

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LA PNEUMOLOGIA PEDIATRICA CHE GUARDA AL FUTURO

Germi emergenti in Fibrosi Cistica:
ruolo dei micobatteri non tubercolari,
una sfida per la Pneumologia Pediatrica

Tachipnea persistente in un lattante
con malformazioni congenite multiple

Utilizzo della pressione positiva alle vie aeree
(PAP) nella sindrome delle apnee ostruttive
nel sonno (OSAS) pediatrica

Intelligenza artificiale e asma in pediatria

Long Covid in età pediatrica

Bronchiectasie/Discinesia Ciliare Primaria

La Fibrosi Cistica



Articolo di Aggiornamento

Germi emergenti in Fibrosi Cistica: ruolo dei micobatteri non tubercolari, una sfida per la Pneumologia Pediatrica 4

Annalisa Ferlisi, Maria Antonietta Orlando, Lisa Termini, Claudia Maria Aiello, Valeria Mineo, Arcangelo Marco Burgio, Francesca Ficili, Giovanni Corsello

Tachipnea persistente in un lattante con malformazioni congenite multiple 9

Paola Borgia, Angelo Florio, Annalisa Gallizia, Pietro Salvati, Francesca Rizzo, Michele Torre, Giovanni Arturo Rossi, Oliviero Sacco

Utilizzo della pressione positiva alle vie aeree (PAP) nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) pediatrica 14

Barbara Madini, Mara Lelii, Alessia Rocchi, Francesca Peri

HIGHLIGHTS DAL XXVIII CONGRESSO NAZIONALE SIMRI 2024

Intelligenza artificiale e asma in pediatria 19

Amelia Licari

Long Covid in età pediatrica 22

Valentina Fainardi

Bronchiectasie/Discinesia Ciliare Primaria 23

Laura Petrarca

La Fibrosi Cistica 25

Giuseppe Fabio Parisi

Pneumologia Pediatrica

Volume 24, n. 96 - dicembre 2024

Editor in Chief

Elisabetta Bignamini (Torino)

Editorial Board Coordinator

Maria Elisa Di Cicco (Pisa)

Associate Editors

Ahmad Kantar (Ponte San Pietro)

Ugo Pradal (Rovereto)

President

Stefania La Grutta (Palermo)

Past-President

Fabio Midulla (Roma)

Editorial Board

Giulia Bertolucci (Pisa)

Giulia Cammi (Torino)

Maria Giulia Conti (Roma)

Paolo Del Greco (Firenze)

Carlo De Pieri (Udine)

Paola Di Filippo (Chieti)

Emanuela Di Palmo (Bologna)

Valentina Fainardi (Parma)

Valentina Agnese Ferraro (Padova)

Antonella Frassanito (Roma)

Michele Ghezzi (Milano)

Angela Klain (Napoli)

Enrica Mancino (Roma)

Sara Manti (Messina)

Giuseppe Marchese (Darfo Boario Terme)

Federica Porcaro (Roma)

Paolo Rosso (Torino)

Laura Tenero (Verona)

Valentina Tranchino (Bari)

Alessandro Volpini (Ancona)

Marco Zaffanello (Verona)

Editore

Giannini Editore

Via Cisterna dell'Olio 6b

80134 Napoli

e-mail: editore@gianninispa.it

www.giannineditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazione e Congressi Srl

e-mail: info@centercongressi.com

Napoli

Impaginazione e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA

Napoli

© Copyright 2024 by SIMRI

Finito di stampare nel mese di dicembre 2024

Registrazione del Tribunale di Pisa

n. 12 del 2002

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione degli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriale, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, rubriche, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi ad argomenti di **pneumologia pediatrica**.

I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista ed il loro contenuto deve essere 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, soprattutto se coperte da Copyright, in forma scritta. 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 delle eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Le 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 file vettoriali generati da Adobe Illustrator® o in .eps. Nelle foto di pazienti va oscurato il volto. La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo. Le dimensioni massime per le immagini sono in cm: 8x6; 8x11.5 in verticale; 16x11.5; 7x14.5 in orizzontale.

Il **testo** in lingua italiana deve essere digitato con un programma di video scrittura (per Mac OS X e Windows) e deve contenere:

- (1) nome, cognome ed affiliazione di ogni autore, evidenziando per ciascun di essi l'affiliazione in apice con numeri cardinali; è possibile indicare 2 primi autori (con il simbolo * in apice) e 2 senior come ultimi autori (con il simbolo & in apice); email dell'autore di riferimento per la corrispondenza;
- (2) il titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese (se richiesto) in corsivo grassetto;
- (3) L'abstract (se richiesto) va scritto in italiano ed in inglese, (non deve superare le 500 battute – spazi inclusi – sia in italiano che in inglese); le parole chiave devono essere al massimo cinque, sia in italiano sia in inglese;
- (4) le tabelle e le figure, integrate da didascalie e legende, che vanno scritte in grassetto per la parte in italiano ed in corsivo grassetto per la parte in inglese, devono essere progressivamente numerate con numeri cardinali ed indicate nel testo.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). Per i lavori di revisione sistematica è indispensabile, dopo un'introduzione, descrivere i materiali ed i metodi, l'analisi statistica

utilizzata, i risultati e la discussione, con una conclusione finale.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali, identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono più di uno, va citato solo il primo seguito da "et al."

Ringraziamenti, indicazioni di *grant* o borse di studio, vanno citati al termine del manoscritto, prima della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità di misura devono conformarsi agli standard riportati in "Science" (1954; 120: 1078).

I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J., et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J. Pediatr. 1989; 114: 392-395.

LIBRI

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

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmptic-Nemanic J., et al. *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.

Eventuali citazioni di siti web vanno riportate nel testo tra parentesi.

NORME EDITORIALI

CON assegnazione codice DOI:
Articoli di Revisione – Articolo di Aggiornamento – max 15.500 battute (spazi inclusi); abstract, max 500 battute per ciascuna lingua; max 4 figure o tabelle; max 20 referenze bibliografiche.

Rubrica La Volpe e il Riccio (ai Casi Clinici verrà assegnato il DOI) – max 28.000 battute (spazi inclusi); abstract, max 500 battute per ciascuna lingua; max 4 figure o tabelle; max 20 referenze bibliografiche.

SENZA assegnazione codice DOI:
Novità dalla letteratura – Il mondo intorno a noi – Brevi pillole – Ask the Expert/Intervista – max 5.500 battute (spazi inclusi); max 2 figure o tabelle; max 5 referenze bibliografiche da includere nel testo (Esempio: "Zimmermann P, et al. BMJ 2022;376:0143").

Rubrica Junior Members – Bacheca della Pneumologia Pediatrica – Cosa dicono gli altri – max 3.300 battute, spazi e bibliografia inclusi nel testo (Esempio: "Zimmermann P, et al. BMJ 2022;376:0143"), senza figure o tabelle.

I LAVORI VANNO INVIATI A:

Redazione di Pneumologia Pediatrica

e-mail

redazionePP_SIMRI@centercongressi.com

La conclusione di questo anno di pubblicazioni di *Pneumologia Pediatrica* vede un numero interamente dedicato a “guardare al futuro”. Raccoglie, infatti, contributi dal Congresso Nazionale SIMRI di Torino 2024, ed alcuni lavori, inviati da Soci SIMRI, che hanno voluto condividere le loro competenze, sempre in un’ottica di attenzione al progredire della Scienza pneumologica pediatrica.

“Guardare al futuro”, in un mondo dilaniato dalle guerre, dalla disegualianza sociale, dagli intrighi politici, per chi si occupa di medicina e volge lo sguardo alla ricerca, alla innovazione, ad ottenere risultati utili a cambiare la storia delle malattie pneumologiche pediatriche, sembra un controsenso, un esercizio di vanità. Ma la forza di molti di noi, uniti in Società scientifiche, di giovani ricercatori pieni di entusiasmo e con gli “occhi che brillano e guardano lontano”, di esperti specialisti che non vedono l’ora di condividere il loro sapere, cambia la prospettiva. Questo spirito di collaborazione non solo potenzia la ricerca, ma crea anche un senso di scopo e di responsabilità sociale, spronandoci ad ottimizzare risorse e sforzi per offrire soluzioni sostenibili e accessibili. Il legame tra il malessere sociale e la medicina si traduce in una spinta verso un progresso che sia inclusivo, equo e solidale.

L’introduzione dell’intelligenza artificiale nell’attività scientifica è un esempio “scottante” della evoluzione del modo di fare medicina. Non solo ha ampliato gli orizzonti del possibile, consentendo di affrontare problemi complessi con una velocità ed una precisione prima inimmaginabili, ma ha anche trasformato profondamente il modo stesso di condurre la ricerca e alcune attività clinico-diagnostiche. Vi sono già molte applicazioni pratiche ed è doveroso conoscerle, per comprenderne limiti e potenzialità. Dedichiamo un po’ di tempo a studiarla, a capirla e a valutarne gli usi etici: non si tratta, infatti, solo di uno strumento “tecnico”, ma di una innovazione tecnologica che pone questioni etiche cruciali. In un’epoca di grandi trasformazioni, la comprensione e l’uso consapevole dell’intelligenza artificiale possono contribuire a costruire un futuro più giusto, sostenibile e innovativo.

Nuove terapie hanno modificato l’andamento clinico di patologie a prognosi infausta in età pediatrica o giovane adulta, come la fibrosi cistica, trasformandole in malattie croniche dell’adulto. Si rivoluziona così la storia clinica ed è richiesto un nuovo approccio alla gestione della persona con fibrosi cistica, che deve essere preparata ad affrontare un futuro diverso, una maggiore aspettativa di vita, nuove opportunità, ma anche sfide inedite. In questo contesto emerge, ad esempio, l’importanza di uno studio approfondito dei possibili effetti collaterali a lungo termine delle terapie innovative. Tuttavia, l’accesso equo a queste terapie rimane una sfida cruciale per il futuro. Disparità economiche, geografiche e politiche continuano a rappresentare barriere significative, privando molti pazienti delle cure necessarie.

Questi sono solo alcuni degli argomenti che potrete trovare in questo ultimo numero del 2024.

A partire dal 2025, la Rivista si rinnova per avvicinarsi ancora di più ai pediatri di famiglia e agli specialisti desiderosi di approfondire questa disciplina. Con la consapevolezza che lo studio e l’applicazione dei processi diagnostici, terapeutici e assistenziali, così come la Ricerca, debbano andare oltre le sfide immediate, l’obiettivo sarà sempre quello di contribuire a costruire un futuro migliore per i bambini e le bambine con malattie respiratorie, animati dall’entusiasmo, dall’impegno e dalla determinazione a trasformare le difficoltà in opportunità di progresso.

Questo proposito è anche il nostro augurio per il 2025.

Buona lettura!

Elisabetta Bignamini e Maria Elisa Di Cicco

Germi emergenti in Fibrosi Cistica: ruolo dei micobatteri non tubercolari, una sfida per la Pneumologia Pediatrica

Emerging bacteria in children with Cystic Fibrosis: role of non tuberculous mycobacteria, a challenge for Pediatric Pneumology

Annalisa Ferlisi¹, Maria Antonietta Orlando¹, Lisa Termini¹, Claudia Maria Aiello², Valeria Mineo², Arcangelo Marco Burgio¹, Francesca Ficili¹, Giovanni Corsello²

¹UOC Pediatria a indirizzo Pneumologico e Allergologico, CRR Fibrosi Cistica Ospedale G. Di Cristina, Palermo

²Dipartimento PROMISE "G. D'Alessandro", Università degli studi di Palermo

Corrispondenza: Annalisa Ferlisi **e-mail:** annalisa.ferlisi@arnascivico.it

Riassunto: Riportiamo il caso di G. 12 anni affetta da fibrosi cistica (FC), che per il peggioramento del quadro respiratorio, febbricola e calo ponderale, veniva sottoposta a TC torace, esami ematici e microbiologici con isolamento di micobatterio non tubercolare (MNT). Gli MNT rappresentano una specie con elevata patogenicità in selezionate popolazioni di pazienti che presentano condizioni predisponenti quali la FC.

Parole chiave: fibrosi cistica, micobatteri non tubercolari.

Summary: We report the case of a 10 years old girl, with cystic fibrosis (CF) who underwent chest CT scan, blood examination and microbiological tests due to worsening of the respiratory condition, fever and weight loss, showing a non-tuberculous mycobacteria (NTM). Non-tuberculous mycobacteria are opportunistic germs, with pathogenic characteristics in selected populations of patients who present predisposing conditions such as CF.

Keywords: cystic fibrosis, non tuberculous mycobacteria.

CASO CLINICO

G. 10 anni affetta da Fibrosi Cistica in forma completa, con eterozigosi F508del/DelEx2, in follow up presso la nostra UO. La paziente presenta una colonizzazione cronica da *Achromobacter Xylosoxidans* (AX) e intermittente da *Staphylococcus Aureus* meticillino resistente (MRSA) e *Pseudomonas Aeruginosa* (PA); inoltre è affetta da epatopatia cronica, deficit di GH in terapia sostitutiva, diabete FC-correlato. Per il peggioramento del quadro respiratorio con comparsa di dispnea, peggioramento della broncorrea, febbricola e calo ponderale, veniva effettuata TC torace che mostrava un incremento delle bronchiectasie e delle lesioni da mucoïd impact (**Figura 1**); si osservava inoltre calo del FEV₁ (dal 60% al 45% del predetto) e venivano effettuati esami ematochimici volti ad escludere una condizione

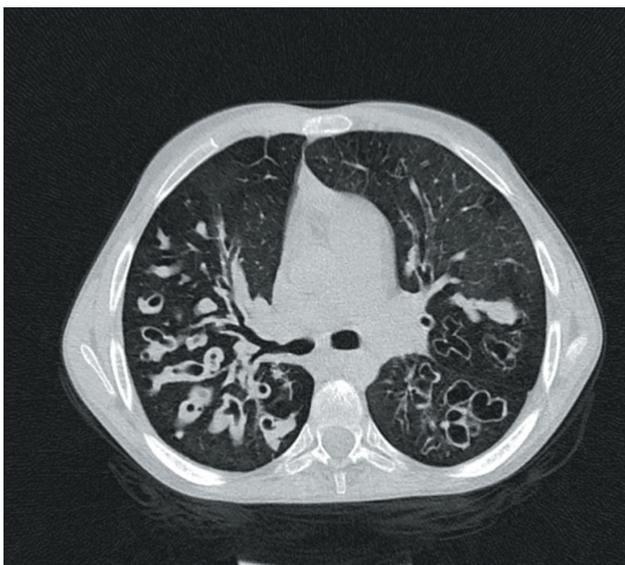


Fig. 1: Bronchiectasie bilaterali varicose associate a lesioni da mucoïd impact.

Bilateral varicose bronchiectasis accompanied by mucoïd impaction.

di aspergilloso broncopulmonare allergica ed esami microbiologici su espettorato indotto con conferma della colonizzazione intermittente da MRSA e PA, cronica da AX. La ricerca di micobatteri non tubercolari (MNT) mostrava isolamento di *Mycobacterium Abscessus* nell'espettorato indotto, confermato su due campioni.

È stata pertanto avviata triplice antibioticoterapia in accordo con la consensus della US Cystic Fibrosis Foundation (CFF) and European Cystic Fibrosis Society (ECFS) per le prime due settimane con amikacina ev in associazione con imipenem e successivamente con azitromicina, moxifloxacina per os in associazione con colistimetato sodico inalatorio per contestuale colonizzazione da PA. La paziente è stata sottoposta a monitoraggio cardiologico, ematochimico ed ha proseguito tale terapia per due anni cui ha fatto seguito negativizzazione della coltura dell'espettorato per MNT confermata su tre campioni. Tali dati si sono accompagnati ad un miglioramento del quadro clinico e ad una sta-

bilizzazione dei valori di FEV₁ fino al raggiungimento di valori pari al 55% del valore predetto. All'epoca dei fatti la paziente non risultava eleggibile per età e assetto genetico all'avvio di terapia con farmaci modulatori del CFTR.

DISCUSSIONE

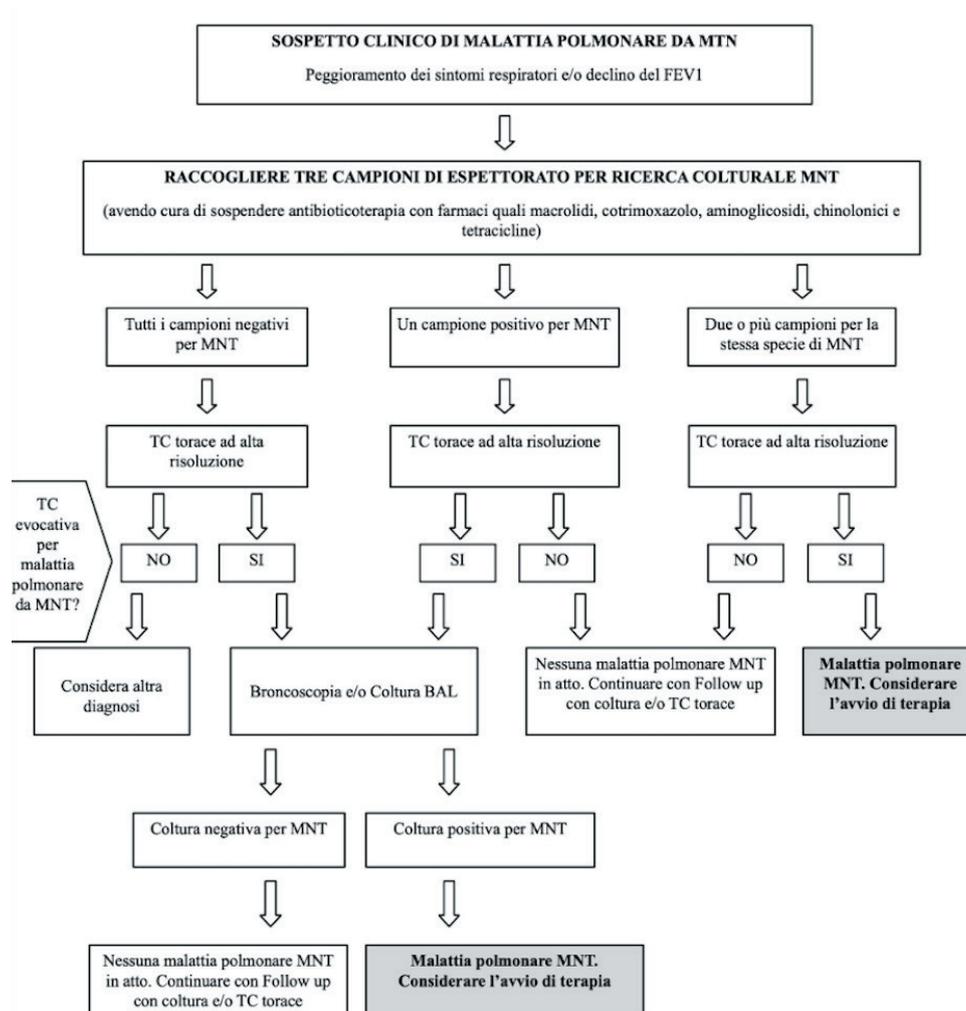
I MNT sono batteri opportunisti, ovvero poco virulenti nella popolazione generale ma con elevata patogenicità in pazienti con condizioni predisponenti. Sono molto diffusi nell'ambiente con un habitat naturale rappresentato da acqua e terreno, analogamente ad altri patogeni isolati nelle vie aeree dei pazienti con FC, quali *PA*, *Burkholderia Cepacia* e *Aspergillus Fumigatus* (AF)(1). Negli ultimi anni si è assistito ad un progressivo aumento di casi di infezione da MNT nella popolazione FC, sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica (2). Recenti dati del registro US CFF hanno mostrato una prevalenza complessiva negli USA del 12-18% che aumenta con l'età dei pazienti (10% nei pazienti pediatrici) (3). Non è ben chiaro se tale aumento sia dovuto a una maggiore accuratezza diagnostica o ad una maggiore incidenza dell'infezione nella popolazione FC. Certamente i tassi di sopravvivenza in FC possono rappresentarne una concausa. Numerose ipotesi sono state formulate per indagare la causa di tali dati di prevalenza e sono stati identificati numerosi meccanismi verosimilmente responsabili: aumento dell'esposizione ambientale agli MNT, aumento dell'uso di antibiotici che contribuiscono alla formazione di "santuari" polmonari più favorevoli agli MNT, maggiore uso cronico di farmaci che potrebbero compromettere l'immunità dell'ospite agli MNT, implementazione dei programmi di screening e maggiore accuratezza diagnostica oltre alla maggiore sopravvivenza dei pazienti con conseguente aumentata esposizione a MNT nel corso della vita e relativo uso di approcci terapeutici intensivi contro gli stessi. Tra i MNT maggiormente isolati nella popolazione FC rientrano il *Mycobacterium Abscessus*, il *Mycobacterium Avium* e il *Mycobacterium intracellulare*. Molti studi hanno valutato la presenza di fattori di rischio predisponenti all'infezione da MNT nella popolazione FC e alla conseguente malattia polmonare da MNT. Il primo fattore di rischio identificato è stata la presenza di malattia polmonare FC correlata che, determinando danno polmonare strutturale associato a peggioramento della clearance mucociliare e flogosi cronica delle vie aeree, si ritiene possa determinare lo sviluppo di una infezione cronica da MNT sebbene appaia poco chiara e dibattuta la correlazione tra dati di funzionalità polmonare e tassi di incidenza di infezione da MNT (4). Alcuni studi hanno inoltre riportato la correlazione tra colonizzazione da AF, colonizzazione da PA e *Stenotrophomonas Maltophilia* e malattia polmonare da MNT (5). Controverso appare l'impatto degli steroidi sistemici e inalatori. Dati recenti provenienti da popolazioni non-FC, tuttavia, hanno suggerito che la via orale e alcune categorie di corticosteroidi inalatori siano associati ad un aumento del rischio di colonizzazione da MNT (6). Anche l'impatto degli inibitori di pompa protonica appare controverso. L'uso di tali farmaci è stato associato allo sviluppo di malattia polmonare da MNT in coorti di pazienti non affetti da FC, potendo determinare un'aumentata sopravvivenza di tali patogeni a livello gastrico e successiva infezione polmonare attraverso aspirazione gastrica (7). Particolare attenzione è stata prestata al ruolo dell'utilizzo long term dell'azitromicina in FC come fattore di rischio per l'acquisizione di MNT. E' stato descritto infatti che l'uso a lungo termine di azitromicina in FC sia associato allo sviluppo di infezione da MNT attraverso il blocco dei meccanismi di autofagia macrofagica provocando infezione cronica da MNT in modelli animali (8). Come riportato nella Consensus della CFF e della ECFS il solo isolamento di tali patogeni non è però un elemento sufficiente per porre diagnosi di malattia polmonare da MNT, tanto da rendere necessaria la presenza di criteri clinico/radiologici per poter formulare una diagnosi. E' stato pertanto proposto un algoritmo diagnostico finalizzato a standardizzare il percorso di diagnosi di malattia polmonare da MNT (9). Tale tabella prende in considerazione la presenza di criteri clinici ovvero peggioramento della sintomatologia respiratoria (tosse, aumento della broncorrea) associata a calo ponderale, febbre, sudorazione notturna. Sintomatologia che però poco si discosta da quella presentata in corso di riacutizzazione respiratoria determinata da altri patogeni, pertanto il criterio clinico seppur fondamentale non presenta caratteristiche di specificità. Anche i criteri radiologici di malattia polmonare da MNT sono suggestivi ma non specifici. Alla presenza di sintomi clinici e radiologici si aggiungono criteri microbiologici con la presenza di almeno una coltura positiva per MNT (**Tabella 1**).

Tab. 1: Criteri clinici e microbiologici ATS/IDSA per la diagnosi di malattia polmonare da MNT
ATS/IDSA clinical and microbiologic criteria for diagnosing non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease

CRITERI CLINICI (entrambi presenti):
1. Sintomi respiratori con riscontro di opacità nodulari e/o lesioni nodulari rilevabili all’RX torace o riscontro di bronchiectasie multifocali associate multiple lesioni nodulari riscontrabili mediante TC torace ad alta risoluzione.
2. Esclusione di altre diagnosi.
CRITERI MICROBIOLOGICI (almeno uno dei seguenti):
1. Colture positive su almeno due campioni di espettorato. Qualora il risultato non fosse diagnostico, ripetere la ricerca del MNT.
2. Positività in almeno una coltura del broncoaspirato o del lavaggio broncoalveolare.
3. Biopsia transbronchiale e/o polmonare con caratteristiche istologiche compatibili con infezione da MNT (infiammazione granulomatosa) e coltura positiva per MNT o biopsia con caratteristiche istologiche evocative di infezione MNT.

È altresì noto, però, che i MNT possano anche colonizzare in modo transitorio/intermittente o permanente le vie aeree dei pazienti con FC senza causare malattia polmonare da MNT, configurando così una condizione asintomatica gravata da una estrema complessità decisionale/terapeutica. La CFF e la ECFS hanno pubblicato un documento che fornisce raccomandazioni per supportare e standardizzare la gestione dell’infezione da MNT nei soggetti affetti da FC, consentendo una valutazione prospettica delle migliori pratiche attuali e gettando le basi per futuri programmi di ricerca (**Tabella 2**).

Tab. 2: Algoritmo diagnostico per la diagnosi di malattia polmonare da MNT (CFF e ECFS)
A suggested algorithm for the investigation of individuals with clinical suspicion of NTM-PD (CFF and ECFS)



TRATTAMENTO

Se la diagnosi di malattia polmonare da MNT appare complessa ancor più problematica appare il “when and how to treat”. Ad oggi infatti la più grande sfida per il clinico è rappresentata dall’approccio terapeutico che andrebbe sempre più personalizzato tenendo conto, sia degli aspetti microbiologici sia della gravità dello stato di malattia, attraverso la valutazione dei parametri di funzionalità respiratoria, delle comorbidità associate, senza ignorare le preferenze del paziente in termini di tollerabilità del regime terapeutico. La CFF e l’ECFS raccomandano un approccio che preveda una fase intensiva, mirata a ridurre rapidamente la carica batterica, con somministrazione di macrolide orale giornaliero (preferibilmente azitromicina) in combinazione con 3-12 settimane di amikacina per via endovenosa e uno o più dei seguenti antibiotici: tigeciclina, imipenem o ceftazidime per via endovenosa. Tale scelta andrebbe preferibilmente guidata dall’antibiogramma per poter personalizzare l’approccio terapeutico. La durata di tale terapia deve essere determinata dalla gravità dell’infezione, dalla risposta al trattamento e dalla tollerabilità del regime stesso in considerazione della tossicità farmaco-correlata. I pazienti dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio microbiologico seriato (ogni 4-8 settimane) per valutare la risposta alle terapie ed eventuali modifiche (10). Analogamente le attuali raccomandazioni terapeutiche di ATS (American Thoracic Society) e IDSA (Infectious Diseases Society of America) suggeriscono l’utilizzo di un regime terapeutico multifarmaco. I regimi farmacologici per via endovenosa prevedono l’utilizzo di amikacina con ceftazidime e/o imipenem e/o tigeciclina. Dopo tale fase intensiva è previsto l’utilizzo di almeno due farmaci orali associati a macrolide con o senza antibiotici inalatori. I farmaci orali con attività dimostrata in vitro comprendono i macrolidi, linezolid, clofazimina, ciprofloxacina e/o moxifloxacina. Alcuni studi hanno documentato l’efficacia della somministrazione di amikacina per via aerosolica in aggiunta alla duplice terapia orale sebbene, a fronte di una efficacia limitata nei pazienti FC con lesioni polmonari gravi, presenti il vantaggio in termini di riduzione del carico di cure e di tossicità. Uno dei punti in comune tra i vari documenti e consensi è il divieto di utilizzo in monoterapia dei macrolidi, responsabili dello sviluppo di ceppi multiresistenti. Anche la durata di tale regime terapeutico è oggi oggetto di dibattito. La CFF e l’ECFS analogamente alla IDSA raccomandano di proseguire la terapia per almeno 12 mesi dalla negativizzazione delle colture (definita come tre colture negative consecutive). Nei pazienti FC che non riescono a convertire la coltura nonostante terapia ottimale viene suggerito un trattamento antibiotico long-term che preveda il monitoraggio della tossicità farmacologica. Tuttavia nei pazienti con ridotta tolleranza al regime terapeutico viene proposta una durata inferiore, considerando come endpoint primario il miglioramento clinico/radiologico anche a fronte di colture persistentemente positive. Infine una serie di molecole sono state proposte come candidate per la terapia adiuvante nell’infezione da MNT in FC, tra cui l’interferone γ e la vitamina D, sebbene ad oggi siano necessari ulteriori studi per definirne ruolo ed efficacia. Il ricorso alla chirurgia appare invece raccomandato solo in casi selezionati.

CONCLUSIONI

Le infezioni da MNT nella popolazione FC sono sempre più in aumento e rappresentano una sfida per la pneumologia pediatrica in relazione alla estrema vulnerabilità dei pazienti FC e al contempo per la complessa gestione sia sul fronte diagnostico che terapeutico. Inoltre i criteri clinici, radiologici e microbiologici proposti dall’ATS e IDSA non sempre risultano utili nella popolazione FC per via della sovrapposizione del corredo sintomatologico e del quadro radiologico. Ad oggi non è ancora chiaro l’impatto di tale patogeno sul decorso della malattia polmonare nei pazienti affetti da FC sebbene la presenza di tali patogeni emergenti venga considerata da molti esperti, al pari di altri patogeni virulenti, markers di progressione del danno polmonare. Per tale motivo la ricerca dei MNT si configura come una strategia di sorveglianza mirata al riconoscimento precoce di tale infezione e alla attuazione di un programma di cura e monitoraggio attivo al fine di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Dichiarazione di consenso informato: il paziente e la sua famiglia hanno accettato di essere inclusi in questo manoscritto e hanno dato il consenso alla pubblicazione e riproduzione delle immagini attraverso consenso informato scritto.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Olivier K.N., et al. *Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis*. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 828–34.
- (2) Abdin N.Z., et al. *Trends in nontuberculous mycobacteria infection in children and young people with cystic fibrosis*. J Cyst Fibros. 2021; 20(5): 737-741.
- (3) *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2022 Annual Data Report*.
- (4) Martiniano S.L., et al. *Prospective evaluation of nontuberculous mycobacteria disease in cystic fibrosis: The design of the PREDICT study Stacey*. Journal of Cystic Fibrosis. 2023. 23(1): 50-57.
- (5) Mussaffi H., et al. *Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy*. Eur Respir J. 2005; 25: 324–8.
- (6) Andréjak C., et al. *Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis*. Thorax. 2013; 68: 256–62.
- (7) Thomson R.M. et al., *Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and Mycobacterium avium complex pulmonary disease*. Chest. 2007; 131: 1166–72.
- (8) Renna M. el al., *Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection*. J Clin Invest. 2011; 121: 3554–63.
- (9) Floto R.A. et al. *US Cystic Fibrosis Foundation and ECFS consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis*. Thorax. 2016; 71 Suppl 1:1-22.
- (10) Griffith D.E., et al. *An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases*. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175(4): 367-416.

Tachipnea persistente in un lattante con malformazioni congenite multiple

Persistent tachypnoea in an infant with multiple congenital anomalies

Paola Borgia¹, Angelo Florio¹, Annalisa Gallizia¹, Pietro Salvati¹, Francesca Rizzo², Michele Torre³, Giovanni Arturo Rossi¹, Oliviero Sacco¹

¹UOC Pneumologia Pediatrica ed Endoscopia Respiratoria, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

²UOC Radiologia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

³UOC Chirurgia Pediatrica, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genova

Corrispondenza: Oliviero Sacco **e-mail:** olivierosacco@gaslini.org

Riassunto: Presentiamo il caso di un lattante con plurime malformazioni congenite che veniva ricoverato per tachipnea persistente ed episodi di distress respiratorio. La TC torace dimostrava la presenza di un Bridging Bronchus tipo 2, associato a stenosi del bronco principale sinistro ed arteria succlavia destra lusoria. L'evoluzione clinico-endoscopica è stata favorevole dopo intervento chirurgico di correzione del tratto stenotico.

Parole chiave: bridging bronchus, stenosi delle vie aeree, malformazioni congenite tracheo-bronchiali, tachipnea.

Summary: We report a case of an infant with multiple congenital malformations, who was admitted for persistent tachypnea and episodes of respiratory distress. Chest CT revealed the presence of a Bridging Bronchus type 2, associated with stenosis of the left main bronchus and an aberrant right subclavian artery. The patient showed favorable clinical and endoscopic outcomes following surgery to correct the stenotic tract.

Keywords: bridging bronchus, airway stenosis, congenital airway anomaly, tachypnoea.

CASO CLINICO

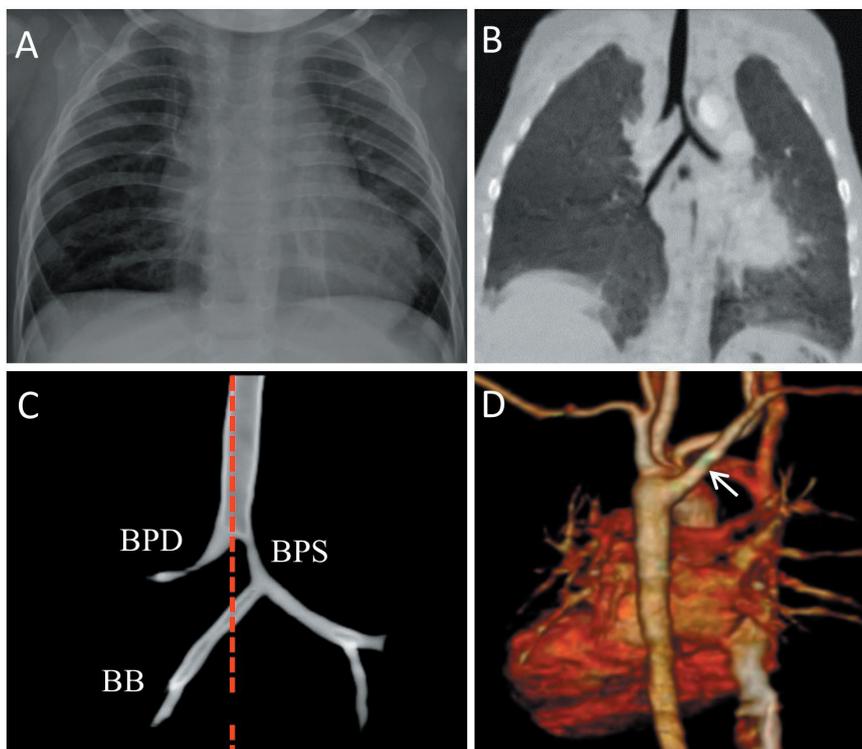


Fig. 1: A. RX torace che dimostra solo modesta cardiomegalia. B. e C. TC torace che evidenzia la presenza di BPD afferente al lobo superiore, il BPS che appare stenotico per un breve tratto, poi dà origine al BB. D. Ricostruzione 3D di TC torace che evidenzia l'arco aortico sinistro con origine posteriore dell'arteria succlavia destra lusoria (freccia)

A Chest X-ray showing mild cardiomegaly. B-C. Chest CT reveals a BPD afferent to the upper lobe, a stenotic BPS giving rise to BB. D. 3D CT shows a left aortic arch with a posterior right aberrant subclavian artery (arrow).

Un lattante di 12 mesi giungeva alla nostra attenzione per tachipnea persistente dalla nascita. Gravidanza complicata da polidramnios con necessità di amnioriduzione e da diagnosi ecografica di probabile steno-atresia duodenale e displasia multicistica del rene sinistro. Nato a 35 settimane con buon adattamento, il bambino veniva ricoverato presso la Terapia Intensiva Neonatale di altro nosocomio, dove l'esame obiettivo riscontrava la presenza di rientramenti inspiratori sottocostali con saturazione percutanea nei limiti. Il paziente veniva sottoposto a correzione della stenosi duodenale da pancreas anulare in 2° giornata di vita, presentando nel post-operatorio la comparsa di atelettasia lobare superiore destra persistente con necessità di ventilazione meccanica per una settimana. Dimesso dopo 30 giorni in buone condizioni generali, a 3 e a 5 mesi di vita andava in-

contro a due episodi di bronchiolite da Virus Respiratorio Sinciziale, con necessità di supporto in alti flussi. Accrescimento e sviluppo psicomotorio risultavano adeguati all'età, ma persisteva tachipnea.

All'ingresso il paziente si presentava in buone condizioni generali, murmure vescicolare su tutti i campi polmonari, frequenza respiratoria di 60 atti/min in veglia e 35 in sonno. La radiografia del torace mostrava solo modica cardiomegalia (Figura 1). La TC torace con mezzo di contrasto documentava: arco aortico sinistroposto con arteria succlavia destra lusoria; lume tracheale normale fino alla carena, formata da un apparente bronco principale destro (BPD) afferente unicamente al lobo superiore, e da un bronco principale sinistro (BPS) stenotico per un breve tratto, poi di normali dimensioni a partenza da una pseudocarena tra T4 e T5, formata dall'emergenza, dalla sua parete mediale, di un bronco non stenotico che si dirige oltre la linea mediana per ventilare i lobi medio e inferiore destri. Tale disposizione anatomica lo caratterizzava quale Bridging Bronchus (BB) di tipo 2 (Fig. 1).

L'esame endoscopico con videobroncoscopio e la contestuale broncografia confermavano quanto dimostrato dalla TC torace: il lume del BPD appariva di calibro normale alla sua origine, ma rapidamente restringentesi e non più pervio all'endoscopio di 3,8 mm già dopo circa 1 cm dalla sua origine; il lume del BPS, invece, si confermava stenotico e non percorribile dall'endoscopio già dal suo imbocco (Figura 2). Il caso veniva valutato con discussione multidisciplinare: si poneva indicazione ad eseguire resezione del tratto bronchiale stenotico tra carena e pseudocarena con confezionamento di anastomosi termino-terminale e reimpianto dell'arteria succlavia destra lusoria sulla carotide comune destra. L'intervento veniva eseguito in circolazione extra-corporea veno-arteriosa in assenza di complicanze.

L'esame endoscopico effettuato a distanza di 3 mesi dall'intervento riscontrava buon esito della correzione chirurgica con carena tracheale tripartita di cui i lumi bronchiali apparivano pervi (Fig. 2). Il paziente veniva poi perso al follow-up.

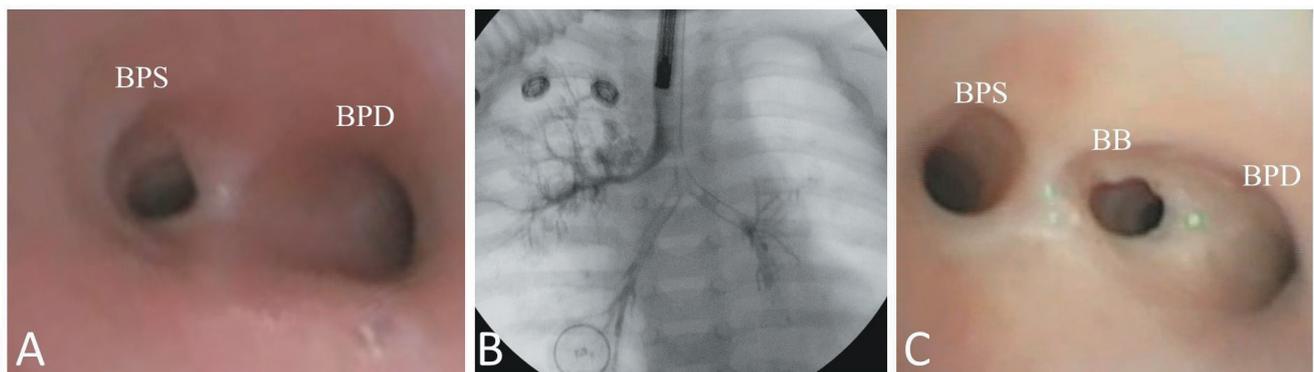


Fig. 2: A. La broncoscopia pre-operatoria evidenzia la carena, il lume del BPD e quello stenotico del BPS. B. Broncografia che dimostra il BB che oltrepassa la linea mediana portandosi a destra. C. Immagine endoscopica a 3 mesi dall'intervento: la carena tracheale appare tripartita per presenza (da sinistra verso destra) di BPS, BB e BPD.

A. Preoperative bronchoscopy reveals the carina, the BPD lumen, and the stenotic BPS lumen. B. Bronchography shows the BB crossing the midline to the right. C. Endoscopic image 3 months post-surgery: the tracheal carina appears tripartite, displaying (from left to right) the BPS, BB, and BPD.

DISCUSSIONE

Il BB costituisce una rara malformazione congenita delle vie aeree in cui un bronco aberrante, originante solitamente dal BPS, attraversa il mediastino, oltrepassando la linea mediana ("fa da ponte"), per ventilare i lobi inferiori del polmone destro (1).

La morfogenesi di tale anomalia si colloca nelle prime fasi della vita embrionale: durante il periodo pseudo-ghiandolare, le gemme bronchiali, che daranno origine ai bronchi principali, si ramificano nel mesenchima circostante, formando il caratteristico aspetto arboreo del tratto respiratorio (2). Sebbene l'esatto meccanismo patogenetico del BB sia ancora sconosciuto, studi molecolari suggeriscono il ruolo di FGF10 nella gemmazione epiteliale, tramite la via di segnalazione FGF10/FGFR2/MEK/ERK. Modelli murini con deficit di FGF10 o mutazioni di MEK/ERK mostrano gravi anomalie bronchiali, evidenziando l'importanza di queste vie di segnalazione nella ramificazione bronchiale (3). Un altro ruolo importante sembra essere svolto dalle netrine, proteine extracellulari presenti intorno alla gemma polmonare in via di sviluppo, che sembrano limitare un'eccessiva ramificazione e prevenire la formazione di gemme aberranti (4).

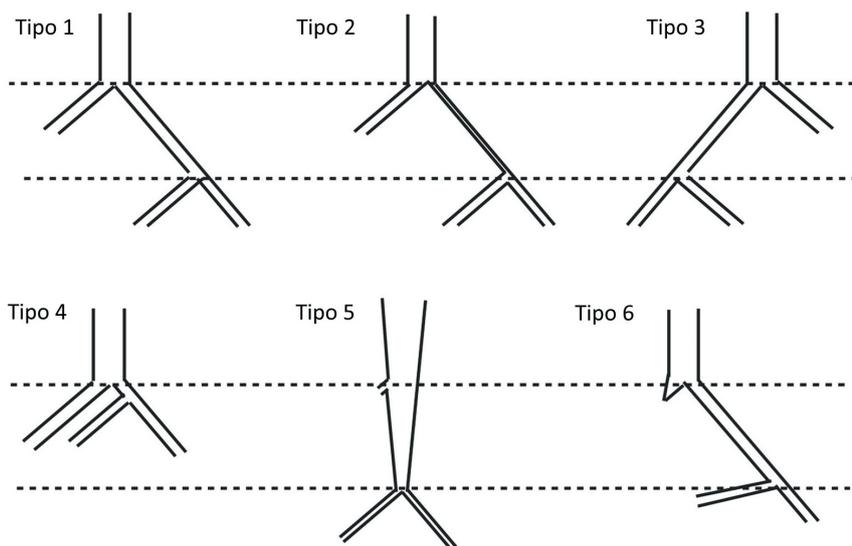


Fig. 3: Illustrazione dei 6 tipi di Bridging bronchus [adattata da Henry et al.(5)].
Illustration of the six types of the Bridging bronchus [adapted from Henry et al.(5)].

verso il polmone destro. Il tipo 3 ha una struttura del tutto speculare a quella del tipo 1, in quanto il BB origina distalmente dal BPD e si dirige verso sinistra. Il tipo 4 è caratterizzato dall'emergenza del BB non distalmente, bensì poco sotto la carena. Il tipo 5 è associato ad un BPD abortivo, rappresentato da un piccolo diverticolo tracheale e da un lobo superiore destro assente; la trachea distale è di calibro stenotico e dalla pseudocarena bassoposta nasce il BB. Infine, il tipo 6, simile al tipo 1, è associato ad agenesia bronchiale destra completa.

Il BB risulta spesso associato non solo a stenosi segmentarie delle vie aeree, ma anche ad altre malformazioni, come anomalie cardiovascolari, gastro-intestinali e genito-urinarie (8,9,10). Una recente revisione di 42 casi di BB riporta stenosi delle vie aeree nell'85.7% dei casi, con il 50% riguardante il BPS (5). Altri siti interessati includono la trachea (25%), da sola o combinata a stenosi del BPS o del BB medesimo. A seconda del sito e del grado di stenosi, i pazienti con BB possono essere asintomatici o manifestare sintomi respiratori precoci, come distress respiratorio, wheezing, stridor e infezioni respiratorie ricorrenti (6, 11). Ne consegue che la diagnosi può essere difficile, giacché il BB può mimare condizioni più comuni, quali bronchiolite, broncospasmo e inalazione di corpo estraneo. Pertanto, un grave distress respiratorio durante le infezioni virali o difficoltà nella ventilazione peri o post-operatoria, eventualità non rara considerando che questi pazienti presentano spesso malformazioni necessitanti correzione chirurgica, devono far sospettare la presenza di un BB.

Nello studio di revisione già menzionato (5), l'incidenza di malformazioni cardiovascolari nei pazienti con BB è del 97,4%. La più frequente è lo sling dell'arteria polmonare sinistra (65% dei casi), e più raramente, come nel nostro paziente, è presente un'arteria succlavia lusoria destra.

La diagnosi di BB può essere difficoltosa e richiedere la combinazione di diverse tecniche di imaging. La radiografia del torace può guidare il sospetto clinico mostrando un quadro di iperinflazione polmonare unilaterale, qualora il BB agisca con meccanismo a valvola (11). Oggi la TC del torace con ricostruzione 3D costituisce l'indagine di scelta, offrendo l'ulteriore vantaggio di mostrare eventuali anomalie vascolari associate (10). Tuttavia, la broncoscopia ha sempre una sua importante indicazione, soprattutto nel valutare la dinamica delle vie aeree e permettere l'identificazione di anelli tracheali completi (9). Pertanto, questa procedura è sempre raccomandata a completamento diagnostico (12).

L'intervento chirurgico è indicato per i pazienti con sintomi respiratori significativi e prevede una accurata valutazione preoperatoria per valutare il grado e la lunghezza della stenosi e la presenza o meno di anelli cartilaginei completi. In età pediatrica è tollerato un restringimento del lume tracheale fino al 50% (13). In ogni caso, deve essere la rilevanza dei sintomi clinici a guidare la scelta chirurgica. La tracheoplastica termino-terminale viene solitamente riservata ai pazienti con stenosi tracheale a segmento corto, ovvero coinvolgente meno di cinque anelli tracheali (14). Nei casi di stenosi tracheale a segmento lungo, viene per lo più eseguita la *slide tracheoplasty*, la quale prevede la resezione del tratto stenotico, seguita da un'incisione longitudinale dei segmenti tracheali, che vengono poi sovrapposti per creare un lume più corto ma più ampio (15).

Con riferimento ai casi sinora descritti in letteratura (5,6,7), si possono differenziare schematicamente 6 tipi differenti di BB (**Fig. 3**).

Il tipo 1, il più descritto in letteratura, è caratterizzato dalla presenza di due bronchi principali normoconformati ed un BB che origina distalmente dal BPS, percorre il mediastino oltrepassando la linea mediana, per afferire ai lobi medio e inferiore di destra, mentre il BPD ventila solo il lobo superiore destro. Il tipo 2 è caratterizzato anch'esso da un ampio BPD, mentre il BPS presenta alla sua origine un stenosi che si estende fino all'emergenza del BB, il quale si protende

La prognosi dei pazienti con BB è variabile, derivando anche dalla gravità delle possibili malformazioni associate (5). In passato, la diagnosi di BB nei bambini con anomalie cardiache era solo autoptica (9). I casi più recentemente segnalati in letteratura riportano una prognosi post-chirurgica favorevole (5,15). Nello specifico, la maggior parte dei bambini operati risultava asintomatica al follow-up, con persistenza di sintomi respiratori solo sotto sforzo, da verosimile malacia residua, senza presentare una maggior frequenza di infezioni respiratorie rispetto ai loro pari. Diversamente, i pazienti con un quadro clinico non tale da giustificare la correzione chirurgica sembravano presentare più spesso sintomi respiratori e infezioni respiratorie ricorrenti.

CONCLUSIONE

Il BB costituisce una rara malformazione congenita potenzialmente fatale, spesso associata a stenosi delle vie aeree ed a quadro malformativo multiplo. La diagnosi può essere difficoltosa e richiedere un alto indice di sospetto clinico, dal momento che il BB può mimare altre condizioni più comuni. Ripercorrendo la storia clinica del paziente qui presentato, si ricordano, dopo l'intervento eseguito in epoca neonatale, la comparsa di atelettasia lobare superiore destra persistente (a riprova del fatto che il tubo orotracheale non fosse stato correttamente posizionato in relazione alla peculiare anatomia delle vie aeree centrali del paziente) e l'estubazione difficile.

Per quanto di nostra conoscenza, infine, i casi di BB finora descritti non riportano il pancreas anulare e la displasia renale multicistica riscontrati nel nostro paziente.

In conclusione, l'iter diagnostico per una sintomatologia respiratoria persistente di origine sconosciuta in età pediatrica, specialmente se coesistono quadri polimorfomativi, deve sempre includere il BB nella diagnosi differenziale.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gonzalez-Crussi, F., et al. "Bridging bronchus". A previously undescribed airway anomaly. *Am J Dis Child.* 1976;130(9):1015-1018.
- (2) Warburton, D., et al. *Lung organogenesis.* *Curr Top Dev Biol.* 2010;90:73-158.
- (3) Pain, M. et al. *Tissue remodelling in chronic bronchial diseases: from the epithelial to mesenchymal phenotype.* *Eur Respir Rev.* 2014;23(131):118-130.
- (4) Lai Wing Sun, K., et al. *Netrins: versatile extracellular cues with diverse functions.* *Development.* 2011;138(11):2153-2169.
- (5) Henry, B. M., et al. *The bridging bronchus: A comprehensive review of a rare, potentially life-threatening congenital airway anomaly associated with cardiovascular defects.* *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(12):1895-1904.
- (6) Schnabel A., et al. *Bridging bronchus-a rare cause of recurrent wheezy bronchitis.* *BMC Pediatr.* 2012;12:110.
- (7) El-Molla, A., et al. *Bridging bronchus, type six, as a new rare case of a bronchial anomaly.* *JA Clin Rep* 2, 44 (2016)
- (8) Huang, S.C., et al. *Repair of complex tracheobronchial stenosis with left pulmonary artery sling and bridging bronchus.* *Ann Thorac Surg.* 2010;90(4):1379-1381.
- (9) Baden, W., et al. *Comparison of imaging techniques in the diagnosis of bridging bronchus.* *Eur Respir J.* 2008;31(5):1125-1131.
- (10) Wells, T.R., et al. *Reconsideration of the anatomy of sling left pulmonary artery: the association of one form with bridging bronchus and imperforate anus. Anatomic and diagnostic aspects.* *J Pediatr Surg.* 1988;23(10):892-898.
- (11) Sammori, M., et al. *Unilateral lung hyperinflation caused by bridging bronchus on chest radiography in an infant.* *Pediatr Int.* 2018;60(7):669-670.
- (12) Gainor, D., et al. *Bridging bronchus: Importance of recognition on airway endoscopy.* *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(7):1145-1147.
- (13) Wang, S., et al. *Surgical management of congenital tracheal stenosis associated with tracheal bronchus and congenital heart disease.* *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(4):1201-1206.

- (14) Stock, C., et al. *Modified end-to-end anastomosis for the treatment of congenital tracheal stenosis with a bridging bronchus*. Ann Thorac Surg. 2015;99(1):346-348.
- (15) Hagl, S., et al. *Modified sliding tracheal plasty using the bridging bronchus for repair of long-segment tracheal stenosis*. Ann Thorac Surg. 2008;85(3):1118-1120.

Utilizzo della pressione positiva alle vie aeree (PAP) nella sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) pediatrica

Use of positive airway pressure (PAP) in pediatric obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)

Barbara Madini¹, Mara Lelii¹, Alessia Rocchi¹, Francesca Peri²

per il Gruppo di Studio SIMRI “Insufficienza Respiratoria Cronica e Ventilazione a Lungo Termine”

¹S.C. Pediatria – Pneumoinfettivologia. Fondazione IRCCS Ca’ Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

²Clinica Pediatrica - IRCCS Burlo Garofolo, Trieste

Corrispondenza: Barbara Madini **e-mail:** barbara.madini@policlinico.mi.it

Riassunto: La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno è una condizione relativamente frequente in età pediatrica, in cui diagnosi e trattamento precoci sono importanti per evitare complicanze. Il supporto ventilatorio è efficace nel trattamento, ma va riservato a quei casi in cui l'intervento chirurgico risulti controindicato o nei casi di malattia residua dopo l'intervento. L'accettazione del supporto ventilatorio da parte del bambino e della famiglia è fondamentale per il successo della terapia.

Parole chiave: Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS), Pressione Positiva alle Vie Aeree (PAP).

Summary: Obstructive Sleep Apnea Syndrome is a relatively frequent condition in children, in which early diagnosis and treatment are important to avoid complications. Ventilatory support is effective in treatment, but should be reserved for cases in which surgery is contraindicated or with residual disease after surgery. Acceptance of ventilatory support by the child and family is essential for the success of the therapy.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS), Positive Airway Pressure (PAP).

1. DEFINIZIONE E DIAGNOSI DI OSAS

La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è una condizione caratterizzata da un'ostruzione parziale o completa delle vie aeree superiori durante il sonno, con una prevalenza stimata tra 0,1-13% in Europa e una maggiore incidenza in epoca pre-scolare (1). L'ipertrofia adenotonsillare e l'obesità sono i principali fattori di rischio per OSAS in età pediatrica, ma le apnee ostruttive sono frequenti anche in numerose sindromi, nelle malattie neuromuscolari e nelle patologie malformative cranio-facciali (1). Gli statements della European Respiratory Society forniscono per fasce di età (2-18 anni e 1-23 mesi) le indicazioni operative, dal sospetto clinico alla diagnosi ed al trattamento dell'OSAS (1,2). La polisomnografia (PSG) è universalmente riconosciuta come il “gold standard” per la diagnosi di OSAS: tale indagine è però di complessa esecuzione, costosa ed eseguibile solo in pochi centri. Negli anni sono state quindi introdotte alternative diagnostiche di più semplice esecuzione, come la poligrafia e la pulsossimetria notturna (3,4).

In base all'esito degli studi, l'OSAS viene considerata lieve quando l'AHI è compreso tra 1 e 5 eventi/ora, moderata tra i 5 e 10 eventi/ora, grave sopra i 10, estremamente severa in presenza di un AHI superiore a 30 eventi/ora (1,2,5). L'adenotonsillectomia (AT) rimane la prima scelta terapeutica, riservando il supporto a pressione positiva (PAP) a quei casi in cui l'intervento chirurgico sia controindicato o in cui residui un certo grado di OSAS nonostante la chirurgia (1,2). In pazienti selezionati, è stata introdotta la Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE), che fornisce ulteriori indicazioni evidenziando in vivo i siti e i patterns di restringimento delle vie aeree superiori (6). In caso di persistenza di sintomi ostruttivi o in presenza di fattori di rischio pre-intervento, come apnee gravi, patologie croniche o obesità, è indicata la ripetizione di una PSG ad adeguata distanza dall'intervento chirurgico (7).

2. INDICAZIONI E CRITERI DI AVVIO DELLA PAP

Esistono due forme di terapia a pressione positiva: la pressione positiva continua (CPAP) e la pressione positiva a due livelli (BiPAP).

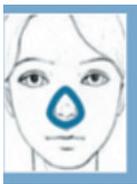
La CPAP rappresenta il supporto ventilatorio di prima scelta nell'OSAS, poiché è in grado di vincere l'ostruzione delle vie aeree superando la pressione critica di chiusura (7): è indicata nei pazienti che presentino un'OSAS residua dopo l'intervento di AT (8) e nei casi di OSAS grave in bambini che non

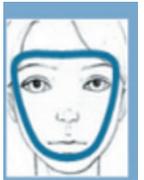
siano eleggibili per l'intervento chirurgico, a causa di comorbidità, o in attesa di esso (9). Nei casi in cui l'ipoventilazione non si risolva con la sola CPAP, o nel caso in cui il paziente sia affetto da una patologia neuromuscolare o da una problematica a carico della gabbia toracica (es. grave scoliosi), è necessario utilizzare la BiPAP. Esistono comunque controindicazioni all'utilizzo di un supporto ventilatorio non invasivo, quali l'impossibilità di utilizzare un'interfaccia non invasiva (10), la presenza di importanti deformità facciali, oppure la persistenza di OSAS grave nonostante l'utilizzo di terapia massimale. In questi casi va considerato il confezionamento di una tracheostomia (6).

2.2 Scelta dell'interfaccia

La scelta dell'interfaccia deve essere guidata dall'età del bambino, dal peso, dall'anatomia facciale e dalla capacità del paziente di rimuovere, in caso di necessità, la maschera senza aiuto. Una buona maschera deve offrire il maggior comfort, minimizzando le perdite d'aria. Nella **Tabella 1** sono illustrati i vari presidi disponibili. La maschera nasale è considerata la prima scelta, in quanto meglio tollerata, consentendo al bambino di parlare, tossire o usare il ciuccio. In caso di importanti perdite dalla bocca, oppure in caso di mancata efficacia della ventilazione pur con pressioni adeguate, si può considerare l'utilizzo di una maschera oro-nasale, eventualmente associata ad una fascia mentoniera. La maschera full-face, dato l'ingombro e l'elevato rischio di inalazione in caso di vomito, deve essere considerata solo in caso di insuccesso delle opzioni precedenti (11-13). Per ridurre il rischio di ulcerazioni cutanee da decubito e di alterazioni permanenti del massiccio facciale legate alla pressione esercitata dalla maschera sul volto, è consigliabile fornire almeno due maschere con punti di appoggio differenti (11).

Nonostante negli ultimi anni sia incrementata la produzione di interfacce dedicate alla popolazione pediatrica, trovare una maschera adeguata per i bambini molto piccoli o per coloro che presentano malformazioni facciali può essere comunque molto difficoltoso e talora è necessario ricorrere ad aggiustamenti 'casalinghi' delle interfacce disponibili (13). Un'altra frontiera futura è quella della tecnologia 3D. E' diventato infatti crescente l'interesse nei confronti di maschere custom-made, che consentono di ottenere prodotti adatti alla conformazione anatomica (14).

Tab. 1: Interfacce disponibili: vantaggi e svantaggi <i>Available interfaces: advantages and disadvantages</i>				
INTERFACCIA	AREE DI CONTATTO E SOMMINISTRAZIONE DEL FLUSSO	VANTAGGI	LIMITI E SVANTAGGI	IMMAGINE
Maschera Nasale	Appoggio sul dorso e sui lati del naso. Il flusso è erogato solo attraverso il naso	<ul style="list-style-type: none"> - Permette di comunicare, usare il ciuccio, mangiare e gestire le secrezioni - Non c'è il rischio di aspirazione - Diversi modelli disponibili - Interfaccia per lattanti 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso limitato in caso di elevata resistenza nasale - Rischio di perdite dalla bocca - Rischio di epistassi e secchezza della mucosa nasale - Rischio di lesioni cutanee - Rischio di asincronie in caso di BiPAP 	

Maschera oro-nasale	Appoggio sul dorso del naso, sui lati di naso e bocca. Il flusso è erogato attraverso il naso e la bocca.	<ul style="list-style-type: none"> - Assenza di perdite buccali 	<ul style="list-style-type: none"> - Limita la comunicazione, l'uso del ciuccio, il mangiare e la gestione delle secrezioni - Rischio di lesioni cutanee - Rischio di ostruzione delle alte vie aeree - Rischio di aspirazione - Rischio di claustrofobia - Poche maschere di misure pediatrica in commercio 	
Olive Nasali	Appoggio al margine delle narici. Il flusso è erogato solo attraverso il naso	<ul style="list-style-type: none"> - Permette di comunicare, usare il ciuccio, mangiare e gestire le secrezioni - Minor superficie di contatto - Nessun rischio di aspirazione - Minor rischio di lesioni cutanee non appoggiandosi sul dorso del naso 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso limitato in caso di alta resistenza nasale - Rischio di perdite buccali - Rischio di epistassi e mucosa nasale secca - Rischio di asincronie in BiPAP - Poche maschere di misure pediatrica in commercio - Frequente dislocazione 	
Maschera Full-Face	Copre tutto il volto. Il flusso è erogato attraverso naso e bocca	<ul style="list-style-type: none"> - Minor rischio di lesioni cutanee - Assenza di perdite buccali 	<ul style="list-style-type: none"> - Limita la comunicazione, l'uso del ciuccio, il mangiare e la gestione delle secrezioni - Rischio di ostruzione delle alte vie aeree - Rischio di aspirazione - Rischio di claustrofobia - Poche maschere di misure pediatrica in commercio 	

2.3 Setting d'avvio e titolazione

Il setting di avvio della PAP varia in base alle pratiche locali. In Europa, la modalità più utilizzata è il ricovero ospedaliero di qualche giorno, che consente di monitorare la tolleranza del bambino al supporto e di verificare l'efficacia della pressione scelta (15). La pressione minima di fine espirazione (PEEP) da considerare per l'avvio è di 4 cmH₂O, da incrementare gradualmente, fino a raggiungere la pressione in grado di correggere l'OSAS, senza creare discomfort nel bambino (16). La PSG in corso di ventilazione notturna rimane il gold standard per la titolazione, ovvero l'individuazione della corretta pressione in grado di correggere l'OSAS (16). Negli ultimi anni si è sviluppata la lettura dei built-in software, dispositivi integrati nei ventilatori, per la registrazione e lo scarico su piattaforme di lettura dei dati relativi all'aderenza del paziente, alle eventuali perdite del circuito e ai parametri respiratori (frequenza re-

spiratoria, volume corrente, eventi respiratori residui). Questi dati real-life, associati alla valutazione degli scambi gassosi attraverso la pulsossimetria notturna e la capnografia, sono considerati una valida alternativa alla titolazione con PSG (17).

Un'interessante alternativa, per bambini con un peso >30 kg, è l'auto-CPAP, per la quale si impostano due livelli di pressione di fine espirazione (min-max), e il dispositivo, attraverso un algoritmo che legge la resistenza delle vie aeree e il flusso inspiratorio, regola la pressione erogata in dipendenza dalle fasi del sonno e dalla posizione assunta dal paziente (17). L'utilizzo di una rampa, con raggiungimento graduale della pressione stabilita, risulta un'ulteriore strategia volta a garantire un buon avvio e mantenimento di ventilazione, personalizzando ulteriormente il supporto in base alla latenza del sonno e alle pressioni richieste dal paziente (18).

3. MONITORAGGIO E ADERENZA

Non vi sono indicazioni ufficiali e validate relativamente al monitoraggio in corso di adattamento e nel lungo termine per i pazienti con OSAS in CPAP. Sembra comunque ragionevole ripetere uno studio notturno a un mese dall'avvio del supporto e successivamente ogni 3-6 mesi, modulando le tempistiche in base all'età del paziente e al grado di severità del suo quadro clinico. All'interno di questa necessità, è risultata decisiva la possibilità di analizzare i dati del dispositivo, avendo a disposizione le informazioni relative all'utilizzo, al livello di perdite, alla frequenza respiratoria e alla pressione effettiva del supporto. È fondamentale il dato riguardante l'utilizzo giornaliero del dispositivo, in quanto la mancata compliance è il limite principale dell'efficacia terapeutica della CPAP. Pur non esistendo una definizione univoca di aderenza alla ventilazione, alcuni autori definiscono accettabile un tempo superiore alle 4 ore per notte per almeno il 70% delle notti in un mese, mentre altri riportano adeguato un tempo di 6 ore per notte per più dell'80% delle notti (15).

I principali fattori in grado di influenzare negativamente la compliance sono: l'età del paziente, un contesto socio-familiare poco favorevole, un basso livello educativo materno o problematiche relative all'accettazione dell'interfaccia. Altri fattori come la gravità della patologia, il ricorso a un supporto psicologico e la presenza di un ritardo dello sviluppo non sembrano inizialmente essere associati a una maggior difficoltà nell'utilizzo della CPAP (19).

Il fallimento della CPAP può essere in primis dovuto all'impossibilità a correggere un OSAS troppo grave nonostante una massimizzazione delle pressioni, come può succedere in alcuni pazienti con gravi quadri malformativi delle vie aeree. In ogni caso prima di decretarne il fallimento, si devono sempre escludere la bassa aderenza, valutando le ore di utilizzo e i parametri impostati, eventuali problematiche legate all'interfaccia o altri ostacoli tecnici, superabili con supervisione e rinforzo al caregiver.

3.2 Fallimento e alternative

L'approccio al fallimento della PAP è necessariamente multispecialistico e basato sul singolo paziente (figura 1). Negli ultimi anni l'utilizzo delle cannule nasali ad alto flusso (HFNC) si sta facendo strada come 'terapia di salvataggio' qualora la mancata aderenza sia secondaria a una scarsa tolleranza da parte del paziente. L'applicazione deve però essere riservata a determinate categorie di pazienti con OSAS 'complessa', all'interno di un contesto sindromico o di obesità (20), come riportato da esperienze nei pazienti con sindrome di Down.

4. CONCLUSIONI

L'OSAS è una condizione relativamente frequente in età pediatrica, in cui diagnosi e trattamento precoci sono importanti per evitare complicanze nel breve e lungo periodo. Il supporto ventilatorio è efficace nel trattamento dell'OSAS, ma va riservato a quei casi in cui l'intervento chirurgico sia controindicato o nei casi di malattia residua dopo l'intervento. L'accettazione del supporto ventilatorio da parte del bambino e della famiglia è fondamentale per il successo della terapia.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Kaditis GA., et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47(1): 69-94.
- (2) Kaditis GA., et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700985.
- (3) Berry RB., et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012; 8: 597-619.
- (4) Nixon GM., et al. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. *Pediatrics.* 2004; 113: e19-25.
- (5) Isaiah A., et al. Very severe obstructive sleep apnea in children: outcomes of adenotonsillectomy and risk factors for persistence. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 157: 128-134.
- (6) Ersu R., et al. Persistent obstructive sleep apnoea in children: treatment options and management considerations. *Lancet Respir Med.* 2023; 11: 283-296.
- (7) Bitners AC., et al. Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung.* 2020; 198: 257-270.
- (8) Del-Río Camacho G., et al. Is it necessary to perform a follow-up study after adenotonsillectomy in all children with moderate-severe obstructive sleep apnoea? *Acta Otorinolaringol Esp (Engl Ed).* 2022; 73: 191-195.
- (9) Oros M., et al. Obstructing Sleep Apnea in Children with Genetic Disorders-A Special Need for Early Multidisciplinary Diagnosis and Treatment. *J Clin Med.* 2021; 10: 2156-2165.
- (10) Cielo CM., et al. Obstructive sleep apnoea in children with craniofacial syndromes. *Paediatr Respir Rev.* 2015; 16 :189-196.
- (11) Dibra MN., et al. Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Choosing the Best Interface. *Sleep Med Clin.* 2017; 12: 543-549.
- (12) Khirani S, Ducrot V. Mask interfaces and devices for home noninvasive ventilation in children. *Pediatr Pulmonol.* 2024 Jun;59(6):1528-1540. doi: 10.1002/ppul.26984. Epub 2024 Mar 28. PMID: 38546008.
- (13) Khirani S, Dosso M, Poirault C, Le A, Griffon L, Fauroux B. Tips and tricks for continuous positive airway pressure/noninvasive ventilation mask adjustments. *Pediatr Pulmonol.* 2024 Dec;59(12):3760-3762. doi: 10.1002/ppul.27170. Epub 2024 Jul 3. PMID: 38961694; PMCID: PMC11601003.
- (14) Wilcox M., et al. Custom-made 3D printed masks for children using non-invasive ventilation: a feasibility study of production method and testing of outcomes in adult volunteers. *J Med Eng Technol.* 2020; 44: 213-223.
- (15) Amaddeo A., et al. Outpatient initiation of long-term continuous positive airway pressure in children. *Pediatr Pulmonol.* 2018; 53: 1422-1428.
- (16) Kushida CA., et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2008; 4: 157-171.
- (17) Amaddeo A., et al. Non-invasive Ventilation and CPAP Failure in Children and Indications for Invasive Ventilation. *Front Pediatr.* 2020; 8: 544921.
- (18) Khirani S, Poirault C, Vanhaverbeke K, Le A, Dosso M, Griffon L, Fauroux B. Why continuous positive airway pressure options should be used with caution in children? *Pediatr Pulmonol.* 2024 Oct;59(10):2647-2650. doi: 10.1002/ppul.27045. Epub 2024 May 2. PMID: 38695566.
- (19) Perrem L., et al. How to use noninvasive positive airway pressure device data reports to guide clinical care. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55: 58-67.
- (20) Amaddeo A., et al. High-flow nasal cannula for children not compliant with continuous positive airway pressure. *Sleep Med.* 2019; 63: 24-28.

Intelligenza artificiale e asma in pediatria

Amelia Licari^{1,2}

¹Unità di Pediatria, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia

²SC Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

E-mail: amelia.licari@unipv.it

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, l'intelligenza artificiale (IA) è diventata centrale nella medicina, trasformandosi da concetto teorico a strumento concreto per la gestione delle malattie croniche. Grazie ad algoritmi avanzati, l'IA elabora e interpreta grandi quantità di dati complessi, integrando informazioni genetiche, cliniche, ambientali e radiologiche. In medicina respiratoria pediatrica, l'asma è tra le condizioni in cui l'IA mostra il massimo potenziale, supportando diagnosi e terapie più precise e tempestive. Modelli di apprendimento automatico (*machine learning*, ML) consentono di identificare pattern nascosti, personalizzando i trattamenti e individuando precocemente pazienti a rischio. Applicazioni innovative, come il clustering dei fenotipi e l'analisi predittiva, migliorano la gestione clinica e anticipano episodi acuti (Ferrante G, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of pediatric allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:405-413). Questo articolo esplora il ruolo trasformativo dell'IA nell'asma pediatrico, analizzando benefici, sfide e opportunità future.

DIAGNOSI PRECOCE E PREDIZIONE DEL RISCHIO

La diagnosi precoce dell'asma pediatrico rappresenta una sfida significativa, considerando la complessità della malattia, la variabilità dei sintomi nei bambini e la possibile sovrapposizione con altre condizioni respiratorie. L'IA si sta rivelando uno strumento fondamentale per superare queste difficoltà, offrendo nuovi approcci per individuare i bambini a rischio e anticipare l'insorgenza o la progressione della malattia. Gli algoritmi di ML analizzano grandi dataset, integrando dati clinici, anamnesi familiari, esposizione ambientale e caratteristiche genetiche per identificare pattern e correlazioni difficilmente rilevabili. Ad esempio, modelli predittivi calcolano il rischio di asma basandosi su fattori come allergie, infezioni respiratorie ricorrenti o esposizione a inquinanti. Algoritmi avanzati, come reti neurali e *random forests*, prevedono riacutizzazioni integrando variabili quali età, ospedalizzazioni precedenti e livello di controllo della malattia, consentendo interventi preventivi mirati, come intensificazione terapeutica o educazione familiare (Votto M, et al. Predicting paediatric asthma exacerbations with machine learning: a systematic review with meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2024;33:240118.).

L'IA integra anche dati genetici e clinici, identificando biomarcatori associati a un rischio elevato di asma, utile per diagnosi precoci in neonati o bambini con storia familiare. Dispositivi indossabili e applicazioni mobili, combinati con modelli predittivi, monitorano parametri fisiologici in tempo reale, come frequenza respiratoria e saturazione di ossigeno, avvisando genitori e medici in caso di segnali precoci di episodi acuti. Questi strumenti offrono un supporto innovativo nella gestione dell'asma pediatrico (Ferrante G, et al. Digital health interventions in children with asthma. *Clin Exp Allergy.* 2021;51:212-220).

PERSONALIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO

L'IA sta rivoluzionando la medicina personalizzata, permettendo di stratificare i pazienti in fenotipi clinici distinti e di adattare i trattamenti alle esigenze individuali. Nell'asma pediatrico, caratterizzato da un'elevata variabilità clinica, questa capacità rappresenta un significativo progresso rispetto agli approcci terapeutici standardizzati. Sempre grazie agli algoritmi di ML, l'IA analizza dati multimodali, come genetica, marcatori biologici, fattori ambientali e dati clinici longitudinali, identificando sottogruppi di pazienti con caratteristiche specifiche. Questo consente di distinguere fenotipi con differenze nell'infiammazione delle vie aeree, risposte allergiche o sensibilità ai farmaci, personalizzando le terapie con maggiore precisione (Ferrante G, et al. Artificial intelligence in the diagnosis of pediatric allergic diseases. *Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:405-413). Ad esempio, pazienti con asma eosinofilo

possono beneficiare di anticorpi monoclonali come anti-IL-5 o anti-IgE, mentre fenotipi neutrofilici richiedono approcci diversi. L'IA prevede inoltre la risposta ai farmaci, riducendo inefficacia ed effetti collaterali, ottimizzando così la gestione dell'asma pediatrico.

ANALISI DI IMMAGINI RADIOLOGICHE

L'applicazione dell'IA all'analisi delle immagini radiologiche è uno dei progressi più significativi nella gestione delle malattie respiratorie, incluso l'asma pediatrico. Algoritmi di apprendimento automatico e deep learning analizzano con precisione immagini ad alta risoluzione, come le tomografie computerizzate toraciche (HRCT), superando i limiti dell'interpretazione tradizionale. Uno studio recente di De Filippo et al. (2024) ha evidenziato come l'IA migliori l'analisi delle HRCT, identificando caratteristiche specifiche dell'asma grave e stratificando la gravità della malattia. Algoritmi avanzati hanno permesso di valutare parametri chiave, come lo spessore della parete bronchiale (AWT%) e i punteggi di ispessimento bronchiale (BT). Un AWT% superiore al 38,6% si è dimostrato altamente predittivo per l'asma grave, con una sensibilità del 95% e un'accuratezza del 90%. L'IA ha inoltre identificato alterazioni come bronchiectasie, ostruzioni da muco ed enfisema centrolobulare, indicatori di maggiore severità e rimodellamento delle vie aeree (De Filippo M, et al. Machine learning-enhanced HRCT analysis for diagnosis and severity assessment in pediatric asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59:3268-3277). Questi marker radiologici non solo distinguono l'asma grave da altre condizioni, ma forniscono anche indicazioni preziose per il monitoraggio e la pianificazione del trattamento.

EDUCAZIONE E COINVOLGIMENTO DEL PAZIENTE

L'educazione e il coinvolgimento attivo dei pazienti e delle famiglie sono fondamentali per una gestione efficace dell'asma pediatrico, migliorando l'aderenza al trattamento e i risultati clinici. L'IA sta rivoluzionando questo ambito con strumenti come gemelli digitali, applicazioni mobili personalizzate e sistemi di monitoraggio intelligente. I gemelli digitali (*digital twins*), repliche virtuali del paziente basate su dati clinici e ambientali, simulano l'evoluzione della malattia e la risposta alle terapie. Aiutano le famiglie a comprendere meglio l'asma, mostrando l'impatto di fattori come esposizione agli allergeni o aderenza alla terapia. Questo approccio interattivo è particolarmente utile nei bambini, rendendo l'educazione stimolante. Le applicazioni mobili, integrate con algoritmi di IA, forniscono promemoria per i farmaci, suggerimenti personalizzati e feedback sui dati raccolti da dispositivi indossabili, come saturazione dell'ossigeno e funzione polmonare. Possono avvisare i genitori di possibili peggioramenti, suggerendo azioni preventive o consulti medici. L'IA crea anche un ponte tra educazione e pratica clinica, adattando i contenuti formativi alle esigenze specifiche di ogni paziente, superando barriere linguistiche e culturali e rendendo l'educazione sanitaria più efficace (Gonsard A, et al. Children's views on artificial intelligence and digital twins for the daily management of their asthma: a mixed-method study. *Eur J Pediatr.* 2023;182:877-888).

SFIDE NELL'IMPLEMENTAZIONE CLINICA DELL'IA

Nonostante le grandi potenzialità dell'IA nella gestione delle malattie, tra cui l'asma pediatrico, la sua implementazione clinica presenta sfide significative da affrontare per garantire sicurezza ed efficacia. Tra queste, la qualità e l'eterogeneità dei dati sono ostacoli cruciali. Dataset medici incompleti o "rumorosi" possono compromettere l'affidabilità dei modelli, mentre la varietà nei formati e standard clinici complica l'integrazione delle informazioni. Standardizzare i protocolli di raccolta e implementare controlli di qualità è fondamentale, così come utilizzare dataset ampi e multicentrici per ridurre bias e migliorare la generalizzabilità degli algoritmi. La validazione clinica è un altro punto critico: modelli efficaci in fase di sviluppo possono mostrare limiti in contesti diversi. Validazioni multicentriche e collaborazioni tra istituzioni sono essenziali per testare la robustezza dei modelli. In pediatria, variazioni ambientali e pratiche cliniche accrescono la complessità, richiedendo approcci rigorosi. Dal punto di vista etico, la gestione dei dati sensibili è prioritaria. Privacy e sicurezza devono rispettare normative come il Regolamento Generale sulla Protezione dei Dati (GDPR), garantendo un uso trasparente dei dati. È inoltre necessario promuovere equità nell'accesso alle innovazioni per evitare disparità tra sistemi sanitari ben finanziati e con risorse limitate.

CONCLUSIONI

L'implementazione dell'IA nella clinica, sebbene complessa, offre opportunità uniche per migliorare la cura dei pazienti. Affrontare le sfide relative alla qualità dei dati, alla validazione multicentrica, all'etica e alla trasparenza è essenziale per garantire che questa tecnologia realizzi il suo pieno potenziale, mantenendo al centro il benessere del paziente e i valori fondamentali della medicina.

Long Covid in età pediatrica

Valentina Fainardi

Fisiopatologia Respiratoria infantile, Clinica pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Parma

E-mail: valentina.fainardi@gmail.com

Si stima che una certa percentuale di individui infettati da SARS-CoV-2 possa presentare sintomi che persistono nel tempo. Quando questi sintomi persistono 3 mesi dopo l'infezione, durano per almeno 2 mesi e non hanno una spiegazione alternativa, si parla di Long Covid. In età adulta le percentuali di prevalenza variano molto con valori che oscillano dall'1 al 45% a seconda delle casistiche. La più recente definizione per l'età pediatrica e adolescenziale risale al febbraio 2023 ed è stata rilasciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Questa definisce il Long Covid come: sintomi che durano almeno 2 mesi e che si sono presentati entro 3 mesi dall'infezione acuta da SARS-CoV-2. I sintomi usuali sono astenia, anosmia e ansia, e questi impattano sulla vita quotidiana in termini di abitudini alimentari, attività fisica, rapporti con i coetanei e performance scolastica. La patogenesi sembra derivare da uno stato infiammatorio cronico generalizzato determinato dalla produzione di citochine e radicali liberi rilasciati in seguito all'infezione acuta che danneggiano gli epitelii, attivano i fibroblasti e stimolano processi fibrotici con persistenza del virus nell'organismo e disregolazione del sistema immunitario, in particolare a carico di linfociti T regolatori e dei linfociti B (Crook H, et al. *BMJ*. 2021;374:n1648). Da una recente revisione della letteratura del 2022 la prevalenza di Long Covid in età pediatrica è stimata essere del 25% e i sintomi più comuni sono quelli neuropsichiatrici con alterazioni dell'umore (16.5%), astenia (9.6%), disturbi del sonno (8.4%) e cefalea (7.8%). Seguono i sintomi respiratori (7.6%), in particolare rinite e intolleranza all'esercizio fisico (Dudman DC, et al. *J Neurol*. 2022;269(2):742-749). Nei pazienti pediatrici ospedalizzati per infezione grave da SARS-CoV-2 è stata proprio l'intolleranza allo sforzo fisico il sintomo più frequentemente riportato in coloro che sono stati poi diagnosticati come affetti da Long Covid (29%). Nei pazienti in cui è stato eseguito il test da sforzo cardiopolmonare, la maggior parte riportava fatica alle gambe e in un 30% dei casi la causa dell'intolleranza era dovuta al decondizionamento e cioè ad un consumo di ossigeno ridotto senza un chiaro deficit ventilatorio o cardiovascolare associato ad una scarsa efficienza metabolica. Fortunatamente non sembra che la funzionalità respiratoria dei bambini affetti da Long Covid sia deficitaria, come emerge da una meta-analisi della letteratura effettuata su 386 soggetti in cui non sono state rilevate differenze nemmeno nei soggetti con asma o con forme gravi di COVID (Bakhtiari E, et al. *BMC Pediatr* 2024;24(1):87). I fattori di rischio più frequentemente associati alla insorgenza di Long Covid in età pediatrica sono un indice di massa corporea elevato, la rinite allergica, il sesso femminile, l'età adolescenziale e forme gravi di infezione da SARS-CoV-2 (Heidar Alizadeh A, et al. *Eur J Public Health* 2024;34(3):517-523), mentre la vaccinazione potrebbe avere un effetto protettivo. In un recente studio multicentrico effettuato nel nostro Centro, che ha incluso 1129 tra bambini e adolescenti (età media 7.7 anni) con pregressa infezione da SARS-CoV-2, è emerso che il 16.2% di questi presentava Long Covid, in particolare le femmine, con una particolare prevalenza di sintomi respiratori (7.4%) quali tosse persistente e rinite, soprattutto nei bambini più piccoli. I sintomi neurologici (astenia, perdita di concentrazione, confusione, cefalea) erano più frequenti negli adolescenti (Puntoni M, et al. *J Clin Med*. 2023 Apr 18;12(8):2924). In conclusione, il Long Covid può riguardare anche l'età pediatrica, con sintomi neuropsichiatrici e respiratori, in particolare l'intolleranza allo sforzo fisico. La condizione si risolve in genere spontaneamente e non lascia sequele. Per questi soggetti un appropriato follow-up è raccomandato.

Bronchiectasie/Discinesia Ciliare Primaria

Laura Petrarca

Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, "Sapienza" Università di Roma

E-mail: laurapetrarca85@gmail.com

Le bronchiectasie sono una condizione clinica in cui vi è una dilatazione dei bronchi che causa sintomi clinici quali tosse produttiva cronica, frequenti infezioni delle basse vie aeree e riacutizzazioni polmonari. Il gold standard per la diagnosi è rappresentato dalla TC del torace e vengono definite ectasie bronchiali quelle dilatazioni dei bronchi in cui il rapporto tra il diametro del bronco e quello dell'arteria che lo accompagna risulta superiore a 0,8.

Da un punto di vista fisiopatologico è ancora considerata valida l'ipotesi del circolo vizioso di Cole, in cui il verificarsi di un insulto iniziale a carico del polmone, determina l'instaurarsi di infezione e infiammazione locali ed ostruzione delle vie aeree. Se non si interviene prontamente, l'infezione, l'infiammazione o entrambe portano ad un danno persistente con conseguente distruzione della parete bronchiale che comporta una dilatazione dei bronchi a costituire le bronchiectasie cilindriche, che, se opportunamente trattate, sono ancora reversibili. Tuttavia, con il passare del tempo, la persistenza di infezione ed infiammazione determinano una ulteriore perdita della struttura della parete del bronco e la progressione delle ectasie, che diventano dapprima varicose e successivamente cistiche.

L'incidenza delle ectasie bronchiali in età pediatrica non è conosciuta, ma dati provenienti dal Regno Unito riportano negli adulti un'incidenza di 35,2 per 100000 persone/anno (Quint et al. Eur Respir J. 2016; 47: 186-93.). Dal punto di vista eziologico si tratta di una patologia estremamente eterogenea e se si considerano le ectasie bronchiali non correlate alla fibrosi cistica (NCFBE), alcuni dati promettenti provengono dal database delle bronchiectasie realizzato su iniziativa del Child Bear Net, un Clinical Research Collaboration della European Respiratory Society che ha come scopo quello di migliorare gli standard di cura e la prognosi dei bambini con ectasie bronchiali. Dai primi dati estratti su una coorte di 408 bambini con NCFBE provenienti da 8 paesi di quattro continenti diversi è emerso che nel 34% dei casi era stata individuata una causa post infettiva, nel 16% dei casi si trattava di forme legate a immunodeficienze primitive o secondarie e nel 15% dei casi legate a cause genetiche, rappresentate nella maggior parte dei casi dalla discinesia ciliare primaria.

Appare sempre più evidente dalla letteratura degli ultimi anni che il circolo vizioso di Cole si colloca all'interno di uno scenario in cui il genoma e l'esposoma sono un substrato di fondamentale importanza nella patogenesi delle bronchiectasie (Perea et al. Eur Resp Rev 2024; 33: 240055).

La discinesia ciliare primaria (DCP) è una patologia genetica che ha una frequenza di 1 su 7500 nati vivi, ed è causata da un'alterata struttura e/o movimento delle ciglia mobili. Viene ereditata generalmente in modalità autosomica recessiva e solo in una piccola percentuale dei casi in modalità autosomica dominante o X-linked.

Clinicamente la DCP si presenta come una condizione estremamente variabile, con manifestazioni che generalmente insorgono molto precocemente, prima dei sei mesi di vita, a carico dell'apparato respiratorio, in particolare rinite e tosse catarrale cronica correlate alla compromissione muco-ciliare. Le manifestazioni respiratorie fanno parte della descrizione classica della malattia. Le infezioni ricorrenti o croniche del tratto respiratorio superiore e inferiore finiscono per complicarsi con bronchiectasie, sinusite cronica e poliposi nasale.

Attualmente non esiste un gold standard per la diagnosi, ma abbiamo a disposizione diversi strumenti diagnostici, fra i quali in primis la misurazione dell'ossido nitrico nasale come test di screening, che tuttavia necessita di ulteriori esami per la conferma diagnostica.

L'analisi dell'ultrastruttura del ciglio mobile attraverso la microscopia elettronica a trasmissione (TEM) presenta un elevato valore predittivo positivo ed in passato era considerato il gold standard per la diagnosi di DCP. Tuttavia, ad oggi diversi studi hanno dimostrato come una TEM negativa per DCP non permetta di escluderne la diagnosi, dato che nel 30% dei casi di DCP l'ultrastruttura risulta normale.

L'analisi del movimento ciliare è un test molto accurato quando è eseguito da un osservatore esperto e permette di valutare contemporaneamente la frequenza e il pattern del battito ciliare. Tuttavia, i risultati

devono essere confermati da analisi ripetute in diverse occasioni o su cellule ciliate delle vie aeree in coltura. L'immunofluorescenza del ciglio mobile è usata per lo più in setting di ricerca.

L'analisi genetica nella DCP si sta invece rivelando una metodica sempre più importante sia per la diagnosi, che per la prognosi. Il rilevamento di mutazioni bi-alleliche in un quadro di DCP a trasmissione autosomica recessiva, o di mutazioni a carico del cromosoma X nella DCP X-linked è altamente specifico per la diagnosi.

Dal 2003 le nuove tecniche di biologia molecolare e l'avvento dell'NGS hanno permesso di individuare sempre più rapidamente ed in modo crescente geni associati alla discinesia ciliare primaria, tanto che ad oggi ne conosciamo oltre 50.

Lo spettro genetico varia in base alle regioni geografiche: in Europa ad esempio sono molto diffuse le mutazioni in *DNAH5* e *DNAH11*, ma anche *CCDC39* è responsabile di molti casi di DCP.

In altri paesi del mondo la situazione è diversa, infatti viene riportata un'alta prevalenza di *HYDIN* nella popolazione Franco Canadese, *RSPH4A* nella comunità di Portorico, *DRC1* in Giappone.

Mentre un recente studio multicentrico europeo ha messo in evidenza che in Italia il gene più frequentemente responsabile della malattia è il *CCDC40* ed in particolare la variante c.552+6T>A (Raidt et al. Eur Respir J. 2024; 6: 2301769.)

Il problema dell'indagine genetica, oltre alla possibilità di non riscontrare alcuna mutazione nei geni attualmente noti, è quello della precisa definizione delle varianti che spesso vengono identificate e che vengono classificate come di significato incerto in base ai criteri dell'American College of Medical Genetics and Genomics /Association of Medical Pathology.

La genotipizzazione nei pazienti con DCP è comunque utile, in primo luogo, quando la conferma della diagnosi appare difficoltosa con le metodiche classiche. Secondariamente, lo studio puntuale delle varianti patogenetiche sta facendo emergere per la DCP associazioni genotipo-fenotipo, che correlano la gravità e la velocità di progressione della malattia al difetto ultrastrutturale e/o genetico sottostante. Infatti, nella nostra casistica che comprende 39 pazienti affetti da DCP, abbiamo riscontrato che i pazienti con mutazioni patogenetiche o verosimilmente patogenetiche nei geni *CCDC39/40* presentano più frequentemente un deficit ventilatorio alla spirometria, in particolare rispetto al gruppo dei pazienti con mutazioni in *DNAH5*.

Pertanto, nonostante l'elevata eterogeneità dei difetti ultrastrutturali e della genetica dei pazienti con DCP, coloro che hanno una mutazione patogena biallelica in *CCDC39/40* sembrano avere una prognosi peggiore rispetto a pazienti con mutazioni in altri geni.

Importanti novità, inoltre, emergono dalla letteratura sul fronte delle terapie sia nei pazienti con ectasie bronchiali in generale, sia nel gruppo dei pazienti con DCP. Per quanto riguarda le bronchiectasie, il Brensocatib, un farmaco orale, selettivo e reversibile che blocca l'infiammazione neutrofilica attraverso l'inibizione della Cathepsina/Dipeptil peptidasi 1 (DPP1) ha dimostrato di prolungare il tempo alla successiva riacutizzazione nel Willow Study (Chalmers et al. NEJM 2020; 383: 2127-2137). Per quanto riguarda la DCP invece, in uno studio di fase 2 randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, crossover, l'idrevloride (un farmaco inalatorio che blocca il canale del sodio epiteliale) ha permesso di incrementare il valore del FEV1% rispetto al controllo, seppur tale incremento sia stato di modesta entità (Ringshausen FC et al. Lancet Respir Med. 2024; 12: 21-33.). Da ultimo è in fase di studio preclinico un farmaco a mRNA inalatorio per pazienti con DCP e mutazioni in *CCDC40*.

In conclusione, le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica sono costituite da un gruppo estremamente eterogeneo di patologie, la cui eziologia è in continua evoluzione ed in cui esiste un'importante interazione tra ambiente e substrato genetico del paziente. Una delle cause più frequenti di bronchiectasie non FC in età pediatrica è rappresentato dalla DCP, patologia nella quale sempre più evidenze dimostrano una forte correlazione genotipo-fenotipo.

La Fibrosi Cistica

Giuseppe Fabio Parisi

UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, AOU Policlinico, Ospedale San Marco, Catania

E-mail: gf.parisi@policlinico.unict.it

INTRODUZIONE

La fibrosi cistica (FC), una patologia genetica autosomica recessiva, rappresenta una significativa sfida clinica caratterizzata da una vasta gamma di manifestazioni cliniche e da una notevole eterogeneità fenotipica. La causa principale risiede nelle mutazioni del gene Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR), che codifica per una proteina canale transmembrana responsabile del trasporto di anioni, principalmente cloro e bicarbonato, attraverso l'epitelio di diversi organi, inclusi polmoni, pancreas, fegato, intestino e vie biliari. La disfunzione del CFTR, conseguente alle mutazioni, altera significativamente l'omeostasi elettrolitica e idrica a livello di queste superfici epiteliali, causando una disregolazione delle secrezioni e un accumulo di muco viscoso e denso nelle vie aeree (Mall MA et al. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):53).

ASPETTI PATOGENETICI E FISIOPATOLOGICI

La proteina CFTR, normalmente, agisce come un canale ionico che media il trasporto di cloro e bicarbonato attraverso la membrana apicale delle cellule epiteliali. Le mutazioni nel gene CFTR possono alterare questa funzione in diversi modi:

- Mutazioni di classe I: portano alla mancata produzione di proteina CFTR funzionale.
- Mutazioni di classe II: causano un difetto di folding della proteina, impedendone il corretto trasporto alla membrana cellulare.
- Mutazioni di classe III: alterano la regolazione del canale CFTR, riducendone l'attività.
- Mutazioni di classe IV: compromettono la conduttanza ionica del canale CFTR.
- Mutazioni di classe V: influenzano lo splicing dell'mRNA, riducendo la quantità di proteina CFTR prodotta.
- Mutazioni di classe VI: diminuiscono la stabilità del canale CFTR sulla membrana cellulare.

Indipendentemente dalla classe di mutazione, la disfunzione del CFTR induce una complessa cascata di eventi patogenetici che contribuiscono alla patofisiologia della FC. La ridotta secrezione di cloro e bicarbonato a livello delle vie aeree porta a una disidratazione del muco, rendendolo viscoso e denso, ostacolando la clearance mucociliare e favorendo l'accumulo di patogeni. Questo ambiente di stasi del muco crea un terreno fertile per la colonizzazione batterica cronica, con conseguente attivazione del sistema immunitario innato e adattativo e sviluppo di infiammazione cronica. L'infiammazione cronica, a sua volta, contribuisce al danno e al rimodellamento del tessuto polmonare, portando allo sviluppo di bronchiectasie, fibrosi e insufficienza respiratoria. Il ruolo del sistema immunitario, con la disregolazione delle risposte infiammatorie e delle difese antimicrobiche innate, è fondamentale nella progressione della malattia.

La disfunzione del CFTR non si limita ai polmoni; essa colpisce anche altri organi, come il pancreas, il fegato e l'intestino. L'insufficienza pancreatica esocrina, causata dall'ostruzione dei dotti pancreatici da parte del muco viscoso, porta a malassorbimento di nutrienti e a deficit di crescita. A livello epatico, la stasi biliare può causare cirrosi. Nell'intestino, il muco viscoso può causare ostruzione intestinale (Cohen-Cyberknoh M. Infection and Inflammation in the Cystic fibrosis (CF) airway. *Pediatr Pulmonol* 2024. doi:10.1002/ppul.27355).

EVOLUZIONE STORICA DEL TRATTAMENTO DELLA FIBROSI CISTICA

Per decenni, la gestione della FC è stata esclusivamente sintomatica, focalizzata sul controllo dei sintomi respiratori e gastrointestinali e sulla prevenzione delle infezioni ricorrenti, spesso gravi e poten-

zialmente letali. Le terapie tradizionali comprendono la somministrazione di mucolitici e/o soluzioni ipertoniche per via inalatoria che, abbinate a tecniche di fisioterapia respiratoria, favoriscono la mobilitazione e l'espettorazione del muco viscoso. Un'attenzione particolare era rivolta alla terapia nutrizionale per contrastare la malnutrizione, spesso grave, conseguente all'insufficienza pancreatica esocrina. L'uso di antibiotici era fondamentale per il controllo delle infezioni batteriche polmonari, spesso croniche e causate da patogeni opportunisti come *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Nonostante questi sforzi, l'aspettativa di vita dei pazienti con FC era significativamente ridotta, con la maggior parte dei decessi attribuibili a insufficienza respiratoria. Questo scenario terapeutico, essenzialmente palliativo e non curativo, rifletteva la scarsa comprensione dei meccanismi patogenetici alla base della malattia. La svolta epocale è arrivata con l'identificazione del gene CFTR nel 1989, aprendo la strada allo sviluppo di terapie mirate e trasformando radicalmente la prospettiva terapeutica della FC (Grasemann, H. & Ratjen, F. Cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 389, 1693–1707 (2023)).

LA RIVOLUZIONE TERAPEUTICA DEI MODULATORI DEL CFTR

La scoperta della funzione del CFTR come canale ionico ha rappresentato la base per lo sviluppo di farmaci modulatori capaci di agire direttamente sulla proteina CFTR mutata, correggendone i difetti di processamento e di folding o migliorandone la conduttanza ionica. Questi modulatori si suddividono in due categorie principali: i *correttori*, come lumacaftor, tezacaftor ed elexacaftor, che mirano a ripristinare il corretto processamento e il folding della proteina CFTR mutata, promuovendone il trasporto alla membrana cellulare; e i *potenziatori*, come ivacaftor, che migliorano l'attività di canali CFTR già presenti sulla membrana plasmatica. L'utilizzo di combinazioni di correttore e potenziatore ha dimostrato un'efficacia senza precedenti. Inizialmente, l'ivacaftor si è dimostrato efficace solo per una piccola percentuale di pazienti con specifiche mutazioni del CFTR, come la mutazione G551D. Successivamente, combinazioni di correttore e potenziatore, come lumacaftor-ivacaftor e tezacaftor-ivacaftor, hanno ampliato significativamente il numero di pazienti che potevano beneficiare di questa terapia. L'introduzione della triplice combinazione elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (ETI) ha rappresentato una svolta epocale, dimostrando un impatto significativo sulla funzione polmonare, riducendo drasticamente la frequenza delle esacerbazioni, migliorando la qualità della vita e incrementando significativamente l'aspettativa di vita di una larga percentuale di pazienti con FC (Fajac I et al. New drugs, new challenges in cystic fibrosis care. *Eur Respir Rev.* 2024;33(173):240045. Published 2024 Sep 25. doi:10.1183/16000617.0045-2024).

La **Tabella 1** riassume i modulatori oggi disponibili in Italia.

ACCESSIBILITÀ ALLE NUOVE TERAPIE E NECESSITÀ DI CURE PER I PAZIENTI NON ELEGGIBILI

Nonostante l'impressionante efficacia dei modulatori del CFTR, l'accesso a queste terapie innovative rimane una sfida importante a livello globale. L'elevato costo dei farmaci rappresenta una barriera significativa, soprattutto nei paesi a basso e medio reddito, creando disuguaglianze di accesso nell'assistenza sanitaria. Una parte consistente della popolazione affetta da FC, caratterizzata da mutazioni rare o meno comuni del gene CFTR, non è idonea alla terapia con modulatori. Questi pazienti presentano una significativa necessità clinica insoddisfatta, continuando a sperimentare la gravità della malattia e necessitando di cure intensive, spesso con esiti clinici meno favorevoli rispetto ai pazienti eleggibili. L'esigenza di sviluppare terapie alternative per questa sottopopolazione di pazienti rappresenta una priorità assoluta nella ricerca e nello sviluppo di nuove strategie terapeutiche.

QUALITÀ DELLA VITA E PROSPETTIVE FUTURE:

La terapia con modulatori del CFTR ha portato a miglioramenti significativi nella qualità della vita dei pazienti con FC, con una riduzione dei sintomi respiratori, un miglioramento della funzione polmonare e una maggiore aspettativa di vita. Tuttavia, è importante monitorare attentamente la salute mentale dei pazienti, poiché ansia e depressione sono più frequenti nella FC. Gli studi futuri si concentreranno sullo sviluppo di nuove terapie per i pazienti non idonei alla terapia con modulatori del CFTR, sulla comprensione dei meccanismi patogenetici e sulla personalizzazione del trattamento in base al genotipo e al fenotipo. La terapia genica, mirata a correggere direttamente il difetto genetico, rappresenta una promettente area di ricerca, così come lo sviluppo di nuovi farmaci antimicrobici e antinfiammatori per contrastare le infezioni croniche e l'infiammazione delle vie aeree. L'obiettivo principale rimane

quello di migliorare ulteriormente la qualità della vita e l'aspettativa di vita dei pazienti con FC, garantendo un accesso equo e tempestivo alle terapie più innovative (Ratjen F. The future of cystic fibrosis: A global perspective. *Pediatr Pulmonol.* Published online October 17, 2024. doi:10.1002/ppul.27337).

Tab. 1: Modulatori disponibili in Italia (aggiornato al mese di Novembre 2024).

Nome del Modulatore	Tipo di Modulatore	Meccanismo d'azione	Indicazioni
Ivacaftor	Potenziatore	Aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Bambini di almeno 4 mesi di età che hanno una mutazione R117H o una delle seguenti mutazioni di gating (di classe III) nel gene CFTR: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N o S549R
Lumacaftor + Ivacaftor	Correttore + Potenziatore	Migliora il folding e il trasporto della proteina CFTR mutata alla membrana cellulare e aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Pazienti di età pari o superiore a 2 anni omozigoti per la mutazione F508del
Tezacaftor + Ivacaftor	Correttore + Potenziatore	Migliora il folding e il trasporto della proteina CFTR mutata alla membrana cellulare e aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Pazienti di età pari o superiore a 6 anni, omozigoti per la mutazione F508del o eterozigoti per la mutazione F508del e che presentano una delle seguenti mutazioni nel gene per il regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica (CFTR): P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G e 3849+10kbC→T.
Elaxacaftor + Tezacaftor + Ivacaftor	Correttori + Potenziatore	Migliora il folding e il trasporto della proteina CFTR mutata alla membrana cellulare e aumenta la probabilità di apertura del canale CFTR, migliorando la conduttanza ionica.	Pazienti di età pari e superiore a 6 anni che hanno almeno una mutazione F508del

