scientifiche fino ad oggi accumulate.

## Bibliografia

1. British Thoracic Society of Standards of Care Committee. *BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood*. Thorax 2002; 57: 1-24.
2. Harris M, Clark J, Coote N, et al. *British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011*. Thorax 2011; 66: 1-23.
3. Swinger GH. *Observer variation in chest radiography of acute lower respiratory infections in children: a systematic review*. BMC Med Imaging 2001; 1: 1.
4. Davies H, Wang E. *Reliability of the chest radiograph in the diagnosis of lower respiratory infections in young children*. Pediatr Infect Dis J 1996; 15: 600-604.
5. Chotas HG, Ravin CE. *Chest radiography: estimated lung volume and projected area obscured by the heart, mediastinum, and diaphragm*. Radiology 1994; 193: 403-404.
6. Brenner D, Hall E. *Computed tomography - An increasing source of radiation exposure*. NEJM 2007; 357: 2277-2284.
7. Brenner D, Elliston C, Hall E, et al. *Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT*. AJR 2001; 176: 289-296.
8. Wernicke K. *Ultrasound study of the pleura*. Eur Radiol 2000; 10: 1515-1523.
9. Lichtenstein D, Lascols N, Mezière G, et al. *Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill*. Intensive Care Med 2004; 30: 276-281.
10. Beckh S, Lessnau K, Bolcskei P. *Real-time chest ultrasonography*. Chest 2002; 122: 1759-1773.
11. Gehmacher O, Mathis G, Kopf A, et al. *Ultrasound imaging of pneumonia*. Ultrasound Med Biol 1995; 21: 1119-1122.
12. Parlamento S, Copetti R, Di Bartolomeo S. *Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED*. Am J Emerg Med 2009; 27: 379-384.
13. Reißig A, Copetti R, Mathis G, et al. *Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia. A prospective multicentre diagnostic accuracy study*. Chest 2012; 142: 965-972.
14. Lichtenstein D, Lascols N, Prin S, et al. *The "lung pulse": an early ultrasound sign of complete atelectasis*. Intensive Care Med 2003; 29: 2187-2192.
15. Lichtenstein D, Mezière G, Lascols N, et al. *Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax*. Crit Care Med 2005; 33: 1231-1238.
16. Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, et al. *The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome*. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 1640-1646.
17. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. *International evidence-based recommendations for point of care lung ultrasound*. Intensive Care Med 2012; 38: 577-591.
18. Kim OH, Kim WS, Kim MJ, et al. *US in the diagnosis of pediatric chest diseases*. Radiographics 2000; 20: 653-671.
19. Copetti R, Cattarossi L. *Ultrasound diagnosis of pneumonia in children*. Radiol Med 2008; 113: 190-198.
20. Riccabona M. *Ultrasound of the chest in children (mediastinum excluded)*. Eur Radiol 2008; 18: 390-399.
21. Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. *Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography*. Radiol Med 2009; 114: 321-330.

- 22.** Caiulo VA, Gargani L, Caiulo S, et al. *Lung ultrasound characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children.* Pediatric Pulmonol 2013; 48 (3): 280-287.
- 23.** Shah VP, Tunik MG, Tsung JW. *Prospective Evaluation of Point-of-Care Ultrasonography for the Diagnosis of Pneumonia in Children and Young Adults.* Arch Pediatr Adolesc Med 2012; 166: 1-7.
- 24.** Soldati G. *Semeiotica ecografica del polmone.* Radiol Med 2006; 111: 507-515.
- 25.** Soldati G, Copetti R. *Ecografia toracica.* Torino: C.G. Edizioni medico scientifiche 2006.
- 26.** Reissig A, Kroegel C. *Sonographic diagnosis and follow-up of pneumonia: a prospective study.* Respiration 2007; 74: 537-547.
- 27.** Lichtenstein D, Mezière G, Seitz J. *Le bronchogramme aerien dynamique, un signe echographique de consolidation alveolaire non retractile.* Reanimation 2002; 11 (Suppl. 3): 98s.
- 28.** Eibenberger K, Dock W. *Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography.* Radiology 1994; 191: 681-684.
- 29.** Kurian J, Levin T, Han B, et al. *Comparison of Ultrasound and CT in the evaluation of pneumonia complicated by parapneumonic effusion in children.* AJR 2009; 193: 1648-1654.
- 30.** Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al. *BTS guidelines for the management of pleural infection in children.* Thorax 2005; 60: i1-i21.
- 31.** Pinotti K, Ribeiro S. *Thorax ultrasound in the management of pediatric pneumonias complicated with empyema.* Pediatr Surg Int 2006; 22: 775-778.
- 32.** Lichtenstein D, Menu Y. *A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding.* Chest 1995; 108: 1345-1348.
- 33.** Lichtenstein D, Mezière G, Biderman P, et al. *The comet-tail artifact: an ultrasound sign ruling out pneumothorax.* Intensive Care Med 1999; 25: 383-388.

# Conferenze e meeting

## *Conferences and meetings*

### GENNAIO 2014

#### **Highlights e interattività in Pediatria**

Firenze, 17-18 gennaio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 iDea congress - Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682  
 E-mail: info@ideacpa.com

#### **Il paziente respiratorio: dalla clinica alle strategie terapeutiche 16<sup>a</sup> edizione**

Napoli, 29-31 gennaio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 iDea congress - Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682  
 E-mail: info@ideacpa.com

#### **Vaccini e vaccinazioni: atto quarto**

Roma, 31 gennaio-1° febbraio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 iDea congress - Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682  
 E-mail: info@ideacpa.com

### FEBBRAIO 2014

#### **Corso residenziale "La fisioterapia respiratoria guidata da una moderna auscultazione polmonare"**

#### **Nuovi approcci clinici, metodologici e tecnologici per l'adulto, il bambino ed il neonato**

Costa Masnaga (LC), 4-9 febbraio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 Ospedale "Valduce"  
 E-mail: costa.ammin@valduce.it

#### **Highlights in Pediatria**

Novara, 7-8 febbraio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 iDea congress - Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682  
 E-mail: info@ideacpa.com

#### **Asma bronchiale e BPCO Nuovi obiettivi, nuovi rimedi, nuove strategie**

Verona, 13-14 febbraio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 iDea congress - Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682  
 E-mail: info@ideacpa.com

#### **CIP 2014**

#### **The 3<sup>rd</sup> Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health**

Bangkok (Tailandia), 13-16 febbraio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 iDea congress - Roma  
 Tel. 06.36381573  
 Fax 06.36307682  
 E-mail: info@ideacpa.com

#### **Agorà 2014**

#### **Congresso Nazionale di Allergologia e Pediatria**

Bari, 20-22 febbraio 2014  
 Segreteria organizzativa  
 Meeting Planner - Bari  
 Tel. 080.9905360  
 Fax 080.9905359  
 E-mail: info@meeting-planner.it

**Real life in tema di  
“Riniti asma-BPCO”**

**VII edizione**

Vietri sul Mare (SA), 21-22 febbraio 2014

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Corso teorico-pratico di ecografia  
polmonare neonatale e pediatrica**

Roma, 28 febbraio-1° marzo 2014

Segreteria organizzativa

Motus Animi - Lecce

Tel. 393.9774942

E-mail: info@motusanimi.com

**La Pediatria nella pratica clinica**

**Terza edizione**

Milano, 13-15 marzo 2014

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Up to date in Pneumologia  
ed Allergologia pediatrica**

Pisa, 21-22 marzo 2014

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**MARZO 2014**

**I° Congresso Regionale SIAIP**

**Emilia Romagna**

**Il bambino allergico: uniformità e  
ottimizzazione delle cure. L'alimentazione,  
la respirazione, la cura, lo stile di vita per  
star meglio. Le esigenze della famiglia  
a cui il pediatra risponde con evidenze  
e ... buon senso**

Parma, 7-8 marzo 2014

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**Mediiterranea**

**7° Congresso Nazionale di Pediatria**

Bari, 28-29 marzo 2014

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

**X Congresso Nazionale della Società**

**Italiana per gli Aerosol in Medicina**

**I Congresso Collegio Nazionale**

**dei Professori Associati di Malattie**

**dell'Apparato Respiratorio**

Roma, 7-8 marzo 2014

Segreteria organizzativa

iDea congress - Roma

Tel. 06.36381573

Fax 06.36307682

E-mail: info@ideacpa.com

# Sommario del volume 13

## Volume n. 13 summary

### Numero 49 (Marzo 2013)

#### Casi clinici per imparare

#### Un caso di tosse cronica

*A case of chronic cough*

G. Abbati, C. Calogero, G. Fenu, C. Caparrelli, C. Beltrami, R. Lo Piccolo, A. Messineo, R. Baggi, L. Mirabile, E. Lombardi

#### ...Non sempre asma...

*...Not always asthma...*

M. Cerasa, N. Consilvio, A. Scaparrotta, A. Cingolani, M. Attanasi, S. Di Pillo, F. Chiarelli

#### Trattamento mucolitico e fibrinolitico combinato nella bronchite plastica

*Combined mucolytic and fibrinolytic treatment in plastic bronchitis*

M. Colaneri, A. Quarti, M. Pozzi, I. Carloni, F.M. de Benedictis

#### Un caso "atipico" di wheezing acuto

*A case of "atypical" acute wheezing*

P. Comberiati, F. Mazzei, A. Boner, D.G. Peroni

#### Un caso di asma difficile: ruolo dell'educazione terapeutica nella strategia di trattamento

*A case of difficult asthma: the role of therapeutic education in its treatment strategy*

G. Ferrante, R. Antona, V. Malizia, L. Montalbano, S. La Grutta

#### Mycoplasma pneumoniae: dalla polmonite atipica primaria alle complicanze extrapulmonari

*Mycoplasma pneumoniae: from primary atypical pneumonia to extrapulmonary complications*

S. Leonardi, A. Castro, C. Franzonello, A. Gennaro, A. Lanzafame, A. Praticò, M. La Rosa

#### Polmonite eosinofila cronica: descrizione di un caso pediatrico

*Chronic pulmonary eosinophilia: description of a pediatric case*

A. Licari, A. Marseglia, E. Labò, M.C. Leoni, D. Caimmi, S. Caimmi, G.L. Marseglia

#### Una falsa asma difficile. Descrizione di un caso di stenosi tracheale da carcinoma mucoepidermoide

*A false difficult asthma. Report of a case of tracheal stenosis from a mucoepidermoid carcinoma*

A. Naclerio, F. Antonelli, P. Cavaliere, L. Masini, E. Melillo, M. Petagna, C. Orlando, R. Kosova, F. Esposito

### Numero 50 (Giugno 2013)

#### La tosse cronica

#### La tosse cronica nei bambini in età prescolare

*Chronic cough in preschool children*

A. Kantar, M. Odoni, L. Terracciano

#### La tosse persistente in età pediatrica è sempre indicativa di asma?

*Is persistent cough in pediatric age always indicative of asthma?*

N. Sansotta, P. Comberiati, A.L. Boner, D.G. Peroni

#### La tosse laringea nel bambino: un approccio fisiopatologico

*Laryngeal related cough in children: a pathophysiologic approach*

E.M. Cunsolo, D. Soloperto, M. Bettini, M.G. Greco, E. Cigarini

#### La bronchite batterica protratta

*Protracted bacterial bronchitis*

V. Ragazzo, I. Fontana, R. Aralla

#### Le bronchiectasie nella tosse cronica

*Bronchiectasis in chronic cough*

S. Cazzato, E. di Palmo, L. Bertelli, F. Visciotti, A. Pession

#### La diagnostica per immagini nella tosse infantile

*Cough Imaging in children*

B. Tagliaferri, S. Muscarella, A.G. Oliva

#### L'allergia agli antibiotici nelle infezioni respiratorie

*Allergies to antibiotics in respiratory infections*

R. Bernardini, F. Franceschini

**Nuove prospettive sulle proprietà farmacologiche dell'ambroxolo**

*New perspectives on pharmacological properties of ambroxol*

G.L. Piacentini

**Numero 51 (Settembre 2013)**

**Le complicanze respiratorie di difficile gestione**

**Manifestazioni respiratorie nelle patologie neuromuscolari**

*Respiratory manifestations in neuromuscular diseases*

M.B. Chiarini Testa, V. Caldarelli, M.C. Graziani, M.G. Paglietti, A. Schiavino, R. Cutrera

**La bronchiolite obliterante**

*Bronchiolitis obliterans*

S. Cazzato, L. Bertelli, E. di Palma, A. Pession

**La gestione dell'aspergillosi polmonare in età pediatrica**

*Management of pulmonary aspergillosis in children*

V. Terlizzi, F. Improta, V. Raia

**Le deformità toraciche**

*Chest wall deformities*

M. Torre, V. Jasonni

**La chirurgia toracoscopica video-assistita nella gestione dell'empiema pleurico**

*Video Assisted Thoracic Surgery in the management of parapneumonic pleural empyema*

S.A. Porreca

**Trapianto polmonare in età pediatrica**

*Pediatric lung transplantation*

F. Parisi, S. Alfieri, M.A. Castelluzzo

**RUBRICA: e ancora...**

**La discinesia ciliare primitiva: esperienza di un percorso diagnostico in ambulatorio**

*Primary ciliary dyskinesia: experience of an ambulatory diagnostic work-up*

R. Padoan, S. Timpano, D. Zaniboni, E. Spinelli, M.M. De Santi, M. Berlucchi, A. Plebani

**Numero 52 (Dicembre 2013)**

**Novità dal Congresso SIMRI 2013**

**Nuove strategie nella gestione delle bronchiectasie**

*New strategies in bronchiectasis management*

M. Pifferi, M.E. Di Cicco, F. Novelli, M. Piras, G. Saggese

**Vitamina D, asma, allergie alimentari ed infezioni**

*Vitamin D, asthma, food allergy and infections*

L. Pescollderung, N. Sansotta, E. Antoniazzi, A. Boner, D. Peroni

**Che cos'è il remodeling e quanto è importante nel bambino con asma**

*What is remodeling and how important it is in children with asthma*

S. Cazzato, L. Bertelli, E. di Palma, G. Bardasi, A. Pession

**Premi SIMRI 2013**

*SIMRI awards 2013*

**RUBRICA: e ancora...**

**L'ecografia toracica in età pediatrica**

*Chest ultrasound in children*

M. Guerra, G. Crichiutti, L. Cattarossi, A. Rosolen

# Indice degli Autori

## Authors index

<b>Abbati G</b> n 49, 5	<b>Caparrelli C</b> n 49, 5	<b>De Santi MM</b> n 51, 52
<b>Alfieri S</b> n 51, 46	<b>Carloni I</b> n 49, 15	<b>Di Cicco ME</b> n 52, 5
<b>Antona R</b> n 49, 23	<b>Castelluzzo MA</b> n 51, 46	<b>di Palmo E</b> n 50, 26; n 51, 12; n 52, 16
<b>Antonelli F</b> n 49, 42	<b>Castro A</b> n 49, 29	<b>Di Pillo S</b> n 49, 9
<b>Antoniazzi E</b> n 52, 11	<b>Cattarossi L</b> n 52, 35	<b>Esposito F</b> n 49, 42
<b>Aralla R</b> n 50, 22	<b>Cavaliere P</b> n 49, 42	<b>Fenu G</b> n 49, 5
<b>Attanasi M</b> n 49, 9	<b>Cazzato S</b> n 50, 26; n 51, 12; n 52, 16	<b>Ferrante G</b> n 49, 23
<b>Baggi R</b> n 49, 5	<b>Cerasa M</b> n 49, 9	<b>Fontana I</b> n 50, 22
<b>Bardasi G</b> n 52, 16	<b>Chiarelli F</b> n 49, 9	<b>Franceschini F</b> n 50, 43
<b>Beltrami C</b> n 49, 5	<b>Chiarini Testa MB</b> n 51, 5	<b>Franzonello C</b> n 49, 29
<b>Berlucchi M</b> n 51, 52	<b>Cigarini E</b> n 50, 17	<b>Gennaro A</b> n 49, 29
<b>Bernardini R</b> n 50, 43	<b>Cingolani A</b> n 49, 9	<b>Graziani MC</b> n 51, 5
<b>Bertelli L</b> n 50, 26; n 51, 12; n 52, 16	<b>Colaneri M</b> n 49, 15	<b>Greco MG</b> n 50, 17
<b>Bettini M</b> n 50, 17	<b>Comberiati P</b> n 49, 19; n 50, 13	<b>Guerra M</b> n 52, 35
<b>Boner AL</b> n 49, 19; n 50, 13; n 52, 11	<b>Consilvio N</b> n 49, 9	<b>Improta F</b> n 51, 20
<b>Caimmi D</b> n 49, 37	<b>Crichiutti G</b> n 52, 35	<b>Jasonni V</b> n 51, 29
<b>Caimmi S</b> n 49, 37	<b>Cunsolo EM</b> n 50, 17	<b>Kantar A</b> n 50, 5
<b>Caldarelli V</b> n 51, 5	<b>Cutrera R</b> n 51, 5	<b>Kosova R</b> n 49, 42
<b>Calogero C</b> n 49, 5	<b>de Benedictis FM</b> n 49, 15	<b>La Grutta S</b> n 49, 23

- La Rosa M**  
n 49, 29
- Labò E**  
n 49, 37
- Lanzafame A**  
n 49, 29
- Leonardi S**  
n 49, 29
- Leoni MC**  
n 49, 37
- Licari A**  
n 49, 37
- Lo Piccolo R**  
n 49, 5
- Lombardi E**  
n 49, 5
- Malizia V**  
n 49, 23
- Marseglia A**  
n 49, 37
- Marseglia GL**  
n 49, 37
- Masini L**  
n 49, 42
- Mazzei F**  
n 49, 19
- Melillo E**  
n 49, 42
- Messineo A**  
n 49, 5
- Mirabile L**  
n 49, 5
- Montalbano L**  
n 49, 23
- Muscarella S**  
n 50, 36
- Naclerio A**  
n 49, 42
- Novelli F**  
n 52, 5
- Odoni M**  
n 50, 5
- Oliva AG**  
n 50, 36
- Orlando C**  
n 49, 42
- Padoan R**  
n 51, 52
- Paglietti MG**  
n 51, 5
- Parisi F**  
n 51, 46
- Peroni DG**  
n 49, 19; n 50, 13; n 52, 11
- Pescollderungg L**  
n 52, 11
- Pession A**  
n 50, 26; n 51, 12; n 52, 16
- Petagna M**  
n 49, 42
- Piacentini GL**  
n 50, 51
- Pifferi M**  
n 52, 5
- Piras M**  
n 52, 5
- Plebani A**  
n 51, 52
- Porreca SA**  
n 51, 39
- Pozzi M**  
n 49, 15
- Praticò A**  
n 49, 29
- Quarti A**  
n 49, 15
- Ragazzo V**  
n 50, 22
- Raia V**  
n 51, 20
- Rosolen A**  
n 52, 35
- Saggese G**  
n 52, 5
- Sansotta N**  
n 50, 13; n 52, 11
- Scaparrotta A**  
n 49, 9
- Schiavino A**  
n 51, 5
- Soloperto D**  
n 50, 17
- Spinelli E**  
n 51, 52
- Tagliaferri B**  
n 50, 36
- Terlizzi V**  
n 51, 20
- Terracciano L**  
n 50, 5
- Timpano S**  
n 51, 52
- Torre M**  
n 51, 29
- Visciotti F**  
n 50, 26
- Zaniboni D**  
n 51, 52

# Indice delle parole chiave

## Keywords index

- Acalasia esofagea (esophageal achalasia) **n. 49**, 5
- Allergia alimentare (food allergy) **n. 52**, 11
- Ambiente (environment) **n. 49**, 23
- Ambroxolo (ambroxol) **n. 50**, 56
- Antibiotici (antibiotics) **n. 52**, 5
- Apnea ostruttiva (obstructive sleep apnea) **n. 52**, 22
- Approccio multidisciplinare (multidisciplinary approach) **n. 49**, 23
- Asma (asthma) **n. 49**, 42; **n. 50**, 13; **n. 52**, 16
- difficile (uncontrolled asthma) **n. 49**, 23
  - grave (severe asthma) **n. 49**, 23
  - persistente (persistent asthma) **n. 49**, 9
- Aspergilloosi (aspergillosis) **n. 51**, 20
- , gestione dell' (aspergillosis management) **n. 51**, 20
  - , terapia dell' (aspergillosis therapy) **n. 51**, 20
- Attivatore del plasminogeno tissutale (tissue plasminogen activator) **n. 49**, 15
- Bambini (children) **n. 50**, 13, 17; **n. 52**, 11
- in età prescolare (preschool children) **n. 50**, 5
- $\beta$ -lattamici ( $\beta$ -lactams) **n. 50**, 43
- Bronchiectasie (bronchiectasis) **n. 50**, 26; **n. 51**, 12; **n. 52**, 5
- Bronchiolite (bronchiolitis) **n. 52**, 22
- obliterante (bronchiolitis obliterans) **n. 51**, 12
- Bronchite batterica protratta (protracted bacterial bronchitis) **n. 50**, 5, 22
- plastica (plastic bronchitis) **n. 49**, 15
- Broncodisplasia (broncodysplasia) **n. 52**, 22
- Broncospasmo (bronchospasm) **n. 50**, 13
- Carcinoma mucoepidermoide (mucoepidermoid carcinoma) **n. 49**, 42
- Comorbidità (comorbidity) **n. 49**, 23
- Complicanze extrapolmonari (extrapulmonary complications) **n. 49**, 29
- Deformità toracica (thoracic deformity) **n. 51**, 29
- Desensibilizzazione (desensitization) **n. 50**, 43
- Diagnostica per immagini (imaging) **n. 50**, 36
- Discinesia ciliare primaria (primary ciliary dyskinesia) **n. 51**, 52; **n. 52**, 22
- Ecografia toracica (thoracic ultrasonography) **n. 52**, 22, 35
- Educazione terapeutica (therapeutic education) **n. 49**, 23
- Empiema (empyema) **n. 51**, 39
- Ernia di Bochdalek (Bochdalek hernia) **n. 49**, 19
- diaframmatica congenita (congenital diaphragmatic hernia) **n. 49**, 19
- Espettorato (sputum) **n. 52**, 22
- Età pediatrica (pediatric age) **n. 51**, 46; **n. 52**, 35
- Fibrosi cistica (cystic fibrosis) **n. 49**, 9
- Filogenesi (phylogeny) **n. 50**, 17
- Fisioterapia respiratoria (respiratory physiotherapy) **n. 52**, 5
- Funzione polmonare (lung function) **n. 52**, 5, 16
- Inalazione di corpo estraneo (foreign body aspiration) **n. 50**, 5
- Infezioni (infections) **n. 52**, 11
- Infiammazione (inflammation) **n. 50**, 56
- Ipersensibilità ai farmaci (hypersensitivity to drugs) **n. 50**, 43
- Ipoventilazione (hypoventilation) **n. 51**, 5
- Laringe (larynx) **n. 50**, 17
- Lavaggio bronco-alveolare (bronchoalveolar lavage) **n. 49**, 37
- Malacia (malacia) **n. 50**, 5, 22
- Malattie neuromuscolari (neuromuscular diseases) **n. 51**, 5

- polmonari eosinofliche (*eosinophilic lung diseases*) **n. 49**, 37
- rare (*rare diseases*) **n. 51**, 52
- Malformazione toracica (*thoracic malformation*) **n. 51**, 29
- Mechanical in-exsufflator (*mechanical in-exsufflator*) **n. 51**, 5
- Metabolomica (*metabolomics*) **n. 52**, 22
- Microbiologia (*microbiology*) **n. 50**, 26
- Mucoregolatore (*mukokinetic*) **n. 50**, 56
- Mycoplasma pneumoniae* (*mycoplasma pneumoniae*) **n. 49**, 29
- Neutrofilia (*neutrophilia*) **n. 50**, 22
- Ontogenesi (*ontogeny*) **n. 50**, 17
- Parete toracica (*chest wall*) **n. 51**, 29
- Pectus carinatum* (*pectus carinatum*) **n. 51**, 29
- excavatum (*pectus excavatum*) **n. 51**, 29
- Pneumotorace (*pneumothorax*) **n. 52**, 35
- Polmonite atipica primaria (*primary atypical pneumonia*) **n. 49**, 29
- eosinofila cronica (*chronic eosinophilic pneumonia*) **n. 49**, 37
- Polmoniti (*pneumonia*) **n. 52**, 35
- Pulse rate (*pulse rate*) **n. 52**, 22
- Recettori della tosse (*cough receptors*) **n. 50**, 13
- Rimodellamento (*remodeling*) **n. 52**, 16, 22
- $R_{INT}$  ( $R_{INT}$ ) **n. 52**, 22
- Sindrome di Jeune (*Jeune syndrome*) **n. 51**, 29
- Sindrome di Poland (*Poland syndrome*) **n. 51**, 29
- Situs viscerum inversus* (*situs viscerum inversus*) **n. 51**, 52
- Spirometria (*spirometry*) **n. 49**, 5, 42
- Stress ossidativo (*oxidative stress*) **n. 50**, 56
- Supplementazione (*supplementation*) **n. 52**, 11
- Test del sudore (*sweat test*) **n. 49**, 9
- di funzionalità respiratoria (*respiratory function tests*) **n. 51**, 12
- di provocazione (*drug provocation test*) **n. 50**, 43
- Tomografia computerizzata (*computed tomography*) **n. 51**, 12
- – multidetettore (*multidetector computed tomography*) **n. 50**, 36
- Toracoplastica (*thoracoplasty*) **n. 51**, 29
- Toracosopia (*thoracoscopy*) **n. 51**, 39
- Tosse (*cough*) **n. 50**, 13, 36
- cronica (*chronic cough*) **n. 49**, 5; **n. 50**, 5, 17, 22, 26; **n. 51**, 12
- inefficace (*non-efficient cough*) **n. 51**, 5
- postinfettiva (*postinfectious cough*) **n. 50**, 5
- Trachea (*trachea*) **n. 49**, 42
- Trapianto polmonare (*lung transplantation*) **n. 51**, 46
- Ventilazione meccanica non invasiva (*non-invasive mechanical ventilation*) **n. 51**, 5
- Versamento pleurico (*pleural effusion*) **n. 51**, 39; **n. 52**, 35
- Vitamina d (*vitamin d*) **n. 52**, 11
- Wheezing (*wheezing*) **n. 49**, 19; **n. 52**, 11, 22

# Articoli del prossimo numero

## *Forthcoming articles*

### Otorinolaringoiatria e dintorni nel bambino e nell'adolescente

Approccio chirurgico alle rinosinusiti croniche

- 1** *Surgical approach to chronic rhinosinusitis*  
G. De Vincentiis, et al.

Otite media ricorrente e cronica nel bambino:  
novità dalla Letteratura

- 2** *Chronic and recurrent otitis media in children:  
news from the scientific literature*  
S. Torretta, et al.

Le manifestazioni otorinolaringoiatriche nelle cromosomopatie

- 3** *Ear-nose-throat manifestations in chromosomopathies*  
E. Cantone, et al.

La gestione delle malformazioni laringo-tracheali

- 4** *Management of laryngotracheal malformations*  
N. Mansi, et al.

Le rinopatie vasomotorie in età pediatrica

- 5** *Vasomotor rhinitis in children*  
M. Gelardi, et al.

L'endoscopia nasale nella patologia delle vie aeree superiori  
del bambino

- 6** *Nasal endoscopy in upper airway pathology of the child*  
A. Varricchio, et al.

